ALINE GOUVÊA DE LIMA

**Avaliação da eficácia da aplicação preventiva do laser de baixa
potência em pacientes com mucosite oral induzida por
radioquimioterapia**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo para obtenção do
título de Mestre em Ciências

Área de concentração: Oncologia

Orientador: Dr. Igor Moysés Longo Snitcovsky

São Paulo

2009

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Lima, Aline Gouvêa de

Avaliação da eficácia da aplicação preventiva do laser de baixa potência em
pacientes com mucosite oral induzida por radioquimioterapia / Aline Gouvêa de
Lima. -- São Paulo, 2009.

Dissertação(mestrado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Departamento de Radiologia.

Area de concentração: Oncologia.

Orientador: Igor Moysés Longo Snitcovsky.

Descritores: 1.Lasers 2.Mucosite 3.Neoplasias de cabeça e pescoço 4.Radioterapia
5.Quimioterapia 6.Ensaio clínico controlado aleatório

USP/FM/SBD-247/09

DEDICATÓRIA

Ao meu amor, Mauro, que esteve comigo em todos os momentos da realização deste trabalho, me apoiando, incentivando e, principalmente, acreditando.

Aos meus pais, Rita e Matatias, por estarem
sempre presentes em todos os momentos da
minha vida.

AGRADECIMENTOS

Ao Dr. Igor Moysés Longo Snitcovsky, pela oportunidade de tê-lo como orientador deste trabalho, por toda sua dedicação e paciência e por todo aprendizado adquirido ao longo desses três anos de orientação.

À Dra. Rosângela Correa Villar, por ter sido a principal incentivadora da realização deste trabalho, pela confiança, amizade e, principalmente, por ter estado comigo desde o início quando ele ainda era apenas um piloto.

À Profa. Dra. Miriam Hatsue Honda Federico, pelas sugestões que tornaram este trabalho ainda mais rico.

À Dra Maria Paula Siqueira de Melo Peres, pelo apoio oferecido durante toda a realização deste trabalho no Setor de Odontologia do HCFMUSP.

Ao Prof. Dr Wladimir Nadalin, pela oportunidade de realizar o atendimento dos pacientes que tornaram esta pesquisa possível no Setor de Radioterapia do HCFMUSP.

Ao Prof. Dr Onivaldo Cervantes, Profa. Maria Aparecida Azevedo Koike Folgueira e Dr Carlos Neutzling Lehn, pela paciência na avaliação deste trabalho e pelas sugestões dadas durante a sua qualificação.

Ao Dr. Reynaldo Antequera, que conheci como assistente e se tornou um grande amigo, por ter me oferecido a oportunidade de estudar este assunto quando eu ainda era aprimoranda de Odontologia Hospitalar do HCFMUSP e por ter estado sempre presente apoiando e acima de tudo, confiando neste estudo.

Ao Dr. Gilberto de Castro Júnior, pela colaboração e apoio oferecido até mesmo antes deste trabalho se tornar um projeto de pesquisa de mestrado.

Ao Dr. Márcio Vieira Ortégosa, pelas palavras de carinho e amizade nos momentos difíceis e por ter participado ativamente do atendimento destes pacientes sempre com muita disposição.

À Dra. Diana Lopes Rosado, pelo apoio e carinho com que atendeu os pacientes desta pesquisa.

Aos colegas dentistas, Dr. Luís, Dra. Isis e Dra. Cristiane, pela responsabilidade e zelo que tiveram com os pacientes nos momentos em que não pude estar presente.

Ao Dr. Erlon Gil, que mesmo muito atarefado com o atendimento dos pacientes do Setor de Radioterapia do HCFMUSP, encontrava tempo para realizar a avaliação dos pacientes desta pesquisa.

Ao Dr. Mauro Cabral Rosalmeida, que na ausência do Dr Erlon Gil, foi sempre muito prestativo e colaborou também com a avaliação de nossos pacientes.

À todos os residentes da Radioterapia, que colaboraram de alguma maneira com o atendimento dos pacientes, seja encaminhando novos pacientes ou tirando dúvidas de algum prontuário.

À todos os funcionários da Radioterapia, em especial à Tânia, Noeli, Marcos, Aida, Juliana, Elaine Lara, Elaine, Renato Fernandes, Renato

Venâncio, Rafael, Leandro, Elisângela, Daniel, Denise, Silvana e Marta, que colaboraram direta ou indiretamente com o protocolo de atendimento aos pacientes submetidos à laserterapia, dando realmente importância a este trabalho.

Às secretárias da Oncologia, Rosilene e Elisângela, por terem sempre que precisei colaborado com a minha pesquisa, esclarecendo dúvidas em relação aos prazos ou lembrando a data da matrícula de acompanhamento.

Aos farmacêuticos Alberto e Maria Aparecida e ao técnico em farmácia Alan, que colaboraram com a coleta dos dados da quimioterapia sempre com muita paciência na farmácia da Oncologia do HCFMUSP.

Ao Sr. Oswaldo Dib Junior, que através da MMOptics nos auxiliou na calibração do aparelho de laser durante toda a realização da pesquisa.

Aos pacientes, porque sem eles esta pesquisa não teria sido possível, que mesmo com todo o sofrimento e dor decorrente da doença, se esforçaram para colaborar com o atendimento sempre com a esperança de um dia melhor.

Esta dissertação está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 2ª ed. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2005.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas, símbolos e siglas

Lista de figuras

Lista de tabelas

Resumo

Summary

1 INTRODUÇÃO.....	01
2 OBJETIVOS.....	15
2.1 Principais.....	16
2.2 Exploratórios.....	16
3 MÉTODOS.....	18
3.1 Desenho do estudo.....	19
3.2 Critérios de inclusão.....	20
3.3 Critérios de exclusão.....	21
3.4 Intervenções.....	21
3.5 Desfechos.....	28
3.5.1 Primários.....	28
3.5.2 Secundários.....	28
3.6 Programação do estudo.....	29
3.7 Considerações estatísticas e determinação do tamanho da amostra.....	29
4 RESULTADOS.....	31
4.1 Características dos pacientes.....	32

4.2 Tratamento oncológico.....	34
4.3 Tratamento odontológico.....	38
4.4 Avaliação clínica da mucosite oral através da ETO (NCI).....	39
4.5 Avaliação funcional através da ETO (NCI).....	42
4.6 Presença de eritema através da OMAS.....	45
4.7 Presença de pseudomembranas/ulcerações através da OMAS.....	47
4.8 Necessidade de interrupção da RT.....	49
4.9 Qualidade de vida através do QLQ-C30 da EORTC.....	51
4.10 Dor através do QLQ-H&N35 da EORTC.....	51
4.11 Deglutição através do QLQ-H&N35 da EORTC.....	52
4.12 Xerostomia através do QLQ-H&N35 da EORTC.....	52
4.13 Peso dos pacientes.....	53
4.14 Uso de SNE.....	54
4.15 Dor através da EVA.....	55
4.16 Uso de medicações no controle da dor e da mucosite.....	57
5 DISCUSSÃO.....	58
6 CONCLUSÕES.....	65
7 ANEXOS.....	67
8 REFERÊNCIAS.....	92

LISTA DE ABREVIATURAS, SÍMBOLOS E SIGLAS

As-Ga - Arseneto de Gálio

AsGaAl - Arseneto de Gálio e Alumínio

CAPPesq - Comissão de Ética da Análise de Projetos de Pesquisa

CARE - Cancer Rehabilitation Evaluation System

CTCAE - Common Terminology Criteria for Adverse Events

EORTC - European Organization for Research and Treatment of Cancer

ETO - Escala de Toxicidade Oral

EVA - Escala Visual Analógica

Gy - Gray

HCFMUSP - Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

He-Ne - Hélio-Neônio

INCA - Instituto Nacional do Câncer

NCI - National Cancer Institute

OMAS - Oral Mucositis Assessment Scale

OMS - Organização Mundial da Saúde

PSS-HN - Performance Status Scale for Head and Neck Cancer Patients

QLQ-C30 – Questionnaire developed to assess the quality of life of cancer patients

QLQ-H&N35 - Questionnaire developed to assess the quality of life of head and neck cancer patients

QT - Quimioterapia

RT - Radioterapia

RTOG - Radiation Therapy Oncology Group

SNE - Sonda nasoenteral

SPSS - Statistical Package for the Social Sciences

TMO - Transplante de medula óssea

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Esquema da randomização da amostra.....	20
Figura 2 - Aparelho de laser de baixa potência de AsGaAl (Twin Laser, MMOptics).....	22
Figura 3 – Representação dos pontos de aplicação do laser de baixa potência na cavidade oral.....	23
Figura 4 - Potenciômetro (Laser Check, Coherent).....	25
Figura 5 – Radiografia lateral de face realizada no acelerador linear em que podemos observar o campo de irradiação da RT (cheque-filme) de um paciente com CEC de orofaringe T4N2.....	26
Figura 6 - Procedimentos odontológicos realizados no Setor de Odontologia do HCFMUSP.....	39
Figura 7 - Incidência de mucosite oral severa grau III de acordo com a ETO na 10 ^a , 20 ^a e 30 ^a sessão de RT para ambos os grupos estudados.....	41
Figura 8 - Valores médios dos escores de mucosite oral de acordo com a ETO na 10 ^a , 20 ^a e 30 ^a sessão de RT para ambos os grupos estudados.....	42
Figura 9 - Incidência de graus severos III e IV de acordo com a avaliação funcional da ETO na 10 ^a , 20 ^a e 30 ^a sessão de RT para ambos os grupos estudados.....	44
Figura 10 - Valores médios dos escores da avaliação funcional de acordo com a ETO na 10 ^a , 20 ^a e 30 ^a sessão de RT para ambos os grupos estudados.....	45

Figura 11 - Valores médios dos escores de eritema de todas as áreas avaliadas de acordo com a OMAS na 10ª, 20ª e 30ª sessão de RT para ambos os grupos estudados.....	46
Figura 12 - Valores médios dos 3 piores escores de eritema de acordo com a OMAS na 10ª, 20ª e 30ª sessão de RT para ambos os grupos estudados.....	47
Figura 13 - Valores médios dos escores de pseudomembranas/ulcerações de todas as áreas avaliadas de acordo com a OMAS na 10ª, 20ª e 30ª sessão de RT para ambos os grupos estudados.....	48
Figura 14 - Valores médios dos 3 piores escores de pseudomembranas/ulcerações de acordo com a OMAS na 10ª, 20ª e 30ª sessão de RT para ambos os grupos estudados.....	49
Figura 15 - Valores médios de peso avaliados durante a RT para ambos os grupos estudados.....	53
Figura 16 - Dor severa de acordo com a EVA na 10ª, 20ª e 30ª sessão de RT para ambos os grupos estudados.....	55
Figura 17 – Valores médios dos escores de dor de acordo com a EVA na 10ª, 20ª e 30ª sessão de RT para ambos os grupos estudados.....	56
Figura 18 - Medicções prescritas para o alívio da dor e controle da mucosite para ambos os grupos estudados.....	58

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Programação do estudo de acordo com as semanas da RT.....	29
Tabela 2 - Características dos pacientes de acordo com cada grupo estudado.....	33
Tabela 3 - Radioquimioterapia realizada em cada grupo estudado.....	37
Tabela 4 - Graus de mucosite oral de acordo com a ETO.....	40
Tabela 5 - Graus da avaliação funcional de acordo com a ETO.....	43
Tabela 6 - Interrupções da RT, motivo da interrupção, valor médio da sessão em que ocorreu a interrupção e valor médio da duração da interrupção.....	50
Tabela 7 - Uso de SNE, valor médio da sessão em que foi colocada e valor médio da duração de seu uso até o término da RT de acordo com o grupo estudado.....	54

RESUMO

Lima, AG. Avaliação da eficácia da aplicação preventiva do laser de baixa potência em pacientes com mucosite oral induzida por radioquimioterapia [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2009.

Estudo de fase III, prospectivo, aleatorizado e duplo-cego de prevenção de mucosite oral com laser de baixa potência. Foram incluídos pacientes portadores de câncer de cabeça e pescoço, tratados com radioquimioterapia. Grupo A laser 2,5 J/cm² diariamente durante o tratamento e grupo B laser placebo. Inclusão de 75 pacientes (A/B 37/38). Grau III /IV mucosite: A/B 2^a semana (4/5) P=1.0, 4^a semana (4/12) P=0.04 e 6^a semana (8/9) P=1.0. Interrupções da RT devido à mucosite A/B 0/6 P=0.02. Dor severa A/B 2^a semana (5/5), 4^a semana (8/8) e 6^a semana (8/8) P=1.0. O tratamento com laser foi efetivo, tendo adiado o aparecimento da mucosite severa e reduzido as interrupções da radioterapia.

Descritores: 1. Lasers 2. Mucosite 3. Neoplasias de cabeça e pescoço 4. Radioterapia 5. Quimioterapia 6. Ensaio clínico controlado aleatório

SUMMARY

Lima, AG. Efficacy evaluation of prophylactic low-energy laser application in patients with radiochemotherapy-induced oral mucositis [dissertation]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2009.

Phase III, prospective, randomized, double-blind study of oral mucositis prophylaxis by low energy laser. Patients included had a diagnosis of head and neck cancer and were managed with radiochemotherapy. Arm A laser 2.5 J/cm² daily throughout treatment and B sham laser. Inclusion of 75 patients (A/B 37/38). Grade III /IV mucositis A/B: week 2 (4/5) P=1.0, week 4 (4/12) P=0.04 and week 6 (8/9) P=1.0. Treatment breaks due to mucositis A/B 0/6 P=0.02. Severe pain A/B week 2 (5/5), week 4 (8/8) and week 6 (8/8) P=1.0. Low laser therapy was effective, delaying severe mucositis and reducing radiotherapy breaks.

Descriptors: 1. Lasers 2. Mucositis 3. Head and neck neoplasms
4. Radiotherapy 5. Drug therapy 6. Randomized Controlled Trial

1 INTRODUÇÃO

No Brasil estima-se, em 2009, um total de 466.730 novos casos de câncer, sendo 14.160 deles em região de cavidade oral (Brasil, Ministério da Saúde, 2007). Estudos aleatorizados têm demonstrado claramente o benefício da quimioterapia (QT) combinada à radioterapia (RT) comparada à RT isolada em casos de tumores de cabeça e pescoço localmente avançados (Burri & Lee, 2009); sendo a radioquimioterapia, padrão no tratamento não-cirúrgico de carcinomas espinocelulares avançados.

A mucosite oral é uma complicação aguda importante em pacientes submetidos à RT em região de cabeça e pescoço, associada ou não à QT, sendo mais comum e severa no tratamento concomitante, afetando 80% dos pacientes (Sandoval et al., 2003; Genot & Klastersky, 2005). É definida como inflamação e ulceração da mucosa oral (Biron et al., 2000), sendo que suas manifestações podem variar de enantema generalizado à degeneração pseudomembranosa, ulceração e hemorragia (Kwong, 2004). Sua ocorrência está associada à dor severa, disfagia e aumento do risco de infecção por patógenos oportunistas (Kwong, 2004; Genot & Klastersky, 2005). A mucosite oral é responsável por um grande impacto na qualidade de vida dos pacientes, aumento da morbidade e mortalidade, além de representar um significativo prejuízo econômico (Sonis, 1998; Bensadoun et al, 1999).

O aumento do risco de mucosite está diretamente associado à pobre saúde bucal (Duncan & Grant, 2003). Dessa forma, programas de saúde bucal

são recomendados para eliminar focos infecciosos de origem bucal, reduzindo assim a severidade da mucosite oral (Barker, 1999; Plevová, 1999).

Sabe-se que existem inúmeros tratamentos propostos na literatura para a prevenção e redução da severidade da mucosite oral. Entretanto, a prevenção e terapia têm sido empírica e amplamente variada através de cuidado básico oral, bochechos, analgésicos, antibióticos, crioterapia, anestésicos locais, fatores de crescimento e citocinas, protetores biológicos da mucosa, agentes anti-inflamatórios e o uso do laser de baixa potência (Genot & Klastersky, 2005). A literatura mostra ainda que antioxidantes, como a vitamina E e o selênio, têm sido testados para a prevenção da mucosite oral induzida por RT (Üçüncü et al., 2006; Gehrisch & Dörr, 2006).

Apesar de existir uma longa lista de opções de tratamento, como protetores biológicos da mucosa, fatores de crescimento, anti-inflamatórios, não há um protocolo padrão ou guia de aplicação para a prevenção e tratamento da mucosite oral induzida por radiação (Ngeow et al., 2008).

O laser de baixa potência tem sido estudado como medida preventiva e terapêutica na mucosite oral (Bensadoun et al., 1999; Sandoval et al., 2003; Mayia & Fernandes, 2006; Jaguar et al., 2007; Arora et al., 2008; Genot-Klastersky, 2008).

Laser é um acrônimo com origem na língua inglesa Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation (Amplificação de Luz por Emissão Estimulada

de Radiação). Trata-se de uma radiação eletromagnética e não ionizante. O primeiro laser da história construído em 1960 por Theodore Maiman na Califórnia (Estados Unidos) era um laser de Rubi, operando em 694,3 nm. Em 1962, foi desenvolvido por Patel o primeiro laser com finalidade terapêutica, era um hélio-neônio (He-Ne), com comprimento de onda de 632,8 nm e muito utilizado nas décadas de 70 a 80 com emissão na região do visível. No final da década de 70, começaram a ser desenvolvidos os lasers diodos, dando origem ao primeiro diodo operando na região do infravermelho próximo (940 nm), constituído de cristal de Arseneto de Gálio (As-Ga). A utilização do laser operando em baixa potência tem sido estudada desde os anos 60, sendo Mester, em 1966, um dos pioneiros em demonstrar seus efeitos na reparação tecidual (Almeida-Lopes, 1999).

O laser de baixa potência é definido como uma fonte de energia muito intensa e monocromática, que após absorvido, pode induzir uma resposta celular, buscando a homeostase tecidual. Para realizar a laserterapia de baixa potência os comprimentos de onda mais empregados estão na faixa do vermelho visível (de 630 a 700nm) e infravermelho próximo (de 700 a 940nm). O laser vermelho por penetrar menos no tecido biológico é indicado para lesões superficiais, sendo o escolhido para reparos teciduais, enquanto que o infravermelho, mais penetrante, é o comprimento de onda de eleição para

reparos neurais e também para promover a analgesia imediata e temporária (Lizarelli, 2005).

A laserterapia pode influenciar o processo de cicatrização e diminuir a dor, sendo esta última historicamente a principal aplicação clínica. Os mecanismos, contudo, não estão completamente esclarecidos. Em relação à cicatrização, existe evidência da indução de diferenciação de fibroblastos em miofibroblastos, que são responsáveis pela contração da ferida, além da estimulação de secreção de citocinas pelas células do sistema imune. A analgesia estaria relacionada à modificação da via de condução nervosa através da redução da liberação de transmissores nociceptivos, como a bradicinina e a serotonina e aumento da síntese de endorfinas (Walsh, 1997; Almeida-Lopes, 1999; Duncan & Grant, 2003, Safavi, 2008, Silveira 2008).

Os lasers de baixa potência têm sido utilizados sem qualquer efeito colateral. O único efeito tóxico potencialmente conhecido pode ser causado pela exposição direta dos olhos ao feixe de luz do laser (Bensadoun et al., 1999).

Estudos clínicos avaliando o uso do laser de baixa potência na prevenção da mucosite oral têm mostrado grande variação em metodologia e dosimetria (Walsh, 1997), como detalhado a seguir.

Em 1992, os efeitos profiláticos do laser foram estudados por Ciais et al. através de um estudo retrospectivo e não-aleatorizado. O laser He-Ne foi

aplicado em 67 pacientes com câncer de origem e localização variadas que estavam sendo submetidos à QT. Foi observado que o laser promoveu redução da dor e da severidade da mucosite, assim como redução da necessidade de modificação dos protocolos terapêuticos.

Barasch et al., em 1995, por sua vez, conduziram um estudo prospectivo, duplo-cego e aleatorizado em 20 pacientes submetidos ao transplante de medula óssea (TMO). Os pacientes receberam aplicações diárias de laser He-Ne em um dos lados da mucosa oral após o condicionamento. Embora tenha ocorrido diminuição da severidade, os autores sugeriram que o fato de todos os pacientes terem apresentado mucosite, pode ser devido à alta toxicidade da terapia de condicionamento e devido à laserterapia não ter sido aplicada concomitantemente à QT.

Cowen et al., em 1997, pesquisaram também os efeitos profiláticos do laser He-Ne na mucosite oral em 30 pacientes submetidos ao TMO. Os autores relataram que o uso do laser de baixa potência reduziu o tempo de início, o pico de severidade e duração da mucosite e que sua aplicação profilática durante o condicionamento reduziu a severidade da mucosite.

O estudo de Bensadoun et al., em 1999, aleatorizado e duplo-cego, realizado em 30 pacientes com carcinoma de orofaringe, hipofaringe e cavidade oral submetidos à RT pretendia determinar se aplicações de laser He-Ne poderiam reduzir ou prevenir a mucosite oral. Os autores concluíram que o

laser parece ser um seguro e eficiente método para a prevenção da mucosite induzida por RT.

Migliorati et al., em 2001, realizaram outro estudo piloto e não-aleatorizado a fim de avaliar o efeito profilático do laser de baixa potência de Arseneto de Gálio e Alumínio (AsGaAl) na prevenção de mucosite oral em 11 pacientes submetidos ao TMO. Os autores relataram que o laser apresentou evidência de que pode ser capaz de controlar a dor decorrente da mucosite e que isto deverá ser confirmado através de um estudo futuro aleatorizado.

Sandoval et al., em 2003, apresentaram um estudo prospectivo e não-aleatorizado em que avaliou somente a eficácia curativa do laser de baixa potência em 18 pacientes com tumores de cabeça e pescoço e malignidades hematológicas. Os autores relataram que o laser de baixa potência mostrou efeitos benéficos no alívio da dor e redução da severidade da mucosite.

Maiya & Fernandes, em 2006, conduziram um estudo prospectivo e cego com 50 pacientes com câncer de cavidade oral tratados por RT. Um grupo de pacientes foi submetido à aplicação diária de laser He-Ne com densidade de energia de $1,8 \text{ J/cm}^2$ do dia 1 até o término da RT. E o outro grupo, o controle, foi tratado com antissépticos orais, analgésicos e anestésicos durante o curso da RT. Foi utilizada a Escala Visual Analógica (EVA) para avaliação da dor e a da Organização Mundial da Saúde (OMS) para avaliação da mucosite. No final da RT, a média de dor no grupo de estudo mostrou redução significativa e o

grau de mucosite foi significativamente menor no grupo de estudo comparado ao controle. Em conclusão, os autores relatam que o laser de baixa potência He-Ne durante a RT foi efetivo na prevenção e tratamento de mucosite em pacientes com câncer de cabeça e pescoço.

Jaguar et al., em 2007, avaliaram a eficácia do laser de baixa potência na prevenção de mucosite oral em 49 pacientes submetidos ao TMO através de um estudo retrospectivo e não-aleatorizado. Vinte e quatro pacientes foram submetidos à aplicação profilática de laser de baixa potência e os demais formaram o grupo controle do estudo. Foi utilizado um laser diodo de AsGaAl com densidade de energia de $2,5 \text{ J/cm}^2$ do início do regime de condicionamento até o dia +2 após o TMO. Todos os pacientes apresentaram algum grau de mucosite oral. A porcentagem dos graus II, III e IV de mucosite foi menor para o grupo do laser, embora não tenha sido estatisticamente significativa. Assim como a dor foi menor para o grupo do laser, mas não estatisticamente significativa. Os autores comentam que, apesar da amostra ser pequena e apresentar características heterogêneas, o laser pareceu promover o alívio da dor e a redução da severidade da mucosite oral.

Arora et al., em 2008, realizaram um estudo prospectivo e controlado com 24 pacientes com câncer oral a fim de avaliar a eficácia do laser de baixa potência na prevenção e tratamento da mucosite oral induzida por RT. Onze pacientes receberam aplicações de laser He-Ne com densidade de energia de

1,8J/cm² diariamente antes da RT e 13 pacientes fizeram parte do grupo controle. Para avaliação da dor foi utilizada uma escala numérica de 0 a 10 (Numeric Rating Scale) e a necessidade de analgésicos em termos de números de dias (World Health Organization Analgesic Ladder). Para avaliação da severidade da mucosite foi utilizada a escala da Radiation Therapy Oncology Group (RTOG)/European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) e para a disfagia a Functional Impairment Scale. A diferença entre os grupos foi estatisticamente significativa para o grupo do laser em relação à dor. Porém, o mesmo não ocorreu na avaliação da necessidade de analgésicos. Na terceira semana, houve diferença significativa para o laser na avaliação funcional. Quanto à severidade da mucosite oral os autores encontraram diferença estatisticamente significativa para o grupo do laser da segunda até a sétima semana de tratamento. Portanto, a laserterapia aplicada profilaticamente durante a RT reduziu a mucosite, a severidade da dor e o prejuízo funcional.

Genot-Klastersky et al., em 2008, conduziram dois estudos clínicos testando o uso do laser de baixa potência. O primeiro estudo foi como uma prevenção secundária aos pacientes com tumores sólidos tratados por QT e o segundo, como uma intervenção terapêutica em pacientes com tumores hematológicos que receberam QT intensiva e desenvolveram baixo grau de mucosite oral. Neste grupo, os pacientes foram aleatorizados para receber o laser ou o placebo. A densidade de energia utilizada foi de 2J/cm². Vinte e seis

pacientes foram elegíveis para o primeiro estudo e 36 foram aleatorizados para o segundo estudo. A avaliação do grau de mucosite foi realizada através da escala da EORTC diariamente por uma enfermeira e uma vez por semana por um profissional da saúde calibrado e cego. Como resultados, os autores obtiveram um índice de sucesso de 81% quando o laser foi utilizado preventivamente e de 83% quando utilizado de forma terapêutica, sendo que o tempo de desenvolvimento do grau III de mucosite foi também significativamente menor comparado aos pacientes tratados com placebo.

Genot & Klastersky, em 2005, citam que muitos estudos sobre a terapia de laser de baixa potência em pacientes com câncer têm focado a prevenção. Os autores descrevem que, apesar dos poucos estudos controlados englobando pequeno número de pacientes, os clínicos deveriam ser encorajados a usar o laser de baixa potência visando melhora dos sintomas da mucosite, enquanto aguardam os resultados de estudos cegos e aleatorizados fase 3 com grande número de pacientes, uma vez que essa técnica não apresenta toxicidade, além da evidência de seu potencial benéfico na prevenção da mucosite oral induzida por QT e RT.

O principal impedimento para a pesquisa intervencional e epidemiológica da mucosite tem sido a falta de um sistema de mensuração objetivo, validado e aceito para mucosite. Através da avaliação dos estudos apresentados, foi possível notar uma grande variedade de classificações de mucosite oral, o que

dificulta bastante a comparação dos resultados. Sistemas amplamente utilizados, como o da OMS e do National Cancer Institute (NCI), combinam sinais objetivos (eritema e ulceração) a resultados funcionais e subjetivos (dor e capacidade de deglutição) (Dodd et al., 1996). Ambas as escalas foram desenvolvidas para descrever toxicidades associadas com um agente quimioterápico ou regime particular (World Health Organization, 1979), embora sejam amplamente utilizadas para avaliação de mucosite induzida por QT e/ou RT.

Alguns pesquisadores têm tentado desenvolver sistemas de mensuração como instrumentos para pesquisa. Esses sistemas tentam eliminar achados subjetivos completamente ou avaliá-los de forma independente aos achados objetivos e depois integrá-los a uma classificação compreensiva (Sonis et al., 1999).

Um novo sistema de mensuração para mucosite, denominada Oral Mucositis Assessment Scale (OMAS) foi desenvolvido por Sonis et al., em 1999. Trata-se de um sistema simples, quantitativo e preciso, validado especialmente para aplicação em pesquisas de estudos clínicos multi-cêntricos. Pode ser utilizada tanto para avaliação de mucosite induzida por QT ou RT. Ao contrário de outras escalas, a OMAS estabelece claramente os sintomas de mucosite, eritema e ulceração (Sonis et al., 1999), avaliando mais precisamente

não somente as alterações da mucosa, como também suas dimensões (Stokman et al., 2005).

Neste estudo, optamos pelo uso das duas escalas para avaliar a mucosite, a OMAS e a proposta pelo NCI, na tentativa de uma avaliação mais abrangente, já que estas escalas são complementares.

Outro importante fator a ser avaliado tratando-se de mucosite oral é a qualidade de vida. Sabe-se que o termo qualidade de vida é uma idéia multidimensional que inclui, no mínimo, bem-estar social, psicológico, funcional e físico (Gotay, 1996). Outras dimensões devem incluir espiritualidade, sexualidade, função ocupacional, satisfação no tratamento e avaliação global de qualidade de vida (Cella & Tulsky, 1990).

Sabe-se que o câncer e seu tratamento podem resultar na interrupção de uma ou mais dimensões da qualidade de vida (Gritz, 1999). Por isso, julgamos importante avaliar tal aspecto, uma vez que a prevenção de um efeito adverso tão limitante como a mucosite pode significar melhora na qualidade de vida destes pacientes.

Existem várias escalas para avaliação da qualidade de vida, como a Cancer Rehabilitation Evaluation System (CARE), Performance Status Scale for Head and Neck Cancer Patients (PSS-HN), o QLQ-C30 e o QLQ-H&N35 desenvolvidos pela EORTC, entre outras.

Neste estudo optamos por utilizar os questionários de qualidade de vida da EORTC, o QLQ-C30 (versão 3.0) e o QLQ-H&N35, validado por Bjordal, em 1999. O QLQ-C30 é um questionário composto de escalas que avaliam o estado de saúde geral, os sintomas e a função do paciente oncológico, enquanto que o QLQ-H&N35 é um questionário específico para pacientes com câncer de cabeça e pescoço, que avalia itens como: dor, deglutição, problemas sensitivos, fonação, contato social e sexualidade.

Apesar dos protocolos de aplicação de laserterapia terem apresentado aparente melhora na prevenção e redução das lesões de mucosite induzida por terapias oncológicas, observa-se que os estudos em geral apresentam algumas deficiências como variedade de doenças em uma mesma amostra, pequeno número de pacientes, dosimetria diversificada, assim como a escassez de resultados em relação à prevenção de mucosite oral induzida por RT associada à QT, que aumenta consideravelmente o risco para tais lesões.

No início de 2006, foi concluído um estudo piloto, prospectivo, não-aleatorizado, ainda não publicado, na Divisão de Odontologia do Instituto Central do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP) juntamente com o Setor de Oncologia e Radioterapia do Instituto de Radiologia, avaliando a eficácia profilática do laser de baixa potência comparado ao uso do hidróxido de alumínio em mucosite oral induzida por RT isolada e radioquimioterapia em 25 pacientes com tumores de cabeça e

pescoço. Nenhum dos pacientes da amostra necessitou modificar seu protocolo de RT. Concluiu-se que o laser foi capaz de atrasar o aparecimento de mucosite severa comparado ao hidróxido de alumínio e apresentou evidência de que atua na redução da dor. Desta forma resolvemos confirmar tais resultados neste estudo prospectivo e aleatorizado.

2 OBJETIVOS

2.1 Principais

1. Avaliar a capacidade do laser de baixa potência em prevenir lesões severas (graus III e IV) de mucosite oral de acordo com a Escala de Toxicidade Oral (ETO) proposta pelo NCI.
2. Avaliar a capacidade do laser de baixa potência em prevenir lesões severas (ulcerações/pseudomembranas) de mucosite oral de acordo com a OMAS proposta por Sonis.
3. Avaliar a capacidade do laser de baixa potência em retardar o aparecimento de lesões severas de mucosite oral.
4. Avaliar a capacidade do laser de baixa potência em reduzir as interrupções da RT de pacientes com mucosite severa.

2.2 Exploratórios

1. Avaliar o impacto da mucosite oral na qualidade de vida dos pacientes submetidos à radioquimioterapia.

2. Avaliar a influência da mucosite oral na dificuldade de alimentação através da avaliação do peso dos pacientes e da necessidade do uso de sonda nasoenteral (SNE).

3. Avaliar a capacidade do laser de baixa potência em reduzir dor severa de acordo com a EVA e com a necessidade do uso de opióides.

3 MÉTODOS

O estudo foi realizado no período de março de 2007 a dezembro de 2008, em pacientes com diagnóstico de carcinoma epidermóide, carcinoma indiferenciado de nasofaringe e metástases cervicais em região de cabeça e pescoço tratados por radioquimioterapia no Setor de Oncologia e Radioterapia do Instituto de Radiologia e na Divisão de Odontologia do Instituto Central do HCFMUSP. Este estudo foi aprovado pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq da Diretoria Clínica do HCFMUSP (Anexo1), segundo Resolução nº 196 de 10 de outubro de 1996 do Conselho Nacional de Saúde, inciso IX.2, letra “c”. Todos os pacientes foram esclarecidos em relação ao estudo e forneceram livremente consentimento informado (Anexo 2).

3.1 Desenho do estudo

Este foi um estudo de fase 3, prospectivo, aleatorizado e duplo-cego, em que 75 pacientes foram aleatorizados para o grupo experimental (grupo A) e para o grupo controle (grupo B), por algoritmo de geração de números pseudo aleatórios como demonstrado no esquema a seguir (Figura 1).

Figura 1. Esquema da randomização da amostra

3.2 Critérios de inclusão

Para serem elegíveis neste estudo foi necessário que os pacientes apresentassem as seguintes características:

- Diagnóstico histológico de carcinoma epidermóide de orofaringe, hipofaringe, nasofaringe, laringe e cavidade oral, carcinoma indiferenciado de nasofaringe ou metastases cervicais.
- Estar sendo submetido à RT externa com dose total de no mínimo 6000 cGy, fracionados de 1,8 ou 2,0 cGy/dia, cinco dias por semana (segunda a sexta), em aceleradores lineares (fótons 6MV e elétrons 6 e 9 MeV).

- Realizar QT com cisplatina (100 mg/m^2) a cada 21 dias ou carboplatina (100 mg/m^2) semanal.
- Faixa etária de 18 a 75 anos.
- Autorizar a realização da pesquisa assinando o termo de consentimento livre esclarecido.

3.3 Critérios de exclusão

- Disfagia e/ou odinofagia maior ou igual a grau III de acordo com o CTCAE versão 3 (Common Terminology Criteria for Adverse Events) do NCI.

3.4 Intervenções

Todos os pacientes que preencheram os critérios de inclusão do estudo foram encaminhados do Setor de Oncologia e Radioterapia para a Divisão de Odontologia do HCFMUSP para tratamento odontológico prévio à radioquimioterapia, para que fosse realizada a remoção dos focos infecciosos de origem bucal e orientação de higiene oral.

Grupo A: A laserterapia foi realizada com um aparelho de laser de AsGaAl (Twin Laser, MMOptics, São Carlos, São Paulo, Brazil) (Figura 2) com comprimento de onda de 660nm, utilizando a técnica puntual, modificada de acordo com Bensadoun et al., 1999. Foi utilizado a potência de 10mW, densidade de energia de 2,5 J/cm² e energia por ponto de 0,1J. A irradiação foi de 10 segundos por ponto e o spot size de 4 mm². Os pacientes foram submetidos à laserterapia profilática diariamente desde o primeiro dia de RT até seu término por cinco dias consecutivos (segunda a sexta), antes das sessões de RT.

Figura 2. Aparelho de laser de baixa potência de AsGaAl (Twin Laser, MMOptics)

A cavidade oral foi irradiada intra-oralmente da seguinte maneira: 4 pontos em cada lábio (superior e inferior), 6 pontos em cada mucosa jugal (direita e esquerda), 4 pontos em palato mole, 4 pontos em palato duro, 5 pontos em ventre e bordo lateral da língua (direito e esquerdo) e 4 pontos em assoalho de boca (Figura 3). O tempo de irradiação por ponto foi de 10 segundos. O tempo total da sessão foi de 7 minutos. Os pacientes receberam ainda a suspensão de hidróxido de alumínio e xilocaína no início do aparecimento da mucosite oral. Esta suspensão foi utilizada todos os dias através de quatro bochechos diários de 10 ml cada, incluindo finais de semana.

Figura 3. Representação dos pontos de aplicação do laser de baixa potência na cavidade oral.

Grupo B: Trata-se do grupo controle em que os pacientes também receberam a suspensão de hidróxido de alumínio e xilocaína no momento do aparecimento das lesões de mucosite oral, assim como citado no grupo anterior. Tais pacientes receberam aplicações placebo de laser de baixa potência através da utilização de um anteparo na ponta emissora do aparelho para que o feixe de luz do laser fosse interrompido.

O resultado da randomização era de conhecimento somente dos profissionais treinados para a aplicação da laserterapia e não dos avaliadores do grau de mucosite. O laser foi aplicado pela cirurgiã-dentista pesquisadora executante, auxiliada por uma equipe de cinco cirurgiões-dentistas devidamente treinados para a realização da terapia, que poderiam substituí-la caso fosse necessário, uma vez que a laserterapia era realizada diariamente, não podendo haver interrupções no tratamento.

A potência do aparelho foi mensurada semanalmente através de um potenciômetro (Laser Check, Coherent, Santa Clara, CA, USA) (Figura 4) e sua calibração foi realizada anualmente durante o estudo. Durante as sessões de aplicação do laser, os pacientes utilizaram óculos protetores específicos, evitando assim o risco de dano aos olhos.

Figura 4. Potenciômetro (Laser Check, Coherent)

Foi determinado dentro de cada grupo (A e B) o número das áreas da cavidade oral (1-9) descritas acima que seriam tratadas com laser ou placebo e que estavam incluídas no campo de tratamento da radioterapia de cada paciente. A descrição das áreas ocorreu no planejamento e foi confirmado por um radioterapeuta através da radiografia lateral da face realizada no acelerador linear em que podemos observar o campo ou área de irradiação da RT denominado cheque-filme (Figura 5)

Figura 5. Radiografia lateral de face realizada no acelerador linear em que podemos observar o campo de irradiação da RT (cheque-filme) de um paciente com CEC de orofaringe T4N2

O uso concomitante de anti-inflamatórios/analgésicos e/ou opióides foi permitido para ambos os grupos e prescrito de acordo com a rotina médica. Assim como, a prescrição de nistatina, caso os pacientes apresentassem algum sinal de infecção fúngica.

Para avaliação das lesões de mucosite oral foram utilizadas as seguintes escalas: ETO proposta pelo NCI e a OMAS proposta por Sonis. Enquanto que a avaliação da dor foi realizada através da EVA. A necessidade do uso de SNE e do uso de opióides foi avaliada desde o início até o término do tratamento, assim como a avaliação da perda de peso que foi realizada quinzenalmente. Seguem anexadas as fichas de controle (Anexo 3 e 4) e de avaliação dos pacientes (Anexo 5). Tais avaliações foram realizadas por um avaliador médico radioterapeuta na segunda, quarta e sexta semana de tratamento. Na ausência deste, o exame foi realizado por substituto treinado, também médico radioterapeuta.

Para avaliação da qualidade de vida foram aplicados dois questionários desenvolvidos pela EORTC, o QLQ-C30 (Anexo 6) e o QLQ-H&N35 (Anexo 7), sendo o último específico para pacientes com câncer de cabeça e pescoço. Tais questionários foram realizados na primeira e última sessão da RT, sendo que os mesmos foram entregues aos pacientes para que respondessem às questões por eles mesmos ou, para aqueles que não sabiam ler, foi solicitada a ajuda de seu acompanhante, para que a pesquisadora executante não influenciasse suas respostas.

3.5 Desfechos

3.5.1 Primários

- Graus severos de mucosite oral definido pelo NCI
- Graus severos de mucosite oral definido pela OMAS
- Tempo para o aparecimento de mucosite oral severa
- Interrupções da RT

3.5.2 Secundários

- Qualidade de vida
- Peso e necessidade do uso de SNE
- Dor severa de acordo com a EVA e necessidade do uso de opióides

3.6 Programação do estudo

Tabela 1. Programação do estudo de acordo com as semanas da RT

	1 ^a	2 ^a	3 ^a	4 ^a	5 ^a	6 ^a	7 ^a
Termo de consentimento livre e esclarecido	X						
Aplicação de laser	X	X	X	X	X	X	X
Avaliação (EORTC)	X						X
Avaliação (OMAS)		X		X		X	
Avaliação (ETO)		X		X		X	
Avaliação (EVA)		X		X		X	
Peso	X		X		X		X
Uso de SNE		X		X		X	
Uso de opióides		X		X		X	

3.7 Considerações estatísticas e determinação do tamanho da amostra

A população para análise de eficácia é a população em intenção de tratar, que é definida como a de todos os pacientes. Para estimar o número de pacientes foi usado um desenho de duas etapas de Simon. Estimando-se que a taxa de ausência de mucosite oral severa com radioterapia é de 20% e aqueles

submetidos à profilaxia com laser é de 50%, com erro tipo I de 5% e poder estatístico de 80%, 37 pacientes deveriam ser incluídos em cada grupo, resultando em um total de 74 pacientes. Para comparações entre grupos independentes foram utilizados os testes t-student ou Mann-Whitney, teste de Wilcoxon para os grupos dependentes e teste de qui-quadrado para proporções entre categorias. Considerou-se significativo valor de P menor que 0,05 e marginalmente significativo entre 0,10 e 0,05. O programa Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 10ª edição (Chicago, USA) foi utilizado para todas as análises.

4 RESULTADOS

4.1 Características dos pacientes

No presente estudo foram incluídos 75 pacientes no período de março de 2007 a dezembro de 2008, sendo 37 pacientes do grupo laser e 38 do grupo placebo. O sexo masculino foi predominante na amostra correspondendo a 73% (27 pacientes) do grupo laser e 79% (30 pacientes) do grupo placebo ($P=0,59$). A idade variou de 24 a 73 anos com média de 53,14 anos ($P=0,93$). O tumor mais comumente presente nesta amostra foi o carcinoma epidermóide, correspondendo a 89% (33 pacientes) e 97% (37 pacientes) dos grupos laser e placebo, respectivamente ($P=0,33$). A localização mais freqüente foi região de orofaringe, sendo 46% (17 pacientes) do grupo laser e 42% (16 pacientes) do grupo placebo ($P=0,80$). Os pacientes foram estadiados pelo médico assistente de acordo com a 6ª edição da Classificação TNM de tumores malignos (Brasil, Ministério da Saúde, 2004). Em relação ao tamanho do tumor, 70% (26 pacientes) do grupo laser e 79% (30 pacientes) do grupo placebo apresentaram-se como T3/T4 ($P=0,20$). No grupo laser, 67% (25 pacientes) apresentaram-se como comprometimento de linfonodos N1/N2, assim como 68% (26 pacientes) do grupo placebo ($P=0,61$). A tabela a seguir apresenta as características dos pacientes acima citadas de acordo com cada grupo estudado (Tabela 2).

Tabela 2. Características dos pacientes de acordo com cada grupo estudado

CARACTERÍSTICAS	P*	LASER	PLACEBO
SEXO	0,59		
Masculino		27 (73%)	30 (79%)
Feminino		10 (27%)	8 (21%)
IDADE	0,93		
Média ± DP		53,05 ± 9,39	53,23 ± 10,29
Mediana (intervalo)		55	55,5
TIPO HISTOLÓGICO	0,33		
Carcinoma epidermóide		33 (89%)	37 (97%)
Carcinoma indiferenciado		3 (8%)	0 (0%)
Metástase cervical neuroendócrino		0 (0%)	1 (3%)
Metástase cervical tumor células claras		1 (3%)	0 (0%)
LOCALIZAÇÃO DO TUMOR	0,80		
Orofaringe		17 (46%)	16 (42%)
Nasofaringe		6 (16%)	4 (10%)
Laringe		7 (19%)	9 (24%)
Cavidade oral		3 (8%)	4 (10%)
Hipofaringe		3 (8%)	4 (10%)
Metástases cervicais		1 (3%)	1 (3%)
TAMANHO DO TUMOR	0,20		
T1, T2		10 (27%)	6 (16%)
T3, T4		26 (70%)	30 (79%)
Não se aplica		1 (3%)	2 (5%)
LINFONODOS	0,61		
N0		6 (16%)	5 (13%)
N1, N2		25 (67%)	26 (68%)
N3, N4		5 (13%)	5 (13%)
Não se aplica		1 (3%)	2 (5%)

Legenda: P*: Probabilidade

4.2 Tratamento oncológico

Os pacientes foram submetidos à RT externa com aceleradores lineares, sendo que 92% (34 pacientes) do grupo laser e 95% (36 pacientes) do grupo placebo foram tratados com fótons e elétrons ($P=0,67$). A dose diária variou de 1,8 Gy a 2 Gy com média de 1,99 Gy. Todos os pacientes do grupo placebo (38 pacientes) receberam dose diária de 2 Gy. Enquanto que, no grupo laser 97% (36 pacientes) receberam a mesma dose ($P=0,32$). A dose total variou de 60 a 70 Gy com média 68,64 Gy. A dose total predominante na amostra foi de 70 Gy, correspondendo a 89% (33 pacientes) do grupo laser e 71% (27 pacientes) do grupo placebo ($P=0,03$). O número de sessões variou de 30 a 39 com média de 34,33 sessões. Na maioria dos pacientes, a RT foi realizada em 35 sessões, que correspondeu a 70% (26 pacientes) do grupo laser e 71% (27 pacientes) do grupo placebo ($P=0,01$).

Na análise quanto ao número de áreas da cavidade oral que recebeu a aplicação do laser ou placebo e que foram incluídas nos campos de irradiação da RT observamos que 40% (15 pacientes) do grupo laser e 39% (15 pacientes) do grupo placebo tiveram 6 áreas irradiadas na cavidade oral ($P=0,42$). Observamos que nos pacientes portadores de tumores fora da cavidade oral (orofaringe, nasofaringe, laringe, hipofaringe e metástases cervicais), a mediana do número de áreas irradiadas em cavidade oral foi 6,

variando de 1 a 9. Nos pacientes portadores de tumores em cavidade oral, a mediana foi de 7,25 e a variação de 5 a 9. A exposição da mucosa oral à radiação, em tumores fora da cavidade oral, foi importante o suficiente para o desenvolvimento de mucosite. Nos pacientes não tratados com laser, o grau da mucosite foi semelhante em pacientes com tumores primários de cavidade oral e fora da mesma, como descrito na avaliação da mucosite oral através da ETO (Anexo 9).

A grande maioria da amostra, 41% (15 pacientes) do grupo laser e 58% (22 pacientes) do grupo placebo, foi tratada com técnica de RT convencional (2D) com 3 campos (2 cérvico-faciais látero-laterais e um direto de fossas supraclaviculares) com confecção de chumbo próprio. Os demais foram tratados com técnica conformacional 3D, também na sua maioria com 3 campos (2 cérvico-faciais látero-laterais e um direto de fossas supraclaviculares), sendo 59% (22 pacientes) do grupo laser e 42% (16 pacientes) do grupo placebo ($P=0,13$).

Em relação à QT também observamos que os grupos laser e placebo receberam tratamento semelhante. O quimioterápico mais utilizado foi a cisplatina, correspondendo a 97% (35 pacientes) do grupo laser e 92% (33 pacientes) do grupo placebo. A carboplatina foi utilizada em 3% (1 paciente) do grupo laser e em 8% (3 pacientes) do grupo placebo. Estes dados não foram encontrados para um paciente do grupo laser e dois pacientes do grupo

placebo ($P=0,31$). A dose semanal utilizada variou de $14,3 \text{ mg/m}^2$ a 106 mg/m^2 em toda a amostra, sendo que a média para o grupo laser foi de $39,55 \text{ mg/m}^2$ e para o grupo placebo, de $39,20 \text{ mg/m}^2$. O número de ciclos variou de 1 a 3 em toda a amostra, com média de 2,2 ciclos. A maioria foi submetida a 3 ciclos de QT, sendo 57% (19 pacientes) do grupo laser e 51% (18 pacientes) do grupo placebo. Não foram encontrados o número de ciclos de QT nos prontuários de 4 pacientes do grupo laser e de 3 pacientes do grupo placebo ($P=0,50$). Segue tabela apresentando mais detalhadamente o tipo de RT realizada para ambos os grupos (Tabela 3).

Em resumo, observamos que os grupos placebo e laser são semelhantes tanto em relação aos parâmetros clínicos gerais quanto aos determinantes de mucosite, tais como a dose e fracionamento de radiação, áreas irradiadas na cavidade oral e tipo e dose de QT. Portanto, a única diferença relevante entre os grupos laser e o placebo foi o tratamento em si utilizado para prevenir a mucosite oral.

Tabela 3. Radioquimioterapia realizada em cada grupo estudado.

RADIOTERAPIA/QUIMIOTERAPIA	P*	LASER	PLACEBO
ACELERADOR LINEAR	0,67		
Fótons e elétrons		34 (92%)	36 (95%)
Fótons		3 (8%)	2 (5%)
DOSE DIÁRIA	0,32		
1,8 Gy		1 (3%)	0 (0%)
2,0 Gy		36 (97%)	38 (100%)
DOSE TOTAL (Gy)	0,03		
Media $\pm$ DP**		69,40 $\pm$ 0,41	67,89 $\pm$ 0,76
Mediana (intervalo)		70 (60-70)	70 (60-70)
NÚMERO DE SESSÕES	0,01		
Média $\pm$ DP**		34,81 $\pm$ 0,45	33,86 $\pm$ 0,79
Mediana (intervalo)		35 (30-39)	35 (30-35)
ÁREAS IRRADIADAS	0,42		
1 área		2 (5%)	0 (0%)
2 áreas		1 (3%)	2 (5%)
3 áreas		0 (0%)	0 (0%)
4 áreas		2 (5%)	5 (13%)
5 áreas		2 (5%)	3 (8%)
6 áreas		15 (40%)	15 (39%)
7 áreas		10 (27%)	10 (26%)
8 áreas		1 (3%)	2 (5%)
9 áreas		4 (11%)	1 (3%)
TIPO DE QUIMIOTERAPIA	0,31		
Cisplatina		35 (97%)	33 (92%)
Carboplatina		1 (3%)	3 (8%)
NÚMERO DE CICLOS	0,50		
Média $\pm$ DP**		2,48 $\pm$ 0,66	2,37 $\pm$ 0,73
Mediana (intervalos)		3 (1-3)	3 (1-3)

Legenda: P*: Probabilidade, DP**: Desvio padrão

4.3 Tratamento odontológico

Outra preocupação que tivemos foi a de eliminar os focos infecciosos de origem bucal, os quais também são fatores de risco para o desenvolvimento de mucosite. Todos os pacientes passaram por avaliação odontológica antes do início da RT no Setor de Odontologia do HCFMUSP, sendo que 24 pacientes (64,8%) do grupo laser precisaram de tratamento odontológico prévio à RT contra 24 pacientes (63,1%) do grupo placebo ($P=0,88$). No grupo laser, 11 pacientes (29,7%) não precisaram de tratamento odontológico devido à condição de edentulismo total e 2 pacientes (5,4%) devido à boa condição bucal. No grupo placebo, 13 pacientes (34,2%) eram edêntulos totais e um paciente (2,63%) apresentou boa condição bucal. Dos pacientes tratados na Odontologia, foram necessários os seguintes procedimentos: raspagem em 17 pacientes (46%) do grupo laser e 17 pacientes (45%) do grupo placebo ($P=0,13$), exodontias em 17/15 pacientes dos grupos laser (46%) e do grupo placebo (40%) ($P=0,55$), respectivamente. Além de restaurações em 10 pacientes de cada grupo, correspondendo a 27% do grupo laser e 26% do grupo placebo ($P=1,00$) e endodontia em 2 pacientes (5%) do grupo laser e um paciente (3%) do grupo placebo ($P=0,56$). O tipo de tratamento odontológico realizado pode ser observado no gráfico a seguir (Figura 6).

Figura 6. Procedimentos odontológicos realizados no Setor de Odontologia do HCFMUSP

4.4 Avaliação clínica da mucosite oral através da ETO (NCI)

Todos os pacientes da amostra apresentaram algum grau de mucosite. Durante a avaliação clínica não foram observadas lesões de mucosite grau IV. Os graus de mucosite oral de acordo com a ETO (Anexo 8) de toda a amostra estão apresentados na tabela a seguir (Tabela 4).

Tabela 4. Graus de mucosite oral de acordo com a ETO

SESSÃO	P*	LASER	PLACEBO
10 ^a SESSÃO	1,00		
Grau 0		1 (3%)	2 (5%)
Grau I		10 (27%)	11 (29%)
Grau II		22 (59%)	20 (53%)
Grau III		4 (11%)	5 (13%)
Grau IV		0 (0%)	0 (0%)
20 ^a SESSÃO	0,04		
Grau 0		1 (3%)	0 (0%)
Grau I		14 (38%)	12 (31%)
Grau II		18 (47%)	14 (37%)
Grau III		4 (11%)	12 (31%)
Grau IV		0 (0%)	0 (0%)
30 ^a SESSÃO	1,00		
Grau 0		2 (5%)	0 (0%)
Grau I		13 (35%)	12 (31%)
Grau II		14 (38%)	17 (45%)
Grau III		8 (22%)	9 (24%)
Grau IV		0 (0%)	0 (0%)

Legenda: P*: Probabilidade

Na avaliação clínica da ETO do NCI a incidência de mucosite severa grau III foi de 11% (4 pacientes) para o grupo laser na 10^a sessão contra 13% (5 pacientes) do grupo placebo (P=1,00). Na 20^a sessão, 11% (4 pacientes) do grupo laser versus 31% (12 pacientes) do grupo placebo, sendo que esta diferença foi significativa (P=0,04). Enquanto que na 30^a sessão, grau III de mucosite foi observado em 22% (8 pacientes) do grupo laser e em 24% (9

pacientes) do grupo placebo ($P=1,00$), como apresentado no gráfico a seguir (Figura 7).

Figura 7. Incidência de mucosite oral severa grau III de acordo com a ETO na 10ª, 20ª e 30ª sessão de RT para ambos os grupos estudados

Os valores médios dos escores dos graus de mucosite oral na 10ª sessão foram de 1,78/1,73 para os grupos laser e placebo, respectivamente ($P=0,24$). Na 20ª sessão de 1,67 para o grupo laser e 2,00 para o grupo placebo, cuja diferença foi marginalmente significativa ($P=0,09$). E na 30ª sessão, 1,75 para o grupo laser contra 1,92 para o grupo placebo ($P=0,42$), como apresentado no abaixo gráfico (Figura 8). As medianas foram de 2 para ambos os grupos na 10ª, 20ª e 30ª sessão da RT.

Figura 8. Valores médios dos escores de mucosite oral de acordo com a ETO na 10ª, 20ª e 30ª sessão de RT para ambos os grupos estudados

4.5 Avaliação funcional através da ETO (NCI)

Todos pacientes da amostra relataram algum prejuízo na avaliação funcional durante o estudo que podem ser observados na tabela abaixo (Tabela 5).

Tabela 5. Graus da avaliação funcional de acordo com a ETO

SESSÃO	P*	LASER	PLACEBO
10 ^a SESSÃO	1,00		
Grau 0		5 (13%)	11 (29%)
Grau I		11 (30%)	11 (29%)
Grau II		14 (38%)	9 (24%)
Grau III		7 (19%)	7 (18%)
Grau IV		0 (0%)	0 (0%)
20 ^a SESSÃO	0,03		
Grau 0		4 (11%)	5 (13%)
Grau I		10 (27%)	2 (5%)
Grau II		12 (32%)	10 (26%)
Grau III		6 (16%)	10 (29%)
Grau IV		5 (13%)	10 (26%)
30 ^a SESSÃO	1,00		
Grau 0		2 (5%)	4 (10%)
Grau I		10 (27%)	5 (13%)
Grau II		6 (16%)	9 (24%)
Grau III		7 (19%)	10 (26%)
Grau IV		12 (32%)	10 (26%)

Legenda: P*: Probabilidade

Na avaliação funcional a dificuldade de deglutição foi severa em 19% (7 pacientes) para o grupo laser e 18% (7 pacientes) para o grupo placebo na 10^a sessão (P=1,00), 29% (11 pacientes) para o grupo laser contra 55% (21 pacientes) para o grupo placebo, resultando em diferença estatisticamente significativa (P=0,03) na 20^a sessão e de 51% (19 pacientes) para o grupo laser

versus 52% (20 pacientes) para o grupo placebo na 30ª sessão ($P=1,00$), como demonstrado no gráfico abaixo (Figura 9).

Figura 9. Incidência de graus severos III e IV de acordo com a avaliação funcional da ETO na 10ª, 20ª e 30ª sessão de RT para ambos os grupos estudados

Os valores médios dos escores da avaliação funcional foram de 1,62 para o grupo laser versus 1,31 para o grupo placebo ($P=0,19$) na 10ª sessão; 1,94/2,5 para os grupos laser e placebo na 20ª sessão, cuja diferença foi considerada estatisticamente significativa ($P=0,04$) e 2,4 para ambos os grupos na 30ª sessão ($P=0,96$), como apresentado no gráfico a seguir (Figura 10). As medianas foram de 2 e 1 na 10ª sessão para os grupos laser e placebo,

respectivamente. Na 20ª sessão, 2 para o grupo laser e 3 para o grupo placebo. Enquanto que na 30ª sessão foi de 3 para ambos os grupos.

Figura 10. Valores médios dos escores da avaliação funcional de acordo com a ETO na 10ª, 20ª e 30ª sessão de RT para ambos os grupos estudados.

4.6 Presença de eritema através da OMAS

Quanto à avaliação de eritema de acordo com a OMAS, os valores médios foram calculados baseados na soma dos valores médios dos escores de eritema de todas as áreas avaliadas pela escala na 10ª, 20ª e 30ª sessão de RT. Os valores médios de eritema foram de 0,7 para o grupo laser contra 0,67 para o grupo placebo na 10ª sessão ($P=0,81$), 0,66 para o grupo laser e 1,02

para o grupo placebo ($P=0,11$) na 20ª sessão e 0,66/0,76 para os grupos laser e placebo na 30ª sessão, respectivamente ($P=0,38$), como pode ser observado no seguinte gráfico (Figura 11).

Figura 11. Valores médios dos escores de eritema de todas as áreas avaliadas de acordo com a OMAS na 10ª, 20ª e 30ª sessão de RT para ambos os grupos estudados

O pior escore de eritema foi definido como o valor médio dos 3 piores escores das 9 áreas avaliadas, sendo de 0,91 para o grupo laser e 0,90 para o grupo placebo na 10ª sessão ($P=0,86$); 0,88/1,00 ($P=0,25$) na 20ª sessão e 0,84/0,99 na 30ª sessão para o grupos laser e placebo, respectivamente ($P=0,18$), como demonstrado no gráfico abaixo (Figura 12).

Figura 12. Valores médios dos 3 piores escores de eritema de acordo com a OMAS na 10ª, 20ª e 30ª sessão de RT para ambos os grupos estudados

4.7 Presença de pseudomembranas/ulcerações através da OMAS

Na avaliação da presença de pseudomembranas/ulcerações de acordo com a OMAS, os valores médios foram calculados baseados na soma dos valores médios dos escores de pseudomembranas/ulcerações de todas as áreas avaliadas pela escala na 10ª, 20ª e 30ª sessão de RT. Na 10ª sessão, os valores médios foram de 0,32 para o grupo laser e 0,25 para o grupo placebo ($P=0,42$). Na 20ª sessão foram de 0,32/0,44 para os grupos laser e placebo, respectivamente ($P=0,28$). Na 30ª sessão, foram de 0,31 para o grupo laser

versus 0,41 para o grupo placebo ($P=0,26$), como demonstrado no gráfico abaixo (Figura 13).

Figura 13. Valores médios de pseudomembranas/ulcerações de todas as áreas avaliadas de acordo com a OMAS na 10ª, 20ª e 30ª sessão de RT para ambos os grupos estudados.

O pior escore de pseudomembranas/ulcerações foi definido como o valor médio dos 3 piores escores das 9 áreas avaliadas, que foi de 0,51 para o grupo laser e 0,44 para o grupo placebo na 10ª sessão ($P=0,53$); 0,60 para o grupo laser versus 0,65 para o grupo placebo na 20ª sessão ($P=0,77$) e na 30ª sessão foi de 0,45 para o grupo laser contra 0,61 para o grupo placebo ($P=0,06$), com diferença marginalmente significativa, como pode ser observado no gráfico seguinte (Figura 14).

Figura 14. Valores médios dos 3 piores escores de pseudomembranas/ulcerações de acordo com a OMAS na 10ª, 20ª e 30ª sessão de RT para ambos os grupos estudados

4.8 Necessidade de interrupção da RT

Foi necessária a interrupção da RT de 16% (6 pacientes) do grupo placebo devido à presença de mucosite oral severa, enquanto que no grupo laser nenhum paciente precisou ter seu tratamento interrompido por este motivo. Tal diferença foi significativa ($P=0,02$). O valor médio da sessão em que ocorreu a interrupção por mucosite foi 19ª sessão e o valor médio da duração da interrupção foi de 7,3 dias. Outros pacientes da amostra tiveram a RT

interrompida por outros motivos que podem ser observados na tabela abaixo (Tabela 6).

Tabela 6. Interrupções da RT, motivo da interrupção, valor médio da sessão em que ocorreu a interrupção e valor médio da duração da interrupção

INTERRUPÇÃO	GRUPO	MOTIVO	SESSÃO	DURAÇÃO
1	Laser	Radiodermite	25 ^a	5 dias
2	Placebo	Mucosite	25 ^a	7 dias
3	Placebo	Mucosite	22 ^a	11 dias
4	Placebo	Mucosite	14 ^a	3 dias
		Pneumonia	25 ^a	4 dias
5	Laser	Anemia	19 ^a	4 dias
		Candidíase	28 ^a	5 dias
6	Placebo	Radiodermite	25 ^a	10 dias
7	Laser	Perfuração músculo cricofaríngeo	15 ^a	9 dias
8	Placebo	Mucosite e Leucopenia	14 ^a	9 dias
9	Placebo	Mucosite	17 ^a	7 dias
10	Laser	Radiodermite	27 ^a	7 dias
11	Laser	Radiodermite	25 ^a	8 dias
12	Placebo	Radiodermite	32 ^a	3 dias
13	Placebo	Mucosite	22 ^a	7 dias
14	Placebo	Anemia	13 ^a	15 dias
		Radiodermite	30 ^a	7 dias

4.9 Qualidade de vida global através do QLQ-C30 da EORTC

Os escores medianos de qualidade de vida global foram superiores no grupo placebo em relação ao grupo laser antes do início da RT (75,00 versus 58,33, $P=0,012$). Esta diferença foi considerada clinicamente significativa, uma vez que foi superior a 10 pontos. No final da RT, esta diferença foi mantida (66,67 versus 58,33, $P=0,019$). Não houve deterioração dos escores da qualidade de vida global após a RT, tanto no grupo laser como no placebo; 58,33 versus 58,33, ($P=0,91$) e 75,00 para 66,67 ($P=0,63$), respectivamente.

4.10 Dor através do QLQ-H&N35 da EORTC

Os escores medianos de dor não diferiram entre os pacientes tratados com laser ou placebo antes da RT: 8,33 versus 16,67, respectivamente ($P=0,471$). Nos pacientes do grupo placebo, houve uma piora dos escores de dor, de mediana inicial de 8,33 antes da RT para 25,00 após a radioquimioterapia ($P=0,0008$). Este padrão também foi observado nos pacientes tratados com laser, nos quais a mediana aumentou de 16,67 antes da radioquimioterapia para 41,67 após a radioquimioterapia ($P=0,006$). Não houve diferença entre os escores dos grupos laser e placebo, quando avaliados após o tratamento: 25,00 versus 41,67 ($P=0,397$), respectivamente.

4.11 Deglutição através do QLQ-H&N35 da EORTC

Não foram observadas diferenças entre os escores medianos da função deglutição entre os grupos laser e placebo antes da radioquimioterapia: 87,50 e 83,33 ($P=0,970$), respectivamente. Tanto no grupo laser como no placebo houve uma piora da função deglutição após a radioquimioterapia, como esperado: 87,50 para 58,33, $P<0,0001$ (placebo) e 83,33 para 50,00, $P=0,0013$ (laser). Não houve diferença entre os escores dos grupos laser e placebo após a radioquimioterapia: 58,33 e 50,00 ($P=0,292$), respectivamente.

4.12 Xerostomia através do QLQ-H&N35 da EORTC

Não foram detectadas diferenças entre os escores medianos de xerostomia antes da radioquimioterapia entre os dois grupos (33,33 versus 33,33, $P=0,08$), bem como após a radioquimioterapia (66,67 versus 66,67, $P=0,217$). Uma piora dos escores de xerostomia foi detectada no final do radioquimioterapia, como esperado, tanto no grupo laser como no placebo 33,33 para 66,67 ($P=0,027$) e 33,33 para 66,67 ($P=0,0005$), respectivamente.

4.13 Peso dos pacientes

O valor médio do peso dos pacientes na primeira semana de RT foi de 61,1 para o grupo laser e 61,1 para o grupo placebo ($P=0,98$); 59,0 para o grupo laser e 58,7 para o grupo placebo na terceira semana ($P=0,89$); 56,5 para o grupo laser e 56,6 para o grupo placebo na quinta semana ($P=0,97$) e na sétima semana de 55,3 para o grupo laser e 55,2 para o grupo placebo ($P=0,97$). O desvio padrão na 1ª semana da RT foi de 12,16, na 3ª semana de 11,44, na 5ª semana de 10,58 e na 7ª semana de 10,78. A perda de peso para ambos os grupos pode ser avaliada no gráfico abaixo (Figura 15).

Figura 15. Valores médios do peso dos pacientes durante a RT para ambos os grupos estudados

4.14 Uso de SNE

A necessidade do uso de SNE ocorreu em 35% (13 pacientes) do grupo laser e 29% (11 pacientes) do grupo placebo ($P=0,57$). O valor médio das sessões em que ocorreu a colocação da sonda foi de 22,3ª sessão para o grupo laser e 17,3ª sessão para o grupo placebo, resultando em diferença estatisticamente significativa ($P=0,01$). O valor médio da duração do uso da sonda desde o dia da colocação até o último dia da RT foi de 24,1 dias para o grupo laser e de 27,5 dias para o grupo placebo ($P=0,59$). O desvio padrão para a necessidade do uso de SNE foi de 0,48, para a sessão de colocação da SNE de 5,2 e para a duração do uso da SNE de 11,14. Segue tabela demonstrando a necessidade do uso de sonda, assim como os outros fatores acima citados (Tabela 7).

Tabela 7. Uso de SNE, valor médio da sessão em que foi colocada e valor médio da duração de seu uso até o término da RT de acordo com o grupo estudado

GRUPOS	SNE	SESSÃO	DURAÇÃO
Laser	13 (35%)	22,3ª	24,1 dias
Placebo	11 (29%)	17,3ª	27,5 dias
P	0,57	0,01	0,59

4.15 Dor através da EVA

Na avaliação da dor consideramos dor severa aquela com nota acima de 7. Sendo assim, dor severa ocorreu em 13% (5 pacientes) de ambos os grupos ($P=1,00$) na 10ª sessão. Enquanto que na 20ª ($P=0,96$) e na 30ª sessão ($P=1,00$), ocorreu em 22% (8 pacientes) do grupo laser contra 21% (8 pacientes) do grupo placebo, como demonstrado no gráfico a seguir (Figura 16).

Figura 16. Dor severa de acordo com a EVA na 10ª, 20ª e 30ª sessão de RT para ambos os grupos estudados

Os valores médios dos escores de dor foram de 3,8 para o grupo laser e 3,2 para o grupo placebo na 10ª sessão ($P=0,36$) e 4,1 para o grupo laser versus 4,0 para o grupo placebo na 20ª ($P=0,96$) e na 30ª sessão ($P=0,94$), como demonstrado no gráfico a seguir (Figura 17). As medianas foram de 5 para o grupo laser e 3 para o grupo placebo na 10ª sessão, 4/5 para os grupos laser e placebo na 20ª sessão, respectivamente e 4 para ambos os grupos na 30ª sessão.

Figura 17. Valores médios dos escores de dor de acordo com a EVA na 10ª, 20ª e 30ª sessão de RT para ambos os grupos estudados

4.16 Uso de medicações no controle da dor e da mucosite

Em relação às medicações prescritas, observou-se que 81% (30 pacientes) do grupo laser versus 84% (32 pacientes) do grupo placebo fizeram uso de hidróxido de alumínio ($P=0,76$), 84% (31 pacientes) do grupo laser versus 92% (35 pacientes) do grupo placebo fizeram uso de nistatina ($P=0,30$), 54% (20 pacientes) do grupo laser contra 60% (23 pacientes) do grupo placebo fizeram uso de anti-inflamatórios não-hormonais ($P=0,64$) e 8% (3 pacientes) de ambos os grupos fizeram uso de opióides ($P=1,00$). O gráfico a seguir apresenta o uso das medicações acima descritas (Figura 18).

Figura 18. Medicações prescritas para o alívio da dor e controle da mucosite para ambos os grupos estudados

5 DISCUSSÃO

Nós realizamos um estudo prospectivo, aleatorizado e duplo-cego de prevenção de mucosite oral através do uso do laser de baixa potência em pacientes com câncer de cabeça e pescoço tratados por radioquimioterapia. Embora a radioquimioterapia seja mais eficaz que a RT isolada, essa modalidade terapêutica é associada a um alto risco, variando de 41 a 89%, de mucosite severa (Adelstein, 2003; Forastier, 2003; Bernier, 2004). O desenvolvimento de mucosite oral está associado à dor, comprometimento nutricional e complicações infecciosas que podem requerer a interrupção da RT, resultando em um impacto negativo no controle do tumor (Rosenthal, 2007). Além disso, a mucosite oral tem um impacto devastador na qualidade de vida do paciente (Elting, 2008).

Neste estudo tivemos o cuidado de realizar o tratamento odontológico para a eliminação de condições patológicas como focos periodontais e dentários agudos ou potenciais antes do início da RT, como orientado por Barker, em 1999; uma vez que pacientes com boa saúde bucal e que mantêm cuidadosa higiene bucal durante o tratamento do câncer tendem a apresentar poucos episódios de mucosite comparado aos pacientes com pobre saúde bucal (Sonis, 1998). Mais da metade da amostra precisou ser submetida ao tratamento odontológico (64%), demonstrando a importância do encaminhamento destes pacientes ao cirurgião-dentista antes do início do tratamento oncológico.

Em relação à laserterapia empregada em nosso estudo, optamos pela técnica puntual, pois se trata da técnica mais utilizada nos estudos de laserterapia em mucosite oral, devido à sua maior precisão durante a aplicação. A técnica de varredura também citada na literatura é pouco empregada atualmente por estar mais sujeita a variações na reprodutibilidade da aplicação, uma vez que o laser precisa ser aplicado em movimento contínuo e uniformemente acelerado (Lizarelli, 2005).

Em um estudo piloto com laser que antecedeu este estudo e que foi realizado em nosso departamento, detectamos problemas técnicos no aparelho utilizado, ocorrendo perda da potência efetiva e conseqüentemente, redução da dose aplicada. Sendo assim, nos preocupamos em aferir semanalmente a potência do aparelho através do potenciômetro Laser Check, para que tivéssemos a segurança da dose que estávamos utilizando durante todo o estudo. A manutenção do aparelho foi também realizada anualmente pela empresa MMOptics, para que nenhum problema técnico no aparelho pudesse influenciar na dose aplicada e portanto nos nossos resultados.

Sobre o uso do laser de baixa potência na prevenção de mucosite oral, é importante salientar que na literatura não foi encontrado estudo avaliando a sua eficácia exclusivamente em pacientes submetidos à radioquimioterapia. É comum encontrar estudos com laserterapia preventiva para mucosite conduzido em pacientes submetidos à QT convencional ou QT para condicionamento de

TMO e poucos estudos abordando pacientes submetidos à RT isolada. Isso se deve provavelmente às dificuldades relacionadas às variáveis do tratamento e à mensuração da mucosite, que se trata de um procedimento bastante trabalhoso.

Nosso principal achado foi que o tratamento preventivo com o laser de baixa potência atrasou o aparecimento de mucosite severa por cerca de duas semanas. Esse efeito foi capturado através da ETO do NCI, um método validado e reproduzível. Uma redução na proporção de pacientes com mucosite severa, de aproximadamente 50%, foi observada na quarta semana de tratamento, quando, usualmente a mucosite é mais severa (Trotti, 2006). O benefício, entretanto, não foi sustentado até o final do tratamento, resultando na perda de peso progressiva em ambos os grupos. Os dados foram internamente consistentes, visto que os resultados foram similares em ambas as escalas, clínica e funcional.

Encontramos consistência nos resultados também na avaliação da OMAS, pois notamos uma redução da mucosite na quarta semana de tratamento, embora esta diferença não tenha sido estatisticamente significativa. Esta discrepância ilustra a dificuldade de avaliar de forma objetiva a mucosite oral, como citada em outros estudos (Eilers, 2004).

Observamos ainda que no grupo laser a necessidade do uso de SNE foi postergada em relação ao grupo placebo, em acordo com o retardo do

aparecimento da mucosite, novamente apontando para a consistência interna dos resultados

Nossos resultados, mostrando a eficácia do laser de baixa potência na prevenção da mucosite oral, confirmam estudos aleatorizados prévios, que incluíram pacientes tratados exclusivamente por RT (Bensadoun et al., 1999; Maiya & Fernandes, 2006; Arora et al., 2008) e estudos sem grupo controle, que incluíram alguns pacientes tratados por radioquimioterapia (Genot Klastersky 2005), embora a magnitude do benefício pareça menor. Este achado não nos surpreendeu, visto que o tratamento empregado é mais intensivo que a RT exclusiva e a natureza controlada de nosso estudo evitaria possíveis vieses. Nós tentamos controlar fatores conhecidos associados ao risco de mucosite, incluindo os esquemas de RT e QT. De fato os dois grupos de tratamento foram equivalentes no que se refere a estas variáveis, exceto para uma dose de radiação um pouco mais alta no grupo tratado pelo laser, que reforça a hipótese de que o tratamento com o laser é protetor.

Outro achado importante foi o menor número de interrupções não planejadas da RT devido à mucosite no grupo que recebeu o laser, assim como no estudo de Ciais et al., em 1992; o que pode implicar em melhor eficácia do tratamento. Levando-se em conta que os investigadores podem ter diferentes limiares para indicar interrupções de tratamento, estamos cientes de que há uma questão de reprodutibilidade em nosso estudo (Trotti, 2006). Entretanto,

nossos resultados foram consistentes, já que a maioria das interrupções ocorreu na quarta semana de tratamento, quando a mucosite foi máxima. Além disso, o fato das interrupções devido à radiodermite terem sido iguais em ambos os grupos, reforça o possível papel protetor do laser, visto que a pele não foi tratada.

O tratamento com o laser não melhorou o controle da dor, em contraste com outros estudos (Bensadoun et al., 1999; Maiya & Fernandes, 2006; Arora et al., 2008), tanto na avaliação da EVA como no QLQ-H&N35. Três explicações são possíveis: primeiramente, a medicação analgésica teria sido subutilizada, pois poucos pacientes (8%) receberam opióides, considerando os escores de dor (21% severa); em segundo lugar, muitos pacientes já apresentavam doença avançada, associada com dor independente da mucosite, não influenciável pelo laser. Finalmente, o laser poderia ter sido efetivo no controle de lesões macroscópicas da mucosa, mas não ter normalizado a complexa resposta inflamatória da mucosa induzida por radioquimioterapia (Silver, 2007; Xanthinaki, 2008).

No grupo como um todo, observamos que a qualidade de vida global não piorou após o tratamento, em contraste com dados previamente publicados (Elting, 2008), embora os itens dor e capacidade de deglutição tenham piorado.

Especulamos que fatores culturais possam ter influenciado o resultado global, por exemplo, a expectativa de cura pelo tratamento. Em nosso estudo, a

laserterapia foi incapaz de melhorar a qualidade de vida dos pacientes; este achado não foi surpreendente, já que não houve melhora da dor avaliada pela EVA. Entretanto, outras dimensões da qualidade de vida poderiam ter sido influenciadas pela menor severidade da mucosite no grupo laser, o que não ocorreu. Uma possível explicação seria o fato de que a melhora da mucosite não tenha ocorrido no mesmo momento em que a qualidade de vida foi avaliada, visto que os questionários da EORTC foram aplicados somente no início e final da RT (momento em que a mucosite foi semelhante em ambos os grupos).

Em nossa amostra, não era incomum, pacientes com tumores em todas as regiões da cabeça e pescoço, resultando em grandes campos de irradiação, que os tornam pacientes já debilitados e com qualidade de vida ruim. Isto talvez também possa explicar um pouco o fato da laserterapia não ter promovido uma melhora tão abrangente, como nos demais estudos (Bensadoun et al., 1999; Maiya & Fernandes, 2006; Arora et al., 2008).

Em conclusão, o tratamento preventivo com o laser de baixa potência foi benéfico para pacientes com câncer de cabeça e pescoço tratados por radioquimioterapia e pode ser recomendado para uso rotineiro. A laserterapia em pele merece ser estudada neste contexto para prevenção da radiodermite.

6 CONCLUSÕES

Neste grupo de pacientes pudemos concluir que o laser de baixa potência:

- Atrasou o aparecimento das lesões severas de mucosite oral
- Reduziu as interrupções da RT dos pacientes com mucosite oral severa
- Melhorou a capacidade de deglutição dos pacientes com mucosite oral severa, embora não suficiente para promover a redução da perda de peso e do uso de SNE
- Não foi capaz de promover melhora na qualidade de vida dos pacientes submetidos à RT
- Não foi capaz de reduzir a dor severa e a necessidade do uso de opióides

ANEXO 1: Aprovação do CAPPesq

APROVAÇÃO

A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 14.02.07, **APROVOU** o Protocolo de Pesquisa **nº 1026/06**, intitulado: **“AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA DA APLICAÇÃO PREVENTIVA DO LASER DE BAIXA POTÊNCIA EM PACIENTES COM MUCOSITE ORAL INDUZIDA POR RADIOQUIMIOTERAPIA”**, apresentado pelo Departamento **de RADIOLOGIA**, inclusive Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar à CAPPesq, os relatórios parciais e final sobre a pesquisa (Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 196, de 10.10.1996, inciso IX. 2, letra “c”)

Pesquisador (a) Responsável: **IGOR MOYSÉS LONGO SNITCOVSKY**

Pesquisador (a) Executante: **ALINE GOUVÊA DE LIMA**

CAPPesq, 14 de fevereiro de 2007.

PROF. DR. EUCLIDES AYRES DE CASTILHO
Presidente da Comissão de Ética para Análise
de Projetos de Pesquisa

ANEXO 2: Ficha de consentimento

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

I – DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME DO PACIENTE: .....
DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº: ..... SEXO: M F
DATA DE NASCIMENTO: ...../...../.....
ENDEREÇO: ..... Nº ..... APTO: .....
BAIRRO: ..... CIDADE .....
CEP: ..... TELEFONE: DDD (.....) .....
2. RESPONSÁVEL LEGAL: .....
NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.) .....
DOCUMENTO DE IDENTIDADE: ..... SEXO: M F
DATA DE NASCIMENTO: ...../...../.....
ENDEREÇO: ..... Nº ..... APTO: .....
BAIRRO: ..... CIDADE .....
CEP: ..... TELEFONE: DDD (.....) .....

II – DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: Avaliação da eficácia da aplicação preventiva do laser de baixa potência em pacientes com mucosite oral induzida por radioquimioterapia
2. PESQUISADOR: Aline Gouvêa de Lima
CARGO/FUNÇÃO: Pós-graduanda INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 78.080
UNIDADE DO HCFMUSP: Oncologia/ICHC
3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

SEM RISCO	RISCO MÍNIMO X	RISCO MÉDIO
RISCO BAIXO	RISCO MAIOR	

(probabilidade de que o indivíduo sofra algum dano como consequência imediata ou tardia do estudo)
4. DURAÇÃO DA PESQUISA: 2 anos

Continua

III – REGISTRO DAS EXPLICAÇÕES DO PESQUISADOR AO PACIENTE OU SEU REPRESENTANTE LEGAL SOBRE A PESQUISA CONSIGNANDO:

- 1. JUSTIFICATIVA E OS OBJETIVOS DA PESQUISA:** Sr (a), como quase todos os pacientes que estão em tratamento de radioterapia e quimioterapia apresentam feridas na boca, como se fossem grandes aftas chamadas de mucosite, causando muita dor e risco de infecção, achamos importante estudar o quanto o aparelho de laser, que emite uma luz invisível, pode ajudar na prevenção e cicatrização dessas feridas e na diminuição da dor também.
- 2. PROCEDIMENTOS QUE SERÃO UTILIZADOS E PROPÓSITOS, INCLUINDO A IDENTIFICAÇÃO DOS PROCEDIMENTOS QUE SÃO EXPERIMENTAIS:** Desde o primeiro dia até o último dia de tratamento de radioterapia e quimioterapia, os pacientes receberão aplicações de laser na boca antes das sessões de radioterapia, todos os dias, de segunda a sexta, no mesmo horário. Porém, um grupo de pacientes vai receber o tratamento de laser propriamente dito e o outro, receberá o tratamento placebo de laser, ou seja, o aparelho não estará funcionando. Entretanto, todos os pacientes receberão cuidados e orientação de higiene oral, além de receberem solução de hidróxido de alumínio e xilocaína, para realizar bochechos, quando as feridas começarem a aparecer, para ajudar no alívio da dor causada pelas feridas. Serão também realizadas fotos da boca dos pacientes durante as avaliações, para que os resultados possam ser comparados. As fotos são de sigilo total do setor de Oncologia e Radioterapia do Instituto de Radiologia e da Divisão de Odontologia do Instituto Central do HCFMUSP.
- 3. DESCONFORTOS E RISCOS ESPERADOS:** A aplicação do laser não apresenta nenhum risco desde que sejam usados óculos protetores escuros apropriados. Quanto aos bochechos poderão ocorrer desconfortos como: gosto ruim, ânsia, vômito e/ou constipação. Não existem riscos relatados quanto à solução usada para bochecho. Os pacientes que estiverem recebendo aplicações placebo de laser também não apresentarão nenhum outro risco, pois estarão recebendo o tratamento padrão através do uso de medicações.
- 4. BENEFÍCIOS QUE PODERÃO SER OBTIDOS:** Os pacientes, de qualquer forma, estarão sendo beneficiados por estarem recebendo orientação de higiene oral diariamente, visto que a saúde bucal por si só já reduz muito o risco de aparecimento dessas feridas. Os bochechos beneficiarão os pacientes no alívio da dor, caso apresentem grandes feridas na boca. E se o efeito benéfico do laser se confirmar, o aparecimento da mucosite será prevenido, ou pelo menos, será de menor gravidade, no grupo de pacientes que receber tal tratamento.
- 5. PROCEDIMENTOS ALTERNATIVOS QUE POSSAM SER VANTAJOSOS PARA O INDIVÍDUO:** Caso haja necessidade de algum procedimento alternativo, este fará parte da rotina de tratamento odontológico realizado pela Divisão de Odontologia do ICHC.

Continua

IV – ESCLARECIMENTOS DADOS PELO PESQUISADOR SOBRE GARANTIAS DO SUJEITO DA PESQUISA CONSIGNANDO:

1. **ACESSO, A QUALQUER TEMPO, ÀS INFORMAÇÕES SOBRE PROCEDIMENTOS, RISCOS E BENEFÍCIOS RELACIONADOS À PESQUISA, INCLUSIVE PARA DIRIMIR EVENTUAIS DÚVIDAS:** O Sr (a). poderá a qualquer momento perguntar aos profissionais envolvidos o que está sendo realizado, os riscos e benefícios. E também terá acesso sempre que quiser aos resultados dos exames para que suas dúvidas sejam esclarecidas.
2. **LIBERDADE DE RETIRAR SEU CONSENTIMENTO A QUALQUER MOMENTO E DE DEIXAR DE PARTICIPAR DO ESTUDO, SEM QUE ISTO TRAGA PREJÍZO À CONTINUIDADE DA ASSISTÊNCIA:** O sr (a) poderá a qualquer momento interromper o tratamento do laser desde que isto não traga problemas ao restante de seu tratamento.
3. **SALVAGUARDA DA CONFIDENCIALIDADE, SIGILO E PRIVACIDADE:** Os resultados dos exames, fotos e tratamento são sigilosos, mantendo assim a privacidade do paciente. Além disso, a face do paciente não poderá ser identificada através das fotos.
4. **DISPONIBILIDADE DE ASSISTÊNCIA NO HCFMUSP, POR EVENTUAIS DANOS À SAÚDE, DECORRENTES DA PESQUISA:** Qualquer problema que ocorra em consequência do tratamento, o mesmo será avaliado no setor de Oncologia e Radioterapia do Instituto de Radiologia e/ou na Divisão de Odontologia do ICHC.
5. **VIABILIDADE DE INDENIZAÇÃO POR EVENTUAIS DANOS À SAÚDE DECORRENTES DA PESQUISA:** Não há.

V – INFORMAÇÕES DE NOMES, ENDEREÇOS E TELEFONES DOS RESPONSÁVEIS PELO ACOMPANHAMENTO DA PESQUISA, PARA CONTATO EM CASO DE INTERCORRÊNCIAS CLÍNICAS E REAÇÕES ADVERSAS.

Aline Gouvêa de Lima – End.: Rua Artur de Azevedo, 1411 – apto 41. – Pinheiros – São Paulo
Tel.: (11)3582-3889 – Celular: (11)9810-2587

VI – OBSERVAÇÕES COMPLEMENTARES

VII – CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO

Declaro que, após convenientemente esclarecido pelo pesquisador e ter entendido o que me foi explicado, consinto em participar do presente Protocolo de Pesquisa.

São Paulo, ... de ..... de 20.....

Assinatura do sujeito da pesquisa ou responsável legal

Assinatura do pesquisador
(carimbo ou nome legível)

ANEXO 3: Ficha de controle do protocolo de mucosite oral

DATA ____ / ____ / ____

GRUPO ( ) I ( ) II

1 Nome/RG _____

2 Sexo ( ) M ( ) F   3 Data de Nascimento ____ / ____ / ____

4 Endereço _____

5 Telefone _____

6. História da moléstia atual: _____

7. Diagnóstico: _____

8. Estadiamento clínico (TNM) _____

9. Comorbidades associadas: _____

10. Radioterapia ( ) acelerador linear ( ) fótons ( ) elétrons

11. Nº sessões: _____ 12. Dose total: _____

13. Áreas irradiadas:

( ) Lábio superior ( ) Lábio inferior ( ) Bochecha D ( ) Bochecha E

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

( ) Ventre / lateral língua direito ( ) Ventre / lateral língua esquerdo

( ) Outros: _____

14. Tratamento odontológico:

( ) exodontias ( ) restaurações ( ) endodontia ( ) raspagem

( ) outros _____

15. Laserterapia: início ____ / ____ / ____ Término ____ / ____ / ____

16. Peso do paciente

Semana	Peso	Semana	Peso
1ª		5ª	
3ª		7ª	

17. Observações _____

ANEXO 4: Ficha de controle do protocolo de mucosite oral

1. Data de início da RT: ____/____/____ 2. RGH_____

3. Nome_____

4. Diagnóstico _____

5. Lesão _____

6. Estadiamento _____

7. Tratamento proposto _____

8. Tratamento executado _____

9. Áreas irradiadas: ( ) Lábio superior ( ) Lábio inferior ( ) Bochecha direita

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

( ) Ventre/lateral língua direita ( ) Ventre/lateral língua esquerda ( ) Outros:

_____

10. Interrupções: nº ____ dias ____ 11. Sonda NE: ____ sessão ____ dias

12. Controle de medicação

Data	Medicação

ANEXO 5: Ficha de avaliação do protocolo de mucosite oral

Nome: _____ Data: ____ / ____ / ____

1. Escala de Toxicidade Oral (NCI)

GRAU	AVALIAÇÃO CLÍNICA	GRAU	AVALIAÇÃO FUNCIONAL
0	Nenhuma mudança	0	Nenhum sintoma
I	Aspecto esbranquiçado	I	Dolorido
II	Eritema	II	Dor amena, alimentação sólida
III	Presença de membrana	III	Alimentação somente líquida
IV	Úlceras	IV	Requer suporte nutricional

2. Oral Mucositis Assessment Scale (OMAS)

LOCALIZAÇÃO	ERITEMA ^a			ULCERAÇÕES/PSEUDOMEMBRANAS ^b			
Lábio superior	0	1	2	0	1	2	3
Lábio inferior	0	1	2	0	1	2	3
Bochecha direita	0	1	2	0	1	2	3
Bochecha esquerda	0	1	2	0	1	2	3
Ventre/lateral direita língua	0	1	2	0	1	2	3
Ventre/lateral esquerda língua	0	1	2	0	1	2	3
Assoalho da boca	0	1	2	0	1	2	3
Palato mole	0	1	2	0	1	2	3
Palato duro	0	1	2	0	1	2	3

a - Eritema:

0 – nenhum

1 – leve

2 – severo

b - Ulcerações/pseudomembranas:

0 – nenhuma lesão

1 - < 1 cm²

2 - 1 a 3 cm²

3- > 3 cm²

3. Visual Analogue Scale (VAS)

0	10

ANEXO 6: QLQ-C30 da EORTC (Versão 3.0)

Nós estamos interessados em alguns dados sobre você e sua saúde. Responda, por favor, a todas as perguntas fazendo um círculo no número que melhor se aplica a você. Não há respostas certas ou erradas. A informação que você fornecer permanecerá estritamente confidencial.

Por favor, preencha suas iniciais: _____

Sua data de nascimento (dia, mês, ano): _____

Data de hoje (dia, mês, ano): _____

	Não	Pouco	Modera- damente	Muito
1. Você tem qualquer dificuldade quando faz grandes esforços, por exemplo carregar uma bolsa de compras pesada ou uma mala?	1	2	3	4
2. Você tem qualquer dificuldade quando faz uma grande caminhada?	1	2	3	4
3. Você tem qualquer dificuldade quando faz curta caminhada fora de casa?	1	2	3	4
4. Você tem que ficar numa cama ou numa cadeira durante o dia?	1	2	3	4
5. Você precisa de ajuda para se alimentar, se vestir, se lavar ou usar o banheiro?	1	2	3	4
Durante a última semana:				
6. Tem sido difícil fazer suas atividades de todos os dias?	1	2	3	4
7. Tem sido difícil ter atividades de lazer ou divertimento?	1	2	3	4
8. Você teve falta de ar?	1	2	3	4
9. Você tem tido dor?	1	2	3	4
10. Você precisou repousar?	1	2	3	4
11. Você tem tido problemas para dormir?	1	2	3	4
12. Você tem se sentido fraco/a?	1	2	3	4
13. Você tem tido falta de apetite?	1	2	3	4
14. Você tem se sentido enjoado?	1	2	3	4
15. Você tem vomitado?	1	2	3	4

Continua

Continuação

Para as seguintes perguntas, por favor, faça um círculo em volta do número entre 1 e 7 que melhor se aplica a você.

1 2 3 4 5 6 7

Péssima Ótima

1	2	3	4	5	6	7
Péssima						Ótima

ANEXO 7: QLQ-H&N35 da EORTC

Às vezes os pacientes relatam que possuem alguns sintomas ou problemas referentes a sua enfermidade ou tratamento. Por favor, assinale com um círculo o que corresponde mais adequadamente ao seu caso.

Durante a semana passada:	Não	Pouco	Modera- damente	Muito
31. Você teve dores de cabeça?	1	2	3	4
32. Você teve dor no maxilar superior (parte superior da boca) ou inferior (queixo)?	1	2	3	4
33. Tem ocorrido alguma irritação em sua boca?	1	2	3	4
34. Você tem tido dor em sua garganta?	1	2	3	4
35. Você teve dificuldade em engolir líquidos?	1	2	3	4
36. Você teve dificuldade em engolir alimentos pastosos (ex. purê de batata)?	1	2	3	4
37. Você teve dificuldade em engolir alimentos sólidos (ex. arroz, carne)?	1	2	3	4
38. Ao engolir, você tem engasgado?	1	2	3	4
39. Houve algum problema com seus dentes?	1	2	3	4
40. É difícil abrir a boca?	1	2	3	4
41. Você tem sentido a boca seca?	1	2	3	4
42. A saliva era de consistência pegajosa?	1	2	3	4
43. Você teve dificuldades em sentir os cheiros?	1	2	3	4
44. Você teve dificuldades em sentir o sabor dos alimentos?	1	2	3	4
45. Você tem tido tosse?	1	2	3	4
46. Esteve rouco?	1	2	3	4
47. Você tem se sentido doente?	1	2	3	4
48. Em relação a sua aparência, você tem se preocupado com a sua condição física?	1	2	3	4

Continua

ANEXO 7: QLQ-H&N35 da EORTC

Continuação

Durante a semana passada:	Não	Pouco	Modera- damente	Muito
49. Você teve dificuldade de se alimentar?	1	2	3	4
50. Você teve dificuldade de se alimentar à frente da sua família?	1	2	3	4
51. Você teve dificuldade de se alimentar à frente de outras pessoas?	1	2	3	4
52. Você teve dificuldade em ter prazer em suas refeições?	1	2	3	4
53. Você teve dificuldade em falar com outras pessoas?	1	2	3	4
54. Você teve dificuldade em falar ao telefone?	1	2	3	4
55. Você encontrou dificuldades no convívio com sua família?	1	2	3	4
56. Você encontrou dificuldades no convívio com seus amigos?	1	2	3	4
57. Você teve dificuldade em estar presente em lugares públicos?	1	2	3	4
58. Você encontrou alguma dificuldade em ter contato pessoal com sua família ou amigos?	1	2	3	4
59. Você tem sentido menos interesse sexual?	1	2	3	4
60. Você teve menos prazer sexual?	1	2	3	4
Durante a semana passada:	Não		Sim	
61. Você tomou algum medicamento para as dores?		1		2
62. Tomou algum suplemento alimentar (excluindo vitaminas)?		1		2
63. Alimentou-se através de sonda?		1		2
64. Você perdeu peso?		1		2
65. Você ganhou peso?		1		2

ANEXO 8: Graus de mucosite oral de acordo com a Escala de Toxicidade Oral (NCI)

ANEXO 9: Avaliação Clínica através da Escala de Toxicidade Oral

PACIENTE	GRUPO	TUMOR PRIMÁRIO	10 ^a SESSÃO	20 ^a SESSÃO	30 ^a SESSÃO
SG	Laser	CEC hipofaringe	2	2	3
VLVL	Placebo	CEC cavidade oral	3	3	3
CVSS	Laser	Carcinoma rinofaringe	1	1	3
RAS	Placebo	CEC orofaringe	1	2	3
PFS	Laser	CEC rinofaringe	1	2	2
JLR	Placebo	CEC rinofaringe	1	2	2
AJS	Placebo	CEC cavidade oral	3	3	3
BSS	Placebo	CEC rinofaringe	3	3	3
JWM	Placebo	CEC laringe	2	3	3
CFA	Laser	CEC laringe	2	2	2
MG	Laser	CEC orofaringe	3	3	3
LGA	Placebo	CEC hipofaringe	2	3	3
MEAG	Placebo	CEC orofaringe	3	2	2
JTA	Laser	CEC hipofaringe	3	2	3
HPG	Laser	CEC orofaringe	2	2	2
MCCF	Laser	CEC rinofaringe	2	2	3
EAR	Placebo	CEC cavidade oral	2	1	2
VCS	Placebo	CEC orofaringe	2	2	2
JF	Laser	CEC orofaringe	2	2	1

Continua

ANEXO 9: Avaliação Clínica da Escala de Toxicidade Oral Continuação

PACIENTE	GRUPO	TUMOR PRIMÁRIO	10ª SESSÃO	20ª SESSÃO	30ª SESSÃO
JJS	Placebo	CEC hipofaringe	3	3	3
FSS	Placebo	CEC laringe	1	1	1
APF	Laser	CEC orofaringe	2	1	1
APS	Laser	CEC orofaringe	2	2	2
RCL	Laser	Tumor metastático	2	1	1
LMS	Placebo	CEC rinofaringe	2	2	1
DMSL	Laser	Carcinoma rinofaringe	1	1	1
GP	Placebo	CEC orofaringe	2	1	2
EBS	Laser	Carcinoma rinofaringe	2	3	3
NLS	Placebo	CEC orofaringe	1	1	1
CM	Placebo	CEC orofaringe	2	3	2
IL	Laser	CEC laringe	1	1	1
ERA	Laser	CEC orofaringe	2	1	2
JSS	Placebo	CEC orofaringe	2	2	2
VBFB	Placebo	CEC orofaringe	2	3	1
JAP	Laser	CEC laringe	1	1	1
LMSF	Laser	CEC orofaringe	2	2	2
JDS	Placebo	CEC orofaringe	2	2	2
AAS	Laser	CEC cavidade oral	2	0	2

Continua

ANEXO 9: Avaliação Clínica da Escala de Toxicidade Oral Continuação

PACIENTE	GRUPO	TUMOR PRIMÁRIO	10ª SESSÃO	20ª SESSÃO	30ª SESSÃO
CGA	Laser	CEC orofaringe	2	2	2
EMJ	Placebo	CEC orofaringe	2	2	1
JAR	Placebo	CEC orofaringe	1	2	2
JCN	Laser	CEC orofaringe	1	2	1
WSS	Placebo	CEC cavidade oral	2	1	1
JTP	Placebo	Tumor metastático	0	1	1
JCS	Laser	CEC orofaringe	3	2	3
MRO	Laser	CEC orofaringe	2	2	2
MAB	Laser	CEC orofaringe	1	1	2
JPS	Placebo	CEC laringe	1	2	2
DSS	Placebo	CEC rinofaringe	2	1	2
LJS	Laser	CEC laringe	1	1	1
VDNO	Laser	CEC laringe	2	1	1
JCA	Placebo	CEC orofaringe	1	1	2
CAJG	Placebo	CEC laringe	1	2	1
MLA	Laser	CEC orofaringe	2	3	2
JEA	Laser	CEC cavidade oral	1	1	0
WT	Placebo	CEC laringe	0	1	1
OJO	Laser	CEC laringe	1	2	1

Continua

ANEXO 9: Avaliação Clínica da Escala de Toxicidade Oral Continuação

PACIENTE	GRUPO	TUMOR PRIMÁRIO	10ª SESSÃO	20ª SESSÃO	30ª SESSÃO
CSR	Placebo	CEC laringe	1	1	1
CRRS	Laser	CEC orofaringe	3	3	3
MPS	Placebo	CEC hipofaringe	2	3	2
HSR	Placebo	CEC laringe	2	1	1
VP	Laser	CEC rinofaringe	2	2	2
WFJ	Placebo	CEC laringe	1	3	3
OWF	Placebo	CEC orofaringe	2	2	2
EFS	Laser	CEC orofaringe	0	2	2
AFN	Laser	CEC orofaringe	2	1	1
LRS	Placebo	CEC laringe	2	1	1
MGS	Placebo	CEC hipofaringe	1	2	2
VF	Laser	CEC laringe	2	1	1
JPR	Laser	CEC orofaringe	2	1	1
VSP	Placebo	CEC orofaringe	2	2	2
JEG	Placebo	CEC orofaringe	2	3	3
ADF	Laser	CEC hipofaringe	2	2	0
MJP	Laser	CEC cavidade oral	2	2	2
ES	Placebo	CEC orofaringe	2	3	2

ANEXO 10: Avaliação Funcional da Escala de Toxicidade Oral

PACIENTE	GRUPO	TUMOR PRIMÁRIO	10ª SESSÃO	20ª SESSÃO	30ª SESSÃO
SG	Laser	CEC hipofaringe	3	3	4
VLVL	Placebo	CEC cavidade oral	3	4	4
CVSS	Laser	Carcinoma rinofaringe	3	3	4
RAS	Placebo	CEC orofaringe	1	3	3
PFS	Laser	CEC rinofaringe	1	3	4
JLR	Placebo	CEC rinofaringe	2	3	0
AJS	Placebo	CEC cavidade oral	3	4	4
BSS	Placebo	CEC rinofaringe	2	4	4
JWM	Placebo	CEC laringe	0	0	2
CFA	Laser	CEC laringe	1	1	4
MG	Laser	CEC orofaringe	0	1	2
LGA	Placebo	CEC hipofaringe	1	4	4
MEAG	Placebo	CEC orofaringe	0	4	4
JTA	Laser	CEC hipofaringe	3	2	2
HPG	Laser	CEC orofaringe	2	2	1
MCCF	Laser	CEC rinofaringe	2	4	4
EAR	Placebo	CEC cavidade oral	1	1	1
VCS	Placebo	CEC orofaringe	2	4	4
JF	Laser	CEC orofaringe	2	2	1

Continua

ANEXO 10: Avaliação Funcional da Escala de Toxicidade Oral Continuação

PACIENTE	GRUPO	TUMOR PRIMÁRIO	10ª SESSÃO	20ª SESSÃO	30ª SESSÃO
JJS	Placebo	CEC hipofaringe	0	2	1
FSS	Placebo	CEC laringe	1	0	0
APF	Laser	CEC orofaringe	1	1	1
APS	Laser	CEC orofaringe	0	1	4
RCL	Laser	Tumor metastático	1	4	4
LMS	Placebo	CEC rinofaringe	2	3	1
DMSL	Laser	Carcinoma rinofaringe	2	2	4
GP	Placebo	CEC orofaringe	2	1	1
EBS	Laser	Carcinoma rinofaringe	2	2	2
NLS	Placebo	CEC orofaringe	0	2	3
CM	Placebo	CEC orofaringe	2	2	2
IL	Laser	CEC laringe	1	1	3
ERA	Laser	CEC orofaringe	1	1	2
JSS	Placebo	CEC orofaringe	0	3	3
VBF	Placebo	CEC orofaringe	3	2	2
JAP	Laser	CEC laringe	1	4	4
LMSF	Laser	CEC orofaringe	3	4	4
JDS	Placebo	CEC orofaringe	1	2	2
AAS	Laser	CEC cavidade oral	0	0	3

Continua

ANEXO 10: Avaliação Funcional da Escala de Toxicidade Oral Continuação

PACIENTE	GRUPO	TUMOR PRIMÁRIO	10ª SESSÃO	20ª SESSÃO	30ª SESSÃO
CGA	Laser	CEC orofaringe	3	3	4
EMJ	Placebo	CEC orofaringe	2	3	0
JAR	Placebo	CEC orofaringe	1	3	2
JCN	Laser	CEC orofaringe	1	2	1
WSS	Placebo	CEC cavidade oral	3	4	4
JTP	Placebo	Tumor metastático	0	2	1
JCS	Laser	CEC orofaringe	2	2	3
MRO	Laser	CEC orofaringe	2	2	3
MAB	Laser	CEC orofaringe	2	1	1
JPS	Placebo	CEC laringe	1	2	3
DSS	Placebo	CEC rinofaringe	3	3	2
LJS	Laser	CEC laringe	1	1	0
VDNO	Laser	CEC laringe	2	2	2
JCA	Placebo	CEC orofaringe	0	0	3
CAJG	Placebo	CEC laringe	0	0	0
MLA	Laser	CEC orofaringe	2	3	3
JEA	Laser	CEC cavidade oral	1	0	0
WT	Placebo	CEC laringe	0	2	2
OJO	Laser	CEC laringe	0	1	1

Continua

ANEXO 10: Avaliação Funcional da Escala de Toxicidade Oral Continuação

PACIENTE	GRUPO	TUMOR PRIMÁRIO	10ª SESSÃO	20ª SESSÃO	30ª SESSÃO
CSR	Placebo	CEC laringe	1	4	4
CRRS	Laser	CEC orofaringe	3	3	3
MPS	Placebo	CEC hipofaringe	0	3	3
HSR	Placebo	CEC laringe	1	0	2
VP	Laser	CEC rinofaringe	2	4	4
WFJ	Placebo	CEC laringe	1	3	3
OWF	Placebo	CEC orofaringe	0	3	3
EFS	Laser	CEC orofaringe	3	2	3
AFN	Laser	CEC orofaringe	2	2	2
LRS	Placebo	CEC laringe	3	3	3
MGS	Placebo	CEC hipofaringe	2	4	4
VF	Laser	CEC laringe	0	0	1
JPR	Laser	CEC orofaringe	1	0	1
VSP	Placebo	CEC orofaringe	2	2	2
JEG	Placebo	CEC orofaringe	3	4	4
ADF	Laser	CEC hipofaringe	2	2	1
MJP	Laser	CEC cavidade oral	2	1	1
ES	Placebo	CEC orofaringe	1	2	3

ANEXO 11: Avaliação da dor através da Escala Visual Analógica

PACIENTE	GRUPO	TUMOR PRIMÁRIO	10ª SESSÃO	20ª SESSÃO	30ª SESSÃO
SG	Laser	CEC hipofaringe	5	3	1
VLVL	Placebo	CEC cavidade oral	8	6	8
CVSS	Laser	Carcinoma rinofaringe	6	6	5
RAS	Placebo	CEC orofaringe	3	5	8
PFS	Laser	CEC rinofaringe	5	6	5
JLR	Placebo	CEC rinofaringe	6	6	0
AJS	Placebo	CEC cavidade oral	5	7	0
BSS	Placebo	CEC rinofaringe	7	5	7
JWM	Placebo	CEC laringe	0	0	2
CFA	Laser	CEC laringe	3	2	2
MG	Laser	CEC orofaringe	2	3	2
LGA	Placebo	CEC hipofaringe	2	7	9
MEAG	Placebo	CEC orofaringe	0	5	5
JTA	Laser	CEC hipofaringe	1	1	1
HPG	Laser	CEC orofaringe	0	2	2
MCCF	Laser	CEC rinofaringe	8	5	4
EAR	Placebo	CEC cavidade oral	7	0	2
VCS	Placebo	CEC orofaringe	7	6	7
JF	Laser	CEC orofaringe	5	5	5

Continua

ANEXO 11: Avaliação da dor através da Escala Visual Analógica Continuação

PACIENTE	GRUPO	TUMOR PRIMÁRIO	10ª SESSÃO	20ª SESSÃO	30ª SESSÃO
JJS	Placebo	CEC hipofaringe	0	5	5
FSS	Placebo	CEC laringe	0	0	0
APF	Laser	CEC orofaringe	5	3	4
APS	Laser	CEC orofaringe	0	2	5
RCL	Laser	Tumor metastático	0	7	7
LMS	Placebo	CEC rinofaringe	3	8	4
DMSL	Laser	Carcinoma rinofaringe	8	8	8
GP	Placebo	CEC orofaringe	6	4	4
EBS	Laser	Carcinoma rinofaringe	8	3	5
NLS	Placebo	CEC orofaringe	0	2	2
CM	Placebo	CEC orofaringe	8	9	4
IL	Laser	CEC laringe	6	8	7
ERA	Laser	CEC orofaringe	3	2	7
JSS	Placebo	CEC orofaringe	0	4	6
VBF	Placebo	CEC orofaringe	6	6	2
JAP	Laser	CEC laringe	3	10	10
LMSF	Laser	CEC orofaringe	6	8	9
JDS	Placebo	CEC orofaringe	5	5	8
AAS	Laser	CEC cavidade oral	0	0	3

Continua

ANEXO 11: Avaliação da dor através da Escala Visual Analógica Continuação

PACIENTE	GRUPO	TUMOR PRIMÁRIO	10ª SESSÃO	20ª SESSÃO	30ª SESSÃO
CGA	Laser	CEC orofaringe	4	8	4
EMJ	Placebo	CEC orofaringe	2	5	0
JAR	Placebo	CEC orofaringe	5	5	4
JCN	Laser	CEC orofaringe	2	6	4
WSS	Placebo	CEC cavidade oral	4	0	0
JTP	Placebo	Tumor metastático	1	7	3
JCS	Laser	CEC orofaringe	5	7	7
MRO	Laser	CEC orofaringe	2	2	3
MAB	Laser	CEC orofaringe	2	2	8
JPS	Placebo	CEC laringe	5	5	5
DSS	Placebo	CEC rinofaringe	5	2	4
LJS	Laser	CEC laringe	5	2	0
VDNO	Laser	CEC laringe	0	4	5
JCA	Placebo	CEC orofaringe	0	0	9
CAJG	Placebo	CEC laringe	1	0	0
MLA	Laser	CEC orofaringe	8	9	6
JEA	Laser	CEC cavidade oral	3	0	0
WT	Placebo	CEC laringe	3	2	3
OJO	Laser	CEC laringe	0	4	4

Continua

ANEXO 11: Avaliação da dor através da Escala Visual Analógica Continuação

PACIENTE	GRUPO	TUMOR PRIMÁRIO	10ª SESSÃO	20ª SESSÃO	30ª SESSÃO
CSR	Placebo	CEC laringe	1	0	0
CRRS	Laser	CEC orofaringe	6	5	2
MPS	Placebo	CEC hipofaringe	0	0	0
HSR	Placebo	CEC laringe	2	0	2
VP	Laser	CEC rinofaringe	5	5	5
WFJ	Placebo	CEC laringe	5	8	6
OWF	Placebo	CEC orofaringe	0	9	9
EFS	Laser	CEC orofaringe	8	4	3
AFN	Laser	CEC orofaringe	5	4	3
LRS	Placebo	CEC laringe	0	0	4
MGS	Placebo	CEC hipofaringe	5	5	5
VF	Laser	CEC laringe	0	1	1
JPR	Laser	CEC orofaringe	3	0	2
VSP	Placebo	CEC orofaringe	4	6	6
JEG	Placebo	CEC orofaringe	5	7	6
ADF	Laser	CEC hipofaringe	5	4	3
MJP	Laser	CEC cavidade oral	5	3	2
ES	Placebo	CEC orofaringe	3	2	6

8 REFERÊNCIAS

---

1. Adelstein DJ, Li Y, Adams GL, Wagner H Jr, Kish JA, Ensley JF, et al. An intergroup phase III comparison of standard radiation therapy and two schedules of concurrent chemoradiotherapy in patients with unresectable squamous cell head and neck cancer. *J Clin Oncol*. 2003;21:92–8.
2. Almeida-Lopes L. *Análise in vitro da proliferação celular de fibroblastos de gengiva humana tratados com laser de baixa potência* [dissertação]. São José dos Campos: Instituto de Pesquisa e Desenvolvimento da Universidade Vale do Paraíba; 1999.
3. Arora H, Pai KM, Maiya A, Vidyasagar MS, Rajeev A. Efficacy of He-Ne Laser in the prevention and treatment of radiotherapy-induced oral mucositis in oral cancer patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Endod*. 2008;105:180-6.
4. Barasch A, Tanzer JM, Nuki K, Franquin JC. Helium-Neon laser effects on conditioning-induced oral mucositis in bone marrow transplantation patients. *Cancer*. 1995;76:2550-6.
5. Barker GJ. Current practices in the oral management of the patient undergoing chemotherapy or bone marrow transplantation. *Support Care Cancer*. 1999;7:17-20.
6. Bensadoun RJ, Franquin JC, Ciais G, Darcourt V, Schubert MM, Viot M, et al. Low-energy He/Ne laser in the prevention of radiation-induced mucositis. A multicenter phase III randomized study in patients with head and neck cancer. *Support Care Cancer*. 1999;7:244-52.
7. Bernier J, Dommene C, Ozsahin M, Matuszewska K, Lefebvre JL, Greiner RH, et al. Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med*. 2004;350:1945–52

8. Biron P, Sebban C, Gourmet R, Chvetzoff G, Philip I, Blay JY. Research controversies in management of oral mucositis. *Support Care Cancer*. 2000;8:68-71.
9. Bjordal K, Hammerlid E, Ahlner-Elmqvist M, de Graeff A, Boysen M, Evensen JF, et al. Quality of life in head and neck cancer patients: Validation of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-H&N35. *J Clin Oncol*. 1999;17:1008-19.
10. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer. *Estimativas 2008: Incidência de câncer no Brasil* [on-line]. Rio de Janeiro: INCA; 2007 [citado 19 out 2008]. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2008>.
11. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção a Saúde. Instituto Nacional do Câncer. *TNM: Classificação de tumores malignos*. Tradução de: Ana Lúcia Eisenberg. 6a ed. Rio de Janeiro: INCA, 2004. p. 254.
12. Burri, RJ, Lee NY. Concurrent chemotherapy and radiotherapy for head and neck cancer. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2009;9:293-302.
13. Cella DF, Tulsky DS. Measuring quality of life today: Methodological aspects. *Oncol*. 1990;4:29-38.
14. Ciais G, Namer M, Schneider M, Demard F, Pourreau-Schneider N, Martin PM, et al. La laserthérapie dans la prévention et le traitement des mucites liées à la chimiothérapie anticancéreuse. *Bull Cancer*. 1992;79:183-91.
15. Cowen D, Tardieu C, Schubert M, Peterson D, Resbeut M, Faucher C, et al. 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 Radiation Oncol Biol Phys*. 1997;38:697-703.

16. Dodd MJ, Facione NC, Dibble SL, MacPhail L. Comparison of methods to determine the prevalence and nature of oral mucositis. *Cancer Pract.* 1996;4:312-8.
17. Duncan M, Grant G. Review article: oral and intestinal mucositis-causes and possible treatments. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003;18:853-74.
18. Eilers J. Nursing interventions and supportive care for the prevention and treatment of oral mucositis associated with cancer treatment. *Oncol Nurs Forum.* 2004;31(4 Suppl):13-23.
19. Elting LS, Keefe DM, Sonis ST, Garden AS, Spijkervet FK, Barasch A, et al. Patient-reported measurements of oral mucositis in head and neck cancer patients treated with radiotherapy with or without chemotherapy: demonstration of increased frequency, severity, resistance to palliation, and impact on quality of life. *Cancer.* 2008;113:2704-13.
20. Forastiere AA, Goepfert H, Maor M, Pajak TF, Weber R, Morrison W, et al. Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer. *N Engl J Med.* 2003;349:2091–8.
21. Gehrisch A, Dörr W. Effects of systemic or topical administration of sodium selenite on early radiation effects in mouse oral mucosa. *Strahlenther Onkol.* 2007;183:36-42.
22. Genot MT, Klastersky J. Low-level laser for prevention and therapy of oral mucositis induced by chemotherapy or radiotherapy. *Curr Opin Oncol.* 2005;17:236-40.
23. Genot-Klastersky MT, Klastersky J, Awada F, Awada A, Crombez P, Martinez MD, et al. 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;16:1381-7.

24. Gotay CC. Trial-related quality of life: Using quality-of-life assessment to distinguish among cancer therapies. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 1996;20:1-16.
25. Gritz ER, Carmack CL, de Moor C, Coscarelli A, Schacherer CW, Meyers EG, et al. First year after head and neck cancer: Quality of life. *J Clin Oncol*. 1999;17:352-60.
26. Jaguar GC, Prado JD, Nishimoto IN, Pinheiro MC, de Castro DO Jr, da Cruz Perez DE, et al. Low-energy laser therapy for prevention of oral mucositis in hematopoietic stem cell transplantation. *Oral Dis*. 2007;13:538-43.
27. Kwong KKF. Prevention and treatment of oropharyngeal mucositis following cancer therapy. Are there new approaches? *Cancer Nurs*. 2004;27:183-205.
28. Lizarelli RFZ. *Protocolos clínicos odontológicos: Uso do laser de baixa intensidade*. 2a ed. São Carlos: Bons negócios Editora Ltda, 2005.
29. Maiya GA, Fernandes D. Effect of low level energy helium-neon (He-Ne) laser therapy in the prevention & treatment of radiation induced mucositis in head & neck cancer patients. *Indian J Med Res*. 2006;124:399-402.
30. Migliorati C, Massumoto C, Eduardo FP, Muller KP, Carrieri. T, Haypek P, et al. Low-energy laser therapy in oral mucositis. *J Oral Laser Appl*. 2001;1:97-101.
31. Ngeow WC, Chai WL, Zain RB. Management of radiation therapy-induced mucositis in head and neck cancer patients. Part II: supportive treatments. *Oncol Rev*. 2008;2:164-82.

32. Plevová P. Prevention and treatment of chemotherapy and radiotherapy induced oral mucositis: a review. *Oral Oncol.* 1999;35:453-70.
33. Rosenthal DI. Consequences of mucositis-induced treatment breaks and dose reductions on head and neck cancer treatment outcomes. *J Support Oncol.* 2007;5 (9 Suppl 4):23-31.
34. Safavi SM, Kazemi B, Esmaeili M, Fallah A, Modarresi A, Mir M. Effects of low-level He-Ne laser irradiation on the gene expression of IL-1beta, TNF-alpha, IFN-gamma, TGF-beta, bFGF, and PDGF in rat's gingiva. *Lasers Med Sci.* 2008;23:331-5.
35. Sandoval RL, Koga DH, Buloto LS, Suzuki R, Dib LL. Management of chemo- and radiotherapy induced oral mucositis with low-energy laser: initial results of A. C. Camargo Hospital. *J Appl Oral Sci.* 2003;11:337-41.
36. Silveira LB, Prates RA, Novelli MD, Marigo HA, Garrocho AA, Amorim JC, et al. Investigation of mast cells in human gingiva following low-intensity laser irradiation. *Photomed Laser Surg.* 2008;26:315-21.
37. Silver HJ, Dietrich MS, Murphy BA. Changes in body mass, energy balance, physical function, and inflammatory state in patients with locally advanced head and neck cancer treated with concurrent chemoradiation after low-dose induction chemotherapy. *Head Neck.* 2007;29:893-900.
38. Sonis ST. Mucositis as a biological process: a new hypothesis for the development of chemotherapy-induced stomatotoxicity. *Oral Oncol.* 1998;34:39-43.
39. Sonis ST, Eilers JP, Epstein JB, LeVeque FG, Liggett WH Jr, Mulagha MT, et al. Validation of a new scoring system for the assessment of clinical trial research of oral mucositis induced by radiation or chemotherapy. *Cancer.* 1999;85:2103-13.

40. Stokman MA, Sonis ST, Dijkstra PU, Burgerhof JGM, Spijkervet FKL. Assessment of oral mucositis in clinical trials: Impact of training on evaluators in a multi-center trial. *Eur J Cancer*. 2005;41:1735-8.
41. Trotti A, Bellm LA, Epstein JB, Frame D, Fuchs HJ, Gwede CK, et al. Mucositis incidence, severity and associated outcomes in patients with head and neck cancer receiving radiotherapy with or without chemotherapy: A systematic literature review. *Radiother Oncol*. 2003;66:253–62
42. Uğüncü H, Ertekin MV, Yörük O, Sezen O, Ozkan A, Erdoğan F, et al. Vitamin E and L-carnitine, separately or in combination, in the prevention of radiation-induced oral mucositis and myelosuppression: a controlled study in a rat model. *J Radiat Res*. 2006;47:91-102.
43. Walsh LJ. The current status of low level laser therapy in dentistry. Part 1. Soft tissue applications. *Austr Dent J*. 1997; 42:247-54.
44. World Health Organization. *Handbook for reporting results of cancer treatment*. Geneva: World Health Organization, 1979:15-22.
45. Xanthinaki A, Nicolatou-Galitis O, Athanassiadou P, Gonidi M, Kouloulis V, Sotiropoulou-Lontou A, et al. Apoptotic and inflammation markers in oral mucositis in head and neck cancer patients receiving radiotherapy: preliminary report. *Support Care Cancer*. 2008;16:1025-3.