INSTITUTO DE PESQUISAS ENERGÉTICAS E NUCLEARES
Autarquia associada à Universidade de São Paulo

**TRATAMENTO DA MUCOSITE ORAL RADIO E QUIMIOINDUZIDA:
COMPARAÇÃO ENTRE PROTOCOLO MEDICAMENTOSO CONVENCIONAL
E TRATAMENTOS COM LASERS EM BAIXA INTENSIDADE**

ANELISE RIBEIRO PEIXOTO ALENCAR

**Dissertação apresentada como
parte dos requisitos para obtenção
do Grau de Mestre em Ciências na
área de Tecnologia Nuclear –
Materiais.**

**Orientadora:
Dr^a. Martha Simões Ribeiro**

**SÃO PAULO
2011**

INSTITUTO DE PESQUISAS ENERGÉTICAS E NUCLEARES
Autarquia associada à Universidade de São Paulo

**TRATAMENTO DA MUCOSITE ORAL RADIO E QUIMIOINDUZIDA:
COMPARAÇÃO ENTRE PROTOCOLO MEDICAMENTOSO CONVENCIONAL
E TRATAMENTOS COM LASERS EM BAIXA INTENSIDADE**

ANELISE RIBEIRO PEIXOTO ALENCAR

**Dissertação apresentada como
parte dos requisitos para obtenção
do Grau de Mestre em Ciências na
área de Tecnologia Nuclear –
Materiais**

**Orientadora:
Dr^a. Martha Simões Ribeiro**

**SÃO PAULO
2011**

Dedico este trabalho a todos que contribuíram para a realização do mesmo, em especial aos funcionários do Serviço de Oncologia do Hospital Regional de Araguaína e aos pacientes portadores de câncer de cabeça e pescoço que, apesar de estarem vivendo um momento de tantas incertezas, aceitaram participar deste estudo clínico, a todos meus mais sinceros agradecimentos.

AGRADECIMENTOS

A Deus, por todas as bênçãos que tem me concedido ao longo de todos estes anos e pela saúde e força para superar os obstáculos.

A minha orientadora, Prof^a. Dr^a. Martha Simões Ribeiro, pela doçura, disponibilidade e desprendimento, compartilhando seu conhecimento e tornando mais fácil e agradável a realização deste trabalho.

Ao Prof. Hebert Batista sem o qual a realização deste trabalho seria impossível.

“Se pude enxergar mais longe é porque me apoiei nos ombros de gigantes.”

(Isaac Newton)

Ao meu mestre Prof. José Ferreira de Menezes Filho que me apresentou ao diagnóstico e me encantou com seu conhecimento, dedicação e amor à Odontologia.

Aos meus filhos Bruno e Guilherme pela paciência e amor. Obrigada, peço desculpas pela falta de tempo e de paciência. Amo vocês.

Ao meu marido Iramilson, pelo carinho e amor que sempre dedicou a mim e a nossa família. Eu te amo!

Seus olhos meu clarão

Me guiam dentro da escuridão

Seus pés me abrem o caminho

Eu sigo e nunca me sinto só

(Arnaldo Antunes)

A minha mãe Célia Maria, pelo amor, carinho e dedicação incondicional a todos de nossa família.

A minha irmã Isabela e ao meu pai Raimundo, pelo incentivo e carinho sempre tão presentes.

Aos meus sogros Iranísio e Maria José, pelo carinho, apoio e incentivo.

A Silmar, Ruth, Tânia e Socorro, sempre disponíveis e atenciosas para comigo e principalmente para com os pacientes.

Aos amigos André Machado Senna e Rosa Maria Machado de Sena pelo apoio, incentivo e ajuda imensurável, sem os quais a realização deste projeto seria praticamente impossível.

Ao Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares – IPEN pela oportunidade e apoio sem os quais não seria possível a realização deste projeto.

Este trabalho recebeu apoio financeiro da Secretaria Estadual de Ciência e Tecnologia do Tocantins e do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico – CNPq – Brasil, através do Edital SECT n. 02/2009 - Pesquisa para o SUS: Gestão Compartilhada em Saúde (PPSUS 2008/2009).

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

Darlene Larson

TRATAMENTO DA MUCOSITE ORAL RADIO E QUIMIOINDUZIDA: COMPARAÇÃO ENTRE PROTOCOLO MEDICAMENTOSO CONVENCIONAL E TRATAMENTOS COM LASERS EM BAIXA INTENSIDADE

Anelise Ribeiro Peixoto Alencar

RESUMO

Neste estudo clínico verificaram-se os efeitos do laser em baixa intensidade na prevenção e tratamento da mucosite oral radio e/ou radioquimioinduzida. Foram selecionados 31 pacientes portadores de câncer em cabeça e pescoço a serem submetidos à radioterapia ou a radioterapia em associação a quimioterapia, os quais foram distribuídos aleatoriamente em três grupos: grupo 1 – (controle) tratamento medicamentoso; grupo 2 – tratamento medicamentoso e laserterapia diária, a partir do início da ulceração referente à mucosite grau 2 e grupo 3 – tratamento medicamentoso e laserterapia diária a ser iniciada imediatamente antes do início da radioterapia. Os parâmetros de irradiação foram: comprimento de onda de 660nm, potência de 100mW, modo de operação contínuo, aplicação pontual, energia de 2J por ponto em 30 pontos pré-determinados, sendo o tempo utilizado de 20s por ponto. O grupo controle recebeu tratamento medicamentoso que consistia no uso de um conjunto de medidas preventivas e terapêuticas para abordagem dos efeitos adversos agudos radioinduzidos. Os resultados foram avaliados, quanto à ocorrência, graus e escore de dor associados à mucosite oral, perda de massa corpórea, uso de sonda nasogástrica, necessidade de internação e interrupção do tratamento oncológico decorrentes da mucosite oral. Os resultados indicam que o protocolo de aplicação do laser em sua forma preventiva é o mais efetivo na prevenção e tratamento da mucosite oral e que seu uso diário contribuiu para o alívio da sintomatologia dolorosa colaborando para melhora da qualidade de vida do paciente oncológico.

**RADIO AND CHEMIOINDUCED ORAL MUCOSITIS TREATMENT:
COMPARISON BETWEEN CONVENTIONAL DRUG PROTOCOL AND
TREATMENTS WITH LOW INTENSITY LASERS**

Anelise Ribeiro Peixoto Alencar

ABSTRACT

In this clinical study verified the effects of low intensity laser in the prevention and treatment of oral mucositis radio and/or chemical induced. Thirty one patients with head and neck cancer were selected before being submitted to cancer exclusive radiotherapy or radio and associated chemotherapy. The patients were distributed into three randomly groups as follows: group 1- (control) conventional medicine treatment; group 2 – conventional medicine treatment and daily lasertherapy as soon as grade two oral mucositis appeared; group 3 – conventional medicine treatment and daily lasertherapy to be initiated immediately before radiotherapy sessions. The irradiation parameters were: wavelength of 660nm, potency of 100mW, continuous mode, punctual application, 2J energy on thirty pre-determined 30 points, with 20s of exposure per point. The control group received medical treatment which consisted in using a set of preventive and therapeutic approach for acute radiation-induced adverse effects. Results were evaluated observing occurrence and grade of oral mucositis, score of pain, loss of body mass, use of nasogastric sound line, internment and interruption of oncologic treatment due to oral mucositis. The results showed that the preventive protocol as used was the most effective in prevention and treatment of oral mucositis and that its daily application contributed in relieving the painful symptomatology so collaborating to maintain and/or bettering the life quality of oncologic patients.

SUMÁRIO

	Página
1 INTRODUÇÃO.....	11
2 OBJETIVOS.....	14
3 REVISÃO DE LITERATURA.....	15
3.1 Câncer.....	15
3.2 Tratamento.....	17
3.2.1 Radioterapia.....	19
3.2.2 Quimioterapia.....	20
3.3 Mucosite oral.....	24
3.4 Tratamento medicamentoso.....	28
3.5 Laser em baixa intensidade.....	32
4 CASUÍSTICA E MÉTODOS.....	39
4.1 Casuística.....	39
4.1.1 Ética em pesquisa com seres humanos.....	39
4.1.2 Coleta de dados.....	39
4.1.3 Tipo de estudo.....	39
4.1.4 Local e infraestrutura.....	40
4.1.5 População e critérios de inclusão e exclusão.....	40
4.2 Métodos.....	42
4.2.1 Avaliação da condição bucal.....	42
4.2.2 Parâmetros de irradiação.....	42
4.2.3 Tratamento medicamentoso.....	43
4.2.4 Avaliação da mucosite oral.....	45
4.2.5 Avaliação da dor em mucosa.....	45
4.2.6 Avaliação da perda de massa corpórea.....	45
4.2.7 Análise estatística.....	46
5 RESULTADOS.....	47
5.1 Descrição da amostra.....	47
5.2 Ocorrência de mucosite oral.....	54

5.3 Severidade da MO.....	57
5.4 Escore de dor.....	61
5.5 Uso de sonda nasogástrica.....	64
5.6 Internação hospitalar.....	65
5.7 Interrupção do tratamento.....	65
5.8 Perda de massa corpórea.....	66
6 DISCUSSÃO.....	71
7 CONCLUSÕES.....	77
APÊNDICE A – Parecer consubstanciado.....	78
APÊNDICE B - Ficha de Avaliação / Grupo 1() 2 () 3 ().....	80
APÊNDICE C - Ficha de Avaliação / Grupo 1() 2 () 3 ().....	81
APÊNDICE D – Protocolo medicamentoso.....	82
APÊNDICE E - Ficha de Avaliação / Grupo 1() 2 () 3 ().....	83
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	84

1 - INTRODUÇÃO

O câncer é um problema de saúde pública mundial, e sua incidência tem apresentado um aumento constante e gradual. Conforme a *World Health Organization* (WHO), 2002, são diagnosticados anualmente cerca de dez milhões de casos de câncer na população mundial, sendo o mesmo responsável por aproximadamente seis milhões de óbitos, o que representa cerca de 12% de todas as causas de morte no mundo.

O câncer de cabeça e pescoço ocupa a quinta posição na lista das neoplasias mais freqüentes, com uma incidência mundial estimada de 780.000 novos casos por ano (COLOMBO e RAHAL., 2009). No Brasil, a boca representa a quinta localização de maior incidência em homens e a sétima em mulheres; as estimativas para o ano de 2010 de novos casos por câncer são de 489.270, destes 14.120 ocorrerão em cavidade oral (BRASIL., 2009a).

Como o câncer de cabeça e pescoço, em especial o câncer de boca, é uma doença crônica que resulta em elevada morbidade e mortalidade, o diagnóstico precoce e o imediato encaminhamento do paciente ao tratamento são essenciais para a redução dos danos causados pela doença (COSTA e MIGLIORATI, 2001). Seu tratamento depende da localização, estadiamento, tipo histológico e condições gerais do paciente (ALBUQUERQUE e CAMARGO, 2007).

Os métodos de tratamento para o câncer de cabeça e pescoço consistem em Radioterapia (RT), Cirurgia (CR) e Quimioterapia (QT). Estes podem ser usados isoladamente ou em associação, adequando-se às necessidades de cada caso em particular, tendo por base os resultados esperados de tempo e qualidade de sobrevida (KOWALSKI *et al.*, 2002).

Independente do tipo de terapia a ser utilizada, o paciente estará sempre correndo o risco de sofrer sérias complicações na cavidade bucal, particularmente quando submetido à RT e QT adjuvante (JOYSTON-BECHAL, 1992). As principais complicações decorrentes do tratamento do câncer de cabeça e pescoço incluem cáries, Mucosite Oral (MO), xerostomia (diminuição do fluxo salivar), disgeusia (alterações de paladar), infecções secundárias, osteorradionecrose e trismo (JHAM e FREIRE, 2006; SAWADA *et al.*, 2006), sendo a MO o efeito agudo de maior freqüência e o maior fator dose limitante para a RT em cabeça e pescoço (DIB *et al.*, 2000).

Geralmente a MO é acompanhada de destruição da mucosa e da barreira anatômica oral, atuando como uma porta de entrada para a flora microbiológica estando associada geralmente a dor severa (SONIS e COSTELLO, 1995), sendo capaz de comprometer em graus variados a qualidade de vida do paciente (DODD *et al.*, 2000). Seu impacto entre os pacientes portadores de câncer de cabeça e pescoço é geralmente dramático, consistindo em uma condição que pode requerer hospitalização em uma população a princípio tipicamente ambulatorial, não raro resultando em modificações da terapia oncológica com interrupção do tratamento radioterápico ou redução da dose de QT (SCULLY *et al.*, 2006). Outros problemas associados à MO são a dificuldade de deglutição de alimentos sólidos e ocasionalmente líquidos, limitação da fala e mastigação (JOYSTON-BECHAL.,1992; KOSTLER *et al.*, 2001).

Os protocolos terapêuticos empregados, até o presente momento, para a MO decorrente do tratamento oncológico são paliativos e diversificados, e envolvem terapêuticas profiláticas e tentativas de atenuar a sintomatologia dolorosa (KOSTLER *et al.*, 2001), sendo recomendado para o tratamento da MO o emprego de antibióticos e antifúngicos (tópicos e sistêmicos), sucralfato, analgésicos, anestésicos e antiinflamatórios (soluções para bochechos e sistêmicos), programa de cuidados e higiene oral (ALBUQUERQUE e CAMARGO, 2007; BARASCH e COKE, 2007), suplementos vitamínicos (vitaminas C, B, E e betacaroteno), cloridrato de benzidamida, glutamina e amifostina (SANDOVAL *et al.*, 2003).

Resultados clínicos e funcionais satisfatórios têm sido obtidos no tratamento da MO com o emprego do Laser em Baixa Intensidade (LBI) (MIGLIORATI *et al.*, 2001; SANDOVAL *et al.*, 2003; BARASCH e COKE.,2007; KELNER e CASTRO., 2007). O mesmo é bem tolerado pelos pacientes e tem demonstrado efeitos benéficos como aceleração do processo de cicatrização de feridas e diminuição da intensidade da dor, contribuindo para melhora da qualidade de vida dos pacientes em tratamento oncológico (SANDOVAL *et al.*, 2003; ALBUQUERQUE e CAMARGO., 2007). Desde que empregados de forma adequada, não são observados efeitos colaterais e contraindicações, com exceção da incidência do feixe direta ou indiretamente sobre os olhos (RIBEIRO e ZEZEEL., 2004).

Em consequência do significativo desconforto oral, tão comum em pacientes portadores de câncer de cabeça e pescoço submetidos à RT exclusiva, ou RT e QT adjuvante, ressalta-se que a adoção de condutas visando à prevenção e/ou controle destas alterações, principalmente da MO que por sua vez está fortemente associada à dor,

comprometimento do estado geral de saúde do paciente e em casos extremos necessidade de interrupção do tratamento oncológico, são extremamente úteis e contribuem de forma significativa para a melhora da qualidade de vida dos mesmos.

Desta forma é extremamente importante avaliar os efeitos do emprego do LBI com comprimento de onda de 660nm na prevenção e tratamento da MO e da dor associada à mesma em pacientes portadores de câncer de cabeça e pescoço submetidos a tratamento oncológico.

2 - OBJETIVOS

Objetivo geral:

Desenvolver estudo comparativo entre diferentes protocolos, medicamentoso e com laser em baixa intensidade de emissão em 660 nm, meio ativo de InGaAlP e potência de 100mW, utilizados na prevenção e tratamento da mucosite oral resultante da terapia do câncer em cabeça e pescoço em pacientes submetidos a RT exclusiva ou associada à QT.

Objetivo específico:

Avaliar, através da análise crítica dos dados obtidos durante o decorrer da pesquisa, quais os efeitos dos protocolos na prevenção e tratamento da mucosite oral e a influência dos mesmos na qualidade de vida dos pacientes, investigando as influências de variáveis demográficas (idade, gênero, profissão, procedência e grau de escolaridade), subjetivas (odinofagia, xerostomia e disgeusia) e objetivas (perda de massa corpórea, candidíase, uso de sonda nasogástrica, necessidade de internação e interrupção do tratamento oncológico em decorrência da mucosite oral).

3 - REVISÃO DE LITERATURA

3.1 Câncer

Entende-se por câncer como um conjunto de doenças de variadas localizações e de diferentes tipos morfológicos que apresentam como principais características biológicas o crescimento celular descontrolado e a capacidade de se estabelecer além do tecido em que se origina (ALMEIDA *et al.*, 2008). O mesmo é considerado uma das principais causas de morbidade e mortalidade na população mundial. Entre 80 a 90% dos cânceres têm sua gênese associada a fatores externos ao organismo e a maioria dos mesmos apresenta latência de 10 a 20 anos. O câncer de cabeça e pescoço se enquadra perfeitamente a estas considerações (CHIMENOS *et al.*, 2008).

O câncer de cabeça e pescoço é um termo coletivo definido por bases anatômico-topográficas para descrever tumores malignos do trato aerodigestivo superior. Esta região anatômica inclui a cavidade nasal e seios paranasais, cavidade oral, faringe e laringe (CHOONG e VOKES., 2008). Um subgrupo maior dos carcinomas de cabeça e pescoço é referido como "câncer oral" surgindo nas mucosas da boca (lábios, base da língua, língua, assoalho bucal e palato duro) e faringe (compreende a orofaringe, a hipofaringe e a nasofaringe). Cerca de 40% dos cânceres de cabeça e pescoço ocorrem em cavidade oral, 15% em faringe, 25% em laringe (DOBROSSY., 2005; COLOMBO e RAHAL., 2009), e o restante nos demais sítios remanescentes como glândulas salivares, tireóide, paratireóide, porção cervical do esôfago e pele (FIG. 3.1) (RUBIRA *et al.*, 2007).

FIGURA. 3.1 Anatomia cabeça e pescoço.
Fonte: Choong e Vokes, 2008.

Estima-se que, em 2020, o número de casos novos anuais seja da ordem de 15 milhões, e que cerca de 60% desses novos casos ocorrerão em países em desenvolvimento. Sabidamente de todos os casos novos de câncer que ocorrem anualmente no mundo pelo menos um terço poderiam ser prevenidos (BRASIL., 2007).

As estimativas para o ano de 2010 de novos casos por câncer para o Brasil são de 489.270, sendo 236.240 no sexo masculino e 253.030 no sexo feminino. Destes os cânceres de maior incidência serão: próstata (52.350); mama feminina (49.240); pulmão (27.630); cólon e reto (28.110); estômago (21.500); colo de útero (18.430); cavidade oral (14.120) e esôfago (10.630) (BRASIL., 2009a).

No Brasil as neoplasias malignas constituem a segunda causa de morte por doença. Sendo a assistência nesta área extremamente onerosa, incluindo custos com a prevenção, testes diagnósticos e tratamento, assim como custos indiretos decorrentes da incapacidade de produção pelo doente, da morbidade associada à doença, do tratamento e da mortalidade. Com relação à mortalidade, os óbitos em consequência de tumores em cavidade oral ocupam a 10ª posição em frequência (BRASIL., 2003).

Excluindo-se o câncer de pele, o câncer oral pode ser considerado o mais comum da região de cabeça e pescoço é predominante no sexo masculino, tendo 75% dos casos diagnosticados na faixa etária dos 60 anos, sendo o Carcinoma Epidermóide (CE) responsável por cerca de 95% dos casos (BRASIL 2001.; COSTA *et al.*, 2002; OLIVEIRA *et al.*, 2006). O mesmo está frequentemente associado ao tabagismo, etilismo e a vírus oncogênicos como o HPV-18 e 16 (NEVILLE e DAY., 2002; CHOONG e

VOKES., 2008). Língua e assoalho bucal representam os sítios anatômicos mais comuns (DEDIVITIS *et al.*, 2004).

Os tipos mais freqüentes de neoplasias malignas orais não epidermóides são por ordem decrescente o carcinoma adenóide cístico, adenocarcinoma e o carcinoma mucoepidermóide. Os mesmos são seguidos pelos linfomas, melanomas, neoplasias odontogênicas e sarcomas (SILVA FILHO., 2000).

3.2 Tratamento

Apesar dos avanços dos últimos anos, o tratamento oncológico continua sendo complexo, estando geralmente associado a uma terapêutica agressiva acompanhada por hospitalizações prolongadas e a protocolos de tratamento que apresentam uma alta morbidade (DONAT e SANDOVAL., 2008), resultando, portanto, em impacto significativo na qualidade de vida do paciente (ALMEIDA *et al.*, 2004; VIEIRA e LOPES., 2006).

As opções de tratamento são variadas e dependem do tamanho e localização do tumor primário, status dos linfonodos, presença ou ausência de metástases à distância, aceitação e capacidade de tolerância ao tratamento por parte do paciente (NEVILLE e DAY., 2002).

As modalidades de tratamento comumente utilizadas para as neoplasias malignas são: CR, RT e QT (NEVILLE e DAY., 2002; BRENER *et al.*, 2007; COSTA *et al.*, 2007; RUBIRA *et al.*, 2007; CHOONG e VOKES., 2008). Segundo Cardoso *et al.*, 2005, a CR e a RT continuam sendo os principais e mais efetivos métodos de tratamento para os tumores de cabeça e pescoço. A QT e a imunoterapia são normalmente utilizadas como terapias adjuvantes (VIEIRA e LOPES., 2006).

O tratamento cirúrgico do câncer apresenta dois objetivos principais: ressecção e redução da neoplasia e de outros tecidos envolvidos, como os linfonodos e a remoção de órgãos endócrinos que podem modificar a disseminação da doença. Diferentemente do tratamento cirúrgico a RT e a QT não são específicos para o tecido, atuando, por sua vez, pela inibição do crescimento de células que se dividem rapidamente (VOLPATO *et al.*, 2007).

Segundo a União Internacional Contra o Câncer (UICC) (1999) e Neville e Day (2002), o sistema de estadiamento TNM é utilizado para descrever a extensão anatômica da patologia e basea-se na pesquisa dos seguintes componentes: **T** – extensão anatômica do tumor primário; **N** – ausência ou presença de metástases em linfonodos

regionais; **M** – ausência ou presença de metástases à distância. A adição de números a estes componentes indica a extensão do câncer, sendo que quanto maior for o estagio, pior o prognóstico para o paciente. O estadiamento do câncer oral segue listado na Tabela 1.

TABELA 1 – Estadiamento do câncer oral segundo critérios da União Internacional Contra o Câncer (UICC)

Estágios	Descrição		
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
*III	T3	N0	M0
	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3	N1	M0
*IV A	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	Qualquer T	N2	M0
*IV B	Qualquer T	N3	M0
*IV C	Qualquer T	Qualquer N	M1

* Pacientes que no momento do diagnóstico apresentarem estadiamento III e IV são considerados portadores de doença avançada.

Fonte – UICC, 1999.

Os pacientes com doença muito avançada são submetidos a cuidados paliativos, o que significa que não serão adotadas as formas terapêuticas convencionais, os mesmos recebem tratamento diferenciado, visando uma possível melhora da qualidade de vida (HONORATO *et al.*, 2009).

É significativo o número crescente de pacientes que se apresenta aos serviços especializados com doença em fase avançada. A avaliação preliminar dos dados do Registro Hospitalar de Câncer no Hospital do Câncer / Instituto Nacional do Câncer (INCA) demonstrou que aproximadamente 60% dos pacientes que chegam ao hospital com câncer oral apresentam doença avançada nos estádios III e IV (BRASIL 2009b; HERCHENHORN e DIAS., 2004). Tal fato contribui para o aumento de seqüelas decorrentes do tratamento e diminui consideravelmente a possibilidade de cura e a sobrevida dos pacientes em questão (COSTA e MIGLIORATTI., 2001). Desta forma, a prevenção e tratamento das complicações orais decorrentes da terapia antineoplásica são importantes para melhorar a qualidade de vida, reduzir a morbidade e os custos do tratamento (OSTENE, *et al*; 2008).

3.2.1 – Radioterapia

A RT é empregada como forma de tratamento em tumores sólidos, como os de pele, língua, laringe, cérebro, mama e colo uterino, e no tratamento de tumores não sólidos como as leucemias e linfomas. Pode ser empregada como tratamento radical visando à eliminação das células neoplásicas, assim como tratamento paliativo (SANTOS FILHO *et al.*, 2008).

É a modalidade de tratamento não cirúrgico mais importante para o câncer, consiste na utilização das radiações ionizantes no combate a doença, com o objetivo de atingir as células neoplásicas, impedindo a sua multiplicação por mitose e/ou determinando a morte celular (BRASIL., 2002). Aumentando, portanto, a probabilidade de controle do tumor. (DONAT e SANDOVAL., 2008). Entretanto o efeito do tratamento radioterápico também será sentido nas células normais, onde produz alterações reversíveis e irreversíveis, a extensão e intensidade destes efeitos dependem da dose de irradiação, tempo e volume de tratamento, dose de distribuição e uso de outras terapias, e resultam em alterações importantes na qualidade de vida, durante e após o tratamento (RUBIRA *et al.*, 2007; CACCELLI e RAPAPORT ., 2008).

Por sua vez a radiosensibilidade celular está relacionada ao estágio do ciclo celular e ao tempo de exposição à radiação, sendo a radiosensibilidade maior em células que apresentam maior capacidade de divisão (células neoplásicas, endotélio, osteoblastos, células da medula óssea). Estas células quando submetidas a baixas doses de radiação perdem rapidamente a capacidade de reprodução (SEMBA *et al.*, 1994).

A maioria dos pacientes com câncer de cabeça e pescoço submetidos à RT recebe uma dose total de 50-70 Gy, como dose curativa aplicada diretamente sobre a lesão e tecidos adjacentes. Essas doses são fracionadas em um período de 5 a 7 semanas, uma vez ao dia, 5 dias por semana, com dose diária de aproximadamente 2 Gy (SEMBA *et al.*, 1994; RAPOPORT *et al.*, 2000; JHAM e FREIRE., 2006.). Quando necessário o paciente pode ser submetido a uma dose total de até 80Gy, porém nestes casos também é observado uma potencialização dos efeitos adversos associados a esta modalidade terapêutica (HERCHENHORN e DIAS., 2004).

A RT é indicada para tumores não ressecáveis ou sem morbidade grave e para aqueles que tendem a disseminar para locais contíguos previsíveis, a mesma pode ser utilizada isoladamente ou em associação com a CR e/ou QT. Ressalta-se que a RT provoca alterações bucais apenas quando atinge a região de cabeça e pescoço (COSTA *et al.*, 2007). A presença de fatores como: hospitalização prolongada, estado nutricional precário,

hábito de fumar, uso de antibióticos de largo espectro, mudança da microflora oral, titulação positiva para o vírus do herpes simples, infecção dentária pré-existente, higiene oral deficiente, dentes fraturados podem aumentar a incidência e a severidade das alterações orais (RAMPINI *et al.*, 2009).

Os efeitos agudos e tardios da RT são frequentemente causa de desconforto, dificultando ou limitando as atividades normais, entre os efeitos agudos mais comumente associados a RT em cabeça e pescoço estão: mucosite, disgeusia, xerostomia e descamação da pele. Já os efeitos tardios normalmente observados são: lesões vasculares, atrofia dos tecidos, fibrose, edema, necrose dos tecidos moles, xerostomia, cáries de radiação, perda de dentes, trismo, osteorradionecrose (BONAN *et al.*, 2005; JHAM e FREIRE., 2006; SAWADA *et al.*, 2006; CHOONG e VOKES., 2008) e candidíase (JOYSTON-BECHAL.,1992; DIB *et al.*, 2000; RUBIRA *et al.*, 2007).

Os tecidos afetados são aqueles presentes no campo de irradiação, consequentemente, geralmente nenhum sítio da mucosa oral é poupado (SCULLY *et al.*, 2004). Apesar das complicações associadas ao tratamento serem potencialmente sérias, as mesmas podem ser prontamente prevenidas ou controladas através da ação de equipe multidisciplinar (NGUYEN, 1992).

3.2.2 Quimioterapia

A QT é capaz de alterar a integridade da mucosa, a flora microbiana que normalmente habita a cavidade oral, a quantidade e composição salivar, e a maturação epitelial (TURHAL *et al.*, 2000).

O emprego da QT no tratamento do câncer em cabeça e pescoço apresenta como principais objetivos diminuir as metástases à distância e aumentar o controle local da doença. Porém, há alguns anos atrás, o papel da QT no tratamento do câncer de cabeça e pescoço era bastante controvertido e limitado, isso se devia ao fato da mesma apresentar maior efetividade frente a tumores com um significativo potencial de crescimento e com elevada tendência a metástases à distância, propriedades raras no CE, que é o tipo de neoplasia com maior prevalência em cabeça e pescoço (YOGI e SINGH, 2005). Entretanto, em poucos anos importantes progressos foram obtidos em ensaios direcionados ao desenvolvimento de protocolos envolvendo QT e RT para doença irredutível com o objetivo de preservação de órgãos ou palição em pacientes com doença recorrente ou localmente avançada (HERCHENHORN e DIAS, 2004).

Conforme Blunk et al (1997) a QT é denominada adjuvante quando empregada concomitantemente ou, mais frequentemente, em um curto intervalo de tempo após a terapêutica local cirúrgica ou, na maioria das vezes, radioterápica. A mesma tem por objetivo a eliminação de micrometástases e/ou de células neoplásicas que tenham permanecido no leito tumoral após o tratamento empregado. Como terapia neoadjuvante entende-se a utilização da mesma anteriormente à modalidade de eleição para o tratamento local, com o objetivo maior de reduzir as dimensões do tumor primário e obter melhores condições cirúrgicas e/ou diminuição da área a ser irradiada, além da possível erradicação de prováveis micrometástases. É denominada de paliativa quando empregada em pacientes com tumores metastáticos e/ou recidivados sem possibilidades de cura.

Os agentes antineoplásicos podem ser classificados de acordo com a especificidade no ciclo celular, estrutura química e função a nível celular. Com relação à fase do ciclo celular em que atuam são classificados em **ciclo independentes**: atuam sobre células em diversas fases do ciclo celular, ou seja, em células tanto em divisão quanto em repouso; **agentes fase específicos**: atuam sobre células que se encontram em uma mesma fase do ciclo celular. Com relação ao mecanismo de ação são classificados em **alquilantes**: inibem a divisão celular formando uniões cruzadas entre cadeias de DNA impedindo sua replicação; **antimetabólitos**: inibem a divisão celular atuando sobre enzimas imprescindíveis para a síntese de bases púricas e pirimidínicas; **inibidores de mitoses**: inibem a divisão celular através de sua atuação sobre os microtúbulos do núcleo, impedindo sua divisão (SANDOVAL *et al.*, 2003) e, por fim, como grupo que é denominado de **miscelânea**: inclui agentes antiangiogênicos e inibidores da transdução de sinal (ex: inibidores da tirosina quinase) (FERREIRA *et al.*, 2008).

O tratamento quimioterápico baseia-se no emprego de combinações de agentes (poliquimioterapia) em detrimento do tratamento com um único agente quimioterápico (monoterapia), a combinação entre drogas com diferentes mecanismos de ação busca o efeito sinérgico dos fármacos (SANDOVAL *et al.*, 2003). Essas combinações entre agentes quimioterápicos incluem drogas ciclo-dependentes e ciclo-independentes, cobrindo tanto a fase proliferativa quanto vegetativa do ciclo celular (DREIZEN, 1990).

Segundo Machado e Sawada (2008) os principais efeitos colaterais associados ao tratamento quimioterápico são hematológicos, gastrointestinais, cardiotoxicidade, hepatotoxicidade, nefrotoxicidade, toxicidade pulmonar, vesical, alterações metabólicas, disfunção reprodutiva, toxicidade dermatológicas, reações alérgicas e anafilaxia.

O efeito sistêmico da QT manifesta-se pela relação direta com a mielossupressão, o mesmo é observado com os efeitos clínicos da mucosa oral. A lise das células epiteliais do tecido normal é uma das razões das manifestações associadas a esta forma de terapêutica: como erosões e ulcerações, ou mesmo, a perda generalizada de superfície do epitélio. As complicações orais da QT se dão por dois mecanismos: 1 - ação direta da droga sobre os tecidos orais ou estomatoxidade direta, neste caso a mucosite ocorre em função da atrofia epitelial e necrose decorrente, e 2 - em consequência de alterações induzidas em outros tecidos ou estomatoxidade indireta, como a mielossupressão da medula óssea.

De acordo com Barasch e Coke (2007) as complicações orais decorrentes do tratamento quimioterápico acometem 10% dos pacientes em QT adjuvante, 40% dos pacientes em QT exclusiva e 80% dos pacientes em regime quimioterápico mieloablativo (transplantes de medula óssea), sendo que as complicações orais mais comuns são mucosite, infecção, dor, sangramentos e disfunções do paladar. Para Scully *et al.*, (2006) a MO, especialmente na presença de neutropenia, pode predispor a bacteremia, septicemia e fungemia.

Cerca de 70% dos pacientes portadores de neoplasias malignas receberão, em algum momento do tratamento, QT antineoplásica. Dependendo do tipo, da dosagem e da frequência de utilização dos agentes quimioterápicos, severas manifestações orais podem surgir, estas podem ser graves e interferir nos resultados da terapêutica médica, acarretando complicações sistêmicas importantes, que podem aumentar o tempo de internação hospitalar, os custos do tratamento e afetar diretamente a qualidade de vida destes pacientes (HESPANHOL *et al.*, 2007).

Para Ostene *et al.*, (2008) muitos pacientes imunossuprimidos por QT no intervalo de 7 a 15 dias, após o início do tratamento, apresentam risco de desenvolvimento de lesões dentárias ou periodontais, relacionadas a focos odontogênicos preexistentes. Tem-se demonstrado que os microorganismos bucais são fontes comuns de bacteremia nesses pacientes. Sendo as infecções sistêmicas responsáveis por aproximadamente 70% dos óbitos em pacientes que recebem QT mielossupressiva, em que os efeitos adversos mais comumente associados à mesma são representados por neutropenia, anemia e trombopenia.

Entre as drogas antineoplásicas usadas para o tratamento do câncer de cabeça e pescoço está o metrotexate, a bleomicina, a cisplatina, a carboplatina, o 5-Fluouracil (5-FU), a gencitabina, a ciclofosfamida, a doxorubicina, a vincristina e a vinblastina, os

taxóides (paclitaxel e docetaxel) e a vinorelbina (BLUNK; 1997). A associação entre as drogas geralmente resultam em maior tendência a ocorrência de mucosite (VIEIRA e LOPES., 2006). Uma descrição das características e toxicidades das principais drogas quimioterápicas empregadas em pacientes portadores de câncer de cabeça e pescoço, encontra-se esquematizada na Tabela 2.

TABELA 2 - Principais quimioterápicos úteis no tratamento dos tumores de cabeça e pescoço e seus principais efeitos colaterais

Droga	Grupo Farmacológico	Toxicidades Principais
Bleomicina	Antibiótico antitumoral	Mucosite, dermatite e pneumonite intersticial
Carboplatina	Derivado da platina	Mielotoxicidade com trombopenia e leucopenia
Ciclofosfamida	Alquilante	Leucopenia, trombopenia, alopecia, náuseas, vômitos e cistite aguda hemorrágica
Cisplatina	Derivado da platina	Prejuízo da função tubular renal, náuseas, vômitos, mielotoxicidade, ototoxicidade, neuropatia periférica
5-Fluorouracil	Antimetabólito	Mucosite com diarreia, ulcerações e leucopenia
Metotrexate	Antimetabólito	Leucopenia, trombopenia, estomatite, diarreia, disfunção hepática, nefrotoxicidade e pneumonite

Fonte - Modificada de BLUNK et al., 1997.

A cisplatina é um antineoplásico efetivo quando administrado por via intraperitoneal ou intravenosa, e apresenta potencial terapêutico em uma grande variedade de neoplasias humanas e animais, principalmente no tratamento das neoplasias de testículo, ovário, melanomas, nas neoplasias de cabeça e pescoço e nos carcinomas de bexiga e pulmão. Contudo sua utilidade clínica é limitada em consequência de seus efeitos colaterais que são náusea, vômito, hipomagnesemia, supressão da medula óssea, ototoxicidade. A nefrotoxicidade é o seu principal efeito colateral, sendo a mesma considerada dose limitante (ANTUNES e BIANCHI, 2004). Já o 5-FU é um antimetabólito, comumente usado no tratamento de vários tipos de cânceres sólidos incluindo, seio, cabeça e pescoço e neoplasias malignas gastrointestinais (esôfago, estômago, colon e anal) (KUMMAR, 2000), que atua sobre as células inibindo a biossíntese dos componentes essenciais do DNA e do RNA, impedindo a multiplicação e funções normais da célula. Os antimetabólitos são particularmente ativos contra células que se encontram na fase de síntese do ciclo celular (fase S). A duração da vida das células tumorais suscetíveis determina a média de destruição das mesmas, as quais são impedidas

de entrar em mitose pela ação dos agentes metabólicos que atuam na fase S (BRASIL, 2010).

A QT constitui uma parte importante do tratamento multidisciplinar para os pacientes com câncer de cabeça e pescoço e esôfago, em que frequentemente é empregado um esquema quimioterápico constituído por 4 a 5 dias de infusão contínua de 5-FU *in bolus* com cisplatina (FABRÍCIO *et al.*, 2008). Esta combinação em associação a RT resulta em um método altamente eficaz no controle do câncer de cabeça e pescoço, porém a mesma esta associada a um aumento na incidência de MO grau 3 e 4 e de efeitos hematológicos tóxicos (SEIWERT *et al.*, 2007). Para Scully *et al.*, (2003) 90% dos pacientes tratados com cisplatina e 5-FU desenvolverão mucosite.

Com relação à MO o uso de pedras de gelo (crioterapia oral) por 5 minutos antes e 30 minutos durante a infusão com 5-FU reduz consideravelmente a severidade da mesma (BIRON *et al.*, 2000; DODD *et al.*, 2000; SCULLY *et al.*, 2004). O gelo promove o resfriamento da mucosa oral acompanhado de vasoconstrição temporária, o que consequentemente reduz a exposição da mucosa ao agente quimioterápico (KOSTLER *et al.*, 2001; SCULLY *et al.*, 2006).

3.3 Mucosite oral

As células da camada basal do epitélio oral apresentam alta taxa de renovação (10 a 14 dias) sendo especialmente sensíveis aos efeitos da terapia oncológica (CARL e HAVENS, 2000). A mucosite afeta a mucosa do trato gastrointestinal e especialmente a mucosa oral e da orofaringe, sendo uma complicação comum a citotoxicidade da QT e RT (KHOURI *et al.*, 2009). A prevenção e tratamento da mesma são essenciais para a melhora da qualidade de vida e das taxas de controle da doença (BENSADOUN *et al.*, 2001).

A mesma é resultado da ação direta da radiação sobre as células do epitélio oral que por sua vez apresentam rápida capacidade de renovação e baixa radiorresistência, sendo especialmente radiosensíveis o epitélio de revestimento do palato mole, ventre e borda lateral de língua e assoalho bucal. A severidade das lesões está associada à qualidade de radiação, dose e tempo total de tratamento (SEMBA *et al.*, 1994; CARL e HAVENS, 2000; BENSADOUN *et al.*, 2001; RUBIRA *et al.*, 2007) angulação do feixe, localização da lesão e nível de higiene oral. Os efeitos da radiação são mais intensos no lado ipsilateral a administração embora a mucosite possa ocorrer em toda a cavidade oral, já sua duração apresenta uma considerável variabilidade individual (ANDREWS e GRIFFITHS, 2001).

Quanto a sua fisiopatologia são observados dois mecanismos: direto e indireto. Na MO direta, em um período usual de 7 a 14 dias, as células epiteliais sofrem transformações que as tornam suscetíveis aos efeitos da terapia citotóxica. Tanto a RT quanto a QT são capazes de interferir no crescimento e maturação das células epiteliais, ocasionando modificações celulares e morte. A MO indireta é resultado da invasão indireta de bactérias gram negativas e de fungos. Ocorrendo normalmente a partir de 10 a 21 dias após a administração da QT. A frequência da MO está estimada em 85% a 100% dos pacientes submetidos a altas doses de radiação em cabeça e pescoço (BENSADOUN *et al.*, 2001; PETERSON, 2006).

Independente da forma de tratamento adotada, RT ou QT, as apresentações clínicas da MO são semelhantes. No caso de MO quimioinduzida dependendo das condições gerais do paciente e da abordagem terapêutica, a mucosa bucal tende a cicatrizar em 14 dias (GALVÃO *et al.*, 2006).

Alguns indivíduos desenvolvem lesões extremamente severas, o que faz que sejam necessárias modificações no tratamento oncológico e/ou uso de analgesia parenteral. Tal ocorrência é significativa em vários pacientes em tratamento para transplante de medula óssea, em infusão contínua para tratamento de câncer de seio e colon e em tratamento para câncer de cabeça e pescoço. Nos pacientes submetidos aos protocolos de alto risco a MO severa ocorre com uma frequência superior a 60% (SONIS, 1998). Neste caso são observadas ulcerações que penetram completamente na submucosa e causam dor intensa. Nos casos de MO branda a mucosa apresenta-se eritematosa, com lesões atróficas, porém intacta. Os pacientes referem sensibilidade semelhante àquela observada com a ingestão de alimentos quentes, sendo esta sintomatologia de fácil controle (SONIS, 2004).

A MO é o efeito agudo mais frequente e o maior fator dose limitante para a RT em cabeça e pescoço, geralmente ocorre a partir da segunda semana de tratamento com uma dose total em torno de 20Gy. Inicialmente é observado eritema de intensidade variável, e discreto desconforto oral. Com o acúmulo da dose de radiação absorvida, e de acordo com a resposta individual do paciente, a mucosite evolui para o esbranquiçamento da mucosa, formação de pseudomembranas e de lesões ulcerativas que são notadas a partir de 30 Gy. A intensidade da dor é tão severa quanto à proporção da área comprometida; a exposição do tecido conjuntivo funciona como uma porta de entrada às infecções oportunistas (DIB *et al.*, 2000; KOSTLER *et al.*, 2001). Comumente são relatadas infecções por *cândida* e pelo vírus do herpes simples. Pacientes com neutropenia resultante

de QT apresentam um maior risco de septicemia, particularmente envolvendo *streptococos* *α hemoliticus*, espécies de *candida*, e bactérias gram negativas (SCULLY *et al.*, 2004).

A MO radioinduzida se intensifica com a continuidade do tratamento, doses diárias de 2Gy em grandes volumes em cabeça e pescoço resultam em morte celular que excede a capacidade de proliferação das células da camada basal do epitélio. Como resultado, a quase totalidade dos pacientes desenvolve MO confluyente por volta da terceira semana. A MO comumente persiste por duas a três semanas após o término da RT. Quatro semanas após o término do tratamento radioterápico 90 a 95% dos pacientes apresentam remissão completa do quadro (ANDREWS e GRIFFITHS, 2001; CACELLI e RAPAPORT, 2008).

De acordo com Sonis *et al.*, (2004) a MO é um complexo processo biológico que ocorre em 5 fases: iniciação, super-regulação, sinalização e amplificação, ulceração com inflamação e, finalmente, cicatrização. Iniciação: a injúria tecidual, que está associada à geração de fatores oxidativos, ocorre tão logo se inicia a QT e/ou RT, quando tem início o processo de mucosite por ação direta sobre o DNA. A quebra do DNA resulta em dano que compromete a camada basal do epitélio e as células da submucosa, porém, neste estágio a mucosa apresenta-se normal. Super-regulação: nesta segunda fase múltiplos eventos ocorrem simultaneamente. Fatores oxidativos causam danos ao DNA resultando em morte das células epiteliais. A ativação de fatores de transcrição em resposta aos fatores oxidativos da RT e/ou QT resultam em super-regulação de muitos genes, incluindo aqueles que resultam na produção de citocinas pró-inflamatórias, tais como o fator alfa de necrose tumoral (TNF- α), interleucinas IL-1 β , e IL-6 levando a injúria tecidual e a apoptose. A super-regulação de outros genes causa a expressão de moléculas de adesão, subsequente a ativação da ciclooxygenase-2, e consequente angiogenese. Sinalização e amplificação: a manifestação do efeito de destruição direta das células da mucosa adiciona atividade às citocinas pró-inflamatórias que indiretamente amplificam a injúria tecidual, iniciada pela QT e RT. Nesta fase observa-se que apesar do tecido apresenta-se biologicamente alterado, a aparência da mucosa é normal. Ulceração: a mucosite especialmente aquela induzida pela RT, frequentemente é referida como um processo inflamatório. A fase ulcerativa da mucosite é caracterizada pelo abundante infiltrado inflamatório abrangendo polimorfonucleares e demais células inflamatórias. Nesta etapa ocorre a colonização bacteriana que pode ativar os macrófagos teciduais aumentando a produção de citocinas inflamatórias que podem amplificar e acelerar o dano tecidual. As consequências da ulceração são a amplificação adicional das citocinas, inflamação, dor, e

em pacientes neutropênicos um aumento do risco de bacteremia e sepsis. Cicatrização: tem início a partir de um sinal da matriz extracelular, esta conduz a proliferação, diferenciação e renovação do epitélio e ao restabelecimento da microflora oral. Outros eventos podem ocorrer simultaneamente tais como a recuperação da medula óssea e o aumento do número de leucócitos. Após a fase de cicatrização a mucosa apresenta-se normal; entretanto, apesar da aparência normal, a mucosa está significativamente alterada. O paciente apresenta um maior risco de, no futuro, sofrer de episódios de mucosite e de complicações subseqüentes à terapia anticâncer.

Vários esquemas foram propostos para mensurar a mucosite em pacientes com câncer em função da presença de sinais como: eritema e ulcerações, isoladamente ou em conjunto com sintomas como dor e dificuldade de deglutição (TURHAL *et al.*, 2000). A avaliação da MO deve ser minuciosa para que o grau de toxicidade e a terapêutica adequada possam ser definidos. Conforme Rampini *et al.*, (2009) as escalas mais utilizadas para a avaliação das manifestações clínicas da MO estão listadas na Tabela 3 abaixo:

TABELA 3 - Comparação das escalas de mucosite

Escala	toxicidade	Grau 0	Grau 1	Grau 2	Grau 3	Grau 4	Grau 5
WHO	Mucosite oral	Sem alteração	Eritema	Eritema e úlcera A dieta sólida é tolerada	Eritema e úlcera Somente a dieta líquida é tolerada	Eritema e úlcera O paciente não consegue se alimentar	-----
NCI-CTC	Mucosite orofaríngea induzida por QT	Sem alteração	Eritema, úlcera indolor	Eritema com dor, edema ou úlcera. O paciente consegue se alimentar	Eritema com dor, edema ou úlcera, requer hidratação	Ulceração severa Requer nutrição parenteral ou intubação profilática	Morte relacionada à MO
NCI-CTC	Mucosite orofaríngea induzida associada ao TMO	Sem alteração	Eritema, úlcera indolor	Eritema com dor, edema ou úlcera. O paciente consegue se alimentar	Eritema com dor, edema ou úlcera, requer hidratação ou nutrição parenteral	Ulceração severa Requer intubação profilática ou resulta em pneumonia por aspiração	Morte relacionada à MO
NCI-CTC	Mucosite orofaríngea induzida associada a RT	Sem alteração	Eritema, úlcera indolor	Eritema com dor, edema ou úlcera. O paciente consegue se alimentar	Reação com pseudomembrana	Necrose e/ou ulceração profunda ou sangramento não induzido por trauma. Necessita de nutrição enteral ou parenteral	Morte relacionada à MO

TABELA 3 - Comparação das escalas de mucosite

RTOG	Mucosite oral aguda causada por RT	Sem alteração	Dor branda não requer analgésico	Apresenta áreas de úlceras com sangramento. Requer analgésico	Úlceras confluentes Requer uso de narcóticos	Ulceração, hemorragia ou necrose	-----
------	------------------------------------	---------------	----------------------------------	---	--	----------------------------------	-------

Fonte – Rampini *et al.*, 2009.

3.4 Tratamento medicamentoso

A prevenção da MO inicia-se com uma avaliação prévia ao tratamento oncológico, e consiste na otimização da higiene oral, profilaxia dental e erradicação de focos de infecção. Primeiramente as intervenções visam à manutenção da higiene oral, correção da má nutrição com a ingestão de uma dieta calórica o que contribui significativamente para o bem estar do paciente e redução dos efeitos associados à MO. Não existe intervenção farmacológica largamente reconhecida como efetiva na prevenção e tratamento da MO radioinduzida (JOHNSON, 2001; MCGUIRE *et al.*, 2006). Sendo o manejo da mesma em pacientes com câncer essencialmente paliativo (BENSADOUN *et al.*, 1999; SCULLY *et al.*, 2004; BONAN *et al.*, 2005) apresentando como objetivos principais o alívio dos sintomas e a prevenção de complicações secundárias como a desidratação, caquexia e infecções, permitindo uma melhor qualidade de vida (KOSTLER *et al.*, 2001).

Vários tratamentos tópicos e sistêmicos são direcionados a prevenção e controle dos efeitos agudos decorrentes da QT e/ou RT, porém poucos têm apresentado significativo efeito preventivo (BENSADOUN *et al.*, 2001; LOPES *et al.*, 2006; VOLPATO *et al.*, 2007; RAMPINI *et al.*, 2009). Entre os vários agentes terapêuticos usados na prevenção e tratamento da MO estão: glutamina, sucralfato, esteróides, imunoglobulinas, amifostine, antibióticos, antifúngicos, clorexidina, vitamina E, benzidamina, anestésicos locais e bochechos com antissépticos, porém nenhum destes mostrou-se efetivo no alívio, assim como na redução da intensidade ou duração das lesões (KOSTLER *et al.*, 2001; SANDOVAL *et al.*, 2003; SCULLY *et al.*, 2003).

O uso do protetor labial promove a hidratação da mucosa resultando em alívio do desconforto e prevenção da MO (COSTA *et al.*, 2007). Para as candidíases orais associadas à RT de cabeça e pescoço utiliza-se a nistatina 100.000UI suspensão oral, quatro vezes ao dia ou mais (ALMEIDA *et al.*, 2004). O uso de dexametasona visa o tratamento das ulcerações e inflamações da mucosa, o paciente deve enxaguar a boca, de

duas a quatro vezes ao dia e orientado a não deglutir (MIGLIORATI e MIGLIORATI, 2000; GUIMARÃES JUNIOR, 2005).

Para Baldisserotto *et al.*, (2009) o uso de clorexidina para o controle de placa deve ser recomendado de acordo com a necessidade de cada paciente e deve ser avaliado pelo cirurgião-dentista.

Labbate *et al.*, (2003) realizaram estudo clínico com o objetivo de avaliar a eficiência da clorexidina na prevenção e tratamento da MO radioinduzida. Foram analisados 21 portadores de câncer de cabeça e pescoço, distribuídos em dois grupos: Grupo placebo com 11 pacientes submetidos a dois bochechos diários com água destilada e Grupo medicamentoso, dez pacientes submetidos a dois bochechos diários com clorexidina 0,12%. Os pacientes foram analisados semanalmente para detecção de alterações mucosas através da escala World Health Organization (WHO) e preenchimento de questionário de qualidade de vida com ênfase nos aspectos de dor, apetite, paladar e hábitos alimentares. Foi constatada MO mais intensa, assim como maiores intensidades de dor no grupo placebo, portanto, a clorexidina contribuiu para a diminuição dos efeitos deletérios e da intensidade da dor associadas à MO sem apresentar reflexo persistente na qualidade de vida dos pacientes. Ao final do estudo foi constatada uma tendência à perda total de paladar em todos os pacientes.

Dib e Curi (2002) em estudo prospectivo realizado no Centro de Tratamento e Pesquisa Hospital do Câncer A.C. Camargo, com intuito de avaliar uma série de medidas que constituem uma abordagem preventiva e terapêutica para as complicações orais agudas da RT, com o objetivo de evitar casos de MO severa que possam acarretar a interrupção do tratamento oncológico propuseram a abordagem profilática e terapêutica citada abaixo (TAB. 4):

TABELA 4 - Abordagem profilática e terapêutica indicada para as complicações orais radioinduzidas agudas

Indicação/Medicamentos	Posologia	Abordagem
Mucosite oral		
Soro fisiológico 0,9%	Bochechos 4x/dia	A partir do início da RT
Hidróxido de alumínio e magnésio, suspensão oral, sabor não ácido	Bochechos 4x/dia com 1 colher de sopa. Tomar 1 colher de sobremesa 4x/dia	A partir do início da RT
Mucosite e dor		
Cetoprofeno 150mg, comprimidos	1 comprimido 2x/dia	Quando necessário
Cetoprofeno 20 mg, gotas	Tomar 50 gotas de 6/6 hs	Quando necessário ou de 8/8 hs
Cloridrato de lidocaína 100mg, carboximetilcelulose sódica 125 mg, solução viscosa para uso oral	Tomar 1 colher de sopa 3x/dia	Quando necessário
Xerostomia		
Cloridrato de pilocarpina 2% (colírio)	Tomar, via oral, 2 a 5 gotas três vezes ao dia	Queixa de secura na boca ou espessamento do fluxo salivar
Gel oral base de Lactoperoxidase	Usar quando necessário	Queixa de secura na boca ou espessamento do fluxo salivar
Protetor labial (comum)	Usar quando necessário	Lábios ressecados
Candidíase oral		
Miconazol 2%, gel oral	Aplicar na boca ou comissuras labiais 4x/dia	Evidência clínica de candidíase oral
Cetoconazol 200mg	Tomar 1 comprimido 2 vezes ao dia por 21 dias	Evidência clínica de candidíase orofaríngea

Fonte - Dib & Curi, 2002.

Kostler *et al.*, (2001) após revisão de 139 artigos, concluíram que, apesar do emprego em larga escala, não existe suporte científico para a indicação do uso de sulcrafato, misoprosol, pentoxifilina, uridina e alupurinol para a prevenção da MO. Entretanto intervenções não-farmacológicas, incluindo crioterapia, protetores de radiação, tratamento com laser de baixa intensidade e higiene oral, assim como uma infinidade de

drogas têm sido avaliados com sucesso como agentes profiláticos e terapêuticos para a MO. Incluindo anestésicos locais e substâncias antimicrobianas, mas, mais recentemente, substâncias citoprotetoras, como amifostina e uma série de citocinas, que apresentam potencial de, em breve, tornar-se terapia padrão. Abordagens promissoras, mas ainda não suficientemente avaliadas incluem o uso de substância anti-séptica, como iodo povidine e benzidamina, vitamina E, ácido retinóico, beta caroteno e citocinas como TGF- β 3. Novos agentes como a interleucina-11, ácido dehidroascórbico, fator de crescimento de queratinócitos e fator de crescimento epidérmico, que aceleram o crescimento, diferenciação e migração celular no epitélio estão sendo avaliados. Além de todas estas intervenções mecânicas e farmacológicas os autores ressaltam a importância dos efeitos positivos obtidos através de atendimento médico humanizado.

Já para Barasch *et al.*, (2006) após revisão, análise e debate de 55 artigos obtiveram unanimidade nas seguintes conclusões: é recomendado em adultos o uso de clorexidina para o tratamento da MO quimioinduzida, e de antibióticos em pastilhas para a sua prevenção, assim como o uso de sulcralfato para o tratamento da MO radioinduzida; em respeito ao uso de anestésicos tópicos, apesar dos mesmos consistirem em escolha óbvia para palição da dor, as evidências com relação a sua eficiência no tratamento da mucosite são insuficientes, sendo os anestésicos mais comumente usados a lidocaína e benzocaina, o mesmo é observado com relação ao emprego de analgésicos tópicos, como o sulfato de morfina ou o fentanil.

Turhal *et al.*, (2000) após revisão de literatura com intuito de verificar a eficácia do tratamento no alívio do desconforto resultante da MO, afirmaram que o sucralfato, especialmente para mucosite radioinduzida, demonstraram uma tendência ao alívio dos sintomas sem, contudo apresentar significância estatística, em ensaio para a mucosite quimioinduzida não foram observados nenhum benefício.

Segundo Scully *et al.*, (2004) o desconforto ocasionado pela mucosite pode ser reduzido através da adoção das seguintes condutas: eliminação dos irritantes orais (fumo, álcool e alimentos duros e/ou picantes); manutenção de boa higiene oral; refrigeração oral com pedras de gelo em pacientes que receberam QT com 5-FU; aplicação de analgésicos tópicos, antes das refeições, para o combate da dor e disfagia. Estes incluem: agentes anestésicos com lidocaína, diclonina, ou difenidramina que promovem alívio da sintomatologia dolorosa; benzidamina que reduz a dor e a severidade da MO radioinduzida; enxaguatório com doxepina que promove efeito analgésico prolongado; agentes de revestimento, incluindo bioadesivo de hidroxipropilcelulose (Zilactin®) que

além de ser usado para palição da dor apresenta atividade anti-Herpes Simples Vírus (HSV).

Pacientes submetidos à QT em altas doses, principalmente aqueles submetidos a regimes quimioterápicos mielossupressivos ou imunossupressivos, frequentemente recebem agentes antibióticos e antifúngicos profilaticamente ou durante os períodos de leucopenia induzida pela QT (VOLPATO *et al.*, 2007).

As formas leves de MO podem ser tratadas com boa higiene oral, incluindo escova de dentes de cerdas macias e enxaguatórios com solução salina. É indicado o uso de vários agentes paliativos tópicos no tratamento de MO leve e moderada; entretanto, até a presente data é pobre a eficácia dos enxaguatórios bucais no controle das mesmas. Enxaguatórios bucais e dentifrícios contendo irritantes químicos, álcool, fenol, aromáticos, e óleos glicerizados prolongam a mucosite e devem ser evitados. Na mucosite severa frequentemente é obtido algum sucesso com o uso de anestésico tópico em spray (Citocaina[®]), elixir de acetaminofem com codeína, ou enxaguatórios de tetraciclina, nistatina, hidrocortisona, e maleato de clofeniramina. O uso dos mesmos se dá antes das refeições com o intuito de permitir a manutenção de uma dieta adequada. Pacientes com dor severa decorrente de MO podem requerer administração sistêmica de medicamentos como morfina (0,3mg/kg) ou metadona (0,1mg/kg) a cada duas ou cinco horas. Para os casos de dor severa prolongada o uso de morfina endovenosa pode ser necessário (MEALEY *et al.*, 1994).

O uso de anestésicos locais para o alívio da dor pode acarretar diminuição de sensibilidade, aumentando o risco de traumatismo e inibindo a deglutição reflexa (BIRON *et al.*, 2000).

3.5 Laser em baixa intensidade

A aplicação do Laser em Baixa Intensidade (LBI) atua como um implemento do processo curativo em geral, seu efeito se baseia na multiplicação celular, formação de fibras colágenas e elásticas, regeneração de vasos, cicatrização do tecido ósseo, repitelização do tecido lesado (RIBEIRO e ZECELL, 2004; GALDAMES; *et al.*, 2007; SIMÕES *et al.*, 2009), efeito antiinflamatório, redução do edema e estimulação da função nervosa (RIBEIRO e ZECELL, 2004).

O efeito produzido pela laserterapia baseia-se na capacidade de modular diversos processos metabólicos que transformam a luz do LBI em energia útil para o funcionamento celular. É observada a absorção da luz visível pelos cromóforos na cadeia

respiratória mitocondrial, acarretando um aumento na produção de Adenosina Trifosfato (ATP) e consequentemente aumento na proliferação celular e na síntese protéica o que beneficia a reparação tecidual (KARU, 1988).

A mesma autora e colaboradores em período mais recente (2004) relataram que a ocorrência de alguns mecanismos primários de ação são resultantes da fotoexcitação de estados eletrônicos como mudança do estado redox dos componentes da cadeia respiratória, liberação de óxido nítrico do centro catalítico do citocromo e oxidase (reação redox), formação de oxigênio singleto, aquecimento transitório local de cromóforos absorvedores e aumento subsequente da produção do ânion superóxido (geração de espécies reativas de oxigênio – ROS). Após a estimulação dos fotorreceptores, ocorre uma cascata de reações bioquímicas celulares, que não precisa de posterior ativação da luz, sendo observadas a transdução do sinal e cadeias de amplificação. É observado que uma variação buscando oxidação é associada à estimulação da vitalidade celular e uma variação buscando redução é associada à inibição. Células com pH abaixo do normal (estado redox alterado direcionado para a redução) são consideradas mais sensíveis à ação estimuladora da luz do que aquelas com parâmetro próximo ao normal.

LBI são lasers de baixa energia, sem potencial fototérmico, utilizados para biomodulação. Os mais usados estão na faixa do vermelho (632 a 780nm), com fótons de energia inferiores a 2,0 elétron-volt (eV), com energia de ligação inferior à energia de ligação molecular e do DNA, não quebrando ligações químicas e não sendo capazes de induzir mutação e carcinogênese (CISNEROS, 2000).

França *et al.*, (2009) realizaram estudo clínico com o objetivo de investigar os efeitos do laser na prevenção e tratamento da MO induzida em hamsters. Os animais foram divididos em quatro grupos: crioterapia preventiva, laser preventivo, laser terapêutico e grupo controle terapêutico. A MO foi induzida através de injeção intraperitoneal de 5-FU. Os procedimentos preventivos foram executados em mucosa jugal direita, sendo que a mucosa jugal esquerda não recebeu qualquer procedimento terapêutico ou preventivo. Os parâmetros para o uso do laser foram: comprimento de onda de 660nm, potência de 30mW, densidade de energia de 1,2J/cm², tempo de 40 segundos, spot de 3mm². A crioterapia foi realizada com fragmentos de gelo aplicados 5 minutos antes da infusão com 5-FU e 10 minutos depois. O grupo controle não foi submetido a qualquer tratamento. Foram avaliados os graus de MO e a perda de massa corpórea. Os animais submetidos à laserterapia apresentaram uma melhor evolução clínica, cicatrização mais eficiente e maior quantidade de tecido de granulação. Os animais do grupo submetido à crioterapia perderam

15.16% de sua massa corpórea inicial, enquanto os animais submetidos à laserterapia perderam aproximadamente 9% nos cinco primeiros dias. A menor perda de massa corpórea apresentada pelo grupo laser foi atribuída a menor incidência de dor, menor desconforto e consequentemente melhores condições de alimentação. Os autores concluíram que o uso do LBI apresentou um efeito positivo na redução da severidade e no tratamento da MO

Sandoval *et al.*, (2003) executaram estudo com a finalidade de verificar a eficiência do LBI na redução da dor e na severidade da MO radio e/ou quimioinduzida. Foram avaliados 18 pacientes, entre fevereiro e julho de 2002, sendo oito pacientes do sexo feminino e dez do sexo masculino, com idade entre 4 a 82 anos, portadores de diferentes tipos de neoplasias malignas. Destes nove foram submetidos à QT, três a RT para câncer de cabeça e pescoço, cinco a RT e QT concomitante e um a QT de condicionamento para transplante de medula óssea. As aplicações de laser ocorreram diariamente, sob os seguintes parâmetros: Comprimento de onda de 660nm, potência de 30mW, densidade de energia de 2J/cm², de forma pontual, com tempo de um minuto e seis segundos por ponto. O tempo gasto ao total de cada sessão era dependente do número e da extensão das lesões. A severidade da MO foi avaliada através de escala baseada em características clínicas e de escala para avaliação de toxicidade oral desenvolvida pelo INCA, tendo como base a capacidade de deglutição, e a dor avaliada por escala visual antes e depois de cada aplicação. Com relação aos resultados 66% dos pacientes referiram alívio imediato da dor. Com base na escala funcional a MO grau 3 foi reduzida em 42.85% dos casos, e a MO grau 4, de acordo com escala baseada em aspectos clínicos, foi reduzida em 75% dos pacientes que apresentavam esta condição no início da laserterapia. Portanto, o LBI demonstrou efeitos benéficos durante o manejo da MO, contribuindo para a melhora da qualidade de vida dos pacientes em tratamento oncológico. Não foram realizadas análises estatísticas em relação à duração e severidade da MO em decorrência da diversidade de patologias e dos respectivos métodos de tratamento.

Em estudo desenvolvido com 11 pacientes por Migliorati *et al.*, (2001) com a finalidade de avaliar o papel da laserterapia de baixa intensidade no controle da dor associada à MO decorrente do tratamento relacionado ao transplante de medula óssea foi empregado o laser de GaAlAs (Mucolaser, MMOptics®, São Carlos, Brasil) com comprimento de onda de 780nm, 60mW de potência, densidade de energia de 2J/cm², com sessões diárias de 35 minutos. A laserterapia deve início 5 dias antes ao transplante e continuou até o 5º dia pós-transplante. A severidade da mucosite foi clinicamente avaliada

usando-se a escala World Health Organization (WHO), enquanto a dor foi mensurada através da Escala Análoga Visual (VAS). Todos os pacientes concluíram o tratamento, e a maioria associou a laserterapia ao alívio da dor e apesar das altas doses de QT não foram constatados sangramentos e infecções.

Campos *et al.*, (2008) realizaram estudo para avaliar a melhoria da qualidade de vida em paciente oncológica submetida à laserterapia. Paciente de 15 anos de idade, portadora de carcinoma mucoepidermóide, submetida à excisão cirúrgica e posteriormente a 35 sessões de RT. Foi constatada ao exame clínico a presença de múltiplas lesões ulceradas em cavidade bucal (Grau III de MO pela WHO). A paciente foi orientada com relação à higiene bucal e submetida à LBI durante a RT. Foi utilizado laser de diodo (MMOptics®, São Carlos, Brasil), em modo de contato, com diâmetro do spot de 0.04 cm², comprimento de onda de 660nm, 40mW de potência e densidade de energia de 6J/cm², sendo 0,24J por ponto, durante 6 segundos por ponto em toda a cavidade oral. Adicionalmente a fim de promover um melhor efeito analgésico, foi utilizada irradiação com laser de diodo de alta intensidade (ZAP® Lasers, Pleasant Hill, CA, USA) com 1W de potência por 10 s/cm de cada lesão, com um total de aproximadamente 10J/cm² aplicado em todas as ulcerações, 3 vezes por semana durante 6 semanas. Após a primeira sessão de laser foi relatada diminuição da dor e da xerostomia. Melhora significativa foi observada após a quinta sessão, embora com MO grau II a paciente relatava estar livre de dor, possibilitando a reabilitação através de placa obturadora palatina. Após a 17ª sessão não foram observados sinais de MO. Pode-se observar que a laserterapia contribuiu para a melhora tanto da função oral como da qualidade de vida da paciente em questão.

Nes e Posso (2005) estudaram a ação do LBI no alívio da dor decorrente de MO quimioinduzida. Foram analisados 13 pacientes adultos submetidos à QT entre o período de 15 de março a 15 de agosto em Hospital no estado de São Paulo, Brasil. O laser utilizado foi de AsGaAl (Thera Lase, DMC, Brasil), de forma pontual, com comprimento de onda de 830nm, potência de 250mW, diâmetro do spot de 0,60mm, energia aplicada de 35J/cm² e duração, por sessão, de 30 minutos. Os pacientes foram submetidos à laserterapia por 5 dias consecutivos, sendo a intensidade da dor mensurada antes e após laserterapia através da escala VAS. Os resultados foram significativos e demonstraram redução de dor em 67% quando comparada à intensidade da dor antes e imediatamente após laserterapia.

Schubert *et al.*, (2007) realizaram estudo randomizado duplo cego com a finalidade de avaliar a eficácia do LBI na prevenção da MO em 70 pacientes submetidos a

transplante de medula óssea expostos a QT exclusiva ou a QT associada a RT, foram comparados dois comprimentos de onda, 650nm e 780nm. Os pacientes foram divididos em três grupos: laser de GaAlAs com comprimento de onda de 650nm e potência de 40mW, laser de GaAlAs com comprimento de onda de 780nm e potência de 60mW e placebo. Os pacientes receberam diariamente laserterapia em mucosa labial inferior, mucosa jugal direita e esquerda, ventre e borda lateral de língua, e assoalho bucal, sendo a dose de energia dispensada de 2J/cm². A laserterapia deve início no primeiro dia de condicionamento e foi realizada diariamente até o segundo dia após o transplante. A dor associada à MO foi mensurada nos dias 0, 4, 7, 11, 14, 18, e 21 pós-transplante. A mensuração da gravidade da MO foi realizada por clínicos em medicina oral treinados e calibrados que desconheciam a qual grupo de tratamento pertenciam os pacientes. Foram utilizadas respectivamente para mensuração da severidade e da dor da MO as escalas “Oral Mucositis Index” (OMI) e VAS. Após consolidação dos dados concluiu-se que o laser com comprimento de onda de 650nm, em comparação com o laser de 780nm, foi mais eficiente na redução da dor e da severidade da MO. O uso do laser foi bem tolerado e não foram observados efeitos adversos.

Khouri *et al.*, (2009) realizaram estudo com pacientes submetidos à QT de altas doses e/ou RT para transplante de medula óssea com a finalidade de comparar a laserterapia ao tratamento convencional na redução da frequência e da severidade da MO. Foram avaliados 22 pacientes, divididos randomicamente em dois grupos: Grupo I: irradiado com laser de InGaAlP com comprimento de onda de 660nm e laser de GaAlAs com comprimento de onda de 780nm, ambos com potência de 25mW, densidade de energia de 6,3J/cm², 10 segundos por ponto em contato com a mucosa em associação ao tratamento convencional. Os dois lasers foram aplicados diariamente de forma alternada, sendo o laser de comprimento de onda 660nm indicado para reparação tecidual e o laser de 780nm devido ao seu maior poder de penetração indicado para analgesia. Foram irradiados vermelhão e mucosa do lábio superior e inferior, mucosa jugal direita e esquerda, assoalho bucal, borda lateral de língua direita e esquerda e ventre de língua; Grupo II: submetido apenas ao tratamento convencional, que consistia em uma solução para bochecho contendo antiinflamatório (benzidamina), antifúngico (nistatina), agente anestésico (neututocaina) e água destilada. As escalas WHO e Oral Mucositis Assessment Scales (OMAS) foram utilizadas para avaliar os resultados. O grupo I apresentou menor frequência de MO (p=0,02) e menor média de acordo com as escalas WHO e OMAS (p<0,01 e p=0,01, respectivamente). A aplicação do laser reduziu a frequência e a gravidade da MO,

sugerindo que o mesmo pode ser usado como uma forma de prevenção e tratamento da mesma.

Simões *et al.*, (2009) estudaram a eficácia do laser como método preventivo contra a MO radioinduzida em 39 pacientes com câncer de cabeça e pescoço, foram comparados os resultados obtidos entre laser de baixa e alta intensidade. Os pacientes foram divididos em três grupos. Grupo I: irradiados três vezes por semana com LBI; Grupo II: associação entre lasers de baixa e alta intensidade, três vezes por semana; Grupo III: pacientes irradiados com LBI uma vez por semana. O LBI utilizado foi o de InGaAlP, de forma pontual e por contato, com comprimento de onda de 660nm, potência de 40mW, densidade de energia de 6J/cm², energia por ponto de 0,24J, seis segundos por ponto. O laser de alta intensidade foi o de GaAlAs com comprimento de onda de 808nm, potência de 1W. Esta terapia foi utilizada somente nos pacientes que apresentaram ulcerações já na primeira visita. As irradiações foram perpendiculares à superfície da mucosa oral de um modo desfocado em uma distância de 1 cm da lesão, cada lesão foi irradiada por 10 segundos (5 segundos com movimentos horizontais e cinco com movimentos verticais) com densidade de energia de 10J/cm². Todos os protocolos de laserterapia acarretaram à manutenção dos escores de mucosite oral no mesmo nível até a última sessão RT. Os pacientes submetidos a laserterapia três vezes por semana mantiveram os níveis de dor. No entanto, os pacientes submetidos a laserterapia uma vez por semana relataram aumento significativo da intensidade da dor, a associação entre de baixa / alta intensidade resultou em aumento do tempo de cicatrização. Para os autores o LBI se destaca em consequência de seus efeitos analgésicos e biomoduladores, destacando-se ainda pelo fato de não ser invasiva.

Segundo Biron *et al.*, (2000) o uso do LBI de hélio-neônio é um procedimento promissor, sendo largamente demonstrado que a laserterapia retarda o início, diminui a severidade, encurta a duração da MO especialmente nos pacientes submetidos a transplante de medula óssea. Entretanto as aplicações curativas do laser aparentam ser menos efetivas do que seu uso profilático. Aparentemente a técnica deve ser melhorada para atingir a precisão em seu mecanismo de ação, tornando possível a elaboração de planos de tratamento específicos para as diferentes regiões da mucosa bucal.

Para Bensadoun *et al.*, (2001) e Schubert *et al.*, (2007) devido às diferenças significativas entre a metodologia de diferentes estudos, infelizmente não é possível determinar qual a forma de laserterapia com LBI irá proporcionar o melhor resultado na prevenção e/ou tratamento da MO radio e/ou quimioinduzida. Entretanto apesar das

diferentes metodologias empregadas em diferentes estudos foi observado redução da morbidade nos pacientes tratados com laser quando comparados com os pacientes controle com conseqüente melhora da qualidade de vida (RAMPINI *et al.*., 2009).

4 - CASUÍSTICA E MÉTODOS

4.1 – Casuística

4.1.1 Ética em pesquisa com seres humanos

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com seres humanos da Fundação de Medicina Tropical do Tocantins, filiada ao Conselho Nacional de Pesquisa em Seres Humanos (CONEP), conforme protocolo nº 212/2009/CEP (APÊNDICE – A). Foram obtidas autorização e aprovação do Conselho através de carta específica, sendo que os voluntários assinaram termo de consentimento livre esclarecido com orientações sobre a pesquisa.

4.1.2 Coleta de dados

O primeiro contato com o paciente se deu através de entrevista realizada no momento da primeira consulta ao cirurgião-dentista, quando lhe foi explicado o tipo de pesquisa a ser desenvolvida e apresentado o termo de livre consentimento esclarecido. A coleta de dados foi realizada na primeira consulta odontológica, antes do início da radioterapia, através de instrumentos específicos de avaliação (fichas clínicas e questionários) os quais forneceram as informações relevantes para este estudo (APÊNDICE - B e C).

4.1.3 Tipo de estudo

Estudo clínico prospectivo e randomizado com coleta de dados primários através da qual se procurou entender a realidade estudada. O estudo clínico foi realizado por um único examinador, sendo ele o próprio pesquisador.

4.1.4 Local e infraestrutura

O estudo foi desenvolvido durante maio de 2009 e outubro de 2010 no Serviço de Prevenção e Diagnóstico do Câncer Bucal localizado no Centro de Alta Complexidade do Hospital Regional de Araguaína - Dr. Iderval da Silva Sobrinho, anexo ao serviço de Radioterapia do respectivo Hospital. O serviço em questão conta com sala equipada com consultório odontológico completo (FIG. 4.1) (Cadeira odontológica, dois mochos, equipo, autoclave, dois equipamentos de laser Photon Lase III / DMC, amalgamador, fotopolimerizador, eletrocautério, jato profilático, instrumental e material de consumo para tratamento cirúrgico, periodontal e restaurador).

FIGURA 4.1- Consultório

4.1.5 População e critérios de inclusão e exclusão

O estudo foi realizado em um grupo de pacientes voluntários, de ambos os sexos, com idade superior a 21 anos, portadores de câncer de cabeça e pescoço e não submetidos à radioterapia prévia na região de interesse. O tratamento padrão para os pacientes portadores de câncer de cabeça e pescoço do Centro de Alta Complexidade do Hospital Regional de Araguaína consiste em cirurgia e/ou radioterapia exclusiva ou em associação com quimioterapia. As doses de radioterapia foram prescritas após planejamento específico para cada paciente, cujo campo de irradiação envolvia a cavidade bucal e/ou o complexo maxilo-mandibular (dose total: 6000 – 8000cGy / dose diária fracionada: 180 – 200cGy). A radioterapia foi realizada diariamente com o uso de acelerador linear Primus Mid (Siemens), com fótons com 6MeV de energia. Os campos utilizados foram o cérvico-facial direito e esquerdo e o das fossas supraclaviculares.

Quando necessário as drogas quimioterápicas utilizadas em associação ao tratamento radioterápico consistiram em cisplatina e/ou 5 fluorouracil em dois protocolos pré-estabelecidos selecionados de acordo com a necessidade de cada paciente:

- **Protocolo I**

Cisplatina 80 mg/m² associada a 5-Fluorouracil 1000 mg/m²

Endovenoso em infusão, 28/28 dias.

- **Protocolo II**

Cisplatina 40 mg/m² semanal durante o tratamento radioterápico.

Os pacientes foram incluídos nos grupos de estudo conforme critérios pré-estabelecidos e foram randomizados de acordo com a ordem de adesão dos mesmos ao estudo constituindo 3 grupos:

- **Grupo 1 (Controle)** - Constituído por 11 pacientes que receberam orientações e tratamento medicamentoso para a prevenção e tratamento da mucosite oral, antes do início e durante toda RT. As orientações e tratamento medicamentoso consistiram em orientação de higiene bucal e dieta, uso de antifúngicos, antiinflamatórios, antibióticos e analgésicos (TAB. 4.1)
- **Grupo 2** – Constituído por 9 pacientes que receberam orientações e tratamento medicamentoso (TAB 4.1), para a prevenção e tratamento da mucosite oral, antes do início e durante toda RT, sendo submetidos à laserterapia diária, a partir do início da ulceração referente à mucosite (grau 2) até o final do tratamento radioterápico, com sua execução vinculada às sessões de RT.
- **Grupo 3** – Constituído por 11 pacientes que receberam orientações e tratamento medicamentoso (TAB 4.1) antes do início e durante toda RT e laserterapia diária, a ser iniciada imediatamente antes do início da radioterapia, sendo a mesma empregada até o final do tratamento radioterápico, com sua execução vinculada às sessões de RT.

Foram fatores de elegibilidade o comprimento total das seguintes etapas: tratamento odontológico antes do início da radioterapia, acompanhamento diário, de acordo com as sessões de RT, para os pacientes do grupo 1, 2 e 3 e avaliação oral dos pacientes após o término do tratamento oncológico.

4.2 Métodos

4.2.1 Avaliação da condição bucal

No período que antecedeu a radioterapia os pacientes foram submetidos a uma criteriosa avaliação e posterior tratamento odontológico gratuito que consistiu em: anamnese, exame físico intra e extra-oral, exame radiográfico (radiografia panorâmica), plano de tratamento e preparo odontológico pré-tratamento oncológico e orientações básicas a respeito de sua saúde oral (APÊNDICE – D).

O preparo odontológico pré-tratamento oncológico consistiu em: orientação do paciente com relação à higiene oral e ao uso de prótese (Dib e Curi, 2002; Cardoso *et al.*, 2005), exodontia de dentes com prognóstico duvidoso ou ruim (Nguyen, 1992; Migliorati e Migliorati, 2000), eliminação da placa e cálculo e estabilização da doença periodontal (Migliorati e Migliorati, 2000), tratamento restaurador dos dentes cariados e fraturados (Nguyen, 1992; Migliorati e Migliorati, 2000), instituição de medidas de higiene oral como escovação com creme dental fluoretado após as refeições (Sonis *et al.*, 1996; Cardoso *et al.*, 2005; Barasch e Coke, 2007) e enxágües com solução antibacteriana e antifúngicas (Dib e Curi, 2002).

4.2.2 Parâmetros de irradiação

O equipamento utilizado foi o Photon lase III, DMC Equipamentos, São Carlos, São Paulo, Brasil, cujos parâmetros empregados para este estudo clínico foram: comprimento de onda de 660nm, vermelho, potência de 100mW, meio ativo InGaAlP, frequência de modo contínuo, modo de aplicação pontual, energia de 2J por ponto (Genot-Klastersky *et al.*, 2008). O laser era aplicado uma vez ao dia, 5 dias por semana pontualmente e perpendicularmente ao tecido. A ponteira era desinfetada com álcool 70% e envolvida em filme plástico. Os pacientes assim como o operador usaram óculos para proteção. Foram irradiados 30 pontos fixos independente de a área estar ulcerada, e a distância entre os pontos era de aproximadamente 1cm. As aplicações ocorreram diariamente em mucosa labial inferior (3 pontos), mucosa labial superior (3 pontos), lado direito e esquerdo da mucosa jugal (5 pontos), ventre (2 pontos), dorso, borda lateral de língua e assoalho bucal (3 pontos) (FIG. 4.2), tempo utilizado de 20s por ponto e tempo total por sessão de aproximadamente 13 minutos. Caso o ponto de aplicação a ser irradiado estivesse a menos de 1cm da área tumoral a laserterapia não era realizada neste local (Bensadoun *et al.*, 1999).

FIGURA 4.2 – Pontos a serem irradiados com LBI: A – Dorso de língua; B – Borda lateral de língua; C – Mucosa labial superior; D – Mucosa labial inferior; E – ventre de língua e assoalho de boca; F – Mucosa jugal

4.2.3 Tratamento medicamentoso

As condutas medicamentosas adotadas no tratamento da mucosite oral radio e quimioinduzidas foram pautadas literatura especializada, experiência clínica e em resultados de protocolos de pesquisa desenvolvidos em várias instituições especializadas. Consistem em um conjunto de medidas profiláticas e terapêuticas para a abordagem dos efeitos adversos agudos radioinduzidos. Podem ser aplicadas de forma isolada ou em

associação, além de ajustadas de acordo com necessidades individuais dos pacientes. A medicação instituída deve ser mantida até o término do tratamento radioterápico ou enquanto persistirem os quadros sintomatológicos relacionados às complicações orais agudas decorrentes do tratamento oncológico (APÊNDICE - D).

A abordagem medicamentosa preventiva e terapêutica utilizada neste estudo clínico para o tratamento da mucosite oral induzida pelo tratamento oncológico para câncer de cabeça e pescoço segue citado abaixo (TAB. 4.1):

TABELA 4.1 - Medicamentos utilizados para a prevenção e tratamento da mucosite oral nos pacientes submetidos a tratamento para câncer de cabeça e pescoço no Centro de Alta Complexidade do Hospital Regional de Araguaína

Medicamentos	Posologia	Abordagem
Nistatina suspensão oral – 100.000UI	Bochechos 4x/dia	A partir da radioterapia
Hidróxido de alumínio	Bochechos 2 a 4x/dia	A partir da radioterapia
Soro fisiológico 0,9%	Bochechos 4x/dia	A partir da radioterapia
Protetor labial*	Usar quando necessário (Ressecamento labial)	A partir da radioterapia
Sucralfato**	Bochechar e engolir um frasconete antes das principais refeições	A partir do quadro de odinofagia
Dexametasona elixir**	Bochechar 4x/dia	A partir da ulceração e inflamação da mucosa
Clorexidina 0,12% sem álcool	Bochechar 2x/dia	Para pacientes com feridas cirúrgicas, lesões infectadas, pós-exodontias e para prevenção da cárie e controle de placa bacteriana

*De acordo com o grau de ressecamento e desconforto labial.

**Prescritos, após consulta prévia ao médico responsável, para aqueles pacientes que relataram odinofagia significativa.

Fontes - Adaptado a partir de Migliorati e Migliorati, 2000; Dib e Curi, 2002; Guimarães Jr, 2005; Albuquerque e Camargo, 2007.

4.2.4 Avaliação da mucosite oral

Foi realizada diariamente, sendo o grau de mucosite classificado conforme tabela de avaliação baseada no grau de mucosite oral de acordo com a toxicidade oral segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS) (FIG. 4.3).

GRAUS DE MUCOSITE					
Escala	0	1	2	3	4
Toxicidade oral (OMS)	Nenhuma	Sensibilidade e eritema	Eritema, úlcera, pode deglutir alimentos sólidos	Úlcera, eritema extenso, não pode deglutir dieta sólida	Úlcera, mucosite extensa, não é possível deglutição

FIGURA 4.3 - Grau de mucosite oral de acordo com a toxicidade oral (OMS).

4.2.5 Avaliação da dor em mucosa

A avaliação da dor provocada pela mucosite oral decorrente do tratamento oncológico foi realizada conforme escala de Faces Wong- Baker (FIG. 4.4), com a qual o paciente foi solicitado a fazer uma auto-avaliação diária da intensidade da dor imediatamente antes da avaliação oral e/ou da laserterapia, sendo a mesma registrada em ficha de registro da disfunção oral e dor (APÊNDICE – E). Os dados obtidos foram avaliados estatisticamente em seguida.

FIGURA 4.4 - Escala de Faces Wong-Baker utilizada para avaliação da dor. Classificação da dor: 0 - sem dor; 2 e 4 - dor leve; 6 - dor moderada; 8 - dor intensa; 10 - dor insuportável.

4.2.6 Avaliação da perda de massa corpórea

Realizada diariamente através da pesagem dos pacientes em balança específica para este fim, sendo a massa corpórea anotada em ficha clínica (APÊNDICE – E) e ao término do tratamento, após a obtenção da média de massa perdida em quilos por grupo, os dados obtidos foram avaliados estatisticamente.

4.2.7 Análise estatística

Foram realizadas comparações entre três protocolos empregados para a prevenção e tratamento da mucosite oral induzida por tratamento oncológico em pacientes portadores de câncer em cabeça e pescoço, identificando qual a frequência, severidade e escore de dor da mucosite oral, assim como a necessidade de uso de sonda nasogástrica, internação e interrupção do tratamento em consequência da mesma.

Para observações descritivas foi utilizado o delineamento inteiramente casualizado, com emprego no estudo de dispersão de frequência através do índice de Qui-quadrado (X^2), análise de variância de Kruskal-Wallis utilizando teste de comparação múltipla de Dunn's para variáveis não paramétricas, enquanto que para variáveis paramétricas utilizou-se análise de variância “one way” empregando para a comparação múltipla entre grupos teste de Bonferrone. Foi utilizado para realização destes cálculos estatísticos o software Prism[®] 5 for Windows (Graph Pad Software, Inc). Os resultados foram considerados significantes quando $p < 0,05$.

5 - RESULTADOS

5.1 Descrição da amostra

Com relação aos dados demográficos dos 31 participantes deste estudo foi observado que 77,5% (24/31) pertencem ao gênero masculino. A idade variou entre 28 a 83 anos (média de idade de 55,5 anos). No que diz respeito à faixa etária 74,2% (23/31) dos pacientes apresentavam mais de 51 anos. Quanto ao nível de escolaridade observou-se que 90,4% (28/31) dos indivíduos apresentavam baixa escolaridade ou eram analfabetos. Com relação a atividade profissional 25,8% (8/31) eram aposentados, 29% (9/31) lavradores e 32,2% (10/31) exerciam outras atividades tipicamente urbanas. As mulheres apresentavam uma menor diversidade de ocupações, estando ligadas basicamente ao trabalho doméstico (13%). A maioria dos pacientes era procedente de áreas urbanas (TAB. 5.1).

TABELA 5.1 – Distribuição em número e porcentagem dos pacientes segundo gênero, idade, grau de escolaridade, profissão e procedência (n = 31)

Gênero	Número	Porcentagem
Masculino	24	77,5%
Feminino	07	22,5%
Idade		
Menor que 50	08	25,8%
Maior que 51	23	74,2%
Grau de escolaridade		
Analfabetos	07	22,5%
Ensino fundamental	21	67,9%
Ensino médio	02	6,4%
Ensino superior	01	3,2%
Procedência		
Urbana	24	77,5%
Rural	07	22,5%
Profissão		
Aposentados	08	25,8%
Lavradores	09	29%
Do lar	04	13%
Outros	10	32,2%

Foram analisados os dados referentes ao câncer, seu tratamento e a frequência e severidade de MO em 31 pacientes portadores de câncer em cabeça e pescoço submetidos à RT exclusiva ou associada à QT adjuvante e/ou a procedimento cirúrgico, sendo os três grupos de estudo constituídos respectivamente por 11, 9 e 11 pacientes (TAB. 5.2).

TABELA 5.2 - Distribuição dos pacientes dos grupos 1, 2 e 3: dados associados ao câncer de cabeça e pescoço, aos seus tratamentos, ocorrência e grau máximo de mucosite oral (CR- Cirurgia, RT – Radioterapia e QT – quimioterapia)
GRUPO 1

Nº	Localização	Tipo histológico	Estadiamento	Tratamento	M. oral	Gr.máx. MO
1	Nasofaringe	Carc. linfoepitelioma	IV	RT e QT	SIM	2
2	Língua	Carc. epidermóide	IV	CR, RT e QT	SIM	4
3	Laringe	Carc. epidermóide	IV	CR, RT e QT	NÃO	0
4	Palato duro	Carc. Adenóide cístico	IV	CR, RT e QT	SIM	2
5	Lábio superior	Carc. epidermóide	IV	RT	SIM	3
6	Laringe	Carc. epidermóide	IV	RT e QT	SIM	2
7	Ass. bucal	Carc. epidermóide	IV	CR, RT e QT	SIM	4
8	Língua	Carc. epidermóide	IV	CR, RT e QT	SIM	4
9	P. amigdaliano	Carc. epidermóide	IV	RT e QT	SIM	3
10	Parótida	Carc. epidermóide	IV	CR, RT e QT	SIM	1
11	Parótida	Adenocarcinoma	II	CR e RT	SIM	1

GRUPO 2

Nº	Localização	Tipo histológico	Estadiamento	Tratamento	M. oral	Gr.máx MO
1	Lábio inferior	Carc. epidermóide	III	CR e RT	SIM	2
2	Língua	Carc. epidermóide	III	CR, RT e QT	SIM	4
3	Pi amigdaliano	Carc. epidermóide	IV	RT e QT	SIM	2
4	Ass. bucal	Carc. epidermóide	IV	CR, RT e QT	SIM	4
5	Prega vocal	Carc. epidermóide	IV	RT e QT	SIM	2
6	L. amigdaliana	Carc. epidermóide	IV	CR, RT e QT	SIM	2

TABELA 5.2 - Distribuição dos pacientes dos grupos 1, 2 e 3: dados associados ao câncer de cabeça e pescoço, aos seus tratamentos, ocorrência e grau máximo de mucosite oral (CR- Cirurgia, RT – Radioterapia e QT – quimioterapia)

7	Pescoço	Sarc. de partes moles	III	CR e RT	SIM	3
*8	Orofaringe	Carc. epidermóide	IV	RT e QT	SIM	1
9	Gl. submandib	Carc. epidermóide	III	CR e RT	SIM	3

GRUPO 3

Nº	Localização	Tipo histológico	Estadiamento	Tratamento	M. oral	Gr.max. MO
1	Laringe	Carc. epidermóide	II	RT	NÃO	0
2	Laringe	Carc. epidermóide	III	CR, RT e QT	NÃO	0
3	Laringe	Carc. epidermóide	IV	CR, RT e QT	NÃO	0
4	Laringe	Carc. epidermóide	IV	CR, RT e QT	SIM	1
5	Parótida	Carc. Adenóide cístico	III	CR e RT	SIM	2
6	Língua	Carc. epidermóide	IV	RT e QT	SIM	4
7	Pescoço	Carc. epidermóide	Não se aplica	RT e QT	NÃO	0
8	Língua	Carc. epidermóide	III	CR, RT e QT	SIM	3
9	Língua	Carc. epidermóide	III	RT e QT	SIM	1
10	Laringe	Carc. epidermóide	IV	CR, RT e QT	SIM	1
11	Laringe	Carc. epidermóide	IV	RT e QT	SIM	2

*Paciente nº 8 do grupo 2 não desenvolveu MO grau 2 não sendo submetido a laserterapia. Portanto, seus dados não fizeram parte da análise estatística.

Na análise dos dados, referentes ao câncer de cabeça e pescoço, foi observado que 83,8% (26/31) dos pacientes eram portadores de carcinoma epidermóide. As localizações mais frequentes dos tumores primários foram 45,2% (14/31) em cavidade oral, com destaque para língua com um total de 19,6% (6/31) dos casos, e 25,8% (8/31) em laringe (TAB. 5.3).

Quanto ao estadiamento 64,5% (20/31) dos pacientes apresentavam doença em estágio IV (FIG. 5.1), 25,8% (8/31) em estágio III, 6,4% (2/31) em estágio II e em 3,2% (1/31) o estadiamento não se aplicava. Dos 28 pacientes estadiados clinicamente com doença avançada (estadiamento III e IV) 96,4% (27/28) foram submetidos a tratamentos associados. O único paciente em estadiamento IV submetido a RT exclusiva como forma de tratamento, assim o foi em consequência da irresecabilidade da lesão e de suas

condições gerais de saúde que contraindicavam a realização de QT adjuvante (TAB 5.2 e 5.3).

FIGURA 5.1 – Pacientes de diferentes grupos de estudo apresentando estadiamento III (A) e IV (B, C e D). Caracterizados respectivamente por tumorações com infiltração em tecidos adjacentes e/ou presença de metástases regionais significativas e/ou metástases à distância

No que diz respeito aos métodos de tratamento oncológico oferecidos aos participantes deste estudo 6,4% (2/31) foram submetidos exclusivamente a RT, 32,2% (10/31) a RT e QT, 45,2% (14/31) a CR, RT e QT e 16,1% (5/31) a RT e CR (TAB. 5.3).

Do total de pacientes 77,4% (24/31) foram submetidos à RT e QT adjuvante independente de serem submetidos ou não a CR (TAB. 5.3). Dos pacientes submetidos a QT adjuvante 12,5% (3/24) foram submetidos a esquema quimioterápico constituído por quatro a cinco dias de infusão contínua de 5-FU *in bolus* com cisplatina em ambiente hospitalar e 87,5% (21/24) a cisplatina 40 mg/m² semanal durante o tratamento radioterápico (TAB. 5.4).

TABELA 5.3 - Número e porcentagem de pacientes segundo tipo histológico, localização, estadiamento do câncer e tratamento (n = 31)

Tipo Histológico	Número	Porcentagem
Carcinoma epidermóide	26	83,8%
Carcinoma adenóide cístico	02	6,4%
Sarcoma de partes moles	01	3,2%
Carc. linfoepitelioma	01	3,2%
Adenocarcinoma	01	3,2%
Tumor primário		
Cavidade oral	14	45,2%
Gl. Salivares maiores	04	12,9%
Laringe	08	25,8%
Faringe	02	6,4%
Pescoço	02	6,4%
Prega vocal	01	3,2%
Estadiamento		
Não se aplica	01	3,2%
I	---	---
II	02	6,4%
III	08	25,8%
IV	20	64,5%
Tratamento		
RT	02	6,4%
CR e RT	05	16,1%
RT e QT	10	32,2%
CR, RT e QT	14	45,2%

TABELA 5.4 – Distribuição por grupos do número e porcentagem de pacientes segundo tratamento quimioterápico a que foram submetidos

Grupos	Nºde pacientes	Submetidos à quimioterapia	Quimioterapia	
			Cisplatina	Cisplatina+5 FU
Grupo 1	11 (100%)	9 (82%)	7 (77,7%)	2 (22,2%)
Grupo 2	9 (100%)	6 (66,6%)	5 (83,3%)	1 (16,6%)
Grupo 3	11 (100%)	9 (82%)	9 (100%)	0 (0%)
Total	31 (100%)	24 (77,4%)	21 (87,5%)	3 (12,5%)

Dos pacientes participantes deste estudo 61,2% (19/31) eram tabagistas, 25,8% (8/31) ex-tabagistas e 13% (4/31) nunca haviam fumado. Com relação ao consumo de álcool 61,2% (19/31) pacientes eram etilistas, 19,4% (6/31) ex-etilistas e 19,4% (6/31) negaram o consumo de bebida alcoólica. Neste estudo clínico foram considerados ex-tabagistas e ex-etilistas aqueles pacientes que haviam abandonado o vício há mais de dois anos. Tal conduta também foi adotada por Abdo *et al.* (2002). Do total de pacientes 45,2% (14/31) associavam o consumo de tabaco e álcool antes do diagnóstico (TAB. 5.5). Todos os pacientes foram orientados, a partir do momento do diagnóstico, a suspender tais hábitos.

TABELA 5.5 – Número e porcentagem de pacientes segundo hábitos associados ao desenvolvimento de câncer em cabeça e pescoço

Hábitos associados à genese do câncer de cabeça e pescoço		
Fumantes	19	61,2%
Ex-fumantes	08	25,8%
Nunca fumaram	04	13%
Etilistas	19	61,2%
Ex-etilistas	06	19,4%
Nunca beberam	06	19,4%
Fumantes e etilistas	14	45,2%

Entre os efeitos colaterais agudos comuns ao tratamento para o câncer de cabeça e pescoço os manifestados com maior frequência pelos pacientes deste estudo clínico foram xerostomia (diminuição ou cessação do fluxo salivar) em 96,7% (30/31), disgeusia (distúrbios de paladar) em 90,3% (28/31), odinofagia (dor ao deglutir) em 90,3% (28/31), mucosite oral em 83,8% (26/31), e candidíase em 22,5% (7/31) (FIG. 5.2).

FIGURA 5.2 – Apresentações clínicas de complicações decorrentes do tratamento oncológico- mucosite oral: A – Grau 1; B – Grau 2; C – Grau 3; D – Grau 4; E e F – Candidíase pseudomembranosa em ventre, dorso e borda lateral de língua

5.2 Ocorrências de mucosite oral

Neste estudo clínico foram analisados um total de 31 pacientes, sendo que 83,8% (26/31) desenvolveram algum grau de MO. Assim, dos pacientes do grupo 1, 90,9% (10/11) desenvolveram algum grau de MO. Para o grupo 2, 100% (9/9) desenvolveram algum grau de MO, porém um dos pacientes apresentou apenas MO grau 1, não sendo submetido a laserterapia conforme o protocolo pré-estabelecido, assim seus dados foram excluídos da análise estatística de comparação. Para os 11 pacientes que integravam o grupo 3, 66,7% (7/11) apresentaram algum grau MO. Não houve diferença estatisticamente significativa com relação à ocorrência de MO quando comparado o número de pacientes dos 3 grupos de estudo (Kruskal-Wallis $p=0,0711$).

Entretanto, quando analisada a ocorrência de MO por pacientes durante as sessões de tratamento, verificou-se a existência de significância estatística e a presença de diferenças entre os grupos de estudo. Demonstrando que o grupo 3 é estatisticamente diferente do grupo 1 e 2, e que os grupos 1 e 2 são estatisticamente iguais (TAB. 5.6).

TABELA 5.6 – Análise estatística entre os grupos de estudo para ocorrência de MO durante as sessões de tratamento

Tabela de análise		
Teste de Kruskal-Wallis		
Valor P	<0.0001	
Número de grupos	3	
Estatística	25.73	
Teste de Dunn's	Diferença das somas	Significância $p < 0.05$
Grupo 1 x 2	16.86	Não
Grupo 1 x 3	36.41	Sim
Grupo 2 x 3	19.56	Sim

Quando comparadas estas diferenças entre os grupos 1 e 3 observou-se um fator de proteção significativo, conforme tabela 5.7 Qui-quadrado. Possibilitando inferir que o emprego do laser não inibiu a ocorrência de MO na maioria dos pacientes do grupo 3, mas ao observar por sessão esta ocorrência, verificou-se que os pacientes do referido grupo, ou seja, aqueles submetidos a laserterapia a partir da primeira sessão de RT apresentaram uma menor ocorrência da mesma, com Qui-quadrados significativos entre as

9ª e 18ª sessões, que correspondem às 2ª, 3ª e 4ª semanas de tratamento, exibindo um fator de proteção (Odds Ratio) para o seu estabelecimento.

FIGURA 5.3 – Representação gráfica da ocorrência de MO por pacientes* segundo sessões de tratamento. * A ocorrência de MO foi analisada a partir de seu surgimento até a 35ª sessão de tratamento

A MO teve início na 8ª, 9ª e 12ª sessão respectivamente para os grupos 1, 2, e 3 (FIG. 5.3), demonstrando que a utilização do laser a partir da primeira sessão de RT retardou em 4 sessões a ocorrência de MO. Proporcionando assim, entre as 8ª e 11ª sessões um risco relativo igual à zero ($P=0,0014$), demonstrando que o laser foi um fator de prevenção de ocorrência para a MO. Na 12ª sessão, o risco relativo apresentado foi de 0,25 ($P=0,0102$), demonstrando que o laser em sua forma preventiva mostrou-se 0,25 vezes mais efetivo na prevenção da ocorrência da MO (TAB. 5.7).

TABELA 5.7 - Qui-quadrado para fator de proteção referente à ocorrência de MO

Sessões de Tratamento	Q ²	P	RR	IC - RR	OR	IC - OR
8 ^a	2.2	0,1380	0	Infinito	0.1652	0.007035 a 3.880
9 ^a	4,889	0,027*	0	Infinito	0.072	0.0033 a 1.552
10 ^a	8.25	0.0041*	0	Infinito	0.03679	0.001740 a 0.7779
11 ^a	10.27	0.0014*	0	Infinito	0.02609	0.001218 a 0.5585
12 ^a	6.6	0.0102*	0.25	0.06779 a 0.9220	0.08333	0.01097 a 0.6328
13 ^a	4.545	0.033*	0.375	0.1338 a 1.051	0.1406	0.02152 a 0.9188
14 ^a	4.701	0.0301*	0.44	0.1938 a 1.019	1270	0.01781 a 0.9054
15 ^a	3.143	0.0763	-----	-----	-----	-----
16 ^a	4.701	0.0301*	0.44	0.1938 a 1.019	0.127	0.01781 a 0.9054
17 ^a	7.071	0.0078*	0.44	0.1790 a 0.8938	0.05714	0.005208 a 0.6270
18 ^a	5.238	0.0221*	0.5	0.2548 a 0.9810	0.08333	0.00775 a 0.8952
19 ^a	3.143	0.0763	-----	-----	-----	-----
20 ^a	3.143	0.0763	-----	-----	-----	-----
21 ^a	3.143	0.0763	-----	-----	-----	-----
22 ^a	3.143	0.0763	-----	-----	-----	-----
23 ^a	1.692	0.1933	-----	-----	-----	-----
24 ^a	3.143	0.0763	-----	-----	-----	-----
25 ^a	3.143	0.0763	-----	-----	-----	-----
26 ^a	4.701	0.0301*	0.44	0.1938 a 1.019	0.127	0.01781 a 0.9054
27 ^a	3.143	0.0763	-----	-----	-----	-----
28 ^a	1.692	0.1933	-----	-----	-----	-----
29 ^a	2.933	0.0868	-----	-----	-----	-----
30 ^a	4.701	0.0301*	0.44	0.1938 a 1.019	0.127	0.01781 a 0.9054
31 ^a	2.933	0.0868	-----	-----	-----	-----
32 ^a	2.933	0.0868	-----	-----	-----	-----
33 ^a	2.933	0.0868	-----	-----	-----	-----
34 ^a	2.933	0.0868	-----	-----	-----	-----
35 ^a	8.33	0.0039*	0.3	0.1164 a 0.7734	0.0311	0.001357 a 0.7131

*Presença de significância estatística.

5.3 Severidade de MO

Com relação aos graus de MO foi observado clinicamente que os pacientes do grupo 3 apresentaram, durante o tratamento oncológico, menor severidade de MO do que os pacientes do grupo 1 e 2. Verificando a figura 5.4 e a tabela 5.8 observou-se que os pacientes do grupo 3, quando comparados aos pacientes dos demais grupos de estudo, apresentaram graus mais amenos de MO durante todo o tratamento e sinalizaram ao final do mesmo com uma tendência a redução das médias dos graus de MO. Com relação a obtenção do grau máximo de MO, este ocorreu geralmente entre a 17ª e a 30ª sessão, equivalente a 4ª e 6ª semanas de RT. Não sendo obrigatoriamente coincidente ou imediatamente precedido ou sucedido pelo escore máximo de dor ocasionado pela mesma. Maior coincidência entre grau máximo de MO e escore máximo de dor ocorreram no grupo 2 (33,3%) (TAB. 5.9).

FIGURA 5.4 – Representação gráfica das médias e desvio padrão dos graus de MO durante sessões de tratamento dos pacientes, segundo grupos de estudo. * As média dos graus de MO foram analisados a partir de seu surgimento até a 35ª sessão de tratamento

TABELA 5.8 – Análise da representação gráfica 5.4 determinando a área sob a curva para as médias dos graus de MO segundo sessões de tratamento para os grupos de estudo

Linha de base	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3
Área total	40.47	40.83	18.21
Área total dos picos	40.47	40.83	18.21
Número de picos	1.000	1.000	6.000
Pico Máximo X (sessões)	26.00	27.00	1.000
Pico máximo de Y (média dos graus de MO)	2.000	2.125	0.9091

TABELA 5.9 - Ocorrência de grau e escore máximo de dor de MO durante RT e ao final da mesma, segundo diferentes grupos de estudo

GRUPO 1 – Tratamento medicamentoso

Pac	Grau Máx de MO	Sessão de RT	Esc. Máx de dor	Sessão de RT	Grau de MO ao final da RT	Esc. de dor ao final da RT
1	2	8 ^a	2	19 ^a	2	2
2	4	26 ^a	10	27 ^a	4	6
3	0*	----	0	----	0	0
4	2	12 ^a	6	20 ^a	1	4
5	3	29 ^a	6	28 ^a	1	6
6	2	10 ^a	2	11 ^a	2	0
7	4	25 ^a	4	15 ^a	0	0
8	4	23 ^a	8	13 ^a	3	2
9	3	30 ^a	2	28 ^a	2	2
10	1	17 ^a	0	----	1	0
11	1	14 ^a	4	16 ^a	0	4

*Pacientes que não desenvolveram MO durante o tratamento oncológico.

TABELA 5.9 - Ocorrência de grau e escore máximo de dor de MO durante RT e ao final da mesma, segundo diferentes grupos de estudo

GRUPO 2 – Tratamento medicamentoso e laser a partir do início da ulceração referente à mucosite grau 2

Pac	Grau Máx de MO	Sessão de RT	Esc. Máx de dor	Sessão de RT	Grau máx. de MO ao final da RT	Esc. de dor ao final da RT
1	2	33 ^a	2	1 ^a	2	2
2	4	23 ^a	4	17 ^a	3	4
3	2	13 ^a	8	25 ^a	2	6
4	4	19 ^a	6	19 ^a	4	6
5	2	14 ^a	4	31 ^a	0	4
6	2	14 ^a	4	14 ^a	1	2
7	3	14 ^a	2	14 ^a	2	0
8*	1	30^a	8	35^a	1	8
9	3	20 ^a	4	18 ^a	2	0

*Paciente nº 8 não desenvolveu MO grau 2 não sendo submetido a laserterapia, portanto seus dados não fizeram parte da análise estatística.

GRUPO 3 - Tratamento medicamentoso e laser diário iniciado imediatamente antes do início da RT, sendo empregado até o final da mesma

Pac	Grau Máx de MO	Sessão de RT	Esc. Máx de dor	Sessão de RT	Grau máx. de MO ao final da RT	Esc. Máx de dor ao final da RT
1	0*	----	4	35 ^a	0	4
2	0*	----	4	13 ^a	0	2
3	0*	----	2	14 ^a	0	2
4	1	14 ^a	0	----	0	0
5	2	27 ^a	0	---	1	0
6	4	17 ^a	4	4 ^a	4	0
7	0*	----	4	12 ^a	0	2
8	3	14 ^a	6	11 ^a	3	4
9	1	12 ^a	4	11 ^a	1	0
10	1	15 ^a	0	----	0	0
11	2	18 ^a	8	28 ^a	0	4

*Pacientes que não desenvolveram MO durante o tratamento oncológico.

Para verificação da severidade de MO entre os grupos de estudo foi realizada análise de variância do tipo não paramétrica de Kruskal-Wallis determinando que existem diferenças estatisticamente significantes entre os grupos. Quando comparado um grupo ao outro, pelo teste Múltiplo de Dunn's, revelaram-se ser iguais os grupos 1 e 2, e estatisticamente diferente o grupo 3 dos demais grupos (FIG. 5.5 e TAB. 5.10).

Analisando a tabela 5.9 é possível observar que apesar de apresentarem graus amenos de MO, grau 1 e 2 respectivamente, o paciente número 8 do grupo 2 e o paciente número 11 do grupo 3 evoluíram com dor intensa (escore 8). A princípio tal intensidade de dor não pode ser atribuída à MO, sendo esta associada possivelmente a outras complicações bucais, tais como: xerostomia e odinofagia. Porém, é possível observar que o paciente do grupo 3, apresentou maior intensidade de dor na 18ª sessão que representa a 4ª semana de tratamento, concluindo o mesmo (35ª sessão) com escore de dor 4. Já o paciente do grupo 2 apresentou maior escore de dor na 30ª sessão de tratamento (6ª semana) mantendo a mesma intensidade da dor até a conclusão do mesmo que ocorreu na 35ª sessão (7ª semana). Portanto, é importante observar que o paciente do grupo 3, submetido a laserterapia diária a partir da primeira sessão de RT evoluiu com redução da intensidade da dor, concluindo o tratamento em situação mais confortável, do que o paciente número 8 do grupo 2, que não foi submetido a laserterapia, pois não apresentou ulcerações em boca (MO grau 2), que cursou com a mesma intensidade de dor até o final do tratamento.

FIGURA 5.5 – Médias e desvio padrão dos graus de MO durante as sessões de RT, segundo grupos de estudo

TABELA 5.10 – Análise estatística entre os grupos para intensidade de mucosite oral entre os grupos de estudo

Tabela de análise		
Teste de Kruskal-Wallis		
Valor P	<0.0001	
Número de grupos	3	
Estatística	19.62	
Teste de Dunn's	Diferença das somas	Significância $p < 0.05$
Grupo 1 x 2	-1.829	Não
Grupo 1 x 3	26.73	Sim
Grupo 2 x 3	28.56	Sim

Com relação a análise das médias dos graus de MO foi possível observar que os pacientes do grupo 3 apresentaram menor média do que aquelas observadas nos pacientes dos grupos 1 e 2 respectivamente (FIG. 5.5).

5.4 Escore de dor

Com relação às médias do escore de dor no decorrer das 35 sessões de RT não foram observadas diferenças estatisticamente significantes entre os grupos 1 x 3, entretanto, diferenças estatisticamente significantes foram obtidas entre os grupos 1 x 2 e 2 x 3 (FIG. 5.6) (TAB 5.11). Porém, ao analisar as médias do escore de dor a partir da 20ª sessão de RT, equivalente ao início da 5ª semana de tratamento, foi constatada a presença de diferenças estatisticamente significantes entre os três grupos de estudo (FIG. 5.7 e TAB 5.12). Comprovando que o uso do LBI a partir da primeira sessão de RT mostrou-se efetivo na diminuição da dor e consequentemente do desconforto bucal, contribuindo para uma melhor qualidade de vida dos pacientes em tratamento oncológico.

Para o grupo 3 o pico máximo de dor ocorreu na 13ª sessão apresentando 2 como média do escore de dor, enquanto a média de escore de dor para os grupo 1 e 2 foram respectivamente de 3,273 e 3.5, com os picos máximos de dor ocorrendo nas 31ª e 26ª sessões. Assim, comprovando que as médias de intensidade da dor foram maiores e ocorreram mais tardiamente nos grupos 1 e 2 (FIG. 5.8).

Quando comparadas as médias de intensidade de dor ao final do tratamento é possível observar que os grupos 3 e 2 apresentaram tendência a diminuição das mesmas, o

mesmo não ocorrendo com relação ao grupo 1 que ao final do tratamento sinalizaram claramente o contrário (FIG.5.8).

FIGURA 5.6 - Médias do escore de dor e desvio padrão segundo grupos de estudo no decorrer do tratamento

FIGURA 5.7 - Médias do escore de dor segundo grupos de estudo a partir da 20ª sessão de tratamento

FIGURA 5.8 - Representação gráfica das médias de escore de dor durante o tratamento oncológico segundo grupos de estudo

TABELA 5.11 - Análise de variância das médias do escore de dor segundo grupos de estudo no decorrer do tratamento

<i>One Way Análise de variância</i>			
Valor de p	P<0.0001		
Número de grupos	3		
F	12.83		
R	0.201		
ANOVA	SS	DF	MS
Tratamento	14.1	2	7.05
Residual	56.05	102	0,5495
Total	70.15	104	
Bonferroni	D. Média	Significância	IC 95%
Grupo 1 x 2	-0.4734	Sim	-0.9047 a -0.04204
Grupo 1 x 3	0.4238	Não	-0.007502 a 0.8551
Grupo 2 x 3	0.8972	Sim	0.4659 a 1.329

TABELA 5.12 - Análise de variância das médias do escore de dor após a 20ª sessão de tratamento

One Way Análise de variância			
Valor de p	P<0.0001		
Número de grupos	3		
F	85.05		
R	0.7908		
ANOVA	SS	DF	MS
Tratamento	15.61	2	7.807
Residual	4.131	45	0.09180
Total	19.75	47	
Bonferroni	D. Média	Significância	IC 95%
Grupo1 x 2	-0.5883	Sim	0.857 a 0.3219
Grupo 1 x 3	0.8032	Sim	0.5369 a 1.070
Grupo 2 x 3	1.392	Sim	1.125 a 1.658

5.5 Uso de sonda nasogástrica

Não foram observadas diferenças estatisticamente significantes entre os grupos de estudo com relação ao uso de sonda nasogástrica em decorrência da MO, obtendo os seguintes valores para o Teste exato de Fisher quando comparado os Grupo 3 x 2 com $p=0,5459$; Grupos 3 x 1 com $p=0,5865$; e Grupos 2 x 1 com $p=1$. Entretanto, clinicamente foi observado a necessidade do seu uso em três pacientes do grupo 1 (FIG. 5.9), dois pacientes do grupo 2 e em somente um paciente do grupo 3.

FIGURA 5.9 – Uso de sonda nasogástrica em paciente do grupo 1 com MO grau 4 em mucosa jugal e borda lateral de língua

5.6 Internação hospitalar

Não foram observadas diferenças estatisticamente significantes entre os grupos de estudo com relação a internação hospitalar em decorrência da MO, sendo a mesma necessária em apenas 1 paciente do Grupo 1 que no momento da internação apresentava MO grau 4, uso de sonda nasogástrica e dor insuportável associada à mesma. A internação durou 5 dias e o paciente foi liberado após remissão da dor e melhora de seu quadro clínico (TAB. 5.13).

TABELA 5.13 – Tratamentos e ocorrência de complicações decorrentes da MO segundo diferentes grupos de estudo

Pac	Grupo	Localização	Tratamento	Porc. de perda de m. corpórea.	Uso de SNG	Internação hospitalar	Interrupção do tratamento
2	1	Língua	CR, RT e QT	13,8%	Sim	Sim	Não
7	1	Assoalho bucal	CR, RT e QT	11,6%	Sim	Não	Não
8	1	Língua	CR, RT e QT	7%	Sim	Não	Não
2	2	Língua	CR, RT e QT	5,9%	Sim	Não	Não
4	2	Assoalho bucal	CR, RT e QT	16%	Sim	Não	Não
6	3	Língua	RT e QT	6,6%	Sim	Não	Não

5.7 Interrupção do tratamento

Não foi observada a necessidade de interrupção do tratamento em decorrência da MO, para nenhum dos participantes deste estudo. Entretanto, um paciente do grupo 1 e um paciente do grupo 2 interromperam o tratamento oncológico respectivamente em consequência de problemas respiratórios e comprometimento acentuado de seu quadro clínico geral. No momento da interrupção do tratamento os pacientes apresentavam respectivamente graus 3 e 1 de MO. A interrupção e a retomada do tratamento oncológico foram determinadas por ordem do médico responsável pelos pacientes em questão.

5.8 Perda de massa corpórea

Para obtenção da comparação das médias de perda de massa corpórea foi realizada análise de variância seguida do teste de Bonferroni (TAB 5.14). A média de massa corpórea perdida entre os grupos foi praticamente equivalente ($P=0,0906$). Quando a perda de massa corpórea foi comparada no início (1ª sessão) e no final do tratamento (35ª sessão), observou-se que entre os grupos 1 e 3 as médias de perda de massa corpórea foram equivalentes, respectivamente 5.600 (8,9%) e 5.791 kg (8,7%). A média de perda de massa corpórea foi maior nos pacientes do grupo 2, sendo a mesma de 8.125 kg (12,96%) (TAB 5.15). É possível inferir através da análise da figura 5.10 que a partir da 20ª sessão de RT, a média de perda de massa corpórea foi mais pronunciada nos pacientes do grupo 2, mantendo-se desta forma até a conclusão do tratamento (35ª sessão).

Entretanto, no decorrer de toda a RT a média de massa corpórea perdida pelos pacientes em relação a cada grupo de estudo foi respectivamente, G1: -3,405 (DP: 1,598); G2: - 4,130 (DP: 2,883); e G3: -3,002 (DP: 1,753) (FIG. 5.11 e TAB. 5.16).

FIGURA 5.10 – Representação gráfica da redução de massa corpórea por grupo de estudo ao longo do tratamento

FIGURA 5.11 – Representação gráfica da média de redução de massa corpórea por grupo de estudo

TABELA 5.14 - Análise de variância das médias de perda de massa corpórea segundo grupos de estudo

<i>One Way</i> Análise de variância			
Valor de P	P=0.0906		
Número de grupos	3		
F	2.458		
R	0.04598		
ANOVA	SS	DF	MS
Tratamento	22.84	2	11.42
Residual	473.9	102	4.646
Total	496.7	104	
Bonferroni	D. Média	Significância	IC 95%
Grupo 1 x 2	0.7245	Não	-0.5297 a 1.979
Grupo 1 x 3	-0.4027	Não	-1.657 a 0.8514
Grupo 2 x 3	-1.127	Não	-2.381 a 0.1269

TABELA 5.15 - Distribuição dos pacientes: dados associados à perda de massa corpórea entre a 1ª e 35ª sessão de RT em Kg e porcentagem e sua relação com grau máximo de MO e escore máximo de dor durante o tratamento

GRUPO 1

Nº	Massa corp ao início do tratamento	Massa corp ao final do tratamento	Total de massa corp perdida em Kg e %	Grau máximo de MO	Escore máximo de dor durante o tratamento
1	53.000	48.100	4.900 / 9,2%	2	2
2	75.000	64.600	10.400 / 13,8%	4	10
3	58.700	54.900	3.800 / 6,4%	0	0
4	68.700	64.600	4.100 / 5,9%	2	6
5	49.500	45.000	4.500 / 9,0%	3	6
6	51.100	48.900	2.200 / 4,3%	2	2
7	67.700	59.800	7.900 / 11,6%	4	4
8	42.400	39.400	3.000 / 7,0%	4	4
9	57.300	51.100	6.200 / 10,8%	3	3
10	72.500	63.000	9.500 / 13%	1	1
11	73.300	67.900	5.400 / 7,3%	1	1

Média de perda de massa corpórea dos pacientes obtida através da comparação entre a 1ª e 35ª sessão de RT em Kg: 5.600Kg. Média de perda de massa corpórea em %: 8,9.

GRUPO 2

Nº	Massa corp ao início do tratamento	Massa corpórea ao final do tratamento	Total de massa corpórea perdida	Grau máximo de MO	Escore máximo de dor durante o tratamento
1	53.400.	50.000	3.400 / 6,3%	2	2
2	81.000	76.200	4.800 / 5,9%	4	4
3	61.900	49.500	12.400 / 20,3%	2	8
4	60.000	50.400	9.600 / 16%	4	6
5	61.900	50.700	11.200 / 18,1%	2	4
6	65.400	55.800	9.600 / 14,6%	2	4
7	60.000	52.400	7.600 / 12,6%	3	2
8*	48.200	41.500	6.700 / 17%	1	8
9	64.400	58.000	6.400 / 9,9%	3	4

*Paciente nº 8 não desenvolveu MO grau 2 não sendo submetido a laserterapia, portanto seus dados não fizeram parte da análise estatística.

Média de perda de massa corpórea obtida através da comparação entre a 1ª e 35ª sessão de RT em Kg: 8.125Kg. Média de perda de massa corpórea em %: 12,96.

GRUPO 3

Nº	Massa corp ao início do tratamento	Massa corp ao final do tratamento	Total de massa corpórea perdida	Grau máximo de MO	Escore máximo de dor durante o tratamento
1	69.900	64.200	5.700 / 8,1%	0	4
2	63.200	55.900	7.300 / 11,5%	0	4
3	74.700	66.600	8.100 / 10,8%	0	2
*4	62.900	64.200	+ 1.300 / 2,0%	1	0
5	93.800	90.100	3.700 / 3,9%	2	0
6	49.500	46.200	3.300 / 6,6%	4	4
7	42.400	37.100	5.300 / 12,5%	0	4
8	67.200	58.100	9.100 / 13,5%	3	6
9	60.200	54.400	5.800 / 9,6%	1	4
10	86.100	77.400	8.700 / 10,1%	1	0
11	66.900	58.900	8.000 / 11,9%	2	8

Média de perda de massa corpórea obtida através da comparação entre a 1ª e 35ª sessão de RT em Kg: 5.791Kg . Média de perda de massa corpórea em %: 8,7.

* Único paciente entre toda a população estudada a apresentar ganho de massa corpórea.

TABELA 5.16 - Análise de variância das médias de perda de massa corpórea segundo grupos de estudo

<i>One Way Análise de variância</i>			
Massa corpórea	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3
Valor máximo de perda	-5.391	-11.04	-5.460
Mediana	-3.936	-3.625	-3.409
Valor mínimo de perda	0.0000	0.0000	0.08182
Média	-3.405	-4.130	-3.002
Desvio padrão	1.598	2.883	1.753
Erro padrão	0.2701	0.4873	0.2964

Apesar de não existirem diferenças estatisticamente significantes entre os grupos de estudo para a média de perda de massa corpórea durante o decorrer do tratamento oncológico (TAB. 5.14), observa-se que a perda de massa corpórea por paciente foi mais acentuada no grupo 2, e que esta não obrigatoriamente coincidiu com os graus mais intensos de MO (graus 3 e 4) (TAB 5.15). É importante observar que, apesar de um maior número de pacientes do grupo 3 não apresentar MO, este fator não foi determinante na média da perda de massa corpórea, podendo a mesma estar associada a outros fatores como odinofagia, xerostomia, disgeusia, dificuldades de mastigação e deglutição, assim como a dor ocasionada pelo câncer, cuja análise não foi objetivo deste estudo. Porém, analisando-se a Tabela 5.15, chama atenção o fato de apenas um paciente, participante do grupo 3, apresentar ganho de massa corpórea durante o tratamento oncológico.

6 - DISCUSSÃO

Apesar das diversificadas metodologias empregadas em diferentes estudos, resultados clínicos e funcionais satisfatórios têm sido obtidos no tratamento da MO com o emprego do LBI sendo observada redução da morbidade nos pacientes tratados com laser quando comparados com os pacientes controle, com conseqüente melhora da qualidade de vida dos mesmos (Biron *et al.*, 2000; Rampini *et al.*, 2009).

Durante o período de maio de 2009 a outubro de 2010, um total de 53 pacientes foram randomizados para desenvolvimento de estudo clínico, destes 22 não puderam por motivos de ordem clínica, pessoal ou particular completar o esquema de tratamento proposto, enquanto que 31 pacientes completaram corretamente o esquema de tratamento preconizado. Todos os pacientes foram submetidos à RT em região de cabeça e pescoço sendo permitida a associação com CR e/ou QT.

Com relação à faixa etária, gênero, procedência e escolaridade, os achados corroboram os dados encontrados por Abdo *et al.*, (2002) e Brener *et al.*, (2007) que relataram uma maior incidência da doença em homens a partir da 4ª década de vida, com baixo grau de instrução e provenientes em sua maioria de zona urbana.

Dos pacientes participantes deste estudo 61,2% faziam ou fizeram uso isolado ou em associação de tabaco e álcool. Tais dados são condizentes com aqueles relatados por Brasil (1996), demonstrando um claro envolvimento do fumo e do álcool com o câncer, sendo esta associação responsável por um maior aumento do risco que a soma de cada fator isolado. O aumento do risco de desenvolvimento do câncer bucal pelo efeito simultâneo do tabaco e do álcool também foi relatado por Neville e Day (2002).

A análise de dados referentes ao câncer de cabeça e pescoço no que diz respeito ao tipo histológico e localização está de acordo com Dobrossy (2004) para o qual a maioria dos cânceres de cabeça e pescoço são do tipo carcinoma epidermóide e ocorrem, preferencialmente, em cavidade oral e laringe. Porém esta análise difere de Sawada *et al.* (2006), que observaram laringe como o sítio anatômico mais comum para o câncer de cabeça e pescoço.

No que diz respeito ao estadiamento, apesar deste estudo clínico apresentar um maior índice de pacientes com doença avançada, cerca de 90%, os dados são condizentes com os relatados por Brasil (2009_b) e Herchenhorn e Dias (2004) em que

aproximadamente 60% dos pacientes que chegam ao hospital com câncer de cabeça e pescoço apresentam doença avançada nos estádios III e IV.

Segundo estudo desenvolvido por Rapoport *et al.*, (2001) a seleção do tratamento deve levar em consideração às necessidades de cada caso em particular, tendo como base os resultados esperados de tempo e qualidade de vida. Para os tumores em estágio II o mesmo resultado oncológico pode ser obtido com CR ou RT. Para os pacientes com estadiamento III e IV, ressecáveis associa-se a CR à RT e/ou QT. O mesmo é dito por Specenier e Vermorken (2008). Nossos dados estão de acordo com a afirmação dos autores acima, visto que a maioria dos pacientes portadores de doença em estadiamento III e IV foram submetidos a tratamentos associados.

Este estudo clínico deve o cuidado de igualar as condições de higiene oral dos pacientes, oferecendo tratamento odontológico de suporte pré, trans e pós-tratamento oncológico com o intuito de prevenir e/ou minimizar as complicações orais decorrentes do tratamento oncológico. Tal conduta é aceita por McGuire *et al.*, (2006), para os quais a prevenção da MO inicia-se com uma avaliação prévia ao tratamento oncológico, e consiste na otimização da higiene oral, profilaxia dental e erradicação de focos de infecção. Tal fato é corroborado por Sonis (1998) e Rampini *et al.*, (2009), para os quais a presença de fatores como infecção dentária pré-existente, higiene oral deficiente e dentes fraturados podem aumentar a incidência e a severidade das alterações bucais decorrentes do tratamento do câncer de cabeça e pescoço.

Estudos realizados por Dib *et al.*, (2000) e Rubira *et al.*, (2007) sobre a abordagem multidisciplinar das complicações orais da RT em pacientes com câncer de cabeça e pescoço permitiram concluir que a mucosite, xerostomia, disgeusia são complicações comuns a este tipo de tratamento, sendo a MO o efeito agudo de maior frequência e o maior fator dose limitante para a RT em cabeça e pescoço. Para Caccelli e Rapoport (2008) a xerostomia é a segunda alteração bucal mais comum do tratamento oncológico, sendo precedida apenas pela MO. Neste estudo a xerostomia apresentou maior incidência que a MO o que nos faz acreditar que a adoção de medidas preventivas e terapêuticas, incluindo a utilização do LBI em sua forma preventiva atuou minimizando a ocorrência e severidade da mesma.

Compreendemos como emprego preventivo do LBI, sua aplicação sobre a mucosa oral de pacientes portadores de câncer de cabeça e pescoço submetidos a RT exclusiva ou a RT associada a QT, na ausência de qualquer sintomatologia clínica de

mucosite instalada. Assim, como entendemos como emprego terapêutico, sua aplicação sobre a mucosa oral após a ocorrência de sinais clínicos associados à MO.

A avaliação dos dados referentes à ocorrência de MO segundo o número de pacientes mostrou que os pacientes do grupo 3 não apresentaram diferença estatística significativa quando comparados aos pacientes dos demais grupos. Porém, clinicamente o uso do LBI em sua forma preventiva se mostrou mais eficiente na prevenção da MO do que as outras formas de tratamento aqui empregadas. Entretanto, quando analisada a ocorrência de MO por pacientes durante as sessões de RT, verificou-se a existência de significância estatística entre os grupos de estudo, demonstrando que o grupo 3 foi estatisticamente diferente do grupo 1 e 2, não havendo diferença estatisticamente significativa entre os dois últimos grupos citados anteriormente. Estes dados corroboram a eficiente ação preventiva do laser na inibição da ocorrência de MO.

Tais dados são condizentes com aqueles relatados por Bensadoun *et al.* (1999), que realizaram estudo randomizado com 30 pacientes portadores de câncer em cabeça e pescoço submetidos a tratamento radioterápico, obtendo bons resultados na diminuição da incidência e da gravidade da dor da MO radioinduzida. Resultados semelhantes foram obtidos por Genot-Klastersky *et al.* (2008) em dois estudos clínicos prospectivos com a finalidade de testar a eficiência do LBI na prevenção da MO radio e/ou quimioinduzida. O primeiro com 26 pacientes portadores de tumores sólidos tratados com QT, e o segundo com 36 pacientes portadores de tumores hematológicos tratados com QT e RT intensivas antes do transplante de medula, estudo randomizado com 18 pacientes tratados com LBI e 18 com laser placebo.

Foi encontrada diferença estatística significativa entre os diferentes grupos quanto a severidade dos graus de MO, evidenciando que os pacientes do grupo 3, submetidos à laserterapia preventiva, evoluíram com graus mais amenos de MO do que os pacientes do grupo 2 e 1, respectivamente submetidos a laser a partir do surgimento de MO grau 2 e a tratamento medicamentoso exclusivo. Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos 1 e 2. Os dados deste estudo clínico estão de acordo com Cowen *et al.*, (1997) que realizaram estudo randomizado duplo cego com 30 pacientes submetidos a transplante de medula óssea e RT com o intuito de comparar a evolução da MO, mostrando que o uso do LBI retardou o início, reduziu a severidade e a duração da MO, promovendo a redução da dor decorrente da mesma, e considerando a aplicação do laser em sua forma preventiva mais efetiva que a curativa para a prevenção e tratamento da MO induzida por tratamento oncológico.

A mesma opinião é compartilhada por Biron *et al.*, 2000, segundo os quais o uso do LBI é um procedimento promissor, sendo largamente demonstrando que a laserterapia retarda o início, diminui a severidade, encurta a duração da MO especialmente nos pacientes submetidos a transplante de medula óssea. Sendo as aplicações curativas do laser aparentemente menos efetivas do que seu uso preventivo.

Dib *et al.*, (2000) em seu trabalho sobre fatores de risco para a MO severa induzida por RT avaliou 100 pacientes concluindo que os quadros mais severos de MO foram observados a partir da 5ª semana de tratamento, e geralmente estavam associados a importante sintomatologia dolorosa e significativo impacto sobre a capacidade de ingestão de alimentos.

Neste estudo clínico a avaliação dos dados referentes ao escore de dor durante o tratamento oncológico não demonstrou diferença estatisticamente significativa entre o grupo 3 e o grupo 1. Sendo a mesma encontrada quando comparados os grupos 1 e 2 e 2 e 3. Porém ao se analisar as médias de escore de dor a partir da 5ª semana de tratamento constatou-se a presença de diferenças estatisticamente significativas entre os grupos. Demonstrando que o uso do laser em sua forma preventiva resultou em menores médias de escore de dor, contribuindo para a melhora da qualidade de vida dos pacientes em questão.

Não observamos diferenças estatisticamente significativas entre os grupos com relação ao emprego de sonda nasogástrica em consequência da MO induzida por tratamento oncológico, sendo necessário seu uso em três pacientes do grupo 1, dois pacientes do grupo 2 e em somente um paciente do grupo 3. Sendo que neste último caso o paciente era etilista e consumiu bebida alcoólica durante o decorrer do tratamento, o que nos faz pensar que o álcool atuou como fator irritante agravando o quadro de mucosite já existente. Tal hipótese é corroborada por Dib *et al.*, (2000), Scully *et al.*, (2004) e Rampini *et al.*, (2009) que relataram que o uso do álcool e tabaco contribuem para o aumento da incidência e/ou agravamento da MO radioinduzida.

Neste estudo todos os pacientes que apresentaram necessidade de colocação de sonda nasogástrica em decorrência da MO eram portadores de carcinoma epidermóide em cavidade oral com destaque para localização em língua (66,6%), todos foram submetidos a RT e QT adjuvante. Tais dados estão de acordo com a literatura para e demonstram que a MO é uma complicação extremamente comum aos pacientes portadores de câncer de cabeça e pescoço submetidos a tratamento oncológico, onde a associação entre RT e QT resulta na potencialização da severidade da mesma acarretando desconforto e comprometimento nutricional.

Esta observação está de acordo com Mendes *et al.*, (2006) para os quais o estado nutricional é um importante dado a ser avaliado no paciente oncológico, em especial nos portadores de câncer em cabeça e pescoço, pois está associado à tolerância ao tratamento, às complicações, ao prognóstico e ao tempo de hospitalização, sendo a terapia nutricional com sondas indicada para os pacientes com risco nutricional e na presença de desnutrição (perda de peso superior a 10% em relação ao peso habitual).

Com relação à necessidade de internação hospitalar em decorrência da MO está foi necessária em apenas um paciente do grupo 1. Este paciente era portador de CE em língua e evoluiu com MO grau 4 e dor de intensidade máxima. A necessidade de internação de apenas um paciente é creditada à adoção de medidas preventivas e terapêuticas para complicações orais, prontamente adotadas durante todo o tratamento oncológico tal raciocínio está de acordo com McGuire *et al.*, (2006).

Para Lees, (1999) a MO dificulta a ingestão de alimentos, resultando em piora do estado nutricional e desidratação, representando a principal causa de hospitalização e ocasionalmente interrupção de tratamentos antineoplásicos em pacientes portadores de câncer de cabeça e pescoço. Porém neste estudo, não foi observada, em nenhum dos participantes, a necessidade de interrupção do tratamento em decorrência da MO. Acreditamos que a não interrupção do tratamento possa ser justificada, em parte pela minimização da incidência e gravidade da MO através da adoção de condutas preventivas e terapêuticas pré e trans-tratamento oncológico. Esta observação está de acordo com Nguyen (1992), Dib *et al.*, (2000), Bensadoun *et al.*, (2001) que afirmaram que ações preventivas adotadas pré e trans-tratamento atuam minimizando a incidência e a severidade da mucosite oral radioinduzida contribuindo para a melhor qualidade de vida do paciente oncológico.

Em estudo desenvolvido por Donaldson (1977) a média de perda de massa corpórea em pacientes portadores de câncer de cabeça e pescoço, após seis a oito semanas de RT foi de 3,7Kg.

Em nosso estudo não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos com relação à média de perda de massa corporal. A perda de massa corpórea ocorreu em 30 dos 31 participantes, com exceção de um participante do grupo 3 que ao término do tratamento havia apresentado ganho de 1,3Kg de massa corpórea, sendo a média de perda de massa corpórea por grupo no decorrer do tratamento respectivamente de 3,405, 4,130 e 3,002 Kg.

Menor média de perda de massa corpórea foi observada no grupo 3, ou seja, nos pacientes submetidos a laserterapia a partir da 1ª sessão de RT. Este resultado está de acordo com os relatados por França *et al.*, (2009) que realizaram estudo com o objetivo de investigar os efeitos do LBI na prevenção e tratamento da MO induzida por 5-FU em hamsters, mostrando que o grupo de animais submetidos à crioterapia apresentou perda de massa corpórea durante os primeiros cinco dias significativamente maior (15.16%) do que o grupo submetido à laserterapia preventiva (8,97%). Tal fato foi atribuído, em parte, a menor dor e desconforto oral, o que resultou em melhor condição de alimentação. Sugerindo, portanto, que o laser apresenta efeito positivo no tratamento da MO.

Segundo estudo comparativo entre pacientes bem nutridos e mal nutridos desenvolvido por Van Bokhorst de Van der Schueren *et al.*, 1998 com 66 pacientes portadores de CE em cabeça e pescoço a má nutrição é caracterizada por perda de 10% ou mais de massa corpórea em um período de 6 meses e está associada há uma maior risco de ocorrência de complicações principalmente infecciosas. Os pacientes desse estudo que apresentaram redução da massa corpórea igual ou maior que 10% durante os últimos seis meses foram descritos como severamente desnutridos e apresentaram diminuição significativa da expressão de HDA-DR em monócitos, sendo a mesma considerada como fator de risco para infecção e morte.

Neste estudo clínico os pacientes do grupo 2 apresentaram média de perda de massa corpórea entre a 1ª e 35ª sessão de 12,9%, porém não foi observada presença de quadros infecciosos mais severos, exceto dois casos de candidíase pseudomembranosa, que também se fez presente em três pacientes do grupo 1 (8.8%) e dois pacientes do grupo 3 (8.7%). Segundo Dib *et al.*, (2000) e Scully *et al.*, (2004) a candidíase é uma infecção oportunista relativamente comum em pacientes portadores de câncer de cabeça e pescoço submetidos a tratamento oncológico.

Apesar dos resultados promissores obtidos com o laser em baixa intensidade empregado de forma preventiva, mais pesquisas precisam ser realizadas a fim de reiterar os benefícios obtidos com o mesmo na prevenção e tratamento da MO radio e/ou radioquimioinduzida em pacientes portadores de câncer de cabeça e pescoço.

7 - CONCLUSÕES

Os resultados obtidos permitiram concluir que:

Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas na prevenção da MO entre o número de indivíduos tratados exclusivamente com tratamento medicamentoso e aqueles tratados com tratamento medicamentoso e laserterapia preventiva apesar de haver tendência para tal. Porém, clinicamente foi possível observar que os pacientes submetidos à laserterapia preventiva apresentaram menor frequência de mucosite oral do que os pacientes submetidos exclusivamente a tratamento medicamentoso.

A aplicação do laser em sua forma preventiva apresentou resultados mais efetivos na diminuição da severidade dos graus e do escore de dor associado à MO induzida por tratamento oncológico do que aqueles obtidos exclusivamente com tratamento medicamentoso e com tratamento medicamentoso e laserterapia para a MO já instalada.

O uso do laser mostrou-se mais eficiente clinicamente na prevenção de intercorrências como o uso de sonda nasogástrica e internação hospitalar, entretanto, com relação à perda de massa corpórea, não foi possível observar diferenças significantes entre os grupos.

APÊNDICE A – Parecer consubstanciado

Governo do Estado do Tocantins FUNDAÇÃO DE MEDICINA TROPICAL DO TOCANTINS	COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA – CEP
---	-----------------------------------

PARECER CONSUBSTANCIADO		PROCESSO Nº 212
PROJETO DE PESQUISA	X	
TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO		

O parecer consubstanciado do relator será utilizado como subsídio para o Comitê de Ética em Pesquisa da Fundação de Medicina Tropical do Tocantins elaborar seu parecer final.

1 – Identificação da Proposta de Projeto de Pesquisa/Trabalho de Conclusão de Curso

Título: TRATAMENTO DA MUCOSITE ORAL RADIO E QUIMIOINDUZIDAS: COMPARAÇÃO ENTRE PROTOCOLO CONVENCIONAL E TRATAMENTO COM LASERS EM BAIXA INTENSIDADE.

Coordenador do Projeto ou Professor Orientador do TCC:
Anelise Ribeiro Peixoto

Aluno(a) Participante (TCC):
Anelise Ribeiro Peixoto

Curso/ Faculdade:
Plano de Trabalho de Dissertação de Mestrado do IPEN

2 – Análise do Projeto de Pesquisa/Trabalho de Conclusão de Curso

O projeto de pesquisa se propõe a comparar três diferentes protocolos utilizados na prevenção e tratamento da mucosite oral em pacientes portadores de tumores de cabeça e pescoço, submetidos a tratamento oncológico no Serviço de Radioterapia do Hospital Regional de Araguaína. Esta patologia é muito freqüente em pacientes submetidos à quimio e radioterapia. Trata-se de projeto relevante, de alto impacto social, podendo produzir conhecimentos úteis em termos de saúde pública e melhoria da qualidade de vida de pacientes oncológicos, atingindo classes sociais menos favorecidas, pois o serviço é disponibilizado pelo SUS.

2.1 – Objetivos e Adequação metodológica (Verificar a exequibilidade da proposta, isto é, se existe clareza do objeto, compatibilidade entre os objetivos, a fundamentação teórica e a metodologia ou plano de ação, evidenciando consistência entre objetivos, procedimentos, ações de execução da pesquisa e capacidade do proponente, demonstrada por outros trabalhos similares.)

Projeto é claro e apresenta compatibilidade entre os objetivos a metodologia proposta e fundamentação teórica.

2.2 – Avaliação do Questionário a ser aplicado e do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido:

Questionário e termo de consentimento adequados.

2.3 – Revisão Bibliográfica

Adequada.

3 – Qualificação do Pesquisador/Orientador (Indicar os atributos do Pesquisador/Orientador, salientando a titulação e experiência compatível com a função de orientação; qualidade e regularidade da produção científica/tecnológica/artística, compatível com o projeto de pesquisa/Trabalho de Conclusão de Curso)

Orientadora experiente.

4 – Parecer conclusivo, recomendações e/ou sugestões:

Projeto altamente viável e de grande impacto social.

APÊNDICE A – Parecer consubstanciado

5 – Pendências: (Enumerar sucintamente as pendências a serem sanadas pelo Coordenador do Projeto de Pesquisa/Trabalho de Conclusão de Curso)

Não se aplica

6 – Parecer Consubstanciado

Aprovado ☒

Aprovado com recomendações

Pendências

Não aprovado

Assinatura do Coordenador do CEP:

Data da reunião:

04/ 03 /2009

APÊNDICE B - Ficha de Avaliação / Grupo 1 () 2 () 3 ()

1.1 Identificação:

Nome: _____

Gênero: _____ Data de nascimento: _____

Cor: _____ Escolaridade: _____

End. Contato: _____

Zona: _____ Telefone: _____

Naturalidade: _____ Procedência: _____

1.2 Protocolo Utilizado:

() I - Medicamentos e orientações a serem empregados a partir do início do tratamento radio quimioterápico;

() II - Medicamentos e orientações a serem empregados a partir do início do tratamento radioquimioterápico, e laserterapia a ser empregada a partir das manifestações clínicas de mucosite radioquímio induzidas;

() III - Medicamentos, orientações e laserterapia a ser empregada a partir do início do tratamento radioquimioterápico.

1.3. Diagnóstico histopatológico:

1.4. Estadiamento:

1.5. Localização da lesão:

1.6. Hábitos nocivos:

1.7. Doenças concomitantes:

1.8. Medicamentos de uso contínuo extra-tratamento oncológico:

1.9. Esquema de tratamento

Radioterapia: _____

Quimioterapia: Esquema I () esquema II ()

Araguaína, ____ de _____ de 20____

Examinador
Anelise R. Peixoto

APÊNDICE C - Ficha de Avaliação / Grupo 1 () 2 () 3 ()

Nome: _____

Data: _____

Sentia a boca seca antes? () sim () não

Tem aftas frequentemente? () sim () não

Tem herpes bucal/labial? () sim () não

Sente ardência () sim () não

Há sangramento gengival? () sim () não

Observações extra-orais:

Exame intra-oral:

Uso de prótese: () PT sup/inf () PPR sup/inf () PF sup/inf

Tempo de

uso:

Odontograma:

Legenda:

(X) Dente Ausente

(RR) Raiz Residual

(M) Mobilidade Classificada em GI, II ou III

(•) Cárie ou Restauração fraturada

(*) Restaurações

Presença de biofilme? () sim () não

Cálculo? () sim () não

Exudato? () sim () não

Sangramento gengival: () à sondagem () espontâneo () ausente

Condição de Higiene Bucal: () boa () regular () insatisfatória

Presença de abscesso? () sim () não

Lesões estomatológicas:

Exames Complementares:

() Radiografia Panorâmica

() Radiografia Periapical . Elementos dentários: _____

() Citológico () Biópsia

APÊNDICE D - Protocolo adotado pelo Serviço de Prevenção e Diagnóstico de Câncer Bucal / Cons: 12 Ambulatório de Especialidades Médicas – Hospital de Regional de Araguaína.

Medidas úteis na prevenção, tratamento de lesões e manutenção da saúde bucal de pacientes em tratamento oncológico para tumores em cabeça e pescoço.

A partir do início da radioterapia e/ou quimioterapia

- Não fume e não consuma bebidas alcoólicas durante todo o tratamento;
- Dê preferência para alimentos líquidos, e/ou pastosos, frios ou a temperatura ambiente. Evite alimentos muito doces, ácidos e temperados;
- Pacientes usuários de prótese devem evitar o seu uso durante o tratamento;
- Escove os dentes após cada refeição e antes de dormir;
- Utilize escova de dente macia e creme dental com flúor. Pacientes desdentados utilizar gaze umedecida em soro fisiológico 0,9% ao invés de escova;
- Fazer bochecho com uma colher de sopa de hidróxido de alumínio, 2 a 4 vezes ao dia por cerca de 1 minuto. Cuspir e não enxaguar a boca;
- Uma hora após o uso do hidróxido de alumínio fazer bochecho com nistatina solução, uma colher de sopa, 4 vezes ao dia, bochechar por 1 minuto e depois se preferir engolir. Cuspir e não enxaguar a boca nos próximos 20 minutos;
- Fazer bochecho com uma colher de sopa de gluconato de clorexidina a 0,12% sem álcool durante 1 minuto, 2 vezes ao dia;
- No caso de lábios ressecados fazer uso de protetor labial;
- Leve sempre consigo uma garrafa com água, e umedeça a boca sempre que ela estiver seca;
- No caso de machucados em boca fazer bochechos com uma colher de sopa de decadron elixir, 3 a 4 vezes ao dia, não engolir;
- No caso de machucados ou qualquer alteração em boca procure o cirurgião-dentista o mais rápido possível;
- Retorne ao consultório para avaliação sempre que estiver retornando para as consultas médicas de acompanhamento;

Obs: Os medicamentos citados acima serão prescritos ao longo do tratamento à medida que seu uso se faça necessário. A utilização dos mesmos será acompanhada pelo profissional responsável pelo seguimento dos pacientes. Sendo o uso suspenso caso se constate qualquer intercorrência resultante do emprego dos mesmos. O uso de antifúngicos sistêmicos (cetoconazol 200mg e fluconazol 150mg), analgésicos, sucralfato e de antibióticos será feita de acordo com a necessidade e em comum acordo com o médico responsável, e a dose utilizada depende de sua indicação, se para prevenção ou para tratamento.

APÊNDICE E - Ficha de Avaliação / Grupo 1 () 2 () 3 ()

Nome: _____

Gênero: _____ Data de nascimento: _____

Cor: _____ Escolaridade: _____

End. Contato: _____

Zona: _____ Telefono: _____

Naturalidade: _____ Procedência: _____

Esquema de QT: Esquema I () Esquema II ()

[illegible]

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALBUQUERQUE, I.L.S; CAMARGO, T.C. Prevenção e tratamento da mucosite oral induzida por radioterapia: revisão de literatura. **Rev. Bras. Cancerol.**, v. 53, n. 2, p. 195-209, 2007.

ALMEIDA, E.O.C; UMEOKA, W.G; VIEIRA, R.C.; MORAES, I.F. Estudo audiométrico de alta frequência em pacientes tratados com cisplatina. **Rev. Bras. Otorrinlaring.**, v. 74, n. 3, p. 382-390, 2008.

ALMEIDA, F.C.S; CAZAL, C; DURAZZO, A.R; et al. Radioterapia em cabeça e pescoço: efeitos colaterais agudos e crônicos bucais. **Rev. Bras. Patol. Oral**, v. 3, n. 2, p. 62-69, 2004.

ANDREWS, N; GRIFFITHS, C. Dental complications of head and neck radiotherapy: Part 1. **Australian Dental Journal**, v. 46, n. 2, p. 88-94, 2001.

ANTUNES, L.M.G; BIANCHI, M.L.P. Antioxidantes da dieta como inibidores da nefrotoxicidade induzida pelo antitumoral cisplatina. **Rev Nut.** Campinas, v.17, n.1, p.89-96, 2004.

BALDISSEROTTO, J; ARAÚJO, S.S.C; PADILHA, D.M.P. Câncer bucal: importância de promover a saúde bucal durante e pós o tratamento oncológico – relato de caso clínico. **Revista Técnico Científica do Grupo Hospitalar Conceição**, v.17, n.1, p. 49-53, 2004.

BARASCH, A; ELAD, S; ALTMAN, A; DAMATO, K; EPSTEIN, J. Antimicrobials, mucosal coating agents, anesthetics, analgesics, and nutritional supplements for alimentary tract mucositis. **Support Care Cancer**, v. 14, p. 528-532, 2006.

BARASCH, A; COKE, J.M. Cancer therapeutics: an update on its effects on oral health. **Periodontology** 2000, v. 44, p. 44-54, 2007.

BENSADOUN, R.J; FRANQUIN, J.C; CIAIS, G; DAR COURT, V; SCHUBERT, M.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**, v.7, p. 244-252, 1999.

BENSADOUN, R.J; MAGNÉ, N; MARCY, P.Y; DEMARD, F. Chemotherapy-and radiotherapy-induced mucositis in head and neck cancer patients: new trends in pathophysiology, prevention and treatment. **Eur. Arch. Otorhinolaryngol.**, n. 258, p. 481-487, 2001.

BIRON, P; SEBBAN, C; GOURMET, R; CHVETZOFF, G; PHILIP, I; BLAY, J.Y. Research controversies in management of oral mucositis. **Support Care Cancer**, v.8, p. 68-71, 2000.

BONAN, P.R.F; LOPES, M.A; ALVES, F.A; et al. Aspectos clínicos, biológicos, histopatológicos e tratamentos propostos para a mucosite oral induzida por radioterapia: revisão da literatura. **Rev. Bras. Cancerol.**, v. 51, n. 3, p. 235-242, 2005.

BLUNK, V.; BUENO, L.M.; NICOLETTI, A.G.B. et al. Quimioterapia em tumores de cabeça e pescoço. **Arq. Med ABC**, n. 1 e 2, p. 2-6, 1997.

BRASIL, Ministério da Saúde. Carcinoma epidermóide da cabeça e pescoço. **Rev. Bras. Cancerol.**, v. 47, n. 4, p. 361-376; 2001.

BRASIL, MINISTÉRIO da SAÚDE. Instituto Nacional do Câncer. **A epidemiologia do câncer**. Rio de Janeiro; 2002.

BRASIL, MINISTÉRIO da SAÚDE. Instituto Nacional de Câncer. **Câncer no Brasil: dados dos registros de base populacional**. Rio de Janeiro (Brasil): Instituto Nacional de Câncer, 2003.

BRASIL, MINISTÉRIO da SAÚDE. Instituto Nacional de Câncer. **Estimativa 2010: Incidência de Câncer no Brasil**. Instituto Nacional de Câncer. Rio de Janeiro: INCA, 2009.

BRASIL, MINISTÉRIO da SAÚDE. Instituto Nacional do Câncer. Câncer de boca: manual de detecção de lesões suspeitas [site na internet]. 2009 [citado 2009 abr 2]. [cerca de 2p.]. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/prevencao/boca/lesoesuspeitas> (b)

BRASIL, MINISTÉRIO da SAÚDE. Instituto Nacional de Câncer. **Estimativa 2008: Incidência de Câncer no Brasil**. Instituto Nacional de Câncer. Rio de Janeiro: INCA, 2007.

BRASIL, MINISTÉRIO da SAÚDE. Instituto Nacional do Câncer. Quimioterapia [site na internet]. 2010 [citado 2010 jul 12]. [cerca de 7p.]. Disponível em: http://www.inca.gov.br/conteudo_view.asp?id=101

BRENER, S; JEUNON, F.A; BARBOSA, A.A; GRANDINETTI, H.A.M. Carcinoma de células escamosas bucal: uma revisão de literatura entre o perfil do paciente, estadiamento clínico e tratamento proposto. **Rev. Bras. Cancerol.**, v. 53, n. 1, p. 63-69, 2007.

CACELLI, E.M.N; RAPAPORT,A. Para-efeitos das radiações nas neoplasias de boca e orofaringe. **Rev. Bras. Cir. Cabeça e Pescoço**, v. 37, n. 4, p. 198-201, 2008.

CAMPOS, L; SIMÕES, A; SÁ, P.H.R.N; EDUARDO, C.P. Improvement in quality of live of na oncological patient by laser phototherapy: a case report. **Photomedicine and Laser Surgery**, p. 1- 4, 2008.

CARL, W; HAVENS, J. The cancer patient with severe mucositis. **Current Review of Pain**, v. 4, p. 197-202, 2000.

CHOONG, N; VOKES, E. Expanding role of the medical oncologist in the management of head and neck cancer. **A Cancer Journal for Clinicians**, v. 58. p. 32-53, 2008.

CISNEROS, J.LV. Láser y Fuentes de luz pulsada intensa em dermatologia y dermocosmética. Madrid: **Aula Médica Ediciones**, 2000.

COWEN, D; TARDIEU, C; SCHUBERT, M; PETERSON D, RESBEUT, M; FAUCHER, C; et al. Low energy Helium- Neon in the prevention of oral mucositis in patients undergoing bone marrow transplant: results of a double blind randomized trial. **Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.**, v.38, n.4: 697-703, 1997.

COLOMBO, J; RAHAL, P. Alterações genéticas em câncer de cabeça e pescoço. **Rev. Bras. Cancerol.**, v. 55, n. 2, p. 165-174, 2009.

COSTA, E.G; MIGLIORATTI, C.A. Câncer bucal: avaliação do tempo decorrente entre a detecção da lesão e o início do tratamento. **Rev. Bras. Cancerol.**, v. 47, n. 3, p. 283-289, 2001.

COSTA, R.C.L.; COSTA, E. L.; COSTA, J.F.; et al. Manifestações bucais em pacientes infanto-juvenis submetidos a tratamento antineoplásico: Revisão de literatura. **NewsLab** – edição 84, p. 130-142, 2007.

DEDIVITIS, R.A.; FRANÇA, C.M; MAFRA, A.C.B; GUIMARÃES, F.T.; GUIMARÃES, A.V. Características clínico-epidemiológicas no carcinoma espinocelular de boca e orofaringe. **Rev. Bras. Otorrinolaringol.**, v. 70, n. 1, p. 35-40, 2004.

DIB, L.L; GONÇALVES, R.C.C; KOWALSKI, L.P. et al. Abordagem multidisciplinar das complicações orais da radioterapia. **Revista da APCD**, v. 54, n. 5, p. 391-396, 2000.

DIB, L.L; CURI, M.M. Complicações orais na oncologia: atuação odontológica na oncologia. In: KOWALSKI, L.P; ANELLI, A; SALVAJOLI, J.V; LOPES, L.F. **Manual de condutas diagnósticas e terapêuticas em oncologia**. Âmbito Editores, 2002. Parte III, p.199-205.

DOBROSSY L. Epidemiology of head and neck cancer: magnitude of the problem. **Cancer and Metastasis Rev.**, v. 24, p. 9-17, 2005.

DODD, M.J; MIASKOWSKI, C; DIBBLE, S.L; et al. Factors influencing oral mucositis in patients receiving chemotherapy. **Cancer Practice**, v. 8, p. 291-297, 2000.

DONALDSON, S.S. Nutricional consequences of radiotherapy. **Cancer Res.**, v.37, p. 2407-2413, 1977.

DREIZE, S. Oral complications of cancer therapies. Description and incidence of oral complications. **NCI Monog.**, v.9, p. 11-15, 1990.

FABRÍCIO, V.C.; AMADO, F.; DEL GIGLIO, A. Low-cost outpatient chemotherapy regimen of cisplatin, 5-fluorouracil and leucovorin for advanced head and neck and esophageal carcinomas. **São Paulo Med. J.**, v. 126, n.1, p. 63-66, 2008.

FERREIRA, K.A.S.L.; CAPONERO, R; TEIXEIRA, M.J. Dor induzida por quimioterapia antineoplásica: mecanismos, prevenção e tratamento. **Prática Hospitalar**, Ano X. n.57, 2008.

FONTES, A.P.S; ALMEIDA, S.G. Compostos de platina em quimioterapia do câncer. **Química Nova**, v. 20, n.4, p. 398-406, 1997.

FRANÇA, C.M; NÚÑEZ, S.C; PRATES, R.A; NOBORIKAWA, E; FARIA, M.R; et al. Low-intensity red laser on the prevention and treatment of induced-oral mucositis in hamsters. **Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology**, v. 94, p. 25-31, 2009.

GALDAMES, I.C.S; SEPULVEDA, M.C.L; LÓPEZ, M.G.C; et al. Efecto de La aplicación de laser de baja potencia sobre la mucosa oral lesionada. **Int. J. Morphol.**, v. 25,n. 3, p. 523-528, 2007.

GALVÃO, V; CASTRO, C.H.B.C; CONSOLARO,A. Mucosite severa em paciente com leucemia: uma abordagem terapêutica. **Rev. Cir. Traumatol. Buco-Maxilo-Fac.**, v.6, n.2, p. 35-40, 2006.

GENOT-KLASTERSKY, J; AWADA, F; PAESMANS, M; 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 Câncer**, v.16, p. 1381-1387, 2008.

GUIMARÃES, J.R. J. Tratamento das manifestações estomatológicas antes, no decorrer e depois de quimio e radioterapia. In: MARCUCCI, G. **Fundamentos de odontologia**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2005. p. 205-212.

HERCHENHORN, D.; DIAS, F.L. Review: Advances in radiochemotherapy in the treatment of head and neck cancer. **Rev. Hosp. Clín. Fac. Med. S. Paulo**, v. 59, n.1, p. 39-46, 2004.

HESPANHOL, F. L.; TINOCO, E.M.B.; TEIXEIRA, H.G.C. et al. Manifestações bucais em pacientes submetidos à quimioterapia. **Revista Ciência e Saúde**, 2007. Disponível em: http://www.abrasco.org.br/cienciaesaudecoletiva/artigos/artigo_int.php?id_artigo=1688

HONORATO, J; CAMISASCA, D. R; SILVA, L. E. et al. Análise de sobrevida global em pacientes diagnosticados com carcinoma de células escamosas de boca no INCA no ano de 1999. **Rev. Bras. Epidemiol.**, v. 12, n.1, p. 69-81, 2009.

JHAM, B.C; FREIRE, A.R.S. Complicações bucais da radioterapia em cabeça e pescoço. **Rev. Bras. Otorrinolaringol.**, v. 72. n. 5, p.704-708, 2006.

JOHNSON, J.T. Prevention of radiation-induced mucositis. **Head and Neck Cancers**, v. 3, p. 56-58, 2001.

JOYSTON-BECHAL, S. Management of oral complications following radiotherapy. **Dental Update**, v.19, n. 6, p.232-238, 1992.

KARU, T. Molecular mechanism of the therapeutic effect of low-intensity laser radiation. **Lasers Life Sci.**, v.2, p. 53-74, 1988.

KARU, T; PYATIBRAR, L; KALENDO, G. Photobiological modulation of cell attachment via cytochrome oxidase. **Photochem Photobiol Sci.**, v. 3, p. 211-216, 2004.

KELNER, N; CASTRO, J.F.L. Laser de baixa intensidade no tratamento da mucosite oral induzida pela radioterapia: relato de casos clínicos. **Rev. Bras. Cancerol.**, v. 53, n.1, p. 29-33, 2007.

KHOURI, V.Y; LIMA, A.B.P; RODRIGUES, M.C; et al. Use of therapeutic laser for prevention and treatment of mucositis. **Braz Dent J.**, v. 20, n. 3, p. 215-220, 2009.

KOSTLER, W.J; HEJNA, M; WENZEL, C; ZIELINSKI, C.C. Oral mucositis complicating chemotherapy and/or radiotherapy: options for prevention and treatment. **CA A Cancer Journal for Clinicians**, v. 51, n. 5, p. 290-315, 2001.

KOWASLKI, L.P; CARVALHO, A.P; PELLIZZON, A.C.A. Carcinoma de boca. In: KOWALSKI, L.P; ANELLI, A; SALVAJOLI, J.V et al. **Manual de condutas diagnósticas e terapêuticas em oncologia**. 2. ed. São Paulo:Âmbito; 2002. Parte 7, p. 411-416.

KUMMAR, S; NORONHA, V; CHU, E. Antimetabolites. In: **Cancer: Principles e practice of oncology**. JR DEVITA, V.T; HELLLMAN, S; ROSENBERG, S.A. 7ed. Lippincott Williams e Wilkins. v 1, 2000, p.362-365.

LABBATE, R; LEHN, C.N; DENARDIN,O.V.P. Efeito da clorexidina na mucosite induzida por radioterapia em câncer de cabeça e pescoço. **Rev Bras Otorrinolaringol.**, v.69, n.3, p. 349-354, 2003.

LEES, J. Incidence of weight loss in head and neck cancer patients on commencing radiotherapy treatment at a regional oncology centre. **Eur J Cancer Care**, v. 8, p. 133-136, 1999.

LOPES, C. O; MAS, J.R; ZÂNGARO, R. A. Prevenção da xerostomia e da mucosite oral induzidas por radioterapia com uso do laser de baixa potência. **Radiol Bras.**, v. 39, n. 2, p.131-136, 2006.

MACHADO, S. M; SAWADA, N.O. Avaliação da qualidade de vida de pacientes oncológicos em tratamento quimioterápico adjuvante. **Texto e Contexto Enferm.**, v. 17, n. 4, p. 750-757, 2008.

MEALEY, B.L; SEMBA, S.E; HALLMON, W.W. The head and neck radiotherapy patient: Part 2 – Management of oral complications. **Compend Contin Educ Dent.**, v. XV, n. 4, p. 442-458, 1994.

MGGUIRE, D.B; CORREA, M.E.P; JOHNSON, J; WIENANDTS, P. The role of basic oral care and good clinical practice principles in the management of oral mucositis. **Support Care Cancer**, v. 14, p. 541-547, 2006.

MIGLIORATI, C. A; MIGLIORATI, E. K. J. Preparo odontológico. In: PARISE JR, O. **Câncer de boca: aspectos básicos e terapêuticos**. São Paulo. Savier, 2000. p.185-192.

MIGLIORATI, C; MASSUMOTO, C; EDUARDO, F.P; MULLER, K.P; CARRIERI, T; HAYPEK, P; et al. Low-energy laser therapy in oral mucositis. **J Oral Laser Appl.**, v.1, p. 97-101, 2001.

NES, A.G; POSSO, M.B.S. Patients with moderate chemotherapy-induced mucositis: pain therapy using low intensity lasers. **Int Nurs Rev.**, v. 52, n. 1, p. 68-72, 2005.

NEVILLE, B.W; DAY, T.A. Oral cancer and precancerous lesions. **A Cancer Journal for Clinicians**, v. 52, p. 195-215, 2002.

NGUYEN, A.M.H. Dental management of patient who receive chemo- and radiation therapy. **General Dentistry**, p.305-311, 1992.

OLIVEIRA, L.R; RIBEIRO-SILVA, A; ZUCOLOTO, S. Perfil da incidência e da sobrevida de pacientes com carcinoma epidermóide oral em uma população brasileira. **J Bras. Patol. Méd. Lab.**, v. 42, n.5, p. 385-392, 2006.

OSTENE, R.L.V; BRITO, R.G.M; NOGUEIRA, R.L.M; et al. Saúde bucal em pacientes portadores de neoplasias malignas: Estudo clínico-epidemiológico e análise de necessidades odontológicas de 421 pacientes. **Rev. Bras. Cancerol.**, v., 54, n 3, p. 221-226, 2008.

PAOLI, S; FONSECA, A.S; PAOLI F; et al. A review of scientific papers about head and neck cancers. **Braz. Arch. Biol. Technol.**, v.51, n. special, p. 63-69, 2008.

PETERSON, D.E. New strategies for management of oral mucositis in cancer patients. **J. Support Oncol.**, v. 4,n. 2, p. 9-13, 2006.

RAMPINI, M.P; FERREIRA, E.M.S; FERREIRA, C.G; et al. Utilização da terapia com laser de baixa potência para a prevenção de mucosite oral: revisão de literatura. **Rev. Bras. Cancerol.**, v. 55, n. 1, p. 59-68, 2009.

RAPOPORT, A; KOWALSKI, L.P; HELTER, N.T; BRANDÃO, L.G; WALDER, F. Rastreamento, diagnóstico e tratamento do câncer de boca. **Projeto de diretrizes: associação médica brasileira e conselho federal de medicina**. p. 1-12, 2001.

RIBEIRO, M.S; ZEZEEL, D.M. Laser de baixa intensidade. In.: GUTKNECHT, N; EDUARDO, C.P.A. **Odontologia e o laser: atuação do laser na especialidade odontológica**. São Paulo: Quitessence Editora, 2004.

RUBIRA, C.M.F; DEVIDES, N.J; ÚBEDA, L.T; et al. Evalution of some oral postradiotherapy sequelae in patients treated for head and neck tumors. **Braz. Oral. Res.**, v. 21, n.3, p. 272-277, 2007.

SANDOVAL, R. L.; KOGA, D. H.; BULOTO, L.S.; SUZUKI, R.; DIB, L. L. Management of chemo and radiotherapy induced oral mucositis with low-energy laser: initial results of A. C. Camargo Hospital. **J. Appl. Oral Sci.**, v. 11, n. 4, p. 1678-1775, 2003.

SANTO-FILHO, S.D; PRESTA, G.A; PAOLI, S; et al. Radiotherapy, câncer and some anatomical structures related with the pelvic floor: na evalution of the scientific literature. **Braz. Arch. Biol. Technol.**, v. 51, p. 45-50, 2008.

SAWADA, N.O; DIAS, A.M; ZAGO, M.M.F. O efeito da radioterapia sobre a qualidade de vida dos pacientes com câncer de cabeça e pescoço. **Revista Brasileira de Oncologia**, v. 52, n. 4, p. 323-329, 2006.

SCHUBERT, M.M; EDUARDO, F.P; GUTHRIE, K.A; FRANQUIN, J.C; BENSADOUN, R.J. MIGLIORATI, A.; et al. A phase III randomized double-blind placebo-controlled clinical trial to determine the efficacy of low level laser therapy for prevention of oral mucositis in patients undergoing hematopoietic cell transplantation. **Support Care Cancer**, v. 15, n.10, p.1145-1154, 2007.

SCULLY, C; EPSTEIN, J; SONIS, S. Oral mucositis: a challenging complication of radiotherapy, chemotherapy, and radiochemotherapy: part 1, pathogenesis and prophylaxis of mucositis. **Head & Neck**, p.1057-1070, 2003.

SCULLY, C; EPSTEIN, J; SONIS, S. Oral mucositis: a challenging complication of radiotherapy, chemotherapy, and radiochemotherapy. Part 2: diagnosis and management of mucositis. **Head & Neck**, p. 77-84, 2004.

SCULLY, C; SONIS, S; DIZ, P.D. Oral mucositis. **Oral Diseases**, v. 12, p. 229-241, 2006.

SEIWERT, T.Y; SALAMA, J.K; VOKES, E.E. The chemoradiation paradigm in head and neck cancer. **Oncology**, v.4, n.3, p.156-171, 2007.

SEMBA, S.E; MEARLY, B.L; HALLMON, W.W. The head and neckradiotherapy patienty: Part 1 – Oral manifestations of therapy. **Compedium of Continuing Education Dental**, v. 15, n. 2, p. 250-260, 1994.

SILVA FILHO, G. Neoplasias não-espinocelulares da cavidade oral. In: PARISE JÚNIOR, O. **Câncer de boca: aspectos básicos e terapêuticos**. São Paulo: Savier, 2000. Cap 12, p. 87-95.

SILVESTRE DONAT F.J., PUENTE SANDOVAL A. Efectos adversos del tratamiento del câncer oral. **Av Odontoestomatol.**, v.24, n.1, p. 111-121, 2008.

SIMÕES, A; CAMPOS, L; FREITAS, P.M; EDUARDO, C.P; NICOLAU, J. Laser as therapy for oral complications induced by chemotherapy and radiotherapy. **Jornal Brasileiro de Laser**, v.2, n. 10, 2009.

SIMÕES, A; EDUARDO, F.P; LUIZ, A.C; CAMPOS, L; SÁ, P.H.R.N; CRISTÓFARO, M; et al. Laser phototherapy as topical prophylaxis against head and neck cancer radiotherapy-induced oral mucositis: comparasion between low and high/low power lasers. **Lasers in Surgery and Medicine**, v. 41, p.264-270, 2009.

SONIS, S.T. Mucositis as a biological process: a new hypothesis for the development of chemotherapy-induced stomatotoxicity. **Oral Oncology**, v. 34, p. 39-43, 1998.

SONIS ST; ELTING LS; KEEFE D; PETERSON, DE; SCHUBERT, M; HAUER-JESEN, et al. Mucositis Study Section of the Multinational Association for Supportive Care in Cancer; International Society for Oral Oncology. Perspectives on Cancer therapy-induced mucosal injury: pathogenesis, measurement, epidemiology, and consequences for patients. **Cancer**, v. 100, p. 1995-2005, 2004. Supplement 9.

SONIS, S. The pathobiology of mucositis. **Nature Reviews**, v. 4, p. 277-284, 2004.

SONIS, ST; COSTELLO, K.A. A database for mucositis induced by câncer chemotherapy. **Eur. J. Cancer B. Oral Oncol.**, v. 31B, n. 4, p. 258-260, 1995.

SPECENIER, P. M; VERMORKEN, J.B. Current concepts for the management of head and neck cancer: Chemotherapy. **Oral Oncol.**, v.34, p.271-278, 2008

TURHAL, N.S; ERDAL, S; KARACAY, S. Efficacy of treatment to relieve mucositis-induced discomfort. **Support Care Cancer**, v. 8, p. 55-58, 2000.

UNIÃO INTERNACIONAL CONTRA o CÂNCER (UICC). **Manual de Oncologia Clínica**. 6. ed. São Paulo: Springer-Verlag: 1999. p. 11-19.

VAN BOKHORST-DE VAN DER SCHUEREN, M.A.E; VON BLOMBERG-VAN DER FLIER, B.M.E; RIEZEBOS, R.K; et al. Differencer in immune status between well-nourished and malnourished head and neck cancer patients. **Clinical Nutrition**, v. 17, p. 107-111, 1998.

VIEIRA, A.C.F; LOPES, F.F. Mucosite oral: efeito adverso da radioterapia antineoplásica. **Cl. Med. Biol.**, v. 5, n. 3, p. 268-274, 2006.

VOLPATO, L.E.R.; SILVA, T.C; OLIVEIRA, T. M; et al. Mucosite bucal radio e quimioinduzida. **Rev. Bras. Otorrinolaringol.**, v. 73, n. 4, p. 562-568, 2007.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Policies and managerial guidelines for national cancer control programs. **Rev. Panam Salud Publica**, v. 12, n. 15, p. 366-370, 2002.

YOGI, V; SINGH, O.P. Induction followed with concurrent chemo radiotherapy in advanced head & neck cancer. **J. Cancer Res. Ther.**, v.1, p. 198-203, 2005.