UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE BAURU

RAQUEL D'AQUINO GARCIA CAMINHA

Avaliação da microcirculação da mucosa oral por meio da fluxometria laser doppler em pacientes que recebem quimioterapia e radioterapia

BAURU
2020

RAQUEL D'AQUINO GARCIA CAMINHA

Avaliação da microcirculação da mucosa oral por meio da fluxometria laser doppler em pacientes que recebem quimioterapia e radioterapia

Dissertação apresentada à Faculdade de Odontologia de Bauru da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências Odontológicas Aplicadas, na área de concentração Estomatologia, Radiologia e Imaginologia.

Orientador: Prof. Dr. Paulo Sérgio da Silva Santos

Versão Corrigida

BAURU

2020

Caminha, Raquel D'Aquino Garcia
Avaliação da microcirculação da mucosa oral por meio da fluxometria laser doppler em pacientes que recebem quimioterapia e radioterapia / Raquel D'Aquino Garcia Caminha – Bauru, 2020.

117p.: il ; 31cm

Dissertação (Mestrado) em Ciências Odontológicas Aplicadas – área de concentração Estomatologia, Radiologia e Imaginologia – Faculdade de Odontologia de Bauru. Universidade de São Paulo.

Orientador: Prof. Dr. Paulo Sérgio da Silva Santos

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

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

Assinatura:

Data:

Comitê de Ética da FOB-USP
CAAE: 79163417.5.0000.5417
Nº Parecer: 2.505.501
Data: 07/02/2018

FOLHA DE APROVAÇÃO

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho as minhas maiores dádivas: meu esposo ***Rodrigo*** e meus filhos ***Matheo e Julia***. Vocês representam a concretização do amor de Deus na minha vida! Obrigada por sempre viverem e sonharem comigo todos os meus sonhos! Recebam o meu amor eterno...

AGRADECIMENTOS

A ***Deus*** por seu amor, proteção e por me guiar sempre em direção aos melhores caminhos.

Aos meus pais, ***Estela e Clóvis***, vocês são minha fonte incondicional de amor e proteção! Obrigada por estarem sempre presentes em todos os momentos da minha vida, torcendo e vibrando com minhas conquistas. Obrigada por serem os meus melhores exemplos de garra, lealdade e amor!
Aos meus irmãos ***Karen, Ellen e André*** por me fazerem a irmã caçula mais amada deste universo. Estaremos sempre juntos pois longe é um lugar que não existe quando estamos rodeados com tanto amor!

Aos meus avós ***Armando, Rute, João e Guiomar***, sinto o amor e a proteção de vocês sempre comigo. Obrigada pelos pais sensacionais que vocês me deram!

Aos meus sogros ***José Carlos*** e ***Rosalva***, minhas cunhadas, cunhados e sobrinhos pelo apoio e carinho.

Ao meu orientador ***Prof. Dr. Paulo Sérgio da Silva Santos*** por tantos ensinamentos, disponibilidade, dedicação e confiança durante a realização deste trabalho. O senhor é um grande exemplo de amor e respeito ao próximo. O seu entusiasmo em resolver as adversidades e proporcionar o melhor ao paciente é contagiante. Foi uma grande honra fazer parte da sua equipe!

A todos ***pacientes*** que tive o prazer de atender no Hospital Estadual de Bauru e na FOB-USP pela confiança e respeito ao meu trabalho. Em especial ao ***Gustavo Henrique***, um garoto de 13 anos, por me ensinar que quando a ciência já não pode oferecer a cura... o AMOR basta! Aos que fizeram parte da minha pesquisa o meu muito obrigada! Foi uma honra participar de um momento tão delicado da vida de vocês onde a partida, em muitas vezes era certa, mas mesmo assim, doaram este precioso tempo para o desenvolvimento desta pesquisa. Minha eterna gratidão!

A doutoranda ***Gabriela Moura Chicrala*** por toda sua disponibilidade e carinho com que me recebeu desde o primeiro momento. Desejo muito sucesso na sua vida pessoal e profissional.

Aos colegas do departamento de Cirurgia, Estomatologia, Patologia e Radiologia da FOB-USP por todos os momentos de aprendizado que vivenciamos juntos nesses 2 anos. Em especial a ***Dayanne, Patrícia, Tamires, Gabriel e Natalia*** pela amizade, parceria e por estarem presentes nos piores e melhores momentos desta jornada tão intensa das nossas vidas.

Ao **Hospital Estadual de Bauru** pela parceria na realização deste trabalho.

A equipe de Odontologia do Hospital Estadual de Bauru: ***Dayanne, Caroline, Aneliza, Gabriel, Guilherme, Gabriela, Natalia, Reyna, Aloizio, Brena, Daniel, Profa. Cassia e Prof. Paulo***, foi uma parceria incrível, muito obrigada pela disponibilidade de todos. A equipe de ***enfermagem*** e aos médicos ***Dra. Ana Cristina Xavier Neves e Dr. Marcelo Bernardini Antunes*** pela confiança em nosso trabalho.

As radioterapêutas ***Dra. Ana Tarsila Fonseca Souza*** e ***Dra. Tatiana Taba Fuzisaki*** pelo encaminhamento dos pacientes com câncer de cabeça e pescoço que fizeram parte desta pesquisa.

Aos professores do departamento de Cirurgia e Estomatologia, ***Izabel, Cássia, Ana Lúcia, Renato, Osny, Eduardo Gonçales*** e ***Eduardo Sant'Ana*** por todos os ensinamentos transmitidos.

Aos funcionários do centro de pesquisas clínicas ***Dr. Marcelo, Dra. Luciana, Anderson, Sueli e Poliana***, vocês fizeram toda diferença na realização deste trabalho. Obrigada pela disponibilidade em sempre me ajudar.

Aos funcionários do departamento ***Andréia, Alexandre, Luciana, Fernanda, Roberto, Marco, e Josie***, por todo suporte prestado aos alunos.

Ao ***Prof. Dr. José Roberto Lauris*** pela assessoria estatística prestada.

A ***Faculdade de Odontologia de Bauru*** pelo acolhimento e oportunidade da realização deste trabalho.

Ao ***Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico*** (CNPQ) pela bolsa de estudos concedida. O presente trabalho foi realizado com o apoio *da* ***Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil*** (CAPES) – Código de Financiamento 001.

“Não sei se a vida é curta ou longa para nós, mas sei que nada do que vivemos terá sentido se não tocarmos o coração das pessoas. Muitas vezes basta ser colo que acolhe, braço que envolve, palavra que conforta, silêncio que respeita...”

Cora Coralina

RESUMO

O objetivo deste estudo foi identificar as alterações presentes na microcirculação da mucosa oral por meio da Fluxometria Laser Doppler (FLD) em pacientes que recebem quimioterapia (QT) e/ou radioterapia (RT) com alto risco de desenvolver a mucosite oral (MO) e relacionar o fluxo sanguíneo com a graduação da MO e o fluxo sanguíneo com a graduação de dor. A amostra foi composta por indivíduos sob quimioterapia com alto risco de desenvolver MO (GQ); indivíduos sob RT acima de 20Gy em região de cabeça e pescoço - concomitante ou não a QT (GR) e indivíduos sem doença oncológica (GC). Foi realizada a mensuração do fluxo sanguíneo na região geniana através da FLD, sendo que no GQ foram realizadas 7 avaliações, no GR foram 8 avaliações e no GC apenas 1 avaliação; a dor em mucosa oral foi avaliada através da Escala Visual Analógica (EVA) e a MO através das escalas da Organização Mundial de Saúde (MO-OMS) e da Oral Mucositis Assessment Scale (MO-OMAS). O GQ foi composto por 7 indivíduos, o GR por 10 indivíduos e o GC por 12 indivíduos. Observamos que no GQ ao compararmos a evolução da MO-OMS ao longo do tempo com o momento inicial (T0) as manifestações são piores nos momentos T2, T3, T4. No GR também observamos a piora da manifestação da MO-OMS nos momentos T3, T4, T5, T6 com recebimento de dose de radiação entre 22 à 60Gy. Na MO-OMAS observamos que no GQ as piores manifestações ocorreram nos momentos T2, T3, T4, quando comparadas ao momento inicial (T0). No GR as piores manifestações da MO-OMAS foram coincidentes com a da MO-OMS no GR nos momentos T3, T4, T5, T6 e em dose de radiação entre 22 à 60Gy. Em relação ao fluxo sanguíneo observamos que no GQ houve aumento do fluxo sanguíneo ao longo do tempo, nos momentos T1, T2, T4, T5 quando comparamos ao momento inicial (T0), com exceção do momento T3 onde observou-se diminuição no fluxo sanguíneo. No GR também houve aumento do fluxo sanguíneo nos momentos T1, T2, T3, T5, T6 quando comparamos com o momento inicial (T0), com exceção do T4 (dose de radiação entre 32 a 40Gy), onde observou-se diminuição no fluxo sanguíneo. Concluímos que as alterações no fluxo sanguíneo da região geniana de indivíduos submetidos a QR e RT foram identificadas pela FLD e permitiu avaliar que as piores manifestações de MO-OMS, MO-OMAS e pior intensidade da dor estão relacionadas com menor fluxo sanguíneo.

Palavras Chaves: Mucosite oral. Fluxometria laser doppler. Microcirculação.

ABSTRACT

Evaluation of microcirculation of the oral mucosa using laser doppler flowmetry in patients receiving chemotherapy and radiotherapy

The aim of this study was to identify the changes present in the microcirculation of the oral mucosa through Laser Doppler Flowmetry (LDF) in patients receiving chemotherapy (CT) and / or radiotherapy (RT) with a high risk of developing oral mucositis (OM) and relating blood flow with the grading of OM and blood flow with grading of pain. The sample consisted of individuals undergoing chemotherapy with a high risk of developing OM (CTG); individuals under RT above 20Gy in the head and neck region - concomitant or not with CT (RG) and individuals without oncological disease (CG). Blood flow was measured in the genial region through LDF, and 7 evaluations were performed in the CTG, 8 evaluations were performed in the RG and 1 evaluation was performed in the CG; oral mucosa pain was assessed using the Visual Analogue Scale (VAS) and OM using the World Health Organization (OM-WHO) and Oral Mucositis Assessment Scale (OM-OMAS) scales. The CTG consisted of 7 individuals, the RG for 10 individuals and the CG for 12 individuals. We observed that in CTG when comparing the evolution of OM-WHO over time with the initial moment (T0), the manifestations are worse in moments T2, T3, T4. In RG, we also observed a worsening of the manifestation of OM-WHO at moments T3, T4, T5, T6 and when receiving a radiation dose between 22 to 60Gy. At OM-OMAS we observed that in CTG the worst manifestations occurred at moments T2, T3, T4, when compared to the initial moment (T0). In RG, the worst manifestations of OM-OMAS were coincident with that of OM-WHO in RG in moments T3, T4, T5, T6 and in radiation dose between 22 to 60Gy. Regarding blood flow, we observed that in the CTG there was an increase in blood flow over time, at T1, T2, T4, T5 when compared to the initial moment (T0), except for the T3 moment where a decrease in blood flow was observed. In RG there was also an increase in blood flow at T1, T2, T3, T5, T6 when compared to the initial moment (T0), with the exception of T4 (radiation dose between 32 to 40Gy), where a decrease in blood flow was observed. We conclude that changes in blood flow in the genital region of individuals undergoing CT and RT were identified by the LDF and allowed us to assess that the worst manifestations of OM-WHO, OM-OMAS and worse pain intensity are related to lower blood flow.

Keywords: Oral mucositis. Laser doppler flowmetry. Microcirculation.

LISTA DE ABREVIATURA E SIGLAS

cm	centímetro
cm^2	centímetro quadrado
CP	cabeça e pescoço
CCP	câncer de cabeça e pescoço
D	dia
DNA	Ácido desoxirribonucleico
ERO	Espécie reativa de oxigênio
EVA	Escala Visual Analógica
F (%)	Variação percentual do fluxo
F(UA)	Fluxo em unidades arbitrárias
FLD	Fluxometria Laser Doppler
FOB	Faculdade de Odontologia de Bauru
GQ	Grupo de pacientes sob quimioterapia
GR	Grupo de pacientes sob radioterapia
GC	Grupo de pacientes controle
Gy	Gray
He-Ne	Helio-Neônio
INCA	Instituto Nacional do Câncer
IMRT	Radioterapia de Intensidade modulada
IGRT	Radioterapia guiada por imagem
IL	Interleucinas
ISOO	International Society of Oral Oncology
J	joule
kHz	kilohertz
LBP	Laserterapia de baixa potência
m^2	metro quadrado
mm	milímetro
µm	micrometro
mW	milliwatt
MASCC	Multinational Association of Supportive Care in Cancer

MC	Microcirculação
MO	Mucosite oral
N/A	Não se aplica
nm	nanômetro
OMS	Organização Mundial de Saúde
OMAS	Oral Mucositis Assessment Scale
OCT	Tomografia por Coerência Óptica
RT	Radioterapia
QT	Quimioterapia
s	segundo
S	semana
T	tempo
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TNF	Fator de necrose tumoral
UA	Unidades arbitrárias
USP	Universidade de São Paulo
°C	graus Celsius

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

- FIGURAS

Figura 1 - Fluxograma do Grupo de Quimioterapia 43
Figura 2 - Fluxograma do Grupo de Radioterapia. 43
Figura 3 - Escala Visual Analógica 44
Figura 4 - Fluxometro Laser Doppler, modelo moorVMSTM™ (Moor Instruments) 46
Figura 5 - Sonda modelo VP3 46
Figura 6 - Fibras ópticas incidente e receptora..... 47
Figura 7 - Ponto de referência para mensuração 48
Figura 8 - Posicionamento para mensuração da MC 48
Figura 9 - Registro dos valores da microcirculação da região geniana em tempo real 49

- GRÁFICOS

Gráfico 1 - Valores mínimos e máximos de EVA do T0 ao T6 (GQ) 59
Gráfico 2 - Valores mínimos e máximos de EVA do T0 ao T7 (GR) 61
Gráfico 3 - Graus mínimos e máximos da MO-OMS do T0 a T6 (GQ) 63
Gráfico 4 - Graus mínimos e máximos da MO-OMS do T0 a T7 (GR)..... 64
Gráfico 5 - Graus mínimos e máximos da MO-OMAS do T0 a T6 (GQ) 65
Gráfico 6 - Graus mínimos e máximos da MO-OMAS do T0 a T7 (GR) 65
Gráfico 7 - Valores mínimos e máximos do FLD do T0 ao T6 (GQ) 68
Gráfico 8 - Valores mínimos e máximos do FLD do T0 ao T7 (GR)..... 69
Gráfico 9 - Correlação entre fluxo sanguíneo e MO–OMS do T0 ao T6 (GQ) 70
Gráfico 10- Correlação entre fluxo sanguíneo e MO–OMS do T0 ao T7 (GR)..... 71
Gráfico 11- Correlação entre fluxo sanguíneo e MO–OMAS do T0 ao T6 (GQ).. 73
Gráfico 12- Correlação entre fluxo sanguíneo e MO–OMAS do T0 ao T7 (GR).. 74
Gráfico 13- Correlação entre fluxo sanguíneo e EVA do T0 ao T6 (GQ) 76
Gráfico 14- Correlação entre fluxo sanguíneo e EVA do T0 ao T7 (GR) 77

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Escala de Mucosite Oral - Organização Mundial de Saúde 44

Tabela 2 - Escala de Mucosite Oral - Oral Mucositis Assessment Scale 45

Tabela 3 - Caracterização da amostra dos grupos de estudo em relação a doença de base, estadiamento e tratamento antineoplásico 57

Tabela 4 - Correlação entre EVA e MO-OMS do T0 ao T6 (GQ) 60

Tabela 5 - Correlação entre EVA e MO-OMAS do T0 ao T6 (GQ)..... 60

Tabela 6 - Correlação entre EVA e MO-OMS do T0 ao T7 (GR) 62

Tabela 7 - Correlação entre EVA e MO-OMAS do T0 ao T7 (GR)..... 62

Tabela 8 - Correlação entre a MO-OMS e MO-OMAS do T0 ao T6 (GQ)..... 66

Tabela 9 - Correlação entre a MO-OMS e MO-OMAS do T0 ao T7 (GR) 67

Tabela 10 - Correlação entre fluxo sanguíneo e MO–OMS do T0 ao T6 (GQ) 70

Tabela 11 - Correlação entre fluxo sanguíneo e MO–OMS do T0 ao T7 (GR)..... 72

Tabela 12 - Correlação entre fluxo sanguíneo e MO-OMAS do T0 e T6 (GQ)..... 73

Tabela 13 - Correlação entre fluxo sanguíneo e MO-OMAS do T0 ao T7 (GR)... 75

Tabela 14 - Correlação entre fluxo sanguíneo e dor do T0 ao T6 (GQ)..... 76

Tabela 15 - Correlação entre fluxo sanguíneo e dor do T0 ao T7 (GR) 78

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO 17

2 REVISÃO DE LITERATURA 21

2.1 Câncer de cabeça e pescoço 21

2.2 Tumores sólidos 22

2.3 Quimioterapia 22

2.4 Radioterapia para Câncer de Cabeça e Pescoço 23

2.5 Dor 24

2.6 Mucosite Oral 25

2.7 Microcirculação 27

2.8 Fluxometria Laser Doppler 31

3 PROPOSIÇÃO 37

4 MATERIAL E MÉTODOS 41

4.1 Aspectos éticos 41

4.2 Caracterização do estudo e das amostras 41

4.2.1 Grupo de Estudo - Quimioterapia (GQ) 42

4.2.2 Grupo de Estudo - Radioterapia (GR) 42

4.2.3 Grupo Controle (GC) 42

4.3 Dados epidemiológicos 42

4.4 Avaliação clínica 43

4.5 Avaliação da Dor 44

4.6 Avaliação da Mucosite Oral 44

4.7 Avaliação da Microcirculação 45

4.7.1 Mensurações 47

4.7.2 Análise dos dados 49

4.7.3 Indicadores de variação do fluxo 49

4.8 Laserterapia 50

4.9 Análise estatística 51

5 RESULTADOS 55
5.1 Caracterização da amostra 55
5.2 Escala Visual Analógica 59
5.3 Mucosite oral 63
5.3.1 Mucosite oral (Organização Mundial de Saúde) 63
5.3.2 Mucosite oral (Oral Mucositis Assessment Scale) 64
5.3.3 Correlação entre MO-OMS e MO-OMAS 66
5.4 Fluxometria laser doppler 67
5.4.1 Correlação entre Fluxo Sanguíneo e MO-OMS 69
5.4.2 Correlação entre Fluxo Sanguíneo e MO-OMAS 72
5.4.3 Correlação entre Fluxo Sanguíneo e Dor 75

6 DISCUSSÃO 81
6.1 Dor 81
6.2 Mucosite oral 82
6.3 Fluxometria Laser Doppler 83

7 CONCLUSÃO 89

REFERÊNCIAS 93

APÊNDICES 105

ANEXOS 111

1 INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

As neoplasias malignas, também denominadas de câncer, é caracterizado por um crescimento rápido, desordenado e incontrolável de células mutadas, que se originam de diferentes células do nosso corpo e que possuem a capacidade de invadir estruturas próximas e/ou à distância (INCA, 2019). As neoplasias malignas representam o principal problema de saúde pública mundial, ocupando a quarta posição das causas de mortes prematuras sendo considerada a maior barreira para o aumento da expectativa de vida no mundo do século XXI (JOU e HASS, 2017; INCA, 2020). Existem diversas modalidades terapêuticas para o tratamento das neoplasias malignas, sendo que a quimioterapia (QT) e a radioterapia (RT) fazem parte da modalidade não cirúrgica mais frequentemente realizadas (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CANCEROLOGIA, 2016; AMERICAN CANCER SOCIETY, 2018; INCA 2019) e são responsáveis por complicações como: dor, mucosite oral, náuseas, fadiga, neurotoxidades, dentre outras (DELOCH et al., 2016; BLAKAJ et al., 2019).

A dor é um fenômeno complexo, desagradável, de origem emocional e sensorial, sendo considerada uma sensação subjetiva que somente pode ser quantificada pelo indivíduo que a vivencia (FAIZ, 2014; ROSAS et al., 2017). A complexidade desse fenômeno gera desafios aos pesquisadores e seu adequado diagnóstico torna-se essencial para definição de condutas terapêuticas adequadas (ROSAS et al., 2017). A dor representa um dos sintomas mais frequentes e intensos nos indivíduos submetidos a QT e RT que desenvolvem mucosite oral (MO). (CINASEURO et al., 2017; ELAD e YAROM, 2019; ZADIK et al., 2019; ARIYAWARDANA et al., 2019).

A MO é um dos principais e indesejáveis efeitos colaterais do tratamento antineoplásico, sendo decorrente da toxicidade de alguns agentes quimioterápicos prescritos em diversos tipos de tumores ou da radiação ionizante utilizada no tratamento radioterápico em região de cabeça e pescoço (CP) (TRUCCI, VEECK e MOROSOLLI, 2009). A MO manifesta-se clínica e inicialmente através de ardência, eritema, edema, podendo progredir para úlceras dolorosas e extensas; que pode acometer a cavidade oral de forma exclusiva nos casos de RT em região de CP, ou

toda a extensão do trato gastrointestinal, incluindo a cavidade oral, nos casos de QT. (TRUCCI, VEECK e MOROSOLLI, 2009; SONIS, 2004; ANTUNES et al., 2014). A patobiologia da MO envolve uma série de eventos celulares, moleculares além de danos na microcirculação (MC) logo após o início da QT e RT (SONIS, 2004).

A MC representa a maior extensão endotelial do corpo humano e é composta pelas arteríolas, capilares e vênulas, os denominados pequenos vasos (INCE, 2005). A principal função da MC é fornecer oxigênio e substratos para o funcionamento adequado das células além de eliminar os produtos do metabolismo celular, podendo considerar que a falência orgânica tem início na disfunção da MC (TSAI, 2003). As alterações na MC da mucosa oral são decorrentes da injúria ao endoteliócitos, precedem as manifestações clinicamente detectadas da MO (SONIS, 2004; MILSTEIN, 2010; GARCEZ, RIBEIRO e NÚÑEZ, 2012; SCARDINA, CACIOPPO e MESSINA 2014) e podem ser avaliadas através da Fluxometria Laser Doppler (FLD) (KOUADIO et al., 2018).

A FLD é uma técnica que permite avaliação clínica do fluxo sanguíneo de uma determinada região de forma objetiva, não invasiva, contínua, em tempo real (OBERG, 1990; ROEYKENS, DESCHEPPER e MOOR, 2016) e vem sendo amplamente utilizada em várias áreas da medicina (OBERG, 1990; SVALESTAD et al., 2010). A aferição do fluxo sanguíneo através da FLD deve ser realizada de forma padronizada visando a sua reprodutibilidade e confiabilidade (LEITE, 2007; SVALESTAD et al., 2010; CORRÊA, 2011; ROEYKENS, DESCHEPPER e MOOR, 2016).

A literatura é escassa (SILVA, 2016) em estudos que avaliem a relação entre a MC e os efeitos citotóxicos da QT e RT e que associem essas informações com a gravidade da MO e autopercepção de dor; possibilitando estabelecer a relação entre as alterações na MC com a patogenia e gravidade da MO.

Este estudo tem como objetivo identificar as alterações presentes na MC da mucosa oral por meio da FLD em pacientes que recebem QT e/ou RT com alto risco de desenvolver a MO e relacionar o fluxo sanguíneo com a graduação da MO e o fluxo sanguíneo com a graduação de dor.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Câncer de cabeça e pescoço

O câncer de cabeça e pescoço (CCP) acomete as regiões do trato aerodigestivo superior como nasofaringe, orofaringe, hipofaringe e glândulas salivares afetando diretamente importantes funções como a respiração, mastigação, fala e deglutição representando o quinto câncer mais frequente mundialmente, sendo considerada uma neoplasia maligna com alto índice de mortalidade (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2018). O Instituto Nacional do Câncer (INCA) estimou para o triênio 2020-2022 a ocorrência de 625.000 novos casos de câncer, sendo que o de cavidade oral acometerá 11.180 homens e 4.010 mulheres (INCA, 2020). A Organização Mundial de Saúde (OMS) prevê o dobro da incidência de câncer na epidemiologia mundial estimando que no ano de 2030 existirão 1.031.439 casos novos de CCP (FERLAY et al., 2015; INCA 2020). Essa progressão reflete o crescimento populacional, o aumento da expectativa de vida dos indivíduos e a evolução dos meios de diagnósticos (SANTOS e SOARES, 2012; AMERICAN CANCER SOCIETY, 2018) sendo este aumento mais representativo nos países subdesenvolvidos (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2018; INCA, 2020).

O CCP acomete principalmente os homens na proporção de 4:1 com faixa etária de 50 a 70 anos (INCA, 2020). Os principais fatores de risco associados ao CCP são o tabagismo e etilismo (HASHIBE, 2009; HARRIS et al., 2010; MARUR, 2016; INCA, 2020), além de alterações genéticas e da associação com o papiloma vírus humano (subtipos 16 e 18) nos casos acometendo região de orofaringe, sendo este, o fator responsável pelo aumento da incidência do CCP na população jovens nos últimos anos. (GOOI, CHAN e FAKHRY, 2016; MARUR e FORASTIERE, 2016; JOU e HESS, 2017; INCA, 2020).

As principais modalidades terapêuticas para o CCP são cirurgia, RT e QT, podendo ser indicadas de forma isolada ou através da associação entre elas (JOU e HESS, 2017; INCA 2020). O planejamento do tratamento é realizado por uma equipe multidisciplinar (cirurgião de CP, oncologista, radioterapêuta e cirurgião plástico) e dependerá do tipo do tumor (localização e características histológicas), do

estadiamento e das condições clínicas do indivíduo. Quando o diagnóstico é realizado de forma precoce, isto é, com ausência de metástase, a cirurgia exclusiva tem apresentado bons resultados, entretanto, especialmente no Brasil, os casos de CCP são diagnosticados em estágios avançados, reduzindo drasticamente a chance de cura e sobrevida desses indivíduos (MARUR e FORASTIERE, 2016; JOU e HESS, 2017).

2.2 Tumores sólidos

As neoplasias malignas podem ser classificadas em tumores sólidos e hematológicos e a principal diferença entre eles está na sua origem, visto que os tumores sólidos originam-se a partir das células de um tecido (órgão) e os tumores hematológicos à partir de células do sangue ou do sistema linfático (MARQUES, 2014).

Dos 625.000 novos casos previsto para o triênio de 2020-2022, os tumores sólidos representam 295.140 casos acometendo os homens e 211.590 casos acometendo as mulheres. Com exceção do câncer de pele não melanoma, os homens são acometidos principalmente pelo câncer de próstata, seguido de pulmão, colorretal, estômago e cavidade oral; já as mulheres são mais acometidas pelo câncer de mama, colorretal, colo de útero, pulmão e tireoide (INCA, 2020).

Os principais fatores de risco associado a esses tipos de tumores são idade, histórico familiar, fatores genéticos, fatores hereditários, tabagismo, alcoolismo, sedentarismo e obesidade (INCA, 2020). As modalidades terapêuticas mais utilizadas para os tumores sólidos são cirurgia (convencional, laparoscópica ou robótica), quimioterapia, radioterapia, terapia alvo e imunoterapia sendo indicadas de acordo com o tipo de tumor (GANESH et al., 2019; SIGNORELLI et al., 2019).

2.3 Quimioterapia

A QT é indicada para tratar neoplasias malignas com micro metástases e metástases atuando de forma sistêmica e não apenas localmente como é o caso da

cirurgia e RT. Tem como principal objetivo a destruição das células neoplásicas, entretanto, a maioria dos agentes quimioterápicos atuam de forma não-especifica lesando também células saudáveis, especialmente as que apresentam um alto *"turnover",* como as células da mucosa oral, as gastrointestinais, do sistema imunológico e capilares. Este fato explica os principais efeitos colaterais decorrentes da QT como MO, náuseas, baixa imunidade e queda de cabelo. (ALMEIDA, 2005; VERA-LLONCHN et al., 2007; KWON, 2016). Inúmeros agentes quimioterápicos estão disponíveis e são selecionados de acordo com sua especificidade no ciclo celular (BRUNTON et al., 2012) e sua toxicidade está diretamente relacionada a dose, ao modo de ação e interação entre os agentes no mesmo protocolo. (ALMEIDA, 2005; SURESH et al., 2010; BRUNTON et al., 2012).

2.4 Radioterapia para Câncer de Cabeça e Pescoço

A RT atua nas células neoplásicas através da interação entre os tecidos e a radiação ionizante eletromagnética ou corpuscular, promovendo danos no DNA das células que resultarão na inativação de sistemas vitais e morte celular (CORREIA, 2013; MARQUES, 2015; DELOCH et al., 2016). A RT pode ter o intuito curativo, paliativo ou profilático sendo amplamente utilizada nos casos de CCP, devido à alta resposta dos tumores à radiação (FRIDMAN et al., 2018), entretanto, gera danos agudos e crônicos nos tecidos saudáveis incluídos no campo de radiação (IVER e BALASUBRAMANIAN, 2012; STROJAN et al., 2017).

Atualmente temos disponíveis no Brasil inúmeras modalidades de RT voltada ao tratamento do CCP, dentre as disponíveis no Sistema Único de Saúde podemos citar a RT convencional (2D) e RT tridimensional (3D) ou conformada. Com avanço tecnológico novas modalidades surgiram como a RT com modulação da intensidade do feixe (IMRT) e RT guiada por imagem (IGRT); que são altamente precisas, minimizando as doses de radiação nos tecidos saudáveis de forma eficaz, resultando em sequelas menos severas. (LEE et al., 2016; GIAFERRIS et al., 2017; MORGAN e SHER, 2020).

Os protocolos de RT podem ser de curta ou longa duração e os termos Gray (1Gy=1J/Kg) ou cGray (100cGy=1J/Kg) representam a unidade de dose de radiação

absorvida (WANG, 2005). As doses da RT devem ser fracionadas respeitando o princípio dos “5rs” da radiobiologia: reoxigenação, redistribuição, recrutamento, repopulação e regeneração; permitindo assim a recuperação das células saudáveis que foram afetadas e o aumento da sensibilização do tumor à radiação. No CCP são realizadas cinco sessões semanais consecutivas, com dose diária que varia de 1.8 a 2.2 Gy, durante 5 à 7 semanas; com dose total de aproximadamente 70 Gy nos casos de RT com objetivo curativo; sendo a dose personalizada para cada indivíduo (FOWLER, 2005; KRASIN et al., 2012).

Os efeitos colaterais decorrentes da RT são cumulativos, ou seja, se desenvolvem ao longo do tratamento e variam de acordo com cada indivíduo e dependem de fatores como idade, condições físicas, tipo/tamanho do tumor, dose de irradiação, técnica utilizada, além de fatores agravantes locais como hábitos de etilismo, tabagismo e má condição bucal. (ROLIM, COSTA e RAMALHO, 2011; STROJAN et al., 2017). Os efeitos agudos mais frequentes e que ocorrem no decorrer do tratamento de RT são: MO, xerostomia, candidíase, disgeusia, radiodermite sendo reversíveis em semanas ou meses após o término do tratamento (JHAM e FREIRE, 2006; STROJAN et al., 2017). Os efeitos tardios podem se manifestar, além de se agravar, 3 meses ou mais após o término da RT e são: hipossalivação, trismo, cárie de radiação, osteorradionecrose, disfagia tardia, ulceração de pele ou mucosa, alterações oftalmológicas, auditivas e hormonais, dormência dos membros superiores, prejuízos musculoesqueléticos, dentre outros; piorando consideravelmente a qualidade de vida desses indivíduos (ROLIM, COSTA e RAMALHO, 2011; CENTURION et al., 2012; GHIAM et al., 2017; STROJAN et al., 2017; MORGAN e SHER, 2020).

2.5 Dor

A avaliação adequada da dor fornece dados importante para determinação de sua origem, desta forma, estão disponíveis diversos instrumentos voltados para mensuração da autopercepção da dor e que são de grande importância na orientação do planejamento terapêutico e análise dos resultados obtidos com os mesmos. Estes

instrumentos podem ser unidimensionais, que avaliam apenas a intensidade da dor, ou multidimensional que também avaliam fatores afetivo-emocionais (SOUSA, 2002).

A Escala Visual Analógica (EVA) é um método econômico, rápido, confiável e conveniente, utilizado para avaliar fenômenos subjetivos, sendo largamente aplicado na pesquisa e prática clínica (PHAN et al., 2012; APPUKUTTAN, VINAYAGAVEL e TADEPALLI, 2014). A pontuação na EVA é realizada através da marcação com uma caneta, em uma linha reta de 10cm de comprimento, na qual o indivíduo assinala o grau de sua dor. Algumas variantes como expressões faciais podem ser utilizadas ao longo da linha, facilitando o entendimento de crianças e idosos. (PHAN et al., 2012; APPUKUTTAN, VINAYAGAVEL e TADEPALLI, 2014; FAIZ, 2014).

Diversas terapêuticas vêm sendo estudadas visando o alivio e/ou controle da dor associada a MO através do uso de enxaguatórios tópicos, laserterapia, analgésicos/anti-inflamatórios sistêmicos, adesivos de morfina e fentanil além do uso de opioides. (ELAD e YAROM, 2019; ZADIK et al., 2019; ARIYAWARDANA et al., 2019).

2.6 Mucosite Oral

A MO é uma reação tóxica e inflamatória frequente que ocorre em resposta a QT, principalmente nos protocolos mieloablativos, e na RT voltada para CCP. A MO é decorrente de uma cascata de alterações que acometem a mucosa e submucosa oral e gastrointestinal e sua patobiologia vem sido amplamente pesquisada com objetivo de prevenir sua ocorrência e identificar terapias mais eficazes para esta grave complicação (SONIS, 2004; AL-DASOOOGI et al., 2013; KWON, 2016; ZADIK et al., 2019; BOWEN et al., 2019).

As alterações biológicas complexas e interativas que desencadeiam a MO podem ser divididas em 5 fases sequências: iniciação; sinalização; amplificação; ulceração e cicatrização (SONIS, 2004). A fase de iniciação é assintomática onde as células da camada basal sofrem lesão direta no seu DNA e ocorre o aparecimento de radicais oxidativos. Na fase de sinalização inicia-se a apoptose das células decorrente da ativação de enzimas tanto pela ação direta da QT e RT, quanto pela ação indireta dos radicais oxidativos produzidos na fase anterior. Na fase de amplificação ocorre a

produção exacerbada de citocinas inflamatórias que estimulam ciclos retroalimentados levando a maior injúria celular. A fase ulcerativa é caracterizada por dor intensa, perda da integridade da mucosa e representa a manifestação mais grave da MO. Por fim, na fase de cicatrização observa-se a restauração da integridade da mucosa através da proliferação, diferenciação e migração das células epiteliais. (SONIS, 2004; SANTOS et al., 2009).

A MO acomete principalmente as regiões de mucosa não ceratinizada por apresentarem maior mobilidade e irrigação sanguínea, o que significa que maior quantidade dos agentes quimioterápicos chegará até o tecido (WANG et al., 2016). Inicialmente se manifesta através de ardência, edema e eritema evoluindo para úlceras dolorosas recobertas por fibrina e exsudato que frequentemente se manifesta em lábios, bordas laterais da língua, assoalho bucal, mucosa jugal e palato mole. As úlceras decorrentes da MO representam uma complicação grave pois estão associadas a quadro de dor intensa necessitando, muitas vezes, de nutrição enteral ou parenteral, interrupção do tratamento antineoplásico, aumentando a morbidade e comprometendo a expectativa de vida, além de funcionar como porta de entrada para microrganismos presentes na microbiota oral, aumentando assim, o risco de bacteremia e sepse, especialmente durante o período de imunossupressão decorrente do tratamento quimioterápico (SONIS, 2009; SANTOS et al., 2009; VILLA e SONNIS, 2016).

Inúmeras escalas para a graduação da MO estão disponíveis e nos auxiliam a determinar a gravidade da MO e qual a melhor intervenção terapêutica para o caso. A escala mais utilizada universalmente pelos profissionais de saúde é a da OMS (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 1979) que classifica a MO em 4 graus de gravidade e utiliza critérios clínicos observacionais, levando em consideração a presença/ausência de úlceras e capacidade de deglutição. A Oral Mucositis Assessment Scale (OMAS) (SONIS et al., 1999) é uma escala validada para pesquisa, objetiva e que avalia a presença, extensão e localização de eritema e úlceras/pseudomembranas em nove sítios distintos da cavidade oral. (SONIS et al., 1999; VILLA e SONNIS, 2016).

A MO quimioinduzida acomete aproximadamente 40% dos indivíduos submetidos a este tratamento (SONIS, 2009). Os quimioterápicos citotóxicos mais frequentemente associados a MO são os constituintes dos protocolos mieloablativos

preconizados no transplante de células tronco hematopoiéticas (carmustine, citarabina, etoposideo, melfalan, bussulfano), altas doses de antimetabóticos (citarabina, fluorouracila, metotrexato, mercaptopurina, tioguanina), alcaloides da vinca, antraciclinas, taxanos, além dos derivados da platina e agentes alquilantes (KNOX, PUODZIUNAS e FELD, 2000; PETERSON, BENSADOUN e ROILA, 2010; CHAVELI-LÓPEZ et al., 2014; CURRA et al., 2018). A associação terapêutica entre quimioterápicos citotóxicos e RT aumentam consideravelmente a incidência e gravidade da MO pela somatização dos efeitos deletérios de ambas terapias (SONIS et al., 2010; SANTOS e SOARES, 2012; CENTURION et al., 2012; PARKHILL, 2013; CHEN et al., 2015). Após infusão do quimioterápico é possível observar, clinicamente, os primeiros sinais (eritema, edema) da MO a partir do quinto dia e as úlceras por volta de sete a onze dias evoluindo com cicatrização gradual que coincide com o período de recuperação medular (SANTOS e SOARES, 2012).

A MO induzida por RT acomete de 80 a 100% dos indivíduos irradiados em região de CP tendo início após doses cumulativas (SONIS, 2004) de 15 a 20 Gy (décima sessão), sendo que à partir de 30 Gy a MO pode cursar de forma grave e perdurar por todo o tratamento, quando atingida a dose cumulativa de 60 a 70 Gy e por semanas após o término do mesmo. (ANTUNES et al., 2014; CHEN et al., 2015). Este tipo de MO representa o principal efeito debilitante da RT de CCP (CHEN et al., 2015) estando associado com sintomatologia de dor intensa, impossibilidade de alimentação adequada, perda de peso, dificuldade de fala, disgeusia e disfagia, com piora significativa na morbidade e mortalidade desses indivíduos. A gravidade da MO é proporcional à área de radiação primária, volume do tecido irradiado, modalidade da RT além da dose diária/total de radiação (TROTTI et al., 2013; SANTOS et al., 2009; ANTUNES et al., 2014; CHEN et al., 2015).

2.7 Microcirculação

A MC é composta pelos menores vasos sanguíneos, como as arteríolas, os capilares e as vênulas, representando uma extensão de 350m^2 de pequenos vasos que constituem o corpo humano. A MC está presente no interior dos órgãos garantindo sua nutrição sendo imprescindível no controle da resistência vascular, da coagulação

sanguínea, da barreira imunológica e dos processos inflamatórios (PRIERS, SECOMB e GARHTGENS, 2000). As alterações em sua estrutura/funcionamento podem acarretar em disfunção orgânica importante podendo levar a mortalidade em diferentes estados patológicos (DE BACKER et al., 2004; COHN et al., 2007).

As arteríolas representam os menores vasos do sistema arterial, com diâmetro que varia de 5 a 100µm, se conectam aos capilares e possuem função de regular e controlar a pressão arterial e fluxo sanguíneo, contribuindo de maneira fundamental para a resistência vascular periférica. Os capilares apresentam diâmetro que varia de 5 a 10µm, se conectam as vênulas e são constituídos de paredes extremamente finas e permeáveis que permitem trocas de oxigênio, nutrientes, metabólitos e produtos de excreção celular entre o plasma e os tecidos; são nesses vasos que a velocidade do fluxo sanguíneo é menor de forma a permitir as trocas acima citadas. As vênulas apresentam diâmetro de 10 a 50µm, recebem o sangue dos capilares e também realizam importantes trocas de substâncias com os tecidos e são responsáveis pela resistência pós-capilar. (GUYTON e HALL, 2002; PRIERS, SECOMB e GARHTGENS, 2000; SILVA, 2016). O fluxo sanguíneo da MC apresenta valores aproximados e constantes por um período de tempo e pode sofrer alterações frente a estímulos como variações na temperatura, na pressão sanguínea além de injúrias tóxicas, aumentando ou diminuindo seu valor médio (CORRÊA, 2011).

As complicações decorrentes da MO geram uma morbidade significativa nos indivíduos em tratamento oncológico e por este motivo é um assunto amplamente estudado. Apesar disso, a patobiologia da MO ainda não está totalmente esclarecida, mas sabe-se que a MC está envolvida nas fases iniciais do processo biológico complexo da MO (SONIS, 2004; SANTOS et al., 2009; MILSTEIN et al., 2010; GARCEZ, RIBEIRO e NUÑEZ, 2012; SCARDINA, CACIOPPO e MESSINA 2014) e na sua perpetuação, apesar da literatura ser escassa em dados sobre a correlação MO x MC (SCARDINA, CACIOPPO e MESSINA 2014).

A MC é responsável pela difusão dos agentes quimioterápicos nos tecidos e pelo primeiro contato dos mesmos com a mucosa oral. A partir deste momento, desencadeia-se uma reação inflamatória acometendo tanto o tecido conjuntivo quanto o tecido epitelial, iniciando então a ação citotóxica dos agentes quimioterápicos. Os queratinócitos orais são as células da camada basal que apresentam um alto turnover,

características também presentes nas células neoplásicas e que, por este motivo, são os principais alvos dos tratamentos antineoplásicos. Desta forma, dentre as células saudáveis, os queratinócitos são os primeiros a serem afetados pela toxicidade do tratamento (SONIS, 2004; SONIS, 2007; SANTOS et al., 2009).

A inflamação representa um mecanismo de defesa do organismo à uma injúria local que envolve um conjunto de alterações morfológicas e bioquímicas, está diretamente ligada ao processo de reparo podendo ser classificada em aguda ou crônica. Após a injúria local, a inflamação tem início rápido com a ação dos mediadores químicos e sua duração (horas/dias/semanas) dependerá da intensidade e da natureza (química, física ou biológica) do estímulo lesivo. O endotélio vascular é fundamental na comunicação entre local que sofreu a injúria e os leucócitos circulantes pois facilita a migração das células de defesa através da alteração do tônus vascular ocasionada pelos metabólitos do ácido araquidônico facilitando, desta forma, os processos seguintes da inflamação. A alteração da MC nas fases iniciais da MO está diretamente relacionada com o processo de inflamação aguda onde podemos observar em um primeiro momento o aumento no calibre dos vasos (vasodilatação) e consequentemente aumento do fluxo sanguíneo resultando, clinicamente, em eritema intenso (COLLINS, 2000; BECHARA e SZABÓ, 2006). Nesta fase iniciam-se a produção intensa de espécie reativas de oxigênio (EROs) que desencadeiam a secreção de citocinas pró inflamatórias (IL-1ß, IL-6, IL-8), fator de necrose tumoral alfa, fator de transcrição NF-kB e ativação da via das cicloxigenases-2. (VOLTARELLI, 1994; SONIS, 2004; GARCEZ, RIBEIRO e NUÑEZ, 2012). Essas alterações levarão ao aumento da permeabilidade vascular gerando um edema inflamatório extravascular, acúmulo de grande quantidade de hemácias no interior do vaso aumentando desta forma, a viscosidade do sangue; resultando em diminuição do fluxo sanguíneo no local decorrente da estase vascular e clinicamente teremos a presença de edema.

Com a permanência das agressões teciduais decorrentes da QT e RT inicia-se as fases da inflamação crônica onde a destruição tecidual e a tentativa de reparar danos ocorrem simultaneamente. Histologicamente podemos observar infiltrados celulares com linfócitos, macrófagos e plasmócitos além da proliferação de fibroblastos e vasos sanguíneos (neoangiogênese), levando ao aumentando do fluxo sanguíneo local (VOLTARELLI, 1994; COLLINS, 2000; BECHARA e SZABÓ, 2006).

As ulcerações em mucosa oral pela morte dos queratinócitos e exposição do tecido conjuntivo são observadas posteriormente a fase de eritema/edema e promovem uma alteração nas características microscópicas da inflamação. A necrose tecidual favorece a colonização bacteriana que ativará uma intensa fagocitose pelos macrófagos contribuindo para a produção de citocinas pró-inflamatórias e após cessar a injúria, os fatores de crescimento estimularão a proliferação celular e angiogênese, resultando no reparo tecidual (SONIS, 2004; GARCEZ, RIBEIRO e NUÑEZ, 2012). Podemos dizer que a MO nos pacientes sob QT é um processo que ocorre "de dentro para fora" sendo os endoteliócitos as primeiras células a serem lesionadas; o que difere da MO decorrente da RT onde os queratinócitos são as primeiras células que sofrem agressão pois a radiação oferece ação apenas local e não sistêmica. As estruturas lesadas (queratinócitos e tecido conjuntivo) são afetadas da mesma forma nos dois tipos de tratamentos, apenas a cronologia das agressões que se torna diferente, causando as mesmas morbidades aos indivíduos expostos aos tratamentos acima citados (SONIS, 2004; SONIS, 2007; SANTOS et al., 2009; GARCEZ, RIBEIRO e NUÑEZ, 2012; SCARDINA, CACIOPPO e MESSINA 2014).

Em um estudo utilizando a técnica "sidestream dark-field", MILSTEIN et al., (2010) observou que os eventos deletérios da QT culminam com alterações precoces na perfusão da MC tecidual, reduzindo o número de capilares submucosos e comprometendo de forma direta a integridade endotelial microvascular. Korpela e Liu (2014) demostraram no seu estudo que a RT ocasiona a morte de células endoteliais e inflamação vascular alterando as funções moleculares e hemodinâmicas da MC; além de alterações no diâmetro e forma dos vasos levando, consequentemente, a fibrose da MC e redução do fluxo sanguíneo local (ROTH; SONTAG e KIANI, 1999).

A artéria carótida externa é a principal responsável pela irrigação sanguínea da face e o seu ramo representado pela artéria maxilar é responsável pela irrigação sanguínea da região geniana e músculo bucinador. Nesta região também estão presentes os ramos da artéria facial que se dirigem para os lábios e região nasal (TAMURA, 2010; SOBOTTA et al., 2012). Desta forma, a região geniana foi escolhida como ponto ideal para realização das mensurações do fluxo sanguíneo por ser uma região irrigada por importantes vasos e por ser o terceiro sitio com maior incidência de MO (SONIS, 2012) na sua porção intraoral (mucosa jugal).

2.8 Fluxometria Laser Doppler

Inúmeras técnicas de avaliação do fluxo microvascular foram desenvolvidas, dentre as quais podemos citar: injeção de microesferas fluorescente/radioativas, taxa de respiração tecidual, estudos de cortes histológicos, microscopia intravitral, entre outras, porém todas apresentam limitações por serem consideradas invasivas, destrutivas, somente aplicáveis em animais; além de permitirem apenas uma única avaliação da região estudada (BERARDESCA, LEVEQUE e MASSON, 2002; LEITE 2007; MILSTEIN et al., 2010; CORRÊA, 2011). Com o avanço tecnológico técnicas não invasivas que permitem a visualização dos micro vasos foram desenvolvidas, como por exemplo, a tomografia por coerência óptica (OCT), vídeo capilaroscopia, campo escuro de fluxo lateral e técnicas que possibilitam a medição do fluxo sanguíneo, dentre elas a Fluxometria Laser Doppler (FLD), a laser doppler imaging e a fotoplestimografia (CORRÊA, 2011; TAFNER et al., 2017; FEDOROVICH et al., 2018).

No ano de 1842, o físico austríaco Christian Andreas Doppler descobriu que a frequência das ondas acústicas pode mudar estando a fonte ou o observador em movimento, definindo-o como “Efeito Doppler”. Desta forma, a FLD permite avaliar a MC baseada neste efeito através da radiação laser, onde a luz refletida muda de frequência ao interagir com glóbulos vermelhos em movimento (SZULKOWSKA, ZYGOCKI e SULEK, 1996) permitindo a avaliação das condições normais ou alteradas da perfusão sanguínea, auxiliando desta forma no diagnóstico e manejo terapêutico (LEITE, 2007; CORRÊA, 2011).

A FLD utiliza uma fibra ótica que emite fonte de radiação monocromática, coerente, de baixa intensidade (1 a 3mW), laser tipo He-Ne ou diodo, no comprimento de onda de 632,8 a 830nm; sendo considerada uma técnica segura para avaliar o fluxo sanguíneo de forma contínua, em uma mesma região em diferentes momentos e em tempo real, onde o volume de perfusão avaliada dependerá do diâmetro da sonda de medição utilizada (BRANDE et al., 1997). Esta sonda de medição possui no seu interior uma fibra óptica incidente que guiará o laser até o tecido a ser pesquisado e uma fibra óptica receptora coletará a radiação espalhada pelo tecido, guiando esta informação até o fotodetector, que irá gerar um sinal fotocorrente, nos fornecendo as informação sobre o fluxo sanguíneo da MC (BRANDE et al., 1997; LEITE, 2007;

CORRÊA, 2011). Desta maneira, o fluxo medido é proporcional a velocidade média pela concentração de hemácias no volume pesquisado pela FLD (LEITE, 2007; CORRÊA, 2011). As sondas de medição convencionais são sensíveis para tecido mole a uma distância aproximada de 1mm e volume de $1mm^{3,}$ medem velocidades baixas (0,1 mm/s até 10mm/s) e são, desta forma, designadas para avaliar o fluxo sanguíneo dos pequenos vasos constituintes da MC (BRANDE et al., 1997; AMBROSINI et al., 2002; LEITE, 2007; CORRÊA, 2011).

Devido à alta sensibilidade da técnica FLD torna-se imprescindível a padronização das condições e dos procedimentos de mensuração. Dentre os artefatos que podem interferir na mensuração levando a resultados errôneos estão: micro movimentação da sonda, pressão aplicada pelo operador no tecido (>15mmHg), temperatura ambiente alta/baixa, alteração do ângulo da sonda ou do ponto de medição. Desta forma, Beradesca, Leveque e Masson (2002) (KOUADIO et al., 2018) sugerem uma padronização das condições ambientais como temperatura e silêncio, das condições referentes ao indivíduo a ser avaliado como ponto de referência fixo, posição controlada e em repouso na cadeira, pressão arterial estável e das condições referentes ao aparelho como tempo de avaliação, calibragem da sonda e suporte para sua estabilização durante mensuração além da calibração do avaliador (OBEID et al., 1990; BERARDESCA, LEVEQUE e MASSON, 2002; KOUADIO et al., 2018). Algumas doenças causam alterações no plexo vascular como eczema, psoríase, acnes (OBEID et al., 1988) e diabetes (HISIU et al., 2018) e devem ser consideradas no momento de seleção dos indivíduos que farão parte dos estudos.

A FLD vem sido largamente utilizada e observou-se que os valores dos fluxos sanguíneos variam de forma considerável entre os indivíduos avaliados. Sendo assim, Patiño-Marín et al., (2005) demostraram que a comparação dos valores do fluxo sanguíneo entre indivíduos não é segura por não ser possível identificar qual fluxo medido está baixo ou elevado. Com o objetivo de minimizar essas variáveis, Nuñes (2002) e Nuñes et al., (2004) padronizaram o fluxo medido na pele de ratos usando um ponto de referência próximo ao ponto estudado no mesmo rato, chegando à conclusão que o ideal é cada indivíduo seja o seu próprio controle (SVALTESTAD et al., 2010).

Em seu estudo, Svaltestad et al., (2015) observaram a presença de alterações da MC na pele e mucosa oral após a realização da RT (doses de 60 a 70 Gy) e melhora

na oxigenação e capacidade vascular destes tecidos, detectadas pela FLD, após o tratamento com oxigenioterapia hiperbárica. Em um estudo utilizando tomografia de coerência óptica, Maslennikova et al., (2017) identificaram alterações significativas na MC nos quadros de MO grau 2 e 3, quando comparadas com níveis iniciais; que essas alterações da MC são dose-dependentes nos indivíduos portadores de CCP durante a RT.

3 PROPOSIÇÃO

3 PROPOSIÇÃO

Objetivos gerais

O objetivo deste estudo foi identificar as alterações da microcirculação da mucosa oral por meio da Fluxometria Laser Doppler em pacientes sob quimioterapia e radioterapia, com alto risco de desenvolver a MO.

Objetivos específicos

a) Identificar a relação entre a graduação de MO (OMS e OMAS) com dados obtidos na avaliação do fluxo sanguíneo;

b) Identificar a relação entre a graduação de dor (Escala EVA) com dados obtidos na avaliação do fluxo sanguíneo.

4 MATERIAL E MÉTODOS

4 MATERIAL E MÉTODOS

4.1 Aspectos éticos

Esta pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Odontologia de Bauru da Universidade de São Paulo sob o CAEE: 79163417.5.0000.5417 (Anexo 1). Todos os indivíduos que participaram desta pesquisa receberam as informações pertinentes a pesquisa bem como seus riscos e benefícios e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Anexo 2).

4.2 Caracterização do estudo e das amostras

Foi realizada uma pesquisa clínica observacional, prospectiva, longitudinal, de caso controle. Os participantes desta pesquisa foram divididos em 3 grupos: indivíduos sob quimioterapia com alto risco de desenvolver MO (GQ); indivíduos sob RT acima de 20Gy em região de CP - concomitante ou não a QT (GR); indivíduos sem doença oncológica pareados em sexo e idade com os outros dois grupos (5 anos para menos ou para mais) (GC). Foi utilizada uma amostra de conveniência onde foram incluídos todos os indivíduos que se enquadraram nos critérios de inclusão atendidos no Centro de Pesquisas Clínicas da FOB-USP e que aceitaram participar voluntariamente desta pesquisa. A metodologia utilizada nesta pesquisa foi baseada no estudo de Silva (2016), entretanto alguns ajustes foram realizados, como limpeza da pele na região geniana com solução de clorexidina a 0,12% sem álcool para remoção de maquiagem/creme/sujidades que pudessem interferir na leitura da FLD, mensuração da extensão da úlcera com espátula de madeira durante avaliação da escala OMAS, realização de laserterapia e o cálculo do fluxo sanguíneo da sessão foi baseado na mediana das mensurações aferidas.

4.2.1 Grupo de Estudo - Quimioterapia (GQ)

Critérios de inclusão: indivíduos com diagnóstico de tumor maligno, com alto risco de desenvolver MO e com idade superior a 18 anos.

Critérios de exclusão: gravidez, portadores de diabetes mellitus, hipertensão não controlada e indivíduos que se recusaram a participar da pesquisa e assinar o TCLE.

4.2.2 Grupo de Estudo - Radioterapia (GR)

Critérios de inclusão: indivíduos portadores de câncer de cabeça e pescoço, submetidos a radioterapia (doses acima de 2Gy) que envolvessem a cavidade oral no campo de radiação e com idade superior a 18 anos

Critérios de exclusão: gravidez, portadores de diabetes mellitus, hipertensão não controlada e indivíduos que se recusaram a participar da pesquisa e assinar o TCLE.

4.2.3 Grupo Controle (GC)

Critérios de inclusão: indivíduos com idade superior a 18 anos, acompanhantes dos indivíduos em tratamento no Centro de Pesquisa Clínica da FOB-USP, servidores e alunos de Pós-graduação da FOB-USP.

Critérios de exclusão: portadores de hipertensão não controlada, queixa de dor na mucosa oral, indivíduos com idade inferior a 18 anos e indivíduos que se recusaram a participar da pesquisa e assinar o TCLE.

4.3 Dados epidemiológicos

A ficha de avaliação individual (Anexo 3) continha as seguintes informações: identificação prontuário (Centro de Pesquisa Clínica e Hospital Estadual de Bauru), sexo, idade, comorbidades associadas, diagnóstico da doença base, estadiamento, informações sobre RT (início, número de sessões, dose total, áreas irradiadas),

informações sobre QT (início, número de ciclos, drogas administradas), pressão arterial, classificação da MO (OMS e OMAS), classificação da dor (Escala Visual Analógica) e mensuração do fluxo sanguíneo (FDL).

4.4 Avaliação clínica

Os atendimentos foram realizados no Centro de Pesquisa Clínica da FOB-USP, em condições clínicas ambulatoriais adequadas as necessidades, acessibilidade e privacidade dos participantes da pesquisa.

As avaliações do GQ e GR foram nomeadas de acordo com o momento em que a mensuração foi realizada onde "T" representa um período possível de avaliação, "D" representa o dia após a infusão do agente quimioterápico e "S" representa a semana após o início da RT. Os participantes que fizeram parte do GC foram avaliados em uma única consulta.

No GQ foram realizadas 7 avaliações sendo T0 (antes do início do ciclo quimioterápico), T1 (entre o D1 e D3), T2 (entre D4 e D6), T3 (entre D7 e D9), T4 (entre D10 e D12), T5 (entre D13 e D15), T6 (entre D16 e D18) (Figura 1).

D0	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	D8	D9	D 10	D 11	D 12	D 13	D 14	D 15	D 16	D 17	D 18
T0	T1			T2			T3			T4			T5			T6		

Figura 1 - Fluxograma do Grupo de Quimioterapia
Fonte: Construção da autora

No GR foram realizadas 8 avaliações sendo T0 (antes do início da RT), seguida de uma avaliação semanal durante o tratamento radioterápico e uma avaliação quinze dias após o término da RT (S8). (Figura 2).

S0	S1	S2	S3	S4	S5	S6	S8
T0	T1	T2	T3	T4	T5	T6	T7

Figura 2 - Fluxograma do Grupo de Radioterapia.
Fonte: Construção da autora

4.5 Avaliação da Dor

A avaliação da dor em mucosa oral foi realizada através da Escala Visual Analógica (GIFT, 1989) onde o paciente fez uma autoavaliação da intensidade da dor, sendo a mesma registrada na sua ficha de avaliação. A EVA consistiu em uma régua reta plastificada de 10 cm, indicando-se em uma extremidade a marcação de "LEVE" correspondente de 0 a 2, na região central a marcação “MODERADA” correspondente aos valores de 3 a 7 e “INTENSA” aos valores de 8 a 10 (Figura 3).

No início de cada avaliação os participantes foram orientados a assinalar na reta a sua percepção de dor, antes da utilização do FLD.

Figura 3 – Escala Visual Analógica
FONTE: GIFT, 1989

4.6 Avaliação da Mucosite Oral

A avaliação do grau de MO foi realizada por uma única avaliadora, calibrada seguindo as escalas de classificação da OMS (WHO, 1979) (Tabela 1) e da OMAS (SONIS et al., 1999) (Tabela 2).

Tabela 1 - Escala de Mucosite Oral - Organização Mundial de Saúde

Grau	Gravidade das lesões
0	Ausência de sinais e sintomas
1	Desconforto e/ou eritema, edema
2	Úlceras; consegue ingerir sólidos
3	Úlceras; não consegue ingerir sólidos
4	Impossível à alimentação via oral

FONTE: WHO, 1979

Tabela 2 - Escala de Mucosite Oral - *Oral Mucositis Assessment Scale*

Grau	Eritema	Ulcerações*
0	Ausência	Ausência
1	Não severo	Menor que 1 cm^2
2	Severo	1-3 cm^2
3	-	Maior que 3 cm^2

FONTE: SONIS et al., 1999

Na escala OMAS foram avaliadas as seguintes regiões: lábio superior e inferior, mucosa jugal direita e esquerda, borda lateral de língua direita e esquerda, assoalho bucal, palato mole, palato duro. Foi utilizada uma espátula de madeira e um lápis cópia para marcação da extensão das úlceras e na sequência esta medida era aferida com uma régua plástica. Para calcular o grau de MO utilizou-se o Escore Padrão OMAS:

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

onde ∑ui= soma das áreas ulceradas; nu= número de áreas ulceradas; ∑ei= soma da intensidade de eritema e ne= nº de áreas com eritema. O score total varia entre 0 e 5 e quanto maior for o score, pior será o grau de MO.

4.7 Avaliação da Microcirculação

A avaliação do fluxo sanguíneo através da FLD foi realizada por uma única avaliadora previamente calibrada. Para mensuração do fluxo sanguíneo foi utilizado o Fluxometro Laser Doppler®, modelo moorVMSTM™, fabricado pela empresa Moor Instruments (Axminster, Inglaterra) (Figura 4). Este aparelho emite laser de diodo, com comprimento de onda de 780nm (infravermelho), potência aproximada de 3 mW e com banda doppler fixada em 15kHz. Sendo assim, este laser pertence a classe 1 de risco, ou seja, não provoca danos, é seguro dentro de condições previsíveis de operação, não sendo exigidos procedimentos ou equipamentos de proteção durante seu uso, segundo a Norma Internacional IEC 60.825- 1:2007. O

equipamento utilizado nesta pesquisa pertence ao Departamento de Dentística da FOB-USP, sendo autorizada sua utilização.

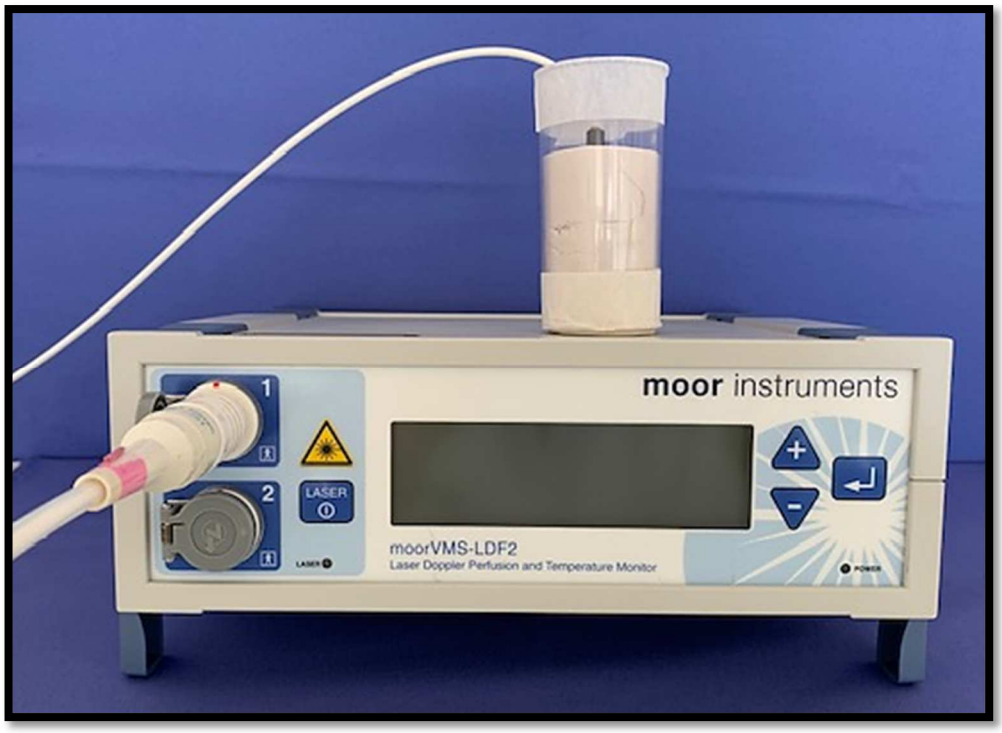

Figura 4 – Fluxometro Laser Doppler, modelo moorVMSTM™ (Moor Instruments)

FONTE: Construção da autora

A sonda de medição utilizada nas mensurações foi a modelo VP3 (Figura 5). Está sonda é formada por uma fibra óptica incidente e uma fibra óptica receptora, com separação de 0,25mm entre elas, acondicionadas em uma estrutura de aço inoxidável que mede 10mm de comprimento e 1,5mm de diâmetro (Figura 6). A sonda foi calibrada através de movimentos browniano em uma suspensão com microesferas fornecido pelo fabricante do aparelho.

Figura 5 – Sonda modelo VP3

FONTE: Construção da autora

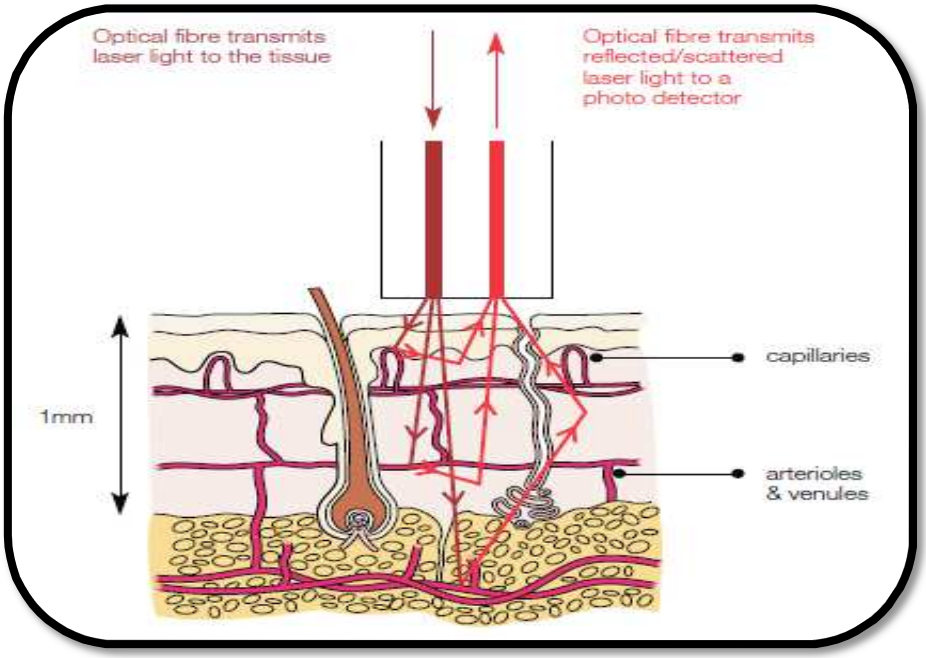

Figura 6 – Fibras ópticas incidente e receptora

FONTE: Manual Fluxometro Laser Doppler, modelo moorVMSTM™ (Moor Instruments)

4.7.1 Mensurações

Antes de cada avaliação os indivíduos permaneceram em repouso em posição semi-supina durante 10 minutos, em ambiente silencioso, com temperatura ambiente mantida entre 23 e 25°C para estabilização do fluxo sanguíneo, da pressão sanguínea e temperatura corporal. Na sequência foi realizada aferição da pressão arterial e o início das mensurações. As mensurações do fluxo sanguíneo foram realizadas durante 3 minutos, em dois momentos de 1 minuto e meio cada momento, tendo como ponto de referência para o posicionamento da sonda a interseção da linha que desce da comissura palpebral externa com a linha trago-comissura labial, do lado direito (Figura 7); foi realizada antissepsia na região geniana com solução aquosa de clorexidina. Nos casos onde o sítio do tumor era do lado direito a mensuração foi realizada do lado esquerdo do indivíduo. O valor final foi definido pela mediana entre as duas mensurações para exclusão dos picos de mensuração decorrente de micromovimentos.

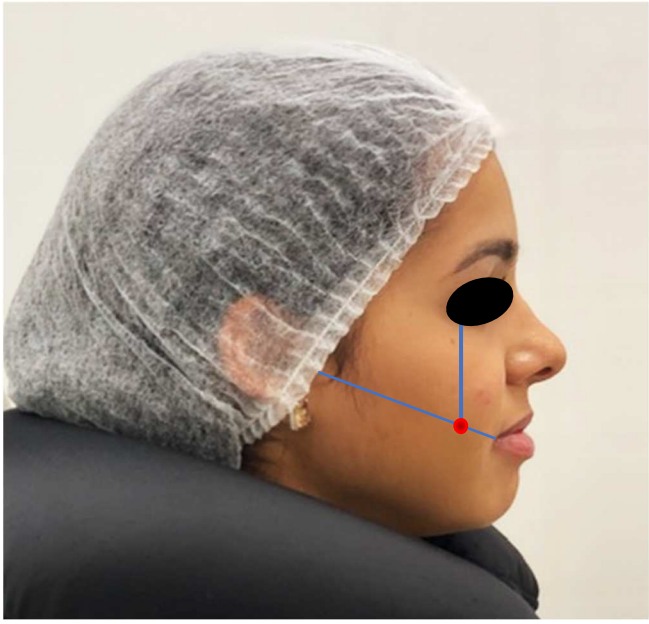

Figura 7 – Ponto de referência para mensuração
FONTE: Construção da autora

A sonda de mensuração foi fixada em um suporte de silicona pesada (Otoposil®) acondicionado em um tubo acrílico. Objetivando minimizar movimentos involuntários que pudessem comprometer as mensurações, foi utilizado um apoio em U que estabilizou a cabeça do indivíduo e o suporte com a sonda (Figura 8).

Figura 8 – Posicionamento para mensuração da MC
FONTE: Construção da autora

Todas as avaliações seguiram uma sequência padronizada para que não houvesse risco de viés nos resultados das mensurações da FLD.

A sequência do atendimento consistia em: aferição da pressão arterial, autopercepção da dor (EVA), classificação da MO (OMS e OMAS), mensuração do fluxo sanguíneo (FLD) e realização de laserterapia.

4.7.2 Análise dos dados

Os valores obtidos pelas mensurações foram analisados através do programa moorVMS-PC V3.1, da Moor Instruments®. Este programa registra as informações em tempo real (Figura 9) e permite a armazenagem de 40 amostras por segundo dos registros digitalizados. A mediana de cada mensuração foi computada de forma a eliminar possíveis interferências produzidas por movimentos entre a sonda e a face.

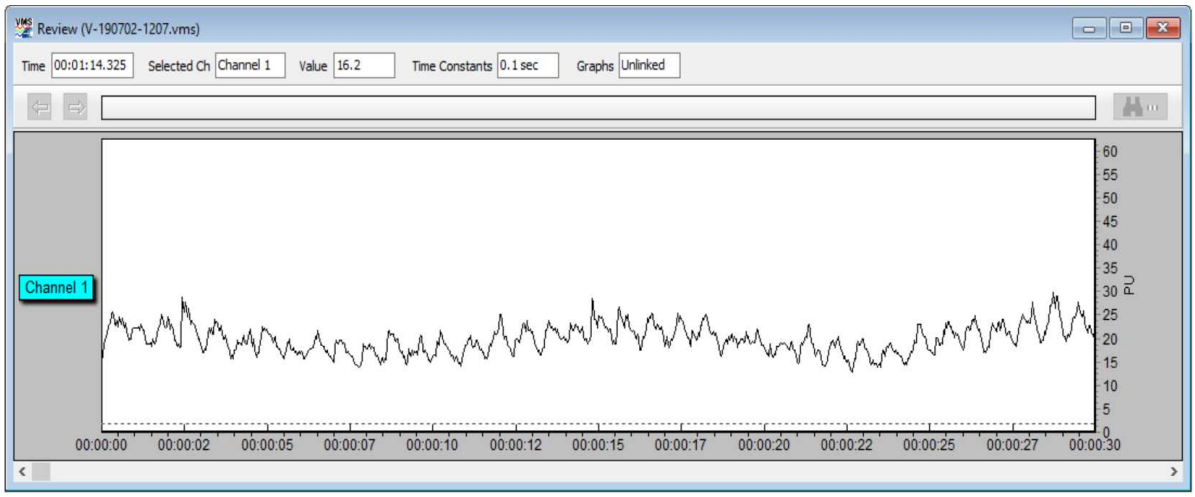

Figura 9 – Registro dos valores da microcirculação da região geniana em tempo real

FONTE: Construção da autora

4.7.3 Indicadores de variação do fluxo

Os valores dos fluxos sanguíneos registrados foram interpretados em unidades arbitrárias (UA). Foi considerado como referência de normalidade o valor obtido antes do início dos tratamentos quimioterápicos e radioterápicos (T0) para analisar a variação do fluxo sanguíneo nos tempos seguintes (T1, T2, T3, T4, T5,

T6, T7). As variações do fluxo sanguíneo de cada sessão e cada indivíduo foram analisadas pelo parâmetro: F (%) definido como:

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

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

4.8 Laserterapia

Seguindo os guidelines atuais e as diretrizes do Multinational Association of Supportive Care in Cancer/ International Society of Oral Oncology (MASCC/ISOO), a laserterapia apresenta um impacto substancial no curso, na gravidade e na incidência da MO e por este motivo foi aplicada em todos os indivíduos desta pesquisa pois os mesmos apresentavam alto risco de desenvolvimento da MO.

Após a FLD todos os indivíduos receberam laserterapia de baixa potência (LBP) em cavidade oral. Os parâmetros seguidos para LBP preventiva, ou seja, antes do aparecimento de MO foram: Laser de diodo, Energia total= 1J (por ponto), comprimento de onda de 660nm; P=100mw, locais de aplicação: lábios, mucosas labiais, mucosas jugais, bordas laterais de língua, assoalho bucal e palato mole para o GQ e no GR as aplicações do laser respeitaram as regiões livres de lesão tumoral. Para LBP terapêutica, ou seja, após o aparecimento de MO os parâmetros foram: Laser de diodo, Energia total= 2J (por ponto), comprimento de onda de 660nm; P=100mw, sendo os locais de aplicação: os mesmos da LBP preventiva. Entretanto os indivíduos que relataram valor de EVA acima de 7 receberam Energia total = 3J (por ponto). Durante as sessões de LBP o indivíduo e operador utilizaram os óculos de proteção especiais que acompanham o aparelho. Todos os indivíduos seguiram em acompanhamento de LBP mesmo nos dias em que não havia coleta de dados da pesquisa.

4.9 Análise estatística

Os dados coletados foram devidamente tabulados e analisados estatisticamente através do programa SPSS versão 25. A amostra foi classificada como não normal e o teste estatístico utilizado para comparação entre os grupos (GQ, GR, GC) em relação ao FLD do T0 (antes do início do tratamento) foi o teste de Kruskal-Wallis. Para comparação ao longo do tempo foi utilizado o teste de Friedman e para correlação das variáveis entre si foi utilizado o teste de Spearmann. Para todos os casos foi adotado um nível de significância de 5%.

5 RESULTADOS

5 RESULTADOS

5.1 Caracterização da amostra

A amostra inicial foi constituída por 53 indivíduos (GQ=14 indivíduos, GR= 23 indivíduos e GC=16 indivíduos), entretanto 3 indivíduos do GR foram excluídos por realizarem doses menores de RT (tratamentos paliativos) e os demais foram excluídos dos grupos de estudo por agravamento do quadro sistêmico que os impediram de comparecer nas avaliações e/ou óbito dos mesmos, 4 indivíduos foram excluídos do GC por estarem pareados com indivíduos excluídos dos GQ e GR; sendo assim a amostra final constitui-se em 29 indivíduos. Desta forma, o GQ foi composto por 7 (24,14%) indivíduos, o GR por 10 (34,9%) e o GC por 12 (41,37%) indivíduos. A média de idade do GQ foi de 50,71 (mediana de 51), no GR foi de 55,20 (mediana de 59) e no GC de 54,25 (mediana de 55,50). O GQ foi composto por 5 (71,42%) indivíduos sexo feminino e 2 (28,57%) do sexo masculino; no GR 2 (20%) indivíduos eram do sexo feminino e 8 (80%) do sexo masculino e no GC 6 (50%) indivíduos eram do sexo feminino e 6 (50%) do sexo masculino. Todos os participantes do GQ e GR foram pareados com GC considerando uma faixa de idade com variação de 5 anos para menos ou para mais.

Dos indivíduos que compuseram o GQ 3 (42.85%) apresentaram câncer de mama, 2 (28.58%) câncer de esôfago, 1 (14,28%) câncer de intestino e 1 (14,28%) linfoma Não-Hodking. Do GR 3 (30%) apresentaram câncer de orofaringe, 2 (20%) câncer de hipofaringe, 2 (20%) câncer de nasofaringe, 2 (20%) câncer de língua e 1 (10%) câncer de parótida. Em relação ao estadiamento do tumor nos GQ e GR cabe ressaltar que, na maioria dos casos, foi realizado apenas o estadiamento clínico dos indivíduos devido ao tempo de espera prolongado para realização dos exames de imagens e pela necessidade de início imediato do tratamento antineoplásico devido a progressão tumoral.

No GR 9 (90%) indivíduos foram submetidos a ciclos de QT concomitante a radioterapia e apenas 1 (10%) realizou RT exclusiva. Em relação as doses do tratamento radioterápico do GR, 10 (100%) indivíduos receberam dose de 70Gy com

intuito curativo. As informações pertinentes as doenças de base bem como estadiamentos e tratamento antineoplásico realizados encontram-se na tabela 3.

Tabela 3 - Caracterização da amostra dos grupos de estudo em relação a doença de base, estadiamento e tratamento antineoplásico.

Paciente	Doença de base	Grupo	Estadiamento	Tratamento Antineoplásico
1	Câncer de Orofaringe	GR	T3N1M0	Paclitaxel + Carboplatina (QT indução: 8 sessões) + Cisplatina (semanal: 8 sessões) + RT 3D (70 Gy – 35 sessões)
2	Câncer de Orofaringe	GR	T3N1MX	Paclitaxel + Carboplatina (QT indução: 4 sessões) + Cisplatina (semanal: 7 sessões) + RT 3D (70 Gy – 35 sessões)
3	Câncer de Orofaringe	GR	T3N3Mx	Paclitaxel + Carboplatina (QT indução: 15 sessões) + Cisplatina (semanal: 3 sessões) + RT IMRT (70 Gy – 35 sessões)
4	Câncer de Hipofaringe	GR	T3N3Mx	Paclitaxel + Carboplatina (QT indução: 10 sessões) + Cisplatina (semanal: 9 sessões) + 3D (70Gy – 35 sessões)
5	Câncer de Hipofaringe	GR	T3N0Mx	Paclitaxel + Carboplatina (QT indução: 8 sessões) + Cisplatina (semanal: 8 sessões) + RT IMRT (70 Gy - 33 sessões)
6	Câncer de Nasofaringe	GR	-	Paclitaxel + Carboplatina (semanal: 8 sessões) + RT IMRT (70Gy - 33 sessões)
7	Câncer de Nasofaringe	GR	T2N2Mx	Docetaxel + Cisplatina (QT de indução: 3 sessões) + Cisplatina (semanal: 9 sessões) + RT IMRT (70Gy – 33 sessões)

Continua...

...continuação

Paciente	Doença de base	Grupo	Estadiamento	Tratamento Antineoplásico
8	Câncer de Língua	GR	-	Cisplatina (21 dias) + RT IMRT (70 Gy – 35 sessões)
9	Câncer de Língua	GR	G2pT3N0	Cisplatina (semanal) + RT IMRT (70 Gy - 35 sessões)
10	Câncer Parótida	GR	T4NXMX	RT IMRT (70 Gy – 33 sessões)
11	Câncer de Mama	GQ	T2N0M0	Doxorrubicina + Ciclofosfamida (ciclo 21 dias)
12	Câncer de Mama	GQ	T2N1Mx	Doxorrubicina + Ciclofosfamida (ciclo 21 dias)
13	Câncer de Mama	GQ	-	Doxorrubicina + Ciclofosfamida (ciclo 21 dias)
14	Câncer de Esôfago	GQ	T4NXMX	Fluoruracila + Cisplatina (D1) e Fluororacila D2-D6) (ciclo 21 dias)
15	Câncer de Esôfago	GQ	IV	Fluoruracila + Cisplatina (D1) e Fluororacila (D2-D3) (ciclo 21 dias)
16	Câncer de Intestino	GQ	pT2pN2M0	Fluoruracila + Leucovorina + Oxaplatina (ciclo 15 dias)
17	Linfoma Não Hodgkin	GQ	Estádio Ann Arbor III	Doxorrubicina + Ciclofosfamida + Vincristina (ciclo 21 dias)

5.2 Escala Visual Analógica

Ao aplicarmos a EVA observamos que no GQ 6 (85.71%) e no GR 10 (100%) dos indivíduos relataram dor durante as avaliações em diferentes momentos, sendo que o valor de EVA mais alto foi no GQ de 6 e no GR de 10. No GC 12 (100%) dos indivíduos não relataram dor na avaliação. Os valores de EVA nos GQ, GR, GC de acordo com os momentos mensurados encontram-se no apêndice 1.

No GQ ao compararmos a evolução da dor ao longo do tempo com o momento inicial (T0), observamos que houve piora da dor no decorrer dos dias, com melhora progressiva do 13° ao 18° dia (T5 e T6) após infusão do quimioterápico (Gráfico 1). Houve diferença estatisticamente significativa com pior intensidade da dor no período do 7° ao 12° dia (T3: p= 0,013) (T4: p=0,026), momento equivalente a maior toxicidade da QT. Observamos que neste período o maior o valor de EVA correspondeu a pior manifestação da MO-OMS (T3 r= ,895** e p=0,006; T4 r= ,904** e p=0,005) e OMAS (T3 r= ,936** e p= 0,002; T4 r= ,807* e p=0,028), o que significa que quanto pior foi a manifestação da MO, maior a intensidade da dor. A partir do 16° e 18° dia (T6 p=0,048) observou-se diminuição da intensidade da dor sendo este período compatível com diminuição da toxicidade da QT no organismo, onde clinicamente a maioria dos indivíduos apresentou resolução completa da MO. Os dados referentes a correlação entre a EVA e MO-OMS podem ser visualizados na tabela 4 e entre EVA e MO-OMAS na tabela 5.

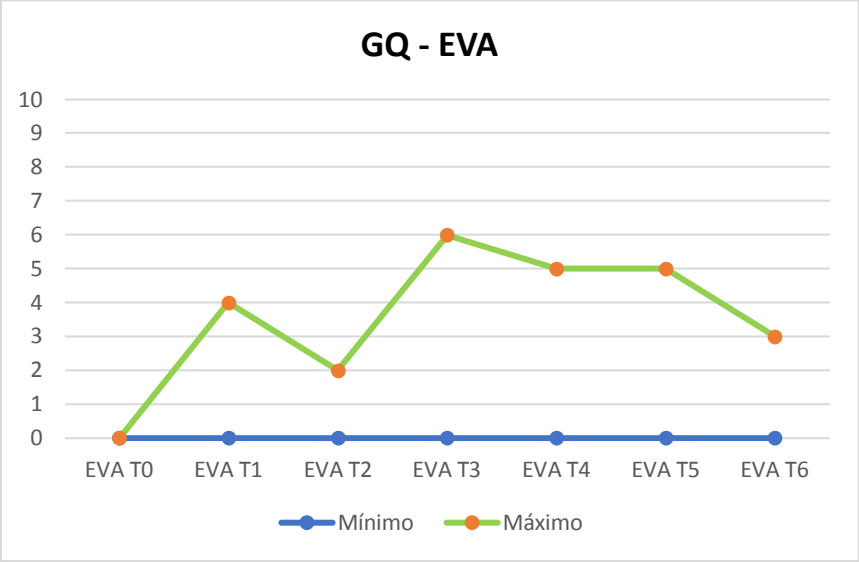

Gráfico 1 –Valores mínimos e máximos de EVA do T0 ao T6 (GQ)

Tabela 4 – Correlação entre EVA e MO-OMS do T0 ao T6 (GQ)

		OMS T0	OMS T1	OMS T2	OMS T3	OMS T4	OMS T5	OMS T6
EVA T0	r							
	p							
EVA T1	r		0,394	-0,174	-0,174	-0,337	0,000	-0,255
	p		0,381	0,709	0,709	0,460	1,000	0,582
EVA T2	r		-0,394	0,422	0,422	0,241	0,720	,764*
	p		0,381	0,345	0,345	0,603	0,068	0,046
EVA T3	r		-0,080	0,734	0,734	,895**	0,437	0,206
	p		0,865	0,061	0,061	0,006	0,327	0,658
EVA T4	r		0,081	0,619	0,619	,904**	0,367	0,416
	p		0,864	0,139	0,139	0,005	0,417	0,354
EVA T5	r		0,262	0,231	0,231	0,575	0,239	-0,338
	p		0,571	0,619	0,619	0,177	0,606	0,459
EVA T6	r		0,394	0,273	0,273	0,674	0,000	-0,255
	p		0,381	0,553	0,553	0,097	1,000	0,582

Fonte: Construção da autora
Correlação de Spearman
(* correlação significativa no nível 0,05 ** Correlação significativa no nível 0,01)

Tabela 5 – Correlação entre EVA e MO-OMAS do T0 ao T6 (GQ)

		OMAS T0	OMAS T1	OMAS T2	OMAS T3	OMAS T4	OMAS T5	OMAS T6
EVA T0	r							
	p							
EVA T1	r		,870*	0,134	0,045	-0,472	0,607	-0,255
	p		0,011	0,775	0,924	0,285	0,149	0,582
EVA T2	r		0,075	0,668	0,674	0,157	0,140	,764*
	p		0,874	0,101	0,097	0,736	0,765	0,046
EVA T3	r		-0,362	0,487	0,464	,936**	0,047	0,206
	p		0,425	0,268	0,295	0,002	0,920	0,658
EVA T4	r		-0,183	0,473	0,385	,807*	-0,162	0,416
	p		0,695	0,284	0,393	0,028	0,729	0,354
EVA T5	r		0,242	0,197	0,020	0,447	0,093	-0,338
	p		0,601	0,672	0,966	0,314	0,843	0,459
EVA T6	r		-0,025	0,089	-0,090	0,584	-0,023	-0,255
	p		0,958	0,849	0,848	0,168	0,960	0,582

Fonte: Construção da autora
Correlação de Spearman
(* correlação significativa no nível 0,05 ** Correlação significativa no nível 0,01)

O GR apresentou diferença estatisticamente significativa com aumento da dor nas doses de 22 a 60Gy (T3 p=0,003; T4 p=0,003, T5 p=0,000, T6 p=0,002). No período da sexta semana da RT (dose de 52 a 60Gy) observamos que o maior valor de EVA foi compatível com a pior manifestação da MO-OMS (r= ,724** e p=0,018). Houve correlação positiva (r= ,726* e p= 0,017) entre a diminuição da intensidade da dor e da manifestação da MO-OMS 15 dias após o termino da RT (T7) onde clinicamente pudemos observar melhora importante da MO. Os dados referentes a EVA ao longo do tempo encontram-se no gráfico 2 e a correlação entre a EVA e MO-OMS podem ser visualizados na tabela 6 e entre EVA e MO-OMAS na tabela 7.

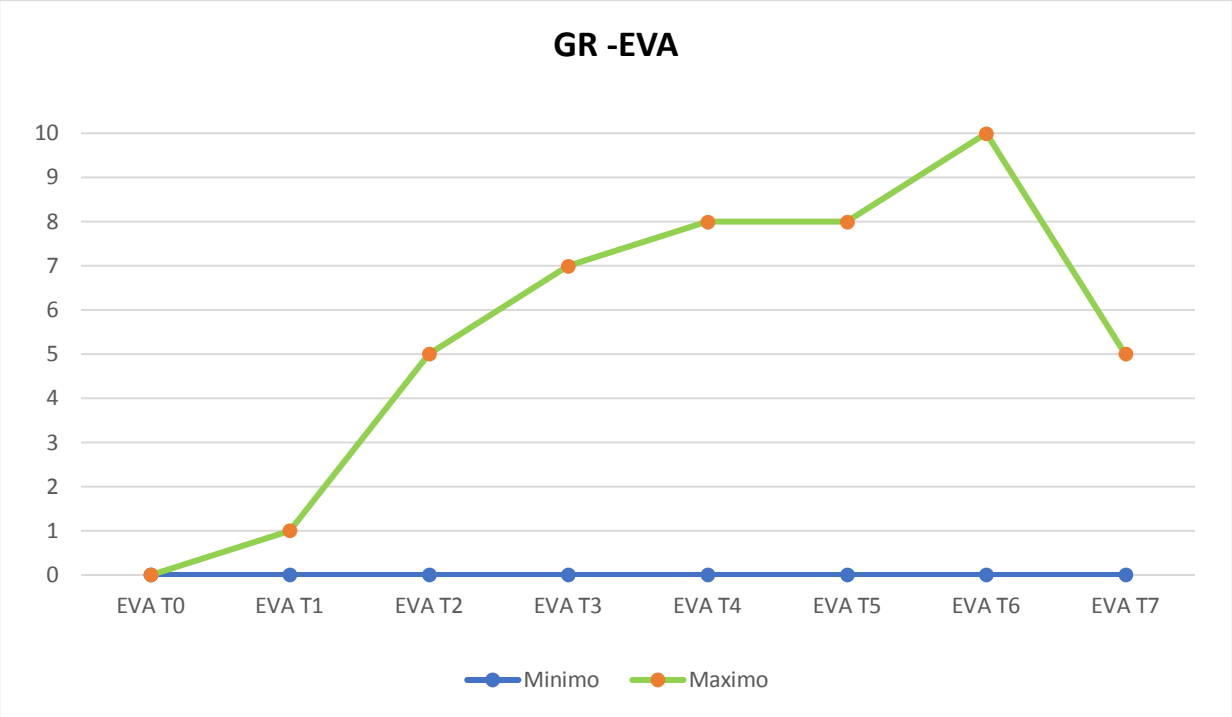

Gráfico 2 – Valores mínimos e máximos de EVA do T0 ao T7 (GR)

Tabela 6 – Correlação entre EVA e MO-OMS do T0 ao T7 (GR)

		OMS T0	OMS T1	OMS T2	OMS T3	OMS T4	OMS T5	OMS T6	OMS T7
EVA T0	r								
	p								
EVA T1	r		,667*	0,063	0,061	-0,192	-0,321	-0,266	-0,479
	p		0,035	0,863	0,866	0,594	0,366	0,458	0,161
EVA T2	r		0,490	,776**	0,622	0,294	-0,068	0,035	0,190
	p		0,150	0,008	0,055	0,409	0,852	0,923	0,599
EVA T3	r		-0,265	0,379	0,476	0,592	0,544	0,578	,714*
	p		0,459	0,279	0,164	0,071	0,104	0,080	0,020
EVA T4	r		-0,044	0,407	0,049	0,102	0,334	0,576	,678*
	p		0,903	0,243	0,893	0,778	0,345	0,082	0,031
EVA T5	r		-0,088	0,521	0,236	0,192	0,516	,754*	,805**
	p		0,810	0,122	0,512	0,595	0,127	0,012	0,005
EVA T6	r		-0,266	0,287	0,062	0,092	0,468	,724*	,726*
	p		0,458	0,421	0,865	0,800	0,173	0,018	0,017
EVA T7	r		-0,323	0,122	-0,250	-0,037	,683*	,797**	,754*
	p		0,363	0,738	0,486	0,919	0,029	0,006	0,012

Fonte: Construção da autora
Correlação de Spearman
(* correlação significativa no nível 0,05 ** Correlação significativa no nível 0,01)

Tabela 7 – Correlação entre EVA e MO-OMAS do T0 ao T7 (GR)

		OMAS T0	OMAS T1	OMAS T2	OMAS T3	OMAS T4	OMAS T5	OMAS T6	OMAS T7
EVA T0	r								
	p								
EVA T1	r		1,000**	0,412	-0,059	-0,290	-0,407	-0,467	-0,539
	p			0,236	0,872	0,416	0,243	0,174	0,108
EVA T2	r		0,196	,860**	,740*	0,574	0,363	0,326	0,321
	p		0,587	0,001	0,014	0,083	0,303	0,357	0,367
EVA T3	r		-0,295	0,216	0,530	0,289	0,247	0,180	0,079
	p		0,409	0,550	0,115	0,418	0,492	0,620	0,827
EVA T4	r		-0,236	0,232	0,263	0,445	0,096	0,242	0,016
	p		0,511	0,519	0,464	0,198	0,792	0,500	0,965
EVA T5	r		-0,175	0,390	0,364	0,512	0,327	0,436	0,198
	p		0,628	0,265	0,301	0,130	0,356	0,208	0,583
EVA T6	r		-0,177	0,150	0,088	0,210	0,121	0,227	-0,022
	p		0,624	0,678	0,810	0,561	0,740	0,529	0,951
EVA T7	r		-0,215	-0,068	-0,068	0,157	-0,068	0,113	-0,081
	p		0,551	0,851	0,851	0,664	0,853	0,756	0,824

Fonte: Construção da autora
Correlação de Spearman
(* correlação significativa no nível 0,05 ** Correlação significativa no nível 0,01)

5.3 Mucosite oral

5.3.1 Mucosite oral (Organização Mundial de Saúde)

Ao analisarmos a pior manifestação da MO-OMS observamos que no GQ apenas 1 (14.30%) indivíduo não apresentou qualquer sinal de MO, 3 (42.85%) apresentaram MO grau 1 e 3 (42.85%) apresentaram MO grau 2. Já no GR observamos que 10 (100%) dos indivíduos apresentaram MO sendo 4 (40%) indivíduos com grau 2, 5 (50%) com grau 3 e 1 (10%) com grau 4. No GC 10 (100%) dos indivíduos não apresentaram MO. No gráfico 3 e 4 podemos observar os graus de MO-OMS no GQ e GR, respectivamente. Os valores de MO-OMS mensurados no GQ, GR e no GC encontram-se no apêndice 2.

No GQ ao compararmos a evolução da MO-OMS ao longo do tempo com o momento inicial (T0) observamos que com o decorrer dos dias piores são as manifestações, com melhora progressiva do 13° ao 18° dia (T5 e T6) após infusão do quimioterápico. Houve diferença estatisticamente significante nos períodos entre o 4° e 6° dia (T2 p=0,006), entre o 7° e 9° dia (T3 p=0,006) e entre o 10° e 12° dia (T4 p=0,003).

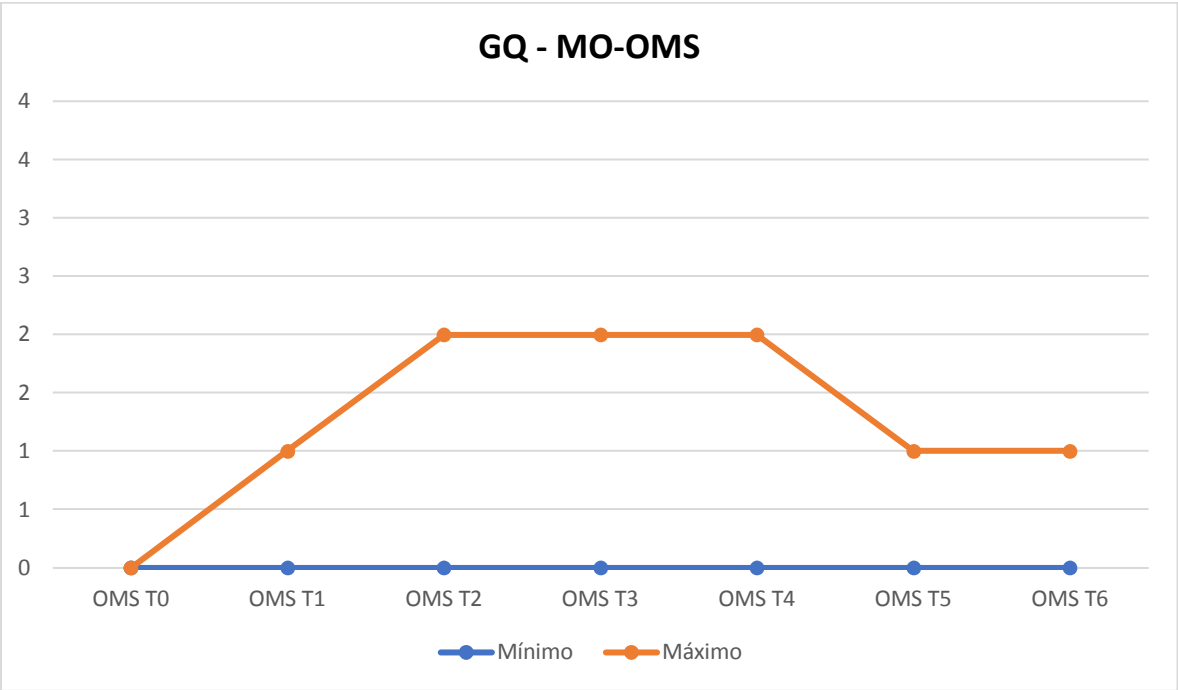

Gráfico 3: Graus mínimos e máximos da MO-OMS do T0 a T6 (GQ)

No GR também observamos a piora da manifestação da MO-OMS com o decorrer das semanas quando comparados ao momento inicial (T0). As piores manifestações da MO-OMS ocorreram no período entre a 3° e 6° semana da RT (dose de 22 à 60Gy) (T3 p=0,001; T4 p= 0,000; T5 p=0,000; T6 p=0,000). Houve diferença estatisticamente significante entre o momento basal (T0) e 15 dias após o término da RT (T7) (OMS p=0,018) onde clinicamente observamos uma melhora significante da MO decorrente da interrupção do tratamento radioterápico.

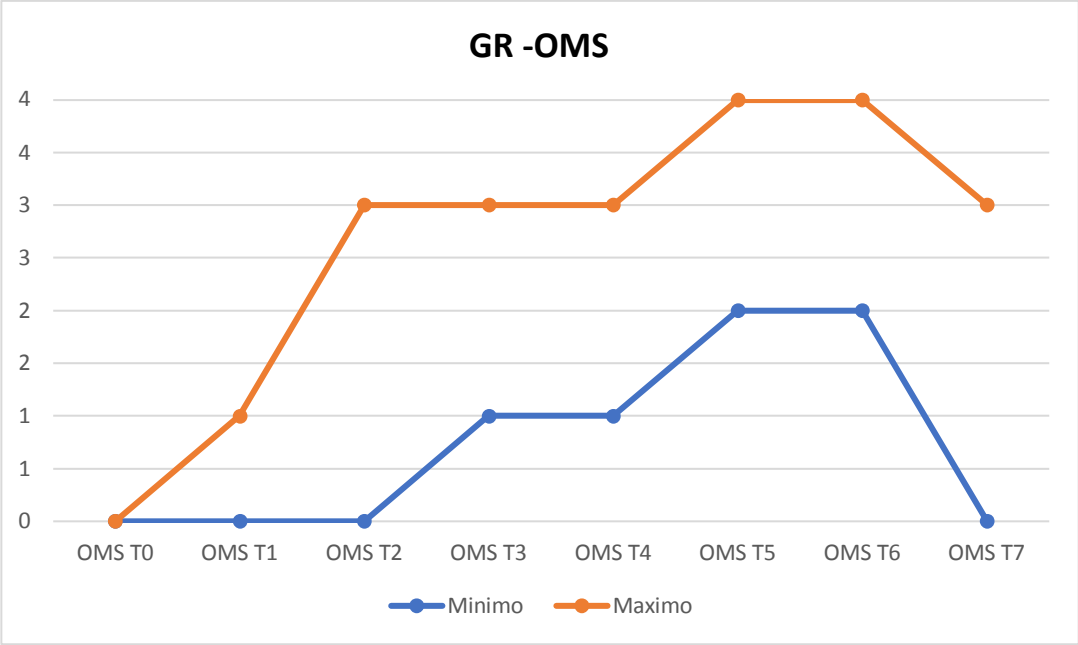

Gráfico 4: Graus mínimos e máximos da MO-OMS do T0 a T7 (GR)

5.3.2 Mucosite oral (Oral Mucositis Assessment Scale)

Ao analisarmos a manifestação da MO (OMAS) observamos que no GQ 6 (85.7%) dos indivíduos apresentaram escore entre 0 e 0.9 e apenas 1 (14.30%) indivíduo apresentou escore entre 1-1.9. No GR observamos que 2 (20%) indivíduos apresentaram escore entre 1-1.9, 4 (30.76%) com escore entre 2 e 2.9, 3 indivíduos (40%) com escore entre 3 e 3.9 e 1 (10%) com escore entre 4 e 4.9. No gráfico 5 e 6 podemos observar os graus de MO-OMAS no GQ e GR, respectivamente. Os valores de MO-OMAS mensurados no GQ, GR e no GC encontram-se no apêndice 3.

No GQ observamos piora na manifestação da MO-OMAS com o passar do tempo ao compararmos o momento inicial (T0) e a melhora progressiva também foi observada no período do 13° ao 18° dia (T5 e T6) após infusão do quimioterápico.

Houve diferença estatisticamente significante nos períodos entre o 4° e 6° dia (T2 p=0,004), entre o 7° e 9° dia (T3 p=0,000) e entre o 10° e 12° dia (T4 p=0,011).

No GR a piora da manifestação da MO-OMAS também ocorreu no decorrer das semanas quando comparados ao momento inicial (T0). As piores manifestações da MO-OMAS foram coincidentes com a da MO-OMS no GR e ocorreram no período entre a 3° e 6° semana da RT (dose de 22 à 60Gy) (T3 p=0,001; T4 p= 0,000; T5 p=0,000; T6 p=0,000). Houve diferença estatisticamente significante entre o momento basal (T0) e a 7° semana (T7) (OMAS p=0,045) onde clinicamente observamos uma melhora significante da MO decorrente da interrupção do tratamento radioterápico.

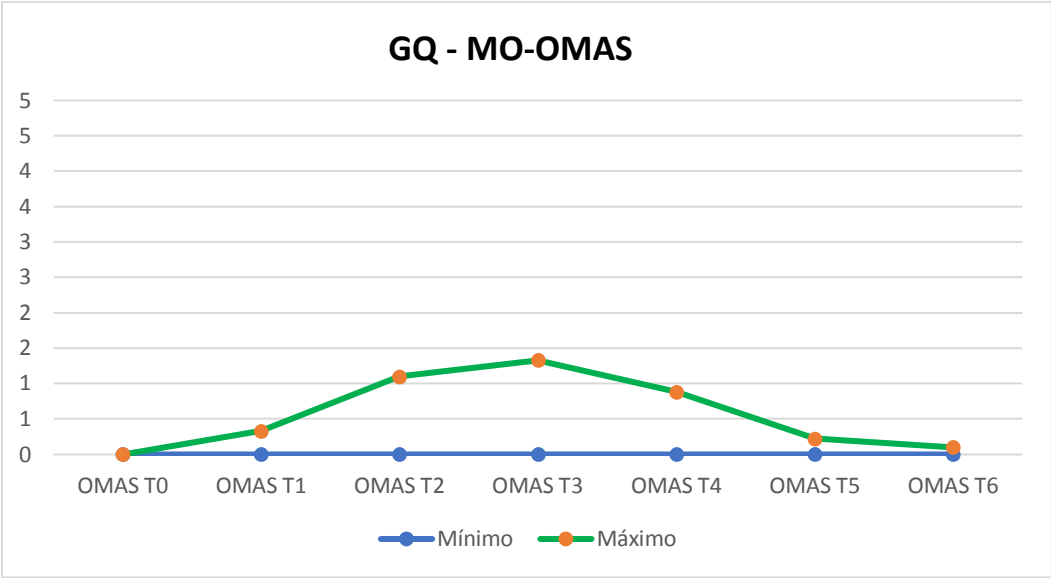

Gráfico 5: Graus mínimos e máximos da MO-OMAS do T0 a T6 (GQ)

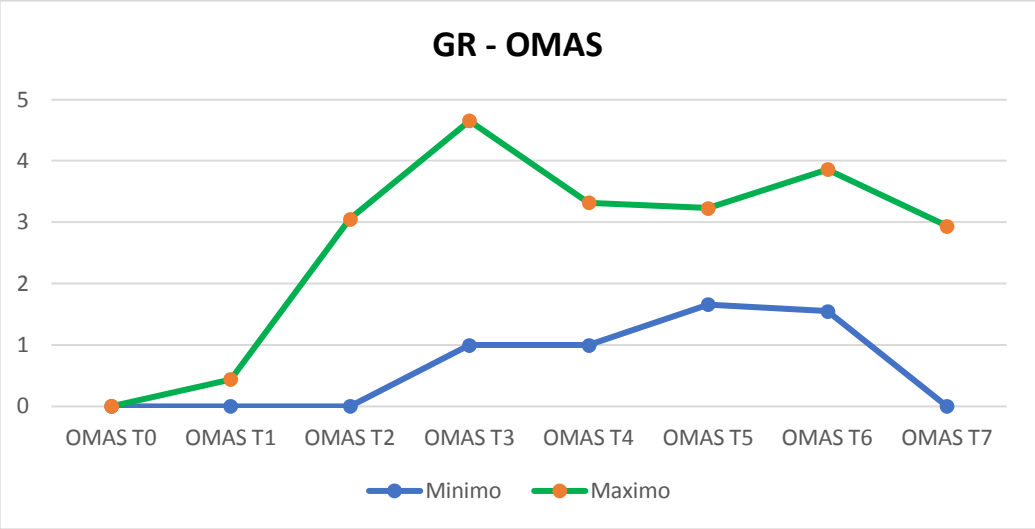

Gráfico 6: Graus mínimos e máximos da MO-OMAS do T0 a T7 (GR)

5.3.3 Correlação entre MO-OMS e MO-OMAS

No GQ as piores manifestações da MO-OMS e MO-OMAS ocorreram durante o momento de maior toxicidade da QT correspondendo ao período entre o 4° e 12° dia (T2 p=0,006; T3 p=0,006, T4 p=0,003). Houve correlação positiva nas piores manifestações da MO-OMS e MO-OMAS no período do 4° ao 6° dia (T2) (r= ,896** e p=0,006), do 7° ao 10° dia (T3) (r= ,905** e p=0,005) e do 10° ao 12° dia (T4) (r= ,934** e p=0,002); desta forma podemos constatar que não existiu diferença significativa na avaliação da MO entre as escalas OMS e OMAS. O período do 16° ao 18° dia também apresentou correlação positiva (r=1,000**) entre MO-OMS e MO-OMAS onde clinicamente pudemos observar uma melhora significante da MO decorrente da diminuição da toxicidade da QT no organismo (Tabela 8).

Tabela 8 – Correlação entre a MO-OMS e MO-OMAS do T0 ao T6 (GQ)

		OMAS T0	OMAS T1	OMAS T2	OMAS T3	OMAS T4	OMAS T5	OMAS T6
OMS T0	r							
	p							
OMS T1	r		0,617	-0,158	-0,399	-0,080	0,083	-0,258
	p		0,140	0,735	0,375	0,865	0,860	0,576
OMS T2	r		-0,233	,896**	,905**	,905**	0,522	0,569
	p		0,615	0,006	0,005	0,005	0,230	0,182
OMS T3	r		-0,233	,896**	,905**	,905**	0,522	0,569
	p		0,615	0,006	0,005	0,005	0,230	0,182
OMS T4	r		-0,129	0,694	0,584	,934**	0,222	0,441
	p		0,783	0,083	0,169	0,002	0,632	0,322
OMS T5	r		-0,081	,866*	,874*	0,510	0,529	0,471
	p		0,864	0,012	0,010	0,243	0,222	0,286
OMS T6	r		-0,342	0,612	0,618	0,412	0,000	1,000**
	p		0,453	0,144	0,139	0,358	1,000	

Fonte: Construção da autora
Correlação de Spearman
(* correlação significativa no nível 0,05 ** Correlação significativa no nível 0,01)

No GR também observamos a piora da manifestação da MO com o decorrer das semanas quando comparados ao momento inicial (T0), fato que pode ser justificado pelo efeito tóxico cumulativo da RT. Houve correlação positiva entre MO-

OMS e MO-OMAS nos períodos entre a 2° e 4° semana (dose de 12 a 40Gy) (T2 r= ,723** e p= 0,018) (T3 r= ,878** e p=0,001) (T4 r= ,692* e p=0,027) (Tabela 9).

Tabela 9 – Correlação entre a MO-OMS e MO-OMAS do T0 ao T7 (GR)

		OMAS T0	OMAS T1	OMAS T2	OMAS T3	OMAS T4	OMAS T5	OMAS T6	OMAS T7
OMS T0	r								
	p								
OMS T1	r		,667*	0,530	0,264	0,087	-0,087	-0,044	-0,180
	p		0,035	0,115	0,460	0,811	0,810	0,904	0,620
OMS T2	r		0,063	,899**	,723*	0,347	0,335	0,165	0,507
	p		0,863	0,000	0,018	0,325	0,343	0,649	0,134
OMS T3	r		0,061	0,623	,878**	0,520	,644*	0,333	0,464
	p		0,866	0,054	0,001	0,123	0,044	0,348	0,177
OMS T4	r		-0,192	0,153	,692*	0,482	0,565	0,324	0,311
	p		0,594	0,673	0,027	0,158	0,089	0,362	0,382
OMS T5	r		-0,321	-0,092	0,305	0,362	0,390	0,327	0,311
	p		0,366	0,801	0,391	0,304	0,265	0,356	0,382
OMS T6	r		-0,266	0,095	0,253	0,437	0,410	0,352	0,354
	p		0,458	0,794	0,481	0,207	0,239	0,318	0,315
OMS T7	r		-0,479	0,171	0,430	0,444	0,423	0,444	0,442
	p		0,161	0,636	0,214	0,199	0,223	0,199	0,201

Fonte: Construção da autora
Correlação de Spearman
(* correlação significativa no nível 0,05 ** Correlação significativa no nível 0,01)

5.4 Fluxometria laser doppler

Ao compararmos o fluxo sanguíneo entre os GQ, GR, GC, no momento basal (T0), ou seja, antes do início do tratamento oncológico, observamos que não houve diferença estatisticamente significante (p=0,260) entre os 3 grupos que foram pareados em sexo e idade (5 anos para menos ou para mais), o que significa semelhança entre os fluxos sanguíneos mensurados neste momento. Não podemos afirmar que os indivíduos do GQ apresentam o mesmo fluxo independente do ciclo de QT realizado, pois este estudo não avaliou o mesmo indivíduo em diferentes ciclos

quimioterápicos. Os valores dos fluxos sanguíneos de F(UA) e F (%) no GQ, GR e no GC de acordo com os momentos mensurados encontram-se no apêndice 4.

No GQ observamos aumento do fluxo sanguíneo ao longo do tempo, quando comparamos com o momento inicial (T0), no período entre o 1° e 15° dia (T1 p=0,000; T2 p=0,003; T4 p=0,001; T5 p=0,000), com exceção do período entre o 7° e 9° dia (T3 p=0,138) onde observou-se diminuição no fluxo sanguíneo. (Gráfico 7). Desta forma, observamos que as alterações detectadas no fluxo sanguíneo acompanharam as fases do processo inflamatório, onde no início ocorreu vasodilatação com aumento do fluxo sanguíneo, seguida de extravasamento extravascular e estase vascular levando a diminuição do fluxo sanguíneo representada pelo período entre 7° e 9° dia (T3), e com a persistência da toxicidade da QT observamos a evolução para fase de inflamação crônica com um novo aumento no fluxo sanguíneo decorrente da neoangiogênese característica desta fase. Houve diferença estatisticamente significativa (p=0,048) quando comparamos os períodos do 1° ao 3° dia (T1) e do 16° ao 18° dia (T6) visto que os mesmos representaram o início e o final do processo inflamatório, onde clinicamente observamos eritema (T1) e regressão das lesões de MO (T6), respectivamente.

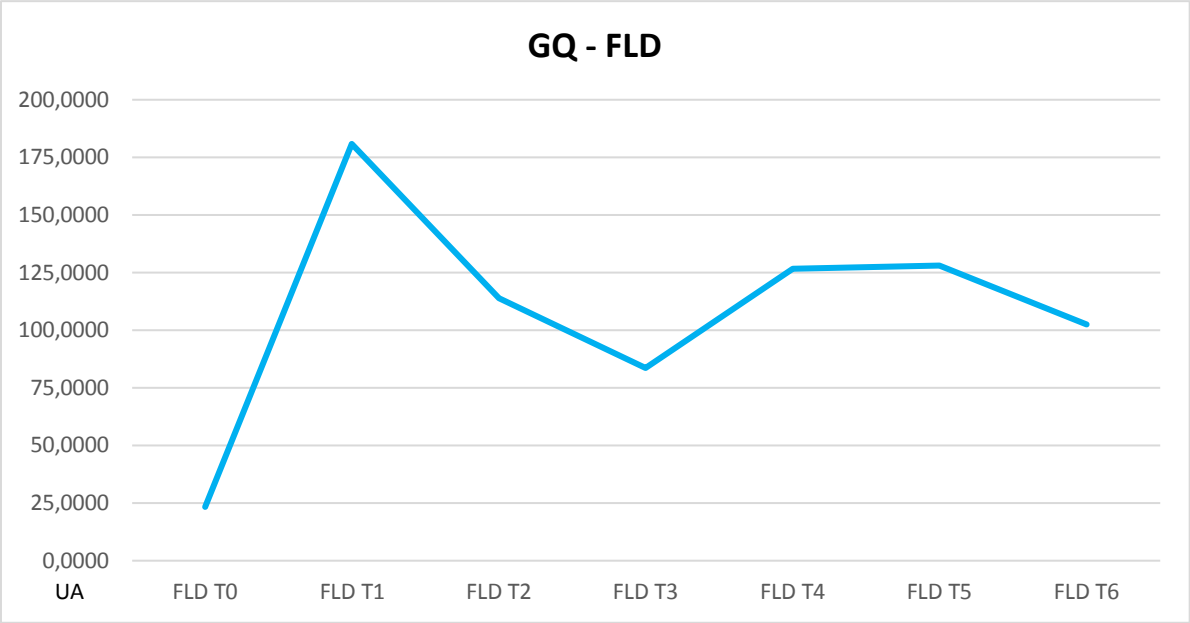

Gráfico 7 – Valores mínimos e máximos do FLD do T0 ao T6 (GQ)

No GR também houve aumento do fluxo sanguíneo estatisticamente significante, quando comparamos com o momento inicial (T0), no período entre a 1° e 6° semana da RT (doses de 2 a 60Gy) (T1 p=0,000; T2 p=0,000; T3 p=0,000; T5 p=0,000; T6 p=0,003), com exceção da 4° semana (dose de 32 a 40Gy) (T4 p=0,045) onde observou-se diminuição no fluxo sanguíneo após o início da RT (Gráfico 8). Este aumento inicial do fluxo seguido de diminuição e novo aumento refletem, da mesma maneira, as fases do processo inflamatório citada anteriormente. Houve diferença estatisticamente significativa (p=0,018) ao compararmos a 1° semana (dose de 2 a 10Gy) (T1) com 15 dias após o término da RT (T7) pelos mesmos motivos citados anteriormente (início e término da agressão).

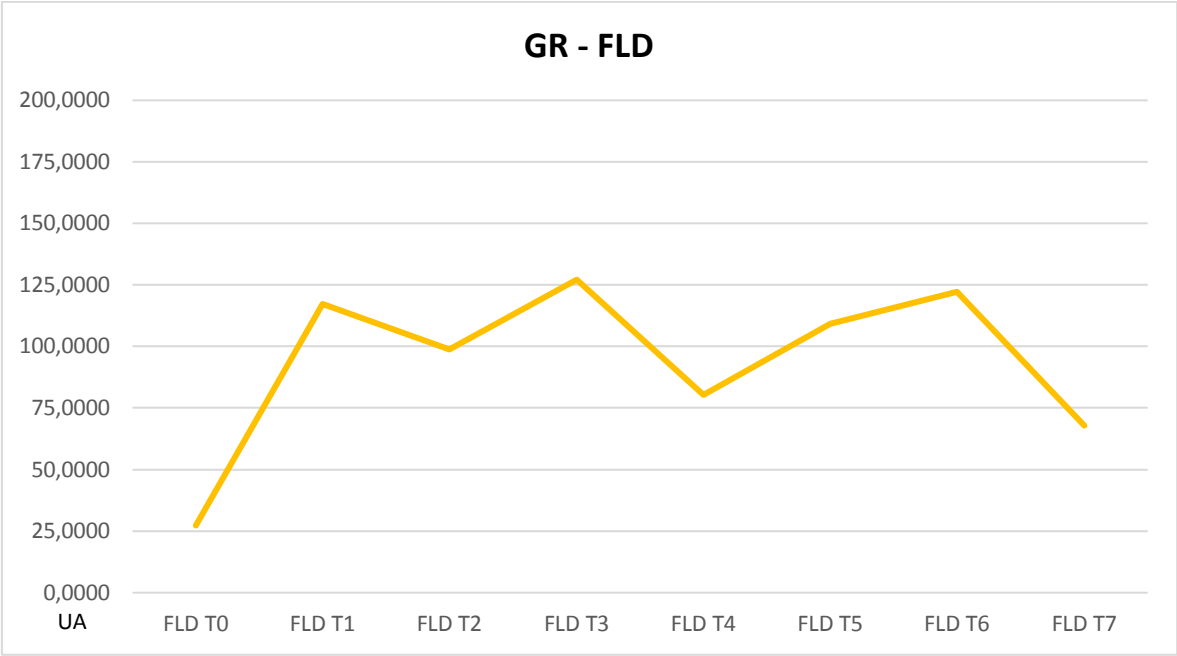

Gráfico 8 – Valores mínimos e máximos do FLD do T0 ao T7 (GR)

Os valores do fluxo de F(UA) e F (%) mensurados no GQ, GR e no GC encontram-se no Anexo 4.

5.4.1 Correlação entre Fluxo Sanguíneo e MO-OMS

No GQ observamos correlação negativa (r= -,791 e p=0,034) entre o fluxo sanguíneo no período do 10° ao 12° dia (T4) e a MO-OMS no período do 1° ao 3° dia (T1) (Gráfico 9), ou seja, quanto menor estiver o fluxo sanguíneo, mais exacerbada é

a manifestação da MO. Não houve correlação nos demais momentos entre fluxo sanguíneo e MO-OMS (Tabela 10).

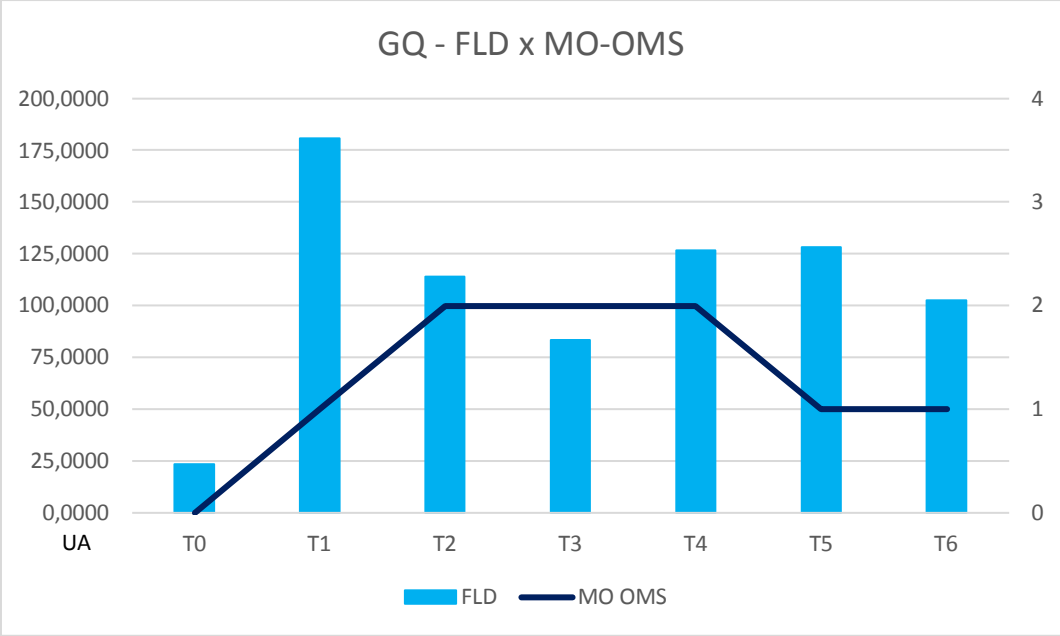

Gráfico 9 – Correlação entre fluxo sanguíneo e MO–OMS do T0 ao T6 (GQ)

Tabela 10 – Correlação entre fluxo sanguíneo e MO–OMS do T0 ao T6 (GQ)

		OMS T0	OMS T1	OMS T2	OMS T3	OMS T4	OMS T5	OMS T6
FLD T0	r		0,474	-0,139	-0,139	0,193	0,000	0,204
	p		0,282	0,766	0,766	0,679	1,000	0,661
FLD T1	r		-0,158	0,677	0,677	0,501	0,144	0,612
	p		0,735	0,095	0,095	0,252	0,758	0,144
FLD T2	r		-0,632	-0,299	-0,299	-0,579	0,144	-0,408
	p		0,127	0,515	0,515	0,174	0,758	0,363
FLD T3	r		0,000	-0,438	-0,438	-0,270	-0,722	-0,408
	p		1,000	0,325	0,325	0,558	0,067	0,363
FLD T4	r		-,791*	0,159	0,159	-0,039	0,289	0,612
	p		0,034	0,733	0,733	0,935	0,530	0,144
FLD T5	r		-0,316	0,139	0,139	0,154	-0,144	0,612
	p		0,490	0,766	0,766	0,741	0,758	0,144
FLD T6	r		-0,158	-0,100	-0,100	-0,077	-0,433	-0,408
	p		0,735	0,832	0,832	0,869	0,332	0,363

Fonte: Construção da autora
Correlação de Spearman
(* correlação significativa no nível 0,05 ** Correlação significativa no nível 0,01)

No GR observamos correlação positiva (T3 r= ,732* e p=0,016; T4 r=,905** e p=0,000) entre o fluxo sanguíneo da segunda semana (dose 12 a 20Gy) e a MO-OMS na terceira semana (dose 22 a 30Gy) (T3) e da quarta semana (dose de 32 a 40Gy) (T4). Também foi possível observar que na quarta semana (dose 32 a 40Gy) (T4) houve correlação positiva (r= ,663* e p=0,037) entre o fluxo sanguíneo e a MO-OMS da quarta semana (dose de 32 a 40Gy) (T4) (Gráfico 10), ou seja, quanto menor for o fluxo sanguíneo, pior será a manifestação da MO-OMS (Tabela 11).

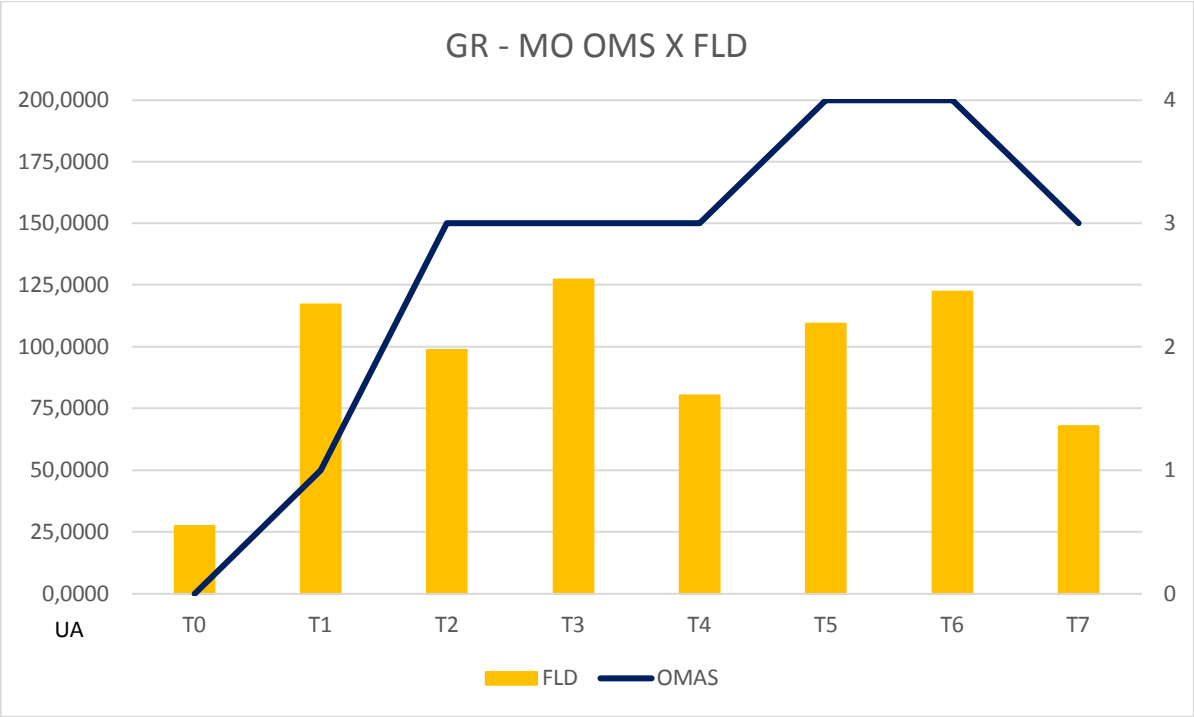

Gráfico 10 – Correlação entre fluxo sanguíneo e MO–OMS do T0 ao T7 (GR)

Tabela 11 – Correlação entre fluxo sanguíneo e MO–OMS do T0 ao T7 (GR)

		OMS T0	OMS T1	OMS T2	OMS T3	OMS T4	OMS T5	OMS T6	OMS T7
FLD T0	r		-0,261	0,072	0,135	0,000	-0,101	-0,083	-0,331
	p		0,466	0,843	0,710	1,000	0,782	0,819	0,350
	N	10	10	10	10	10	10	10	10
FLD T1	r		-0,174	-0,295	-0,103	-0,121	-0,422	-0,562	-0,519
	p		0,631	0,408	0,778	0,740	0,224	0,091	0,124
	N	10	10	10	10	10	10	10	10
FLD T2	r		-0,261	-0,033	,732*	,905**	0,322	0,104	-0,031
	p		0,466	0,928	0,016	0,000	0,365	0,775	0,932
	N	10	10	10	10	10	10	10	10
FLD T3	r		0,174	0,426	0,327	0,422	0,509	0,347	0,519
	p		0,631	0,219	0,356	0,224	0,133	0,326	0,124
	N	10	10	10	10	10	10	10	10
FLD T4	r		0,087	0,269	0,578	,663*	0,114	-0,118	0,100
	p		0,811	0,453	0,080	0,037	0,754	0,746	0,783
	N	10	10	10	10	10	10	10	10
FLD T5	r		0,522	0,518	0,334	0,241	0,362	0,312	0,394
	p		0,122	0,125	0,346	0,502	0,304	0,380	0,260
	N	10	10	10	10	10	10	10	10
FLD T6	r		0,435	0,020	0,000	0,020	0,415	0,319	0,169
	p		0,209	0,957	1,000	0,956	0,233	0,369	0,641
	N	10	10	10	10	10	10	10	10
FLD T7	r		-,696*	-0,387	0,212	0,503	0,469	0,326	0,175
	p		0,025	0,269	0,557	0,139	0,171	0,358	0,629

Fonte: Construção da autora
Correlação de Spearman
(* correlação significativa no nível 0,05 ** Correlação significativa no nível 0,01)

5.4.2 Correlação entre Fluxo Sanguíneo e MO-OMAS

No GQ observamos correlação negativa (r= -,789* e p=0,036) entre o fluxo sanguíneo no período do 7° ao 9° dia (T3) e a MO-OMAS no período do 4° ao 6° dia (T2) (Gráfico 11), o que significa que quanto menor o fluxo sanguíneo, pior a manifestação da MO-OMAS. Também observamos que houve correlação negativa (r= -,837 e p=0,019) entre o fluxo sanguíneo no período entre 10° ao 12° dia (T4) com a MO-OMAS do 1° ao 3° dia (T1), ou seja, quanto menor o fluxo sanguíneo, pior a manifestação da MO-OMAS. Houve correlação negativa (r= -,797 e p=0,032) entre o fluxo sanguíneo no período 13 e 15° dia (T5) com a MO-OMAS do 1° ao 3° dia (T1)

(Tabela 12). Desta forma também observamos que quanto menor o fluxo sanguíneo, pior é a manifestação da MO-OMAS.

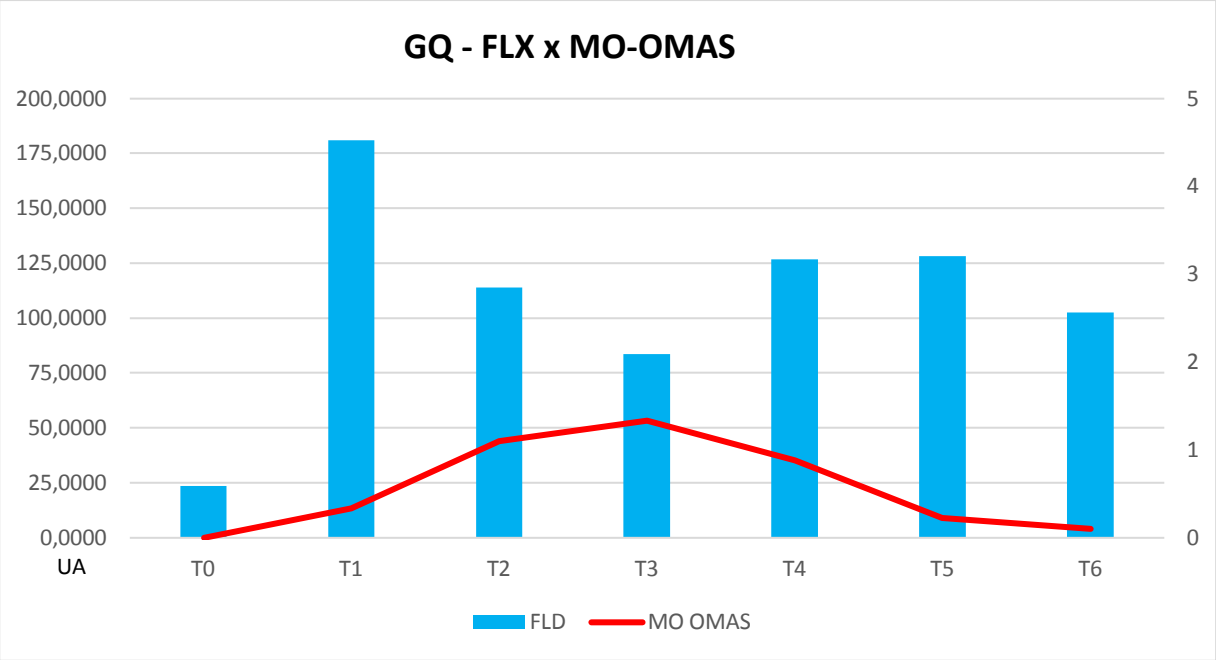

Gráfico 11 – Correlação entre fluxo sanguíneo e MO–OMAS do T0 ao T6 (GQ)

Tabela 12 – Correlação entre fluxo sanguíneo e MO-OMAS do T0 e T6 (GQ)

		OMAS T0	OMAS T1	OMAS T2	OMAS T3	OMAS T4	OMAS T5	OMAS T6
FLD T0	r		0,618	0,107	-0,108	-0,144	-0,206	0,204
	p		0,140	0,819	0,818	0,758	0,658	0,661
FLD T1	N		-0,578	0,393	0,541	0,667	0,056	0,612
	p		0,174	0,383	0,210	0,102	0,905	0,144
FLD T2	N		-0,299	-0,250	-0,126	-0,360	0,131	-0,408
	p		0,515	0,589	0,788	0,427	0,780	0,363
FLD T3	N		-0,538	-,786*	-0,649	-0,108	-0,655	-0,408
	p		0,213	0,036	0,115	0,818	0,110	0,363
FLD T4	N		-,837*	0,071	0,252	0,144	-0,393	0,612
	p		0,019	0,879	0,585	0,758	0,383	0,144
FLD T5	N		-,797*	-0,107	0,036	0,270	-0,617	0,612
	p		0,032	0,819	0,939	0,558	0,140	0,144
FLD T6	N		-0,637	-0,500	-0,324	0,180	-0,318	-0,408
	p		0,124	0,253	0,478	0,699	0,487	0,363

Fonte: Construção da autora
Correlação de Spearman
(* correlação significativa no nível 0,05 ** Correlação significativa no nível 0,01)

No GR observamos correlação negativa (r= -,806** e p=0,005) entre o fluxo sanguíneo da primeira semana (dose 2 a 10Gy) e a MO-OMAS na quarta semana (dose 32 a 40Gy) (T4) (Gráfico 12), sendo assim, quanto menor o fluxo sanguíneo, pior é a manifestação da MO-OMAS. Observamos também que na quarta semana (dose 32 a 40Gy) (T4) houve correlação positiva (r= ,632* e p=0,050) entre o fluxo sanguíneo e a MO-OMAS da terceira semana (dose 22 a 30Gy) (Tabela 13), ou seja, com a melhora das lesões de MO-OMS, observamos um aumento do fluxo sanguíneo.

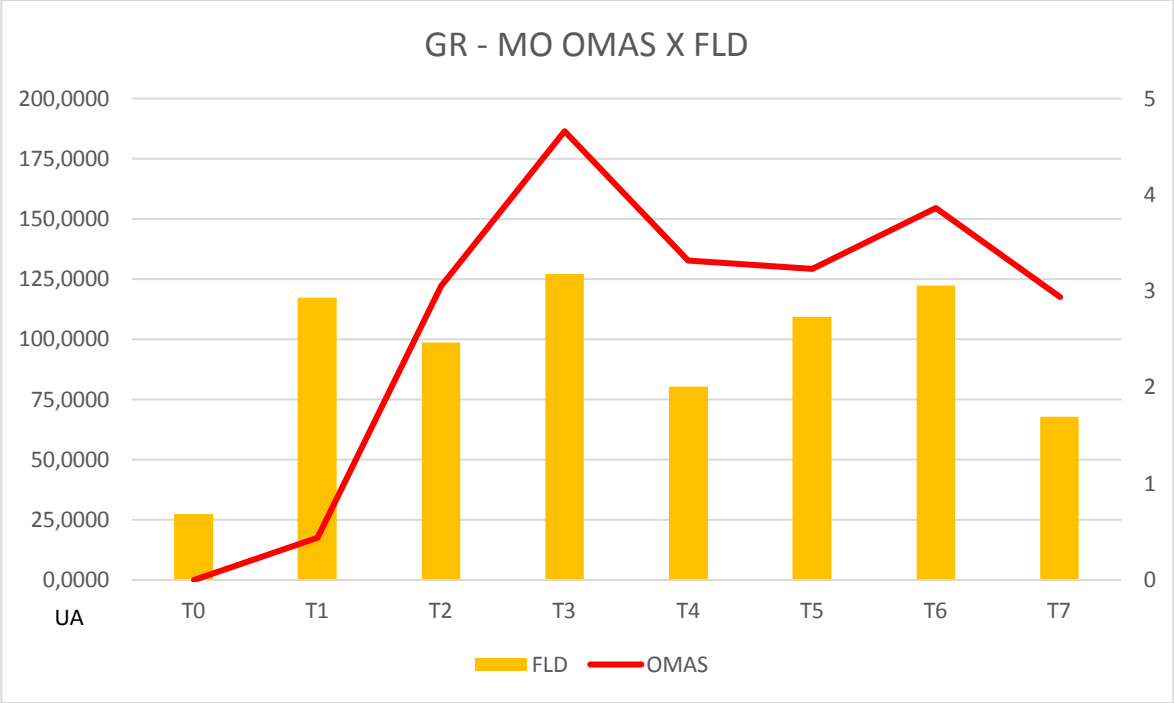

Gráfico 12 – Correlação entre fluxo sanguíneo e MO–OMAS do T0 ao T7 (GR)

Tabela 13 – Correlação entre fluxo sanguíneo e MO-OMAS do T0 ao T7 (GR)

		OMAS T0	OMAS T1	OMAS T2	OMAS T3	OMAS T4	OMAS T5	OMAS T6	OMAS T7
FLD T0	r		0,058	0,123	-0,055	-0,309	0,006	-0,366	0,344
	p		0,873	0,735	0,880	0,385	0,987	0,298	0,331
FLD T1	r		0,174	-0,172	-0,374	-,806**	-0,529	-0,598	-0,431
	p		0,631	0,634	0,287	0,005	0,116	0,068	0,213
FLD T2	r		0,058	0,111	0,485	0,127	0,207	-0,043	-0,056
	p		0,873	0,761	0,156	0,726	0,567	0,907	0,877
FLD T3	r		0,058	0,302	0,595	0,139	-0,018	-0,128	-0,025
	p		0,873	0,397	0,070	0,701	0,960	0,724	0,945
FLD T4	r		-0,058	0,302	,632*	0,261	0,097	0,055	-0,038
	p		0,873	0,397	0,050	0,467	0,789	0,880	0,918
FLD T5	r		0,406	0,572	0,571	0,370	0,073	0,110	-0,063
	p		0,244	0,084	0,085	0,293	0,841	0,763	0,864
FLD T6	r		0,522	0,166	0,129	0,273	0,049	0,177	-0,181
	p		0,122	0,646	0,723	0,446	0,894	0,625	0,616
FLD T7	r		-0,406	-0,363	-0,055	0,188	0,359	0,421	0,106
	p		0,244	0,302	0,880	0,603	0,309	0,226	0,770

Fonte: Construção da autora
Correlação de Spearman
(* correlação significativa no nível 0,05 ** Correlação significativa no nível 0,01)

5.4.3 Correlação entre Fluxo Sanguíneo e Dor

No GQ houve correlação negativa (r= -,789* e p=0,036) entre o fluxo sanguíneo no período do 13° ao 15° dia (T5) e a dor no período do 1° ao 3° dia (T1) e no período entre o 16° e 18° dia (T6) e a dor no período do 4° ao 6° dia (T2), desta forma, em ambas situações, observamos que quanto menor o fluxo sanguíneo, maior é a intensidade da dor (Gráfico 13). A mesma correlação negativa (r= -,789* e p=0,036) também foi encontrada entre o fluxo sanguíneo no período do 7° ao 9° dia (T3) e a dor no período do 4° ao 6° dia (T2), significando que quanto menor o fluxo sanguíneo, mais intensa é a dor. (Tabela 14)

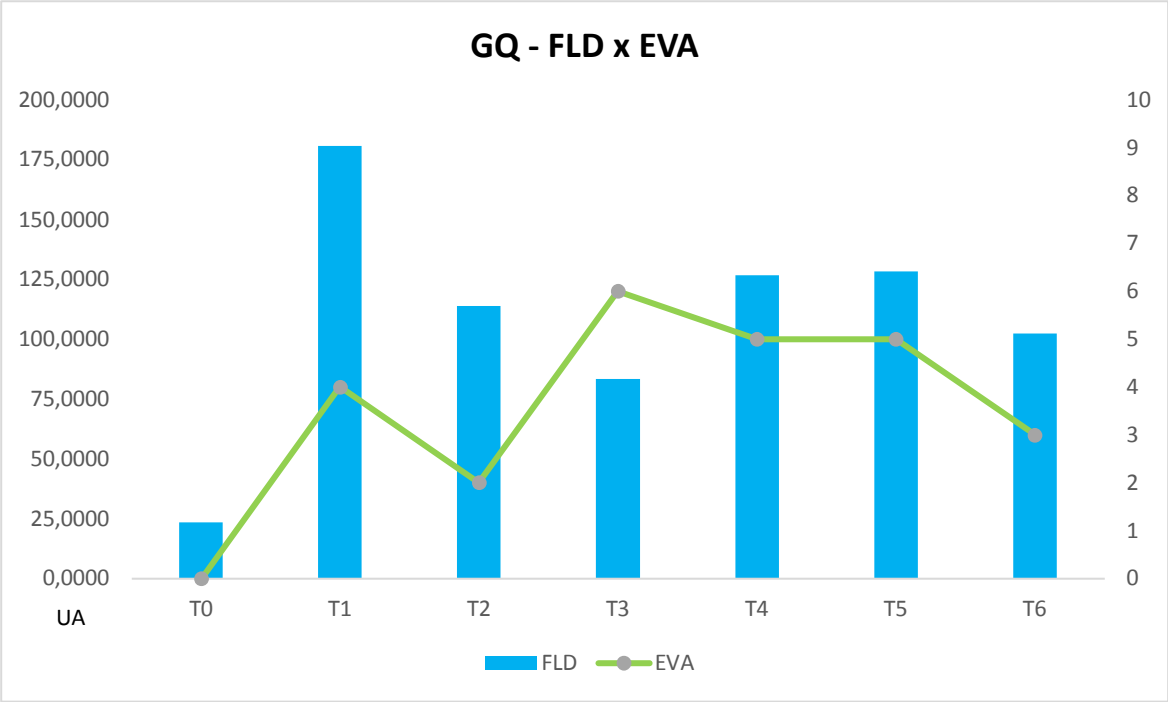

Gráfico 13 – Correlação entre fluxo sanguíneo e EVA do T0 ao T6 (GQ)

Tabela 14 – Correlação entre fluxo sanguíneo e dor do T0 ao T6 (GQ)

		EVA T0	EVA T1	EVA T2	EVA T3	EVA T4	EVA T5	EVA T6
FLD T0	r		0,267	0,445	-0,054	0,382	0,315	0,134
	p		0,562	0,317	0,908	0,398	0,491	0,775
FLD T1	r		-0,401	0,134	0,432	0,346	-0,335	-0,045
	p		0,373	0,775	0,333	0,448	0,463	0,924
FLD T2	r		-0,045	-0,223	-0,288	-0,600	-0,158	-0,267
	p		0,924	0,631	0,531	0,154	0,736	0,562
FLD T3	r		-0,579	-,757*	0,018	-0,127	-0,118	0,178
	p		0,173	0,049	0,969	0,786	0,801	0,702
FLD T4	r		-0,668	0,401	0,090	0,091	-0,453	-0,356
	p		0,101	0,373	0,848	0,846	0,307	0,433
FLD T5	r		-,757*	0,134	0,198	0,291	-0,433	-0,134
	p		0,049	0,775	0,670	0,527	0,331	0,775
FLD T6	r		-0,579	-,757*	0,252	-0,073	-0,020	0,267
	p		0,173	0,049	0,585	0,877	0,967	0,562

Fonte: Construção da autora
Correlação de Spearman
(* correlação significativa no nível 0,05 ** Correlação significativa no nível 0,01)

No GR houve correlação positiva (r= ,662* e p=0,037) entre o fluxo sanguíneo no período da 5° semana (dose 42 a 50Gy) (T5) e a dor no período da 2° semana (T2) (Gráfico 14), ou seja, quanto menor o fluxo sanguíneo, pior é a intensidade da dor. (Tabela 15)

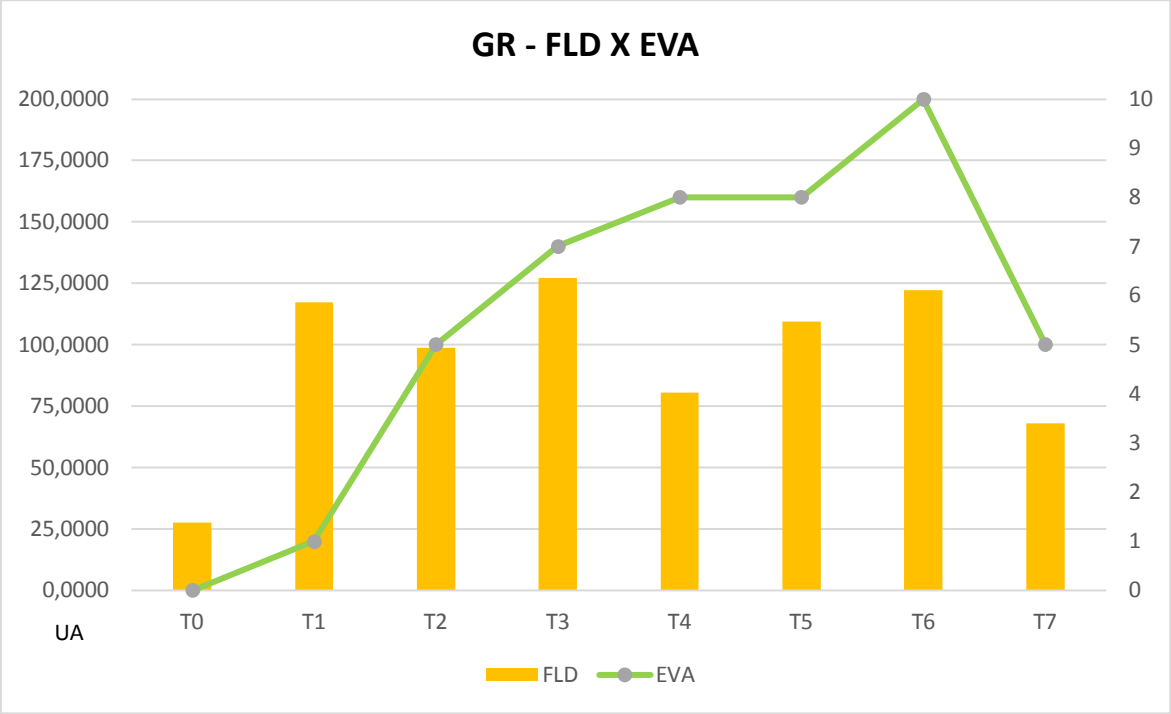

Gráfico 14 – Correlação entre fluxo sanguíneo e EVA do T0 ao T7 (GR)

Tabela 15 – Correlação entre fluxo sanguíneo e dor do T0 ao T7 (GR)

		EVA T0	EVA T1	EVA T2	EVA T3	EVA T4	EVA T5	EVA T6	EVA T7
FLD T0	r		0,058	-0,198	-0,400	-0,562	-0,488	-0,438	-0,427
	p		0,873	0,583	0,252	0,091	0,153	0,205	0,218
	N	10	10	10	10	10	10	10	10
FLD T1	r		0,174	-0,376	-0,142	-0,574	-0,488	-0,204	-0,427
	p		0,631	0,285	0,696	0,083	0,153	0,572	0,218
	N	10	10	10	10	10	10	10	10
FLD T2	r		0,058	0,171	0,554	-0,006	0,049	0,068	-0,112
	p		0,873	0,637	0,097	0,986	0,894	0,852	0,757
	N	10	10	10	10	10	10	10	10
FLD T3	r		0,058	0,355	0,609	0,451	0,341	0,191	0,405
	p		0,873	0,314	0,061	0,191	0,334	0,596	0,246
	N	10	10	10	10	10	10	10	10
FLD T4	r		-0,058	0,587	0,554	0,315	0,183	0,000	-0,022
	p		0,873	0,074	0,097	0,376	0,613	1,000	0,951
	N	10	10	10	10	10	10	10	10
FLD T5	r		0,406	,662*	0,382	0,482	0,506	0,241	0,405
	p		0,244	0,037	0,277	0,159	0,136	0,503	0,246
	N	10	10	10	10	10	10	10	10
FLD T6	r		0,522	0,198	-0,049	0,111	0,250	0,086	0,360
	p		0,122	0,583	0,893	0,760	0,486	0,812	0,307
	N	10	10	10	10	10	10	10	10
FLD T7	r		-0,406	-0,246	0,351	-0,031	0,244	0,377	0,202
	p		0,244	0,494	0,320	0,933	0,497	0,283	0,575

Fonte: Construção da autora
Correlação de Spearman
(* correlação significativa no nível 0,05 ** Correlação significativa no nível 0,01)

6 DISCUSSÃO

6 DISCUSSÃO

A identificação das alterações na MC nos fornece dados importantes para realização de intervenção precoce além de nos permitir avaliar a eficácia de diferentes medidas para prevenção da MO e tratamento da dor associada a MO.

6.1 Dor

O estudo da dor e de seus efeitos adversos associados a MO são fundamentais não somente por afetarem a qualidade de vida, mas também por estar diretamente associados a interrupção do tratamento antineoplásico, afetando dessa forma, a sobrevida desses indivíduos. Importantes fatores como mensuração adequada e identificação dos momentos de maior intensidade da dor durante QT e RT são imprescindíveis pois a intensidade da dor norteará a melhor conduta terapêutica a ser aplicada para seu controle (NAWI et al., 2018).

Neste estudo observamos que a maior intensidade da dor ocorreu no GQ no período do 7° ao 9 dia (T3) e no GR no período correspondente a 6° semana (T6), ou seja, quando o indivíduo recebeu dose de aproximadamente 60Gy, desta forma, as terapias para manejo de dor anteriormente citadas, deverão ser indicadas principalmente nestes períodos e mantidas até a resolução completa da dor. Todos os indivíduos do GR receberam dose de 70Gy o que significa que receberam mais 5 sessões de RT após o período T6, mantendo a dor intensa e MO grave na semana seguinte, portanto o manejo da dor deverá ser estendido neste período. Nos grupos de estudo (GQ e GR) houve diferença estatisticamente significante quando correlacionado o pior momento da dor com a última avaliação, T6 e T7, respectivamente, pois houve uma diminuição significativa nos valores de EVA, entretanto os mesmos não retornaram ao valor basal pois alguns indivíduos ainda apresentavam quadro de MO.

Atualmente existem diversas medidas terapêuticas com o objetivo de controlar ou diminuir a dor intensa associada a MO (HARRIS, 2005) e de acordo com os últimos

guidelines encontrados na literatura, as principais são: bochecho com benzidamida (propriedades analgésicas, anestésicas e anti-inflamatórias, analgésicos não opioides, laserterapia (estimula a proliferação celular, inibe mediadores químicos da inflamação) (ZADIK et al., 2019), além de opioides sistêmicos nos casos mais graves (LALLA et al., 2014). Neste estudo, no GQ não foi necessária a prescrição de bochecho com benzidamida e uso opioides visto que os indivíduos deste grupo apresentaram manifestação de MO-OMS leve e moderada (grau 1 e 2), entretanto no GR a maioria (60%) dos indivíduos apresentaram MO-OMS grave (grau 3 e 4) e fizeram uso de todas as modalidades terapêuticas citadas no manejo da MO.

6.2 Mucosite oral

A MO acomete aproximadamente 40% dos indivíduos que recebem QT para tumores sólidos e geralmente se manifesta de 5 até 14 dias após a infusão do quimioterápico, já na RT os primeiros sinais podem ser visualizados na segunda semana após o seu início, ou seja, com doses à partir de 20Gy (VILLA e SONIS, 2016; BROWN e GUPTA, 2020; BLAKAJ et al., 2020). A MO representa a complicação mais frequente e debilitante dos tratamentos de QT e RT e os indivíduos que a manifestam apresentam risco duas vezes maior de desenvolver infecções, levando a necessidade de internação três vezes maior e morte quatro vezes maior quando comparados aos que não a desenvolvem (BOWEN et al., 2019; BROWN e GUPT, 2020). Além das complicações inerentes ao paciente, a MO grave também gera um impacto importante nos custos do tratamento devido a necessidade do uso de opioides, de nutrição parenteral/gastrostomia e hospitalização (VILLA e SONIS, 2016; ANTUNES et al., 2016; BEZINELLI et al., 2014), representando um custo hospitalar 30% maior nesses casos (BEZINELLI et al., 2014).

Neste estudo, no GR 1 indivíduo desenvolveu MO-OMS grau 4 com necessidade de suporte hospitalar com nutrição parenteral, prescrição de opioides e acompanhamento psicológico por um período de 15 dias, o que elevou consideravelmente os custos do seu tratamento.

O presente estudo mostrou que as piores manifestações da MO (OMS e OMAS) no GQ ocorreram entre o 7° ao 12° dia e foram decorrentes do período de

toxicidade aguda da QT e no GR entre a quinta e sexta semana da RT onde a dose cumulativa de radiação atingia aproximadamente 60Gy, dados esses que corroboram com os encontrados na literatura (VILLA e SONIS, 2016; BROWN e GUPTA, 2020; BLAKAJ et al., 2020). Além disso, houve diferença estatisticamente significante entre os piores momentos da MO com a avaliação final no GQ e GR devido a melhora da MO, representando sua evolução para cura e isso pode ser explicado pela progressiva eliminação do quimioterápico do organismo e interrupção da injúria causada pela radiação. Os indivíduos que apresentaram MO grave durante o tratamento de RT ainda apresentavam sinais clínicos importantes de MO quando avaliados 15 dias após o término do tratamento (7), o que clinicamente significa que os casos mais graves são mais difíceis no manejo e cura, levando a necessidade um acompanhamento profissional mais prolongado.

A RT apresenta uma alta toxicidade com manifestação de MO grave quando o campo de radiação primário inclui a cavidade oral de forma direta como, por exemplo, nos casos de câncer de língua, orofaringe e nasofaringe. Nos casos de CCP avançados a quimiorradiação, ou seja, a associação entre RT e QT tem demostrado um melhor controle loco-regional da doença e preservação de órgãos vitais nos casos inoperáveis quando comparada a RT exclusiva, todavia essa associação também representa uma maior toxicidade (AL-ANSARI et al., 2015; BLAKAJ et al., 2019). No presente estudo os indivíduos com câncer de língua, de orofaringe e nasofaringe foram os que apresentaram manifestações mais graves da MO-OMS e MO-OMAS e 100% desses indivíduos foram submetidos a RT associada a QT, o que significa que este perfil de paciente requer maiores cuidados, com maior chance de complicações, durante e após o tratamento antineoplásico.

6.3 Fluxometria Laser Doppler

O manejo clínico da MO através do tratamento de suporte é fundamental para o controle da dor, do risco de infecções, diminuindo a necessidade de interrupção do tratamento antineoplásico (VILLA e SONIS, 2016). Embora essas intervenções sejam valiosas, a prevenção efetiva da MO ainda não foi alcançada e estudos estão sendo realizados com foco na detecção precoce de suas alterações moleculares

(CINASEURO et al., 2017). Peterson e Lalla (2010) sugeriram que as tecnologias de imagens, através da luz, fossem utilizadas no estudo das alterações moleculares que ocorrem na MO com o objetivo de desenvolver medicamentos direcionados para essas alterações, visto existência de vasta literatura da eficácia desta tecnologia no estudo de outras doenças.

A FLD é uma técnica objetiva, não invasiva, bem tolerada e que não oferece danos aos tecidos biológicos (mesmo com exposição prolongada) podendo ser largamente utilizada em estudos envolvendo seres humanos para avaliação da do fluxo sanguíneo da MC oral (SZULKOWSKA, ZYGOCKI e SULEK, 1996; CAROLAN-REES, 2002; LEITE, 2007; CORRÊA, 2011; WANG et al., 2016).

Matheny et al (2004) induziram lesões malignas na mucosa jugal de hamsters para estudo da MC desta região através da OCT; BROWNE e VANNI (2017) descreveram uma técnica alternativa para reconstrução de uretra utilizando a mucosa jugal como fonte doadora de tecido. Ambos estudos justificaram a escolha desta região pela alta vascularização local. Neste estudo a região geniana foi escolhida por ser o terceiro local mais acometido por MO além de outros fatores como facilidade de acesso e por permitir a mensuração do fluxo sanguíneo sem necessidade de esterilização da sonda de medição da FLD (SILVA, 2016).

Ao analisarmos, neste estudo, o fluxo sanguíneo nos GR, GQ, GC antes dos tratamentos antineoplásicos (T0), constatamos não haver diferença estatisticamente significativa entre os fluxos sanguíneos mensurados, o que nos leva a acreditar que os indivíduos submetidos a QT apresentam fluxo sanguíneo normalizado após o término da toxicidade do quimioterápico, independente do ciclo a que foi submetido. Entretanto, como não obtivemos a mensuração do fluxo sanguíneo nesses indivíduos antes do primeiro ciclo de QT não podemos afirmar esta normalização.

No presente estudo, após o início das agressões advindas da QT e RT constatou-se que houve aumento significativo no fluxo sanguíneo nos momentos iniciais nos GQ e GR, fato que pode ser explicado pelo aumento da vasodilatação presente nas fases iniciais da inflamação e que também foi relatado em outros estudos (SCARDINA, CACIOPPO e MESSINA, 2014, MASLENNIKOVA et al., 2017; WEY, CHOY e WANG, 2018). Sequencialmente observamos uma diminuição do fluxo

sanguíneo nos GQ e GR decorrentes da estase vascular gerada pelo aumento da sua permeabilidade. MASLENNIKOVA et al (2017) acreditam que esta diminuição também seja reflexo do tratamento de suporte da MO, visto que nesta fase os indivíduos já relatam dor. O aumento do fluxo sanguíneo é novamente detectado no GQ e GR quando se inicia a fase crônica da inflamação onde a neoangiogênese representa um processo crucial para a cicatrização das lesões de MO.

O presente estudo apresentou como limitação a casuística reduzida pela necessidade de diversas avaliações no mesmo indivíduo e pelo perfil dos participantes, visto que alguns não apresentaram condições físicas para participarem de todas as avaliações e outros, infelizmente, evoluíram para óbito.

7 CONCLUSÃO

7 CONCLUSÃO

As alterações no fluxo sanguíneo da região geniana de indivíduos submetidos a QR e RT foram identificadas pela FLD e permitiu avaliar que as piores manifestações de MO-OMS, MO-OMAS e pior intensidade da dor estão relacionadas com menor fluxo sanguíneo.

REFERÊNCIAS

REFERÊNCIAS

AL-ANSARI, S. et al. **Oral mucositis induced by anticancer therapies.** Cur oral heal rep. V. 2, n. 4, p. 202-211, 2015. Doi: 10.1007/s40496-015-0069-4

AL-DASOOQI, N. et al. **Emerging evidence on the pathobiology of mucositis.** Support Care Cancer. V. 21, p. 2075–2083, 2013.

ALMEIDA, V.L. **Câncer e agentes antineoplásicos ciclo-celular específicos e ciclo-celular não específicos que interagem com o DNA: uma introdução**. Quim. Nova. V. 28, n.1, p. 118-129, 2005.

AMBROSINI, P. et al. **A laser doppler study of gingival blood flow variations following periosteal stimulation**. J Clin Periodontol. V. 29, n. 2, p. 103-7, 2002.

AMERICAN CANCER SOCIETY. **Global Cancer Facts & Figures 4th Edition**, 2018. Disponível em: https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/global-cancer-facts-and-figures/global-cancer-facts-and-figures-4th-edition.pdf. Acesso 14 jan 2020.

ANTUNES, H.S. et al. **Oral mucositis:** prevention and treatment. Int J Clin Dent. V. 7, n. 1, p. 7-15, 2014.

ANTUNES, H.S. et al. **Cost-effectiveness of low-level laser therapy (LLLT) in head and neck cancer patients receiving concurrent chemoradiation**. Oral Oncol. V. 52, p. 85–90, 2016.

APPUKUTTAN, D.; VINAYAGAVEL, M.; TADEPALLI, A. **Original Utility and validity of a single-item visual analog scale for measuring dental anxiety in clinical practice.** J of Oral Sci, V. 56, n. 2, p.151-156, 2014.

ARIYAWARDANA, A. et al**. Systematic review of anti-inflammatory agents for the management of oral mucositis in cancer patients and clinical practice guidelines**. Support Care Cancer. V. 27, n. 10, p. 3985–3995, 2019. Doi: 10.1007/s00520-019-04888-w

BECHARA, G.H.; SZABÓ, M.P.J. **Processo inflamatório**: alterações vasculares e mediação química. Disponível em: https://www.fcav.unesp.br/Home/departamentos/patologia/GERVASIOHENRIQUEBECHARA/inflam_aspectosvasculares2006.pdf. Acessado em 11/02/2020.

BERARDESCA, E.; LEVEQUE, J.L.; MASSON, P. **EEMCO guidance for the measurement of skin microcirculation**. Skin pharm appl skin physiol. V. 15, n. 6, p. 442-456, 2002.

BEZINELLI, L.M. et al. **Cost-effectiveness of the introduction of specialized oral care with laser therapy in hematopoietic stem cell.** Hematol Oncol. V. 32, n. 1, p. 31–39, 2014.

BOWEN, J. M. et al. **Systematic review of agents for the management of cancer treatment-related gastrointestinal mucositis and clinical practice guidelines**. Support Care Cancer. V. 27, n. 10, p. 4011–4022, 2019. Doi: 10.1007/s00520-019-04892-0

BLAKAJ, A. et al. **Oral mucositis in head and neck cancer**: evidence-based management and review of clinical trial data. Oral Oncol. V. 95, p. 29-34, 2019.

BRANDE VAN DEN, P. et al. **Laser Doppler flux characteristics at the skin of the dorsum of the foot in young and in elderly healthy human subjects**. Microvas Res. V. 53, n. 2, p.156–162, 1997.

BROWN, T. J.; Gupta, A. **Management of Cancer Therapy–Associated Oral Mucositis**. JCO Oncol Pract, JOP.19.00652, 2020. Doi:10.1200/jop.19.00652

BROWNE, B.M.; VANNI, A.J. **Use of alternative techniques and grafts in urethroplasty.** Urol Clin North Am. V. 44, n. 1, p. 127-140, 2017.

BRUNTON, L.L.; CHABNER, B.A.; KNOLLMANN, B.C. **As bases farmacológicas da terapêutica de Goodman & Gilman**. 12 ed. Rio de Janeiro: Mc Graw Hill; p. 901-949, 2012.

CAROLAN-REES, G. et al. **Fractal dimensions of laser Doppler flowmetry time series.** Med Eng Phys. V. 24, n. 1, p. 71–76, 2002.

CENTURION, B. S. et al. **Avaliação clínica e tratamento nas complicações bucais pós quimioterapia e radioterapia**. Revista da Associação Paulista de Cirurgiões Dentistas. V.66, n.2, p. 136-141, 2012.

CHAVELI-LOPEZ, B. **Oral toxicity produced by chemotherapy**: a systematic review. J Clin Exp Dent. V. 6, n. 1, p. e81-e90, 2014. Doi: 10.4317/jced.51337.

CHEN, S.C. et al. **Changes and predictors of radiation-induced oral mucositis in patients with oral cavity cancer during active treatment.** Eur J Oncol Nurs. V.19, n. 3, p. 21421-9, 2015. Doi: 10.1016/ j.ejon.2014.12.001.

CINAUSERO, M. et al. **New frontiers in the pathobiology and treatment of cancer regimen-related mucosal injury.** Front Pharmacol. V. 8, p. 354, 2017. Doi: 10.3389/fphar.2017.00354

COHN, S.M. et al. **Tissue oxygen saturation predicts the development of organ dysfunction during traumatic shock resuscitation**. J Trauma. V. 62, n. 1, p. 44-54, 2007.

COLLINS, T. **Inflamação aguda e crônica**. In: Robbins patologia estrutural e funcional. Rio de Janeiro. Guanabara Koogan, 2000.

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

CORREIA, S.F. **Reabilitação do doente oncológico da cabeça e pescoço** – considerados clínicos e protolocolo de atuação. 2013. 57f. Dissertação (Mestrado). Viseu (Portugal). Universidade Católica Portuguesa, 2013.

CURRA, M.S. et al. **Protocolos quimioterápicos e incidência de mucosite bucal. Revisão integrativa**. Einstein (São Paulo). V.16, n.1, eRW4007, 2018. Doi: 10.1590/s1679-45082018rw4007

DE BACKER, D. et al. **Microvascular alterations in patients with acute severe heart failure and cardiogenic shock**. Am Heart J. V.147, n. 1, p. 91-9, 2004.

DELOCH, L. et al. **Modern radiotherapy concepts and the impact of radiation on imunne activation.** Front Oncol. V.6, n.141, 2016.

ELAD, S.; YAROM, N. **The Search for an Effective Therapy and Pain Relief for Oral Mucositis.** JAMA. V. 321, n. 15, p. 1459-1461, 2019.

FAIZ, K.W. **VAS-visual analog scale.** Tidsskr Nor Laegeforen. V. 134, n. 3, p.323, 2014. Doi: 10.4045/tidsskr.13.1145.

FEDOROVICH, A.A. et al. **Present-day possibilities of non-invasive control over microcirculation and metabolism in man**. Angiol Sosud Khir. V. 24, n. 1, p. 7-18, 2018.

FERLAY, J. et al. **Cancer incidence and mortality worldwide**: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN. Int J Cancer. V. 136, n.5, p. 359-386, 2012.

FOWLER, J.F. **Biological factors influencing optimum fractionation in radiation therapy.** Acta Oncol. V. 40, n. 6, p. 712-717, 2001.

FRIEDMAN, E. **The Role of Adjuvant Treatment in Early-Stage Oral Cavity Squamous Cell Carcinoma**: An International Collaborative Study. Cancer. V. 124, n.14, p. 2948-2955, 2018.

GANESH, K. et al. **Immunotherapy in Colorectal Cancer:** Rationale, Challenges and Potential. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. V.16, n. 6, p. 361-375; 2019.

GARCEZ, A.S.; RIBEIRO, A.S.; NUÑEZ, S.C. **Laser de baixa potência**: princípios básicos e aplicações clínicas na odontologia. Rio de Janeiro: Elsevier, 2012. 259 p.

GIAFFERIS, R.B.L. **Estratégias terapêuticas para xerostomia e hipossalivação em pacientes irradiados de cabeça e pescoço**: manual para profissionais de saúde. Revista Uningá. V. 54, n. 1, p. 45-58, 2017.

GHIAM, M.K. et al. **Assessment of musculoskeletal impairment in head and neck cancer patients**. Support Care Cancer. V. 25, n. 7, p. 2085-2092, 2017.

GIFT, A.G. **Visual analogue scales:** measurement of subjective phenomena. Nurs Res. V. 28, n.5, p. 286-288, 1989.

GOOI, Z.; CHAN, J.Y.K.; FAKHRY, C. **The Epidemiology of the Human Papillomavirus Related to Oropharyngeal Head and Neck Cancer**. Laryngoscope, v. 126, n. 4, p. 894-900, 2016.

GUYTON, A.C.; HALL, J.E. **A Microcirculação e o Sistema Linfático**: trocas de líquido no capilar, líquido intersticial e fluxo da linfa. In: A. C. GUYTON e J. E. HALL (Ed.). Tratado de Fisiologia Médica. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 2002.

HARRIS, D. J. **Cancer treatment-induced mucositis pain: strategies for assessment and management.** Ther Clinic Risk Manag. V. 2, n. 3, p. 251–258, 2006.

HARRIS, S. L. et al. **Never-smokers, never-drinkers:** unique clinical subgroup of young patients with head and neck squamous cell cancers. Head Neck. V. 32, n. 4, p. 499-503, 2010. doi: 10.1002/hed.21220.

HASHIBE, M. et al. **Interaction between Tobacco and Alcohol Use and the Risk of Head and Neck Cancer**: Pooled Analysis in the. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. V. 18, n. 2, p. 541-550, 2009.

HISIU, H.; HU, H.F.; TSAI, H.C. **Difference in laser-doppler indices between skin-measurement sites in subjects with diabetes.** Microvasc Res. V. 115, p. 1-7, 2018.

INCE, C. **The microcirculation is the motor of sepsis.** Crit Care. V. 9, n. 4, p. 13-19, 2005.

INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER (INCA). **O que é câncer**. Disponível em: https://www.inca.gov.br/o-que-e-cancer. Acesso em 14 jan 2020.

IYER, S.; BALASUBRAMANIAN, D. **Management of radiation wounds**. Indian J Plast Surg. V.45, n. 2, p. 325-331, 2012.

JHAM, B. C.; FREIRE, A. R. S. **Oral complications of radiotherapy in the head and neck.** Rev Bras Otorrinolaringol. V. 72, n. 5, p. 704-708, 2006.

JOU, A.; HESS, J. **Epidemiology and molecular biology of head and neck cancer.** Oncol Res Treat. V. 40, n. 6, p. 328–332, 2017.

KNOXX, J.J.; PUODZIUNAS, A.L.; FELD, R. **Chemotherapy-induced oral mucositis:** prevention and management. Drugs Aging. V. 17, n. 4, p. 257–267, 2000.

KRASIN, M.J. **Jaw disfunction related to pterygoid and masseter muscle dosimetry after radiation therapy in children and young adults with head-and-neck sarcomas**. I. J. Radiat Oncol Biol Physics. V. 82, n. 1, p.355-360, 2012.

KORPELLA, E.; LIU, S.K. **Endothelial perturbations and therapeutic strategies in normal tissue radiation damage**. Radiat Oncol. V.9, n.266, p.1-9, 2014.

KOUADIO, A.A. et al. **The use of laser doppler flowmetry to evaluate oral soft Tissue Blood Flow in Humans:** A Review. Arch Oral Biol. V. 86, p. 58-71, 2018.

KWON, Y. **Mechanism-based Management for Mucositis: Option for Treating Side Effects Without Compromising the Efficacy of Cancer Therapy**. Oncol Targets Ther. V. 9, p. 2007-2016, 2016.

LALLA, R.V. et al. **Clinical Practice Guidelines for the Management of Mucositis Secondary to Cancer Therapy.** Cancer. V.120, n.10, p. 1453-1461, 2014.

LEE, H. et al. **Tumor volume reduction rate during adaptive radiation therapy as a prognosticator for nasopharyngral cancer**. Cancer Res Treat. V. 48, n.2, p. 537-545, 2016.

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

MARUR, S.; FORASTIERE, A.A. **Head and Neck Squamous Cell Carcinoma**: update on epidemiology, diagnosis and treatment. Mayo Clin Proc. V. 91, n. 3, p. 386-396, 2016.

MARQUES, J.S.G. **Diagnóstico e terapêutica dos tumores sólidos.** 2014. 41f. Dissertação (Mestrado em ciências farmacêuticas). Universidade Fernando Pessoa. 2014.

MASLESNNIKOVA, A.V. et al. **In-vivo longitudinal imaging of microvascular changes in irradiated oral mucosa of radiotherapy cancer patients using optical coherence tomography.** Sci Rep. V. 7, n. 65051, p.1-10, 2017.

MATHENY, E.S. et al. **Optical coherence tomography of malignancy in hamster cheek pouches**. J Biomed Optics. V. 9, n. 5, p. 978–981, 2004.

MILSTEIN, D.M.J. et al. **Use of sidestream dark-field (SDF) imaging for assessing the effects of high-dose melphalan and autologous stem cell transplantation on oral mucosal microcirculation in myeloma patients.** Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod., v. 109, n.1, p. 91-97, 2010.

MORGAN, H.E.; SHER, D.J. **Adaptative radiotherapy for head and neck cancer.** Cancers Head Neck. V. 5, n.1, 2020. Doi: 10.1186/s41199-019-0046-z.

NAWI, R.I.M. et al. **Oral cryotherapy**: prevention of oral mucositis and pain among patients with colorectal cancer undergoing chemotherapy. Clinic J Oncol Nurs. V. 22, n.5, p. 555–560, 2018. Doi:10.1188/18.cjon.555-560

NUÑEZ, S.C. **Efeito do laser de Helio-neonio sobre a microcirculação sanguínea.** Estudo in vivo por meio de fluxometria laser doppler. 2002. 77 f. Dissertação (Mestrado em Lasers em Odontologia) – Instituto de Pesquisa Energéticas e Nucleares, São Paulo. 2002.

NUÑEZ, S.C. et al. **He-Ne laser effects on blood microcirculation during wound healing:** A Method of In Vivo Study Through Laser Doppler Flowmetry. Lasers in Surg Med, v. 35, n. 5, p. 363–368, 2004

OBEID, A.N. et al. **Depth discrimination in laser doppler skin blood flow measurement using different lasers**. Med Biol Eng Comput. V. 26, n. 4, p. 415–419, 1988.

OBEID, A.N. et al. **A critical review of laser doppler flowmetry**. J Med Eng Technol. V. 14, n. 5, p. 178–181, 1990.

OBERG, P. A. **Laser-doppler flowmetry.** Crit Rev Biomed Eng. V.18, n. 2, p. 125-163, 1990.

PARKHILLI, A. **Oral mucositis and stomatitis associated with conventional and targeted anticancer therapy.** J Pharmac. V.1, n. 3, p. 1-4, 2013. Doi: 10.4172/2329-6887.1000112.

PATIÑO-MARIN, N. et al. **A novel procedure for evaluating gingival perfusion status using laser-doppler flowmetry**. J Clin Periodontol. V.32, n. 3, p.231-7, 2005.

PHAN, N.Q. et al. **Assessment of pruritus intensity**: prospective study on validity and reliability of the Visual Analogue Scale, Numerical Rating Scale and Verbal Rating Scale in 471 patients with chronic pruritus. Acta Derm Venereol. V. 92, n. 5, P.502–507, 2012.

PETERSON, D.E.; BENSADOUN, R.J.; ROILA, F. **Management of oral and gastrointestinal mucositis**: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol. V. 21, n. 5, p.261–265, 2010.

PETERSON, D.E.; LALLA, R.V. **Oral mucositis:** the new paradigms. Curr Opin Oncol. V. 22, n. 4, p. 318-22, 2010. Doi: 10.1097/CCO.0b013e32833a9fab

PRIES, A.R.; SECOMB, T.W.; GAEHTGENS, P. **The endothelial surface layer**. Pflugers Arch. V. 440, n. 5, p. 653-66, 2000.

ROLIM A.E.H.; COSTA, L.J.; RAMALHO, L.M.P. **Repercussões da radioterapia na região orofacial e seu tratamento.** Radiol Bras. V. 44, n. 6, p. 388-395, 2011.

ROTH, N.M.; SONTAG, M.R.; KIANI, M.F. **Early effects of ionizing radiation on the microvascular networks in normal tissue**. Radiat Res Soc. V. 151, n.3, p.270-277, 1999.

SANTOS, P.S.S. et al. **Mucosite Oral: Perspectivas atuais.** RGO. V. 57, n.3, p. 339-344, 2009.

SANTOS, P.S.S.; Soares Junior, L.A.V. **Medicina bucal:** a prática na odontologia hospitalar. São Paulo. Santos. 2012.

SCARDINA, G. A.; CACIOPPO, A.; MESSINA, P. **Changes of oral microcirculation in chemotherapy patients:** a possible correlation with mucositis? Clinic Anat. V. 27, n. 3, p. 417–422, 2014.

SIGNORELLI, D. et al. **Patients Selection for Immunotherapy in Solid Tumors**: Overcome the Naïve Vision of a Single Biomarker. Biomed Res Int. N. 9056417; 2019. Doi: 10.1155 / 2019/9056417

SILVA, E.P.S. **Avaliação da Fluxometria laser doppler na região geniana em pacientes sob terapia antineoplásica**. 2016. 83 f. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) – Faculdade de Odontologia de Bauru, Universidade de São Paulo. 2016.

SILVA, H.N.N. **Contribución a la comprensión de la microcirculación periférica y a su regulación através de los componentes oscilatórios de flujo medido por láser doppler.** 2016. 238 f. Tese (Doutorado em Ciências da Saúde) – Universidade Lusófona. 2016.

SOBOTTA, J. et al. **Sobotta atlas de anatomia humana.** Rio de Janeiro. Guanabara Koogan, 2012.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CANCEROLOGIA. **Conheça os principais tipos de tratamento de câncer.** Disponível em: http://www.sbcancer.org.br/conheca-os-principais-tipos-de-tratamentos-de-cancer/. Acesso 14 jan 2020.

SONIS, S.T. et al. **Validation of a new scoring system for the assessment of clinical trial research of oral mucositis induced by radiation or chemotherapy**. Cancer. V.85, n. xx, p:2103–2113, 1999.

SONIS, S.T. **The pathobiology of mucositis**. Nat. Rev. Cancer. V. 4, n. 4, p. 277-284, 2004.

SONIS, S.T. **Pathobiology of oral mucositis:** Novel insights and opportunities. J Support Oncol. V. 5, n. 9, p. 3–11, 2007.

SONIS S. et al. **Preliminary characterization of oral lesions associated with inhibitors of mammalian target of rapamycin in cancer patients**. Cancer. V.116, n. 1, p.210–215, 2010.

SONIS, S.T. **Oral mucositis**. London. Springer Healthcare. 2012.

SOUSA, F.A.E.F. **Dor**: o quinto sinal vital. Rev Latino-am Enferm. V.10, n. 3, p. 446-7, 2002.

SURESH, A.V. et al. **Risk-scoring system for predicting mucositis in patients of head and neck cancer receiving concurrent chemoradiotherapy**. J Cancer Res Ther. V. 6, n. 4, p. 448-451, 2010.

STROJAN, P. et al. **Treatment of Late Sequelae After Radiotherapy for Head and Neck Cancer**. Cancer Treat Ver. V. 59, p. 79-92, 2017.

SVALESTAD, J. et al. **Reproducibility of transcutaneous oximetry and laser doppler flowmetry in facial skin and gingival tissue**. Microvasc Res. V. 79, n. 1, p. 29–33, 2010. Doi: 10.1016/j.mvr.2009.10.003

SVALESTAD, J. et al. **Effect of Hyperbaric Oxygen Treatment on Irradiated Oral Mucosa:** Microvessel Density. Int J Oral Maxillofac Surg. V. 44, n. 3, p. 301-307, 2015.

SZULKOWSKA E.; ZYGOCKI, K.; SULEK, K. **Laser Doppler Flowmetry--A New Promising Technique for Assessment of the Microcirculation**. Pol Tyg Lek. V. 51, n. 10, p. 179-81, 1996.

TAFNER, P.F.A. et al. **Recentes avanços na avaliação da microcirculação à beira do leito em pacientes graves.** Rev. bras. ter. intensiva [online]. V. 29, n.2, p. 238-247, 2017. http://dx.doi.org/10.5935/0103-507x.20170033.

TAMURA, B. M. **Anatomia da face aplicada aos preenchedores e à toxina botulínica - Parte II**. Surg Cosm Dermatol. V. 2, n. 4, p. 291-303, 2010.

TRUCCI, V.M.; VEECK, E.B.; MOROSOLLI, A.R. **Current strategies for the management of oral mucositis induced by radiotherapy or chemotherapy**. Rev Odonto Cienc. V. 24, n. 3, p. 309-314, 2009.

TSAI, A.G.; JOHNSON, P.C.; INTAGLIETTA, M. **Oxygen gradients in the microcirculation**. Physiol Rev. V.83, n. 3, p. 933-963, 2003.

TROTTI, A. et al. et al. **Mucositis incidence, severity and associated outcomes in patients with head and neck cancer receiving radiotherapy with or without chemotherapy**: a systematic literature review. Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol. V. 66, n.3, p.253–262, 2003.

VERA-LLONCH, M. **Oral mucositis and outcomes of autologous hematopoietic stem-cell transplantation following high-dose melphalan conditioning for multiple myeloma**. J. Support Oncol. V. 5, n.5, p. 231-235, 2007.

VILLA, A.; SONIS, S.S. **Toxicities associated with head and neck cancer treatment and oncology-related clinical trials**. Curr Probl Cancer. V. 40, n. 5-6, p. 244-257, 2016.

VOLTARELLI, J.C. **Febre e Inflamação**. In: Simpósio Semiologia e fisiopatologia clínicas (capítulo 1). Ribeirão Preto: Medicina. 1994; V. 27, n. 1, p. 7-48, 1994.

WANG, J. Z. **Impact of tumor repopulation on radiotherapy planning**. Int J Radiat Oncol Biol Phys. V. 61, n.1, p. 220-227, 2005.

WANG, Y. et al. **Pilot study of laser-doppler flowmetry measurement of oral mucosa blood flow.** Beijing Da Xue Bao Yi Xue Ban. V. 48, n. 1, p. 697-701, 2016.

WEI, W.; CHOI, W.J.; WANG, R. K. **Microvascular imaging and monitoring of human oral cavity lesions in vivo by swept-source OCT based angiography.** Lasers Med Sci. V. 33, n. 1, p. 123–134, 2018. Doi:10.1007/s10103-017-2350-3.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Handbook for reporting results of cancer treatment.** Geneve. World Health Organization. 1979:15–22, 1079.

ZADIK, Y. et al. **Systematic review of photobiomodulation for the management of oral mucositis in cancer patients and clinical practice guidelines.** Support Care Cancer. V. 27, n. 10, p. 3969–3983, 2019. Doi: 10.1007/s00520-019-04890-2

APÊNDICES

APÊNDICES

Apêndice 1 – Valores da Escala Visual Analógica nos GQ, GR, GC de acordo com os momentos mensurados.

Paciente	GRUPO	EVA T0	EVA T1	EVA T2	EVA T3	EVA T4	EVA T5	EVA T6	EVA T7
1	GR	0	0	0	3	4	7	7	4
2	GR	0	0	4	3	4	4	1	0
3	GR	0	0	0	3	0	0	0	0
4	GR	0	0	2	6	4	6	6	0
5	GR	0	0	0	0	0	1	1	0
6	GR	0	0	5	5	5	8	6	4
7	GR	0	0	0	4	2	3	2	0
8	GR	0	0	0	7	8	7	10	5
9	GR	0	1	1	2	2	2	1	0
10	GR	0	0	0	0	3	0	0	0
11	GQ	0	0	0	2	1	0	0	N/A
12	GQ	0	1	1	1	1	1	0	N/A
13	GQ	0	4	0	0	0	0	0	N/A
14	GQ	0	0	0	5	5	5	3	N/A
15	GQ	0	0	0	0	0	0	0	N/A
16	GQ	0	0	0	6	2	3	1	N/A
17	GQ	0	0	2	3	4	0	0	N/A
18	GC	0	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
19	GC	0	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
20	GC	0	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
21	GC	0	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
22	GC	0	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
23	GC	0	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
24	GC	0	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
25	GC	0	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
26	GC	0	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
27	GC	0	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
28	GC	0	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
29	GC	0	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A

EVA: escala visual analógica; GR: grupo de radioterapia; GQ: grupo de quimioterapia; GC: grupo controle; N/A: não se aplica

Apêndice 2 – Valores de MO-OMS dos GQ, GR, GC de acordo com os momentos mensurados.

Paciente	GRUPO	OMS T0	OMS T1	OMS T2	OMS T3	OMS T4	OMS T5	OMS T6	OMS T7
1	GR	0	0	0	1	2	3	3	2
2	GR	0	1	2	2	2	2	2	2
3	GR	0	0	0	2	3	3	2	1
4	GR	0	0	1	3	3	2	2	1
5	GR	0	0	1	1	1	2	2	1
6	GR	0	0	3	3	3	4	4	3
7	GR	0	0	1	3	3	3	3	2
8	GR	0	0	1	1	2	3	3	3
9	GR	O	1	1	2	2	2	2	0
10	GR	0	0	0	1	2	2	2	0
11	GQ	0	0	1	1	1	0	0	N/A
12	GQ	0	0	1	1	1	1	0	N/A
13	GQ	0	1	1	1	1	0	0	N/A
14	GQ	0	1	1	1	2	0	0	N/A
15	GQ	0	0	0	0	0	0	0	N/A
16	GQ	0	0	2	2	2	1	0	N/A
17	GQ	0	0	2	2	2	1	1	N/A
18	GC	0	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
19	GC	0	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
20	GC	0	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
21	GC	0	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
22	GC	0	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
23	GC	0	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
24	GC	0	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
25	GC	0	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
26	GC	0	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
27	GC	0	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
28	GC	0	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
29	GC	0	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A

MO-OMS: mucosite oral (Organização Mundial de Saúde); GR: grupo de radioterapia; GQ: grupo de quimioterapia; GC: grupo controle; N/A: não se aplica

Apêndice 3 - Valores de MO-OMAS dos GQ, GR, GC de acordo com os momentos mensurados.

Paciente	GRUPO	OMAS T0	OMAS T1	OMAS T2	OMAS T3	OMAS T4	OMAS T5	OMAS T6	OMAS T7
1	GR	0	0	0	1	2,69	2,83	3,86	1
2	GR	0	0	1,44	2,66	2,77	3,1	3,32	2
3	GR	0	0	0	2,14	2,11	2,44	2,44	1
4	GR	0	0	1,25	2,25	2,5	2,5	2,5	1
5	GR	0	0	1	1	1	2,25	2,25	1,5
6	GR	0	0	3,05	4,66	3,32	3,12	3,12	2,94
7	GR	0	0	1	2,6	2,58	3,23	2,71	2,2
8	GR	0	0	0,55	1,11	1,66	1,66	1,55	0,99
9	GR	0	0,44	1,55	1,66	1,88	1,88	1,55	0
10	GR	0	0	0	1	2,25	2,25	2,25	1
11	GQ	0	0	0,22	0,44	0,33	0	0	N/A
12	GQ	0	0,33	0,55	0,55	0,22	0,11	0	N/A
13	GQ	0	0,33	0,44	0,44	0,22	0,22	0	N/A
14	GQ	0	0,22	0,33	0,33	0,44	0	0	N/A
15	GQ	0	0	0	0	0	0	0	N/A
16	GQ	0	0	0,77	0,99	0,88	0,22	0	N/A
17	GQ	0	0	1,1	1,33	0,77	0,1	0,1	N/A
18	GC	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
19	GC	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
20	GC	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
21	GC	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
22	GC	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
23	GC	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
24	GC	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
25	GC	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
26	GC	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
27	GC	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
28	GC	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
29	GC	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A

MO-OMAS: mucosite oral (Oral Assessment Mucositis); GR: grupo de radioterapia; GQ: grupo de quimioterapia; GC: grupo controle; N/A: não se aplica

Apêndice 4 - Valores dos fluxos sanguíneos no GQ, GR e no GC de acordo com os momentos mensurados.

Paciente	GRUPO	FLD T0	FLD T1	FLD T2	FLD T3	FLD T4	FLD T5	FLD T6	FLD T7
1	GR	15	83,33	48,33	46,66	37	105,33	219,33	119,66
2	GR	15,8	72,78	46,2	110,44	90,18	134,17	73,6	38,29
3	GR	22,9	144,54	149,34	146,94	113,97	117,03	103,27	77,07
4	GR	21,75	156,55	185,97	66,89	170,8	94,02	37,24	83,44
5	GR	48,45	169,24	35,08	44,16	30,85	47,47	45,51	62,64
6	GR	25,7	64,2	125,68	273,15	108,94	212,25	64	64
7	GR	42,55	107,75	136,89	71,56	44,06	68,5	60,51	65,68
8	GR	17,8	135,39	89,04	344,94	78,93	122,19	73,31	61,79
9	GR	25,05	143,11	89,62	103,39	72,05	357,08	51,89	51,89
10	GR	39,3	95,03	80,91	63,74	56,99	50,76	58,65	54,7
11	GQ	15,21	238,19	100,19	160,22	129,71	161,47	178,82	N/A
12	GQ	29,15	68,3	124,04	42,46	116,22	71,25	60,3	N/A
13	GQ	16,95	155,33	65,54	61,29	44,95	108,02	92,5	N/A
14	GQ	60,61	138,73	62,72	86,45	110,93	120,24	94,01	N/A
15	GQ	16,76	111,63	217,3	105,19	143,85	136,51	103,81	N/A
16	GQ	7,44	204,3	162,63	70,69	129,7	119,35	109,16	N/A
17	GQ	17,35	349,39	64,55	57,75	211,23	180,11	78,04	N/A
18	GC	25,25	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
19	GC	31	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
20	GC	33,85	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
21	GC	21,85	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
22	GC	51,4	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
23	GC	25,4	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
24	GC	43,8	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
25	GC	20,5	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
26	GC	25,4	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
27	GC	12,35	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
28	GC	25,9	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
29	GC	27,2	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A

FLD: fluxometria laser doppler, GR: grupo de radioterapia; GQ: grupo de quimioterapia; GC: grupo controle; N/A: não se aplica

ANEXOS

ANEXOS

Anexo 1: Parecer Consubstanciado do CEP

USP - FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE BAURU DA USP

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação da microcirculação da mucosa oral por meio da fluxometria laser doppler em pacientes que recebem quimioterapia e radioterapia

Pesquisador: PAULO SÉRGIO DA SILVA SANTOS

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 79163417.5.0000.5417

Instituição Proponente: Universidade de Sao Paulo

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.505.501

Apresentação do Projeto:

Idem ao Parecer 2.389.777

Objetivo da Pesquisa:

Idem ao Parecer 2.389.777

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Esta pesquisa não envolve quaisquer riscos à saúde física do sujeito. Porém, pode haver algum desconforto durante a aferição da fluxometria, no momento do contato da sonda no rosto do sujeito da pesquisa. Se isso acontecer, a pesquisa será suspensa naquele momento e retomada quando o sujeito da pesquisa se sentir confortável. Também pode haver risco de constrangimento frente às perguntas necessárias à pesquisa. Se isso ocorrer, o questionário também será suspenso naquele momento.

Benefícios:

As descobertas desta pesquisa auxiliarão a compreender os efeitos da toxicidade da quimioterapia e radioterapia, consequentemente auxiliarão em futuras pesquisas para estabelecer novos critérios de como prevenir e tratar a mucosite oral.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

No Parecer 2.389.777 foram solicitadas algumas alterações na PB e TCLE as quais foram atendidas.

Endereço: DOUTOR OCTAVIO PINHEIRO BRISOLLA 75 QUADRA 9
Bairro: VILA NOVA CIDADE UNIVERSITARIA **CEP:** 17.012-901
UF: SP **Município:** BAURU
Telefone: (14)3235-8356 **Fax:** (14)3235-8356 **E-mail:** cep@fob.usp.br

USP - FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE BAURU DA USP

Continuação do Parecer: 2.505.501

Pendências anteriores foram:
PB: Na descrição do método, os momentos de avaliação devem ser citados, descrevendo que para o GQ serão 7 momentos, para o GR 8 momentos e para o GC 2 momentos. Revisar riscos e benefícios. Completar o desfecho primário.
TCLE: Incluir o número de visitas e a duração do exame.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:
Todos os termos foram apresentados

Recomendações:
Sem recomendações

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:
Sem pendências

Considerações Finais a critério do CEP:
Esse projeto foi considerado APROVADO na reunião ordinária do CEP de 07/02/2018, com base nas normas éticas da Resolução CNS 466/12. Ao término da pesquisa o CEP-FOB/USP exige a apresentação de relatório final. Os relatórios parciais deverão estar de acordo com o cronograma e/ou parecer emitido pelo CEP. Alterações na metodologia, título, inclusão ou exclusão de autores, cronograma e quaisquer outras mudanças que sejam significativas deverão ser previamente comunicadas a este CEP sob risco de não aprovação do relatório final. Quando da apresentação deste, deverão ser incluídos todos os TCLEs e/ou termos de doação assinados e rubricados, se pertinentes.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_993647.pdf	13/12/2017 18:07:59		Aceito
Outros	questionario_tecnico.pdf	13/12/2017 18:07:32	PAULO SÉRGIO DA SILVA SANTOS	Aceito
Recurso Anexado pelo Pesquisador	recurso.pdf	13/12/2017 18:01:23	PAULO SÉRGIO DA SILVA SANTOS	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Marco_projeto_de_doutorado_1.pdf	13/12/2017 17:58:28	PAULO SÉRGIO DA SILVA SANTOS	Aceito
TCLE / Termos de	Marco_TCLE_1.pdf	13/12/2017	PAULO SÉRGIO DA	Aceito

Endereço: DOUTOR OCTAVIO PINHEIRO BRISOLLA 75 QUADRA 9
Bairro: VILA NOVA CIDADE UNIVERSITARIA **CEP:** 17.012-901
UF: SP **Município:** BAURU
Telefone: (14)3235-8356 **Fax:** (14)3235-8356 **E-mail:** cep@fob.usp.br

USP - FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE BAURU DA USP

Continuação do Parecer: 2.505.501

Assentimento / Justificativa de Ausência	Marco_TCLE_1.pdf	17:58:07	SILVA SANTOS	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Marco_declaracao_de_compromisso.pdf	19/10/2017 18:00:15	Marco Aurélio Rodrigues de Oliveira	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Marco_termo_de_aquiescencia.pdf	19/10/2017 18:00:03	Marco Aurélio Rodrigues de Oliveira	Aceito
Folha de Rosto	Marco_folha_de_rosto.pdf	19/10/2017 17:56:25	Marco Aurélio Rodrigues de Oliveira	Aceito

Situação do Parecer:
Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:
Não

BAURU, 21 de Fevereiro de 2018

Assinado por:
Ana Lúcia Pompéia Fraga de Almeida
(Coordenador)

Endereço: DOUTOR OCTAVIO PINHEIRO BRISOLLA 75 QUADRA 9
Bairro: VILA NOVA CIDADE UNIVERSITARIA **CEP:** 17.012-901
UF: SP **Município:** BAURU
Telefone: (14)3235-8356 **Fax:** (14)3235-8356 **E-mail:** cep@fob.usp.br

Anexo 2: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Universidade de São Paulo
Faculdade de Odontologia de Bauru

Departamento de Cirurgia, Estomatologia,
Patologia e Radiologia

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Gostaríamos de convidá-lo(a) a participar da pesquisa ***"Avaliação da microcirculação da mucosa oral por meio da fluxometria laser doppler em pacientes que recebem quimioterapia e radioterapia"***, sob a responsabilidade do ***Prof. Dr. Paulo Sérgio da Silva Santos*** realizada no "Centro de Pesquisa Clínica da Faculdade de Odontologia de Bauru". O objetivo da pesquisa é avaliar a microcirculação da mucosa oral por meio da Fluxometria Laser Doppler em pacientes sob quimioterapia e radioterapia, com alto risco de manifestar a mucosite oral. O aparelho Laser Doppler, usado para avaliar o fluxo de sangue na face, não é perigoso, não queima, não corta e não produz danos aos olhos ou pele. A sonda de medição do aparelho será apoiada em um suporte e suavemente encostada em sua pele, porém pode levar a algum desconforto ao Sr(a). permanecer durante as sessões de registros do aparelho com o rosto sem se movimentar, pois lhe será solicitado permanecer semi-deitado e não movimentar a cabeça para não interferir nos registros do fluxo sanguíneo. Para diminuir este desconforto o Sr(a). utilizará uma almofada de pescoço em "U" que apoiará a cabeça mantendo-a estável durante o procedimento. O Sr(a). será avaliado(a) entre 2 a 8 sessões, dependendo do seu tipo de tratamento (quimioterapia, radioterapia ou grupo controle), e será avaliado nos dias de sua consulta rotineira ao Centro de Pesquisa Clínica. A avaliação terá duração média de 30 minutos. Aceitando ou não participar desta pesquisa, o Sr(a). receberá o tratamento odontológico adequado às suas necessidades, ficando claro que a não participação na pesquisa não interferirá no seu tratamento no Centro de Pesquisa Clínica. Mesmo após o encerramento da pesquisa, os pacientes continuarão recebendo o tratamento odontológico que se fizer necessário. A pesquisa não interferirá na qualidade do atendimento dos pacientes. A participação nesta pesquisa é totalmente voluntária e o sr(a). poderá recusar-se a participar ou desistir da pesquisa a qualquer momento, sem nenhum prejuízo ao seu tratamento odontológico. Não haverá benefício financeiro aos participantes da pesquisa e os custos de ida e vinda ao Centro de Pesquisa Clínica para atendimento odontológico será de total responsabilidade do paciente e responsável. Todos os dados coletados pelo questionário serão mantidos em sigilo, sendo tratados com o mais absoluto sigilo e confidencialidade, não havendo divulgação das informações pessoais de modo a preservar sua identidade. Pode haver risco de constrangimento frente às perguntas realizadas, porém, elas são feitas a fim de melhor entender a qualidade de vida do paciente, se isto ocorrer o questionário será suspenso e o paciente receberá o atendimento odontológico de rotina. O paciente pode não se sentir disposto a responder as perguntas em alguns momentos e a vontade do paciente será respeitada. Esta pesquisa não envolve qualquer risco à saúde física do paciente. Ao aceitar participar desta pesquisa, será entregue ao paciente uma via deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Diante de qualquer dano decorrente da pesquisa o paciente terá a garantia de indenização. (Lei 466/12, item IV.3, alínea "b", "c", "d", "e", "f", "h"). A sua participação é muito importante, pois contribuirá para ajudar, posteriormente, outros pacientes que se submeterão à terapia de câncer na região de cabeça e pescoço, bem como uma melhora na sua qualidade de vida durante o tratamento do câncer.

Para esclarecimento de dúvidas sobre sua participação na pesquisa, o(a) senhor(a) poderá entrar em contato com o pesquisador no endereço: Alameda Dr. Octávio Pinheiro Brizolla 9-75 – Bauru-SP, pelo telefone (14) 3226-6113 ou e-mail: paulosss@fob.usp.br. Para denúncias e ou reclamações entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa FOB-USP, Alameda Dr. Octávio Pinheiro Brizolla 9-75 – Bauru-SP ou pelo telefone (14) 3235-8356, e-mail: cep@fob.usp.br., quando pertinente.

Rubrica do Pesquisador Responsável:

Rubrica do Participante da Pesquisa :

Al. Dr. Octávio Pinheiro Brisolla, 9-75 – Bauru-SP – CEP 17012-901 – C.P. 73
e-mail: estomatologia@fob.usp.br - Fone (14) 3235-8254

Universidade de São Paulo
Faculdade de Odontologia de Bauru

Departamento de Cirurgia, Estomatologia,
Patologia e Radiologia

Pelo presente instrumento que atende às exigências legais, o Sr. (a) _____, portador da cédula de identidade _____, após leitura minuciosa das informações constantes neste TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO, devidamente explicada pelos profissionais em seus mínimos detalhes, ciente dos serviços e procedimentos aos quais será submetido, não restando quaisquer dúvidas a respeito do lido e explicado, DECLARA e FIRMA seu CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO concordando em participar da pesquisa proposta. Fica claro que o participante da pesquisa, pode a qualquer momento retirar seu CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO e deixar de participar desta pesquisa e ciente de que todas as informações prestadas tornar-se-ão confidenciais e guardadas por força de sigilo profissional (Art. 9º do Código de Ética Odontológica).

Por fim, como pesquisador responsável pela pesquisa, DECLARO o cumprimento do disposto na Resolução CNS nº 466 de 2012, contidos nos itens IV.3, item IV.5.a e na íntegra com a resolução CNS nº 466 de dezembro de 2012.

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

Bauru, ____ de _____ de _____.

_____ _____

Assinatura do Participante da Pesquisa Prof. Dr. Paulo Sérgio da Silva Santos

O **Comitê de Ética em Pesquisa – CEP**, organizado e criado pela **FOB-USP**, em 29/06/98 (**Portaria GD/0698/FOB**), previsto no item VII da Resolução nº 466/12 do Conselho Nacional de Saúde do Ministério da Saúde (publicada no DOU de 13/06/2013), é um Colegiado interdisciplinar e independente, de relevância pública, de caráter consultivo, deliberativo e educativo, criado para defender os interesses dos participantes da pesquisa em sua integridade e dignidade e para contribuir no desenvolvimento da pesquisa dentro de padrões éticos.

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

Horário e local de funcionamento:
Comitê de Ética em Pesquisa
Faculdade de Odontologia de Bauru-USP - Prédio da Pós-Graduação (bloco E - pavimento superior), de segunda à sexta-feira, no horário das **13h30 às 17 horas**, em dias úteis.
Alameda Dr. Octávio Pinheiro Brisolla, 9-75
Vila Universitária – Bauru – SP – CEP 17012-901
Telefone/FAX(14)3235-8356
e-mail: cep@fob.usp.br

Anexo 3: Ficha de avaliação clínica

Ficha de avaliação do grau de mucosite oral, percepção de dor e registro do fluxo sanguíneo.

PRONTUÁRIO CPC N°: _____ REGISTRO HEB: _____

DATA:____/____/____ Grupo QT ( ) GRUPO RT ( ) GRUPO C ( )

Sexo: ( ) M ( )F Idade: _____ Telefone: _____

Endereço: _____

Comorbidades associadas: _____

Diagnóstico: _____

Estadiamento: _____

Radioterapia: Início:____/____/____ N° sessões: _____

Dose total: _____

Áreas irradiadas:
( ) Lábio superior
( ) Lábio inferior
( ) Mucosa jugal direita
( ) Mucosa jugal esquerda
( ) Palato mole
( ) Palato duro
( ) Ventre/lateral língua D
( ) Ventre/lateral língua E
( ) Assoalho bucal
( ) Outros: _____

Quimioterapia: Início:____/____/____ N° ciclos: _____

Drogas administradas: _____

_____

OMS: Escala de avaliação clínica do grau de mucosite oral da OMS. **EVA**: Escala de avaliação da percepção de dor. **FLD**: Avaliação do Fluxo Sanguíneo.

Dia	T0	T1	T2	T3	T4	T5	T6	T7
OMS								
EVA								
FLD								
PA								

OMAS: Escala de avaliação clínica do grau de mucosite oral

Dias	T0		T1		T2		T3		T4		T5		T6		T7	
Localização	E	U	E	U	E	U	E	U	E	U	E	U	E	U	E	U
Lábio Superior																
Lábio Inferior																
M. jugal direita																
M. jugal esquerda																
Ventre/lateral Língua direita																
Ventre/lateral língua esquerda																
Soalho bucal																
Palato mole																
Palato duro																