



PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO PARANÁ  
ESCOLA DE SAÚDE E BIOCÊNCIAS  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA  
ANTONIO EUGENIO MAGNABOSCO NETO

**ESTUDO COMPARATIVO DA TERAPIA COM LASER DE BAIXA  
INTENSIDADE NA MUCOSITE BUCAL INDUZIDA PELA RADIOTERAPIA E  
QUIMIOTERAPIA.**

***THERAPY COMPARATIVE STUDY WITH LOW-LEVEL LASER IN ORAL  
MUCOSITIS INDUCED BY RADIOTHERAPY AND CHEMOTHERAPY.***

CURITIBA  
2014

**ANTONIO EUGENIO MAGNABOSCO NETO**

**ESTUDO COMPARATIVO DA TERAPIA COM LASER DE BAIXA  
INTENSIDADE NA MUCOSITE BUCAL INDUZIDA PELA RADIOTERAPIA E  
QUIMIOTERAPIA.**

***THERAPY COMPARATIVE STUDY WITH LOW-LEVEL LASER IN ORAL  
MUCOSITIS INDUCED BY RADIOTHERAPY AND CHEMOTHERAPY.***

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Odontologia da Pontifícia Universidade Católica do Paraná, como requisito parcial à obtenção do título de Doutor em Odontologia.

Área de concentração: Estomatologia.

Orientador: Prof. Dr. Fernando Henrique Westphalen

CURITIBA

2014

Dados da Catalogação na Publicação  
Pontifícia Universidade Católica do Paraná  
Sistema Integrado de Bibliotecas – SIBI/PUCPR  
Biblioteca Central

M196e 2014	<p>Magnabosco Neto, Antonio Eugenio</p> <p>Estudo comparativo da terapia com laser de baixa intensidade na mucosite bucal induzida pela radioterapia e quimioterapia = Therapy comparative study with low-level laser in oral mucositis induced by radiotherapy and chemotherapy / Antonio Eugenio Magnabosco Neto ; orientador, Fernando Henrique Westphalen. – 2014. 122 f. : il. ; 30 cm</p> <p>Tese (doutorado) – Pontifícia Universidade Católica do Paraná, Curitiba, 2014. Inclui bibliografias Texto em português e inglês</p> <p>1. Terapia a laser de baixa intensidade. 2. Mucosite. 3. Oncologia. 4. Odontologia preventiva. I. Westphalen, Fernando Henrique, 1959-. II. Pontifícia Universidade Católica do Paraná. Programa de Pós-Graduação em Odontologia. III. Título. IV. Título: Therapy comparative study with low-level laser in oral mucositis induced by radiotherapy and chemotherapy. CDD 22. ed. – 617.6</p>
---------------	---



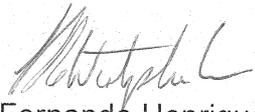
Pontifícia Universidade Católica do Paraná  
Escola de Saúde e Biociências  
Programa de Pós-Graduação em Odontologia

## TERMO DE APROVAÇÃO

ANTONIO EUGENIO MAGNABOSCO NETO

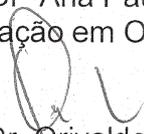
### EFEITO DA TERAPIA COM LASER DE BAIXA INTENSIDADE NA MUCOSITE BUCAL INDUZIDA PELA RADIOTERAPIA E QUIMIOTERAPIA

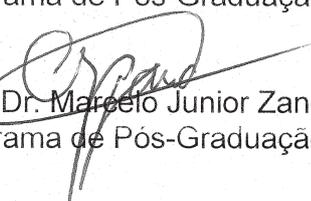
Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Odontologia da Pontifícia Universidade Católica do Paraná, como parte dos requisitos parciais para a obtenção do Título de **Doutor em Odontologia**, Área de Concentração em **Estomatologia**.

Orientador (a):   
Prof. Dr. Fernando Henrique Westphalen  
Programa de Pós-Graduação em Odontologia, PUCPR

  
Prof.ª Dr.ª Aline Cristina Batista Rodrigues Johann  
Programa de Pós-Graduação em Odontologia, PUCPR

  
Prof.ª Dr.ª Ana Paula Ribeiro Braosi  
Graduação em Odontologia, UP

  
Prof. Dr. Orivaldo Tavano  
Programa de Pós-Graduação em Odontologia, FOB-USP

  
Prof. Dr. Marcelo Junior Zanda  
Programa de Pós-Graduação em Odontologia, FOB-USP

Curitiba, 19 de dezembro de 2014.

## **DEDICATÓRIA**

**À minha amada e querida esposa Roberta, que tem sido uma fonte de inspiração em minha vida e sem seu auxílio, apoio, força e dedicação não seria possível a realização deste trabalho.**

**Aos meus amados filhos, Felipe e Beatriz por saberem entender e esperar.**

## AGRADECIMENTOS

Ao Decano da Escola de Saúde e Biociências, **Prof. Dr. Sérgio Surugi de Siqueira**, ao Coordenador do Programa de Pós-Graduação em Odontologia, **Prof. Dr. Sérgio Vieira**, da Pontifícia Universidade Católica do Paraná, pela oportunidade de cursar o programa desta instituição, minha gratidão.

Ao Professor e Orientador, **Fernando Henrique Westphalen**, pela orientação, confiança e aprendizado durante esses quatro anos de doutorado, meu apreço e gratidão.

Ao Professor e Coordenador do curso de Pós-graduação em Estomatologia, **Paulo Henrique Couto Souza**, reverencio o apoio e incentivo nunca olvidado, permitindo a realização deste trabalho. Meu reconhecimento.

Ao Professor **Sérgio Aparecido Ignácio**, pela assistência ao trabalho estatístico da pesquisa, de ajuda inestimável e fundamental. Meu agradecimento.

Aos meus pais, **Nilo Magnabosco e Aura Gonçalves Magnabosco**, pela tolerância e ensinamentos, que foram essenciais para minha formação.

A secretária da Pós-graduação da Odontologia, **Neide Reis Borges**, pelo auxílio, colaboração e presteza nunca prescindida. Meu agradecimento.

A todo **Setor de Oncologia do Hospital Municipal São José**, em especial a todas as enfermeiras e técnicas de enfermagem, pelo auxílio e colaboração na busca dos dados necessários para a realização deste trabalho, além da paciência dispensada aos pacientes enfermos que participaram deste estudo. Minha eterna gratidão.

A **todos os pacientes** que aceitaram participar e viabilizar este estudo, pelo exemplo de força e determinação pela vida, meus sinceros agradecimentos.

Aos **colegas da Pós-graduação**, pelos momentos agradáveis oportunizados pela amizade durante esses anos vividos. Muito obrigado pelo solícito interesse e inestimável apoio nunca prescindido.

Ao Professor **Jozias de Andrade Sobrinho** (in memorian), pelo incentivo ao estudo e a pesquisa, estará sempre presente em minhas lembranças. Meu apreço e gratidão.

## RESUMO

As mucosites bucais são caracterizadas pela inflamação da mucosa que podem ser induzidas pela radioterapia e quimioterapia em pacientes portadores de tumores malignos. O objetivo principal do presente estudo foi comparar dois protocolos de tratamento com laser de baixa intensidade (LBI): vermelho e infravermelho, na prevenção e tratamento da mucosite bucal. Foram incluídos no estudo (n=81) portadores de câncer, que receberam tratamento no setor de oncologia do Hospital Municipal São José de Joinville – Santa Catarina (HMSJ), distribuídos de acordo com a terapia preconizada e divididos em 3 grupos de tratamento, sendo (n=24) Grupo A Radioterapia, (n=36) Grupo B Quimioterapia Sólidos e (n=21) Grupo C Quimioterapia Hematológicos, agrupados em respectivos subgrupos de tratamento: Subgrupo1: Laser Vermelho (660 nm, 40 mW, 4 J/cm<sup>2</sup>), Subgrupo 2: Laser Infravermelho (808 nm, 120 mW, 4 J/cm<sup>2</sup>) e Subgrupo 3: Controle, pacientes que realizaram tratamento a base de solução para bochecho de Digluconato de Clorexidina a 0,12%. A ocorrência da mucosite foi avaliada e classificada segundo os critérios da Organização Mundial da Saúde (OMS) e a intensidade da dor através da escala visual analógica (EVA). O exame da mucosa bucal para determinação do grau de mucosite foi realizado por um único profissional responsável pelo estudo. No total foram realizadas duas avaliações bucais no término dos ciclos quimioterápicos e radioterápico nos seguimentos das terapias dos três Grupos incluídos no estudo. Os resultados demonstraram que houve diferença entre os três Grupos de tratamento na distribuição dos Scores das avaliações ( $p < 0,0049$ ). Verificou-se que os grupos tratados com Laser não apresentaram diferenças estatisticamente significantes ( $p > 0,05$ ) quando comparados entre si, porém apresentaram menor grau de mucosite quando comparados aos do Grupo Controle. Concluiu-se que o uso do Laser de Baixa Intensidade sob o protocolo proposto apresentou diminuição do tempo de cicatrização e controle da gravidade da mucosite bucal resultante da químio e radioterapia.

**Palavras – chave:** mucosite bucal; oncologia; laser de baixa potência; métodos preventivos

## ABSTRACT

The oral mucositis is characterized by inflammation of mucosa induced by radiotherapy and chemotherapy in patients with malignant tumors. The main objective of this study was to compare two treatment protocols with low-level laser (LLL), red and infrared, in the prevention and treatment of oral mucositis. Were included in the study (n = 8) cancer patients who were treated in the cancer ward of the Municipal Hospital San José de Joinville - Santa Catarina (HMSJ), distributed according to the indicated therapy and divided into 3 treatment groups, Group A Radiotherapy (n = 24 ), Groups B Chemotherapy Solid (n = 36) and Group C Chemotherapy Hematologic (n = 21) grouped into respective treatment subgroups: Subgrupo1: Red Laser (660 nm, 40 mW, 4 J/cm<sup>2</sup> ), Subgroup 2: Infrared Laser (808 nm, 120 mW, 4 J/cm<sup>2</sup>) and Subgroup 3: Control, patients who underwent treatment based mouth rinse chlorhexidine gluconate 0.12%. The occurrence of mucositis was assessed and classified according to the criteria of the World Health Organization (WHO) and pain intensity using a visual analog scale (VAS). Examination of the oral mucosa to determine the degree of mucositis was performed by a single professional responsible for the study. In total two oral reviews at the end of chemotherapy and radiation therapy cycles in the segments of the three groups included in the study were performed. The results showed that there were differences between the three treatment groups in the distribution of Scores of ratings (p < 0.0049). It was found that the laser -treated groups showed no statistically significant differences (p > 0.05) when compared with each other, but showed lower degree of mucositis when compared to the Control Group. It was concluded that the use of low-level laser under the proposed protocol showed decreased healing time and control the severity of oral mucositis resulting from chemotherapy and radiotherapy.

**Key - words:** oral mucositis; oncology; low power laser; preventive methods

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

- ANOVA – Análise de Variância
- ATP – *Adenosine tri phosphate*
- CEC – Carcinoma Espino Celular
- DC – Digluconato de Clorexidina
- DNA – *Deoxyribonucleic Acid*
- ECOG – *Eastern Cooperative Oncology Group*
- EGF - *Epithelial Growth Factor*
- EORTC – *European Organization Research and Treatment of Cancer*
- 5'FU – 5' Fluorouracil
- GM-CSF - *Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*
- G1- Grupo Tratado com Laser 660nm
- G2- Grupo Tratado com Laser 808nm
- G3- Grupo Controle
- HILT – *High Intensity Laser Treatment*
- HMSJ – Hospital Municipal São José
- IL-1 $\beta$  – Interleucina – 1 beta
- INCA - Instituto Nacional do Câncer
- ISOO – *Internacional Society of Oral Oncology*
- KGF - *Keratinocytes Growth Factor*
- LASER – *Light Amplification by Simulated Emission of Radiation – amplificação da luz por emissão estimulada de radiação.*
- LBP - Laser de Baixa Potência
- LILT – *Low Intensity Level Treatment*
- Maalox® – Sal de Alumínio
- MASCC – *Multinational Association of Supportive Care in Cancer*
- MXT – Metotrexato
- MB – Mucosite Bucal
- NCI-CTC – *National Cancer Institute – Common Toxicity Criteria*
- OAG – *Oral Assessment Guide*
- OCHB – Orientação de Cuidados e Higiene Bucal
- OMAS – *Oral Mucositis Assessment Scale*

OMI – *Oral Mucositis Index*  
OMS – Organização Mundial da Saúde  
OTC – *Oral Toxicity Criteria*  
FAP - Fator de Ativação Plaquetária  
PD – Profilaxia Dentária  
PUCPR – Pontifícia Universidade Católica do Paraná  
QTA – Quimioterápico (a) / Quimioterapia Antineoplásica  
RNA – *Ribonucleic Acid*  
RT – Radioterapia  
RTOG – *Radiation Therapy Oncology Group*  
TBI - *Total Body Irradiation – irradiação corpórea total*  
TLBP – Terapia a Laser de Baixa Potencia  
TMO – Transplante de Medula Óssea  
TNF- $\alpha$  - *Tumor Necrosis Factor-alpha*  
VAS – Escala Analógica Visual  
WHO – *World Health Organization*

## LISTA DE SÍMBOLOS

+ adição

A área

AsGa Arsenieto de Gálio

$\beta$  beta

Ca<sup>++</sup> cálcio

cm<sup>2</sup> centímetro (s) quadrado (s)

$\lambda$  comprimento de onda

D dia

DE densidade de energia

e energia

g grama (s)

GaAlAs Arsenieto de Gálio e Alumínio

Gy Gray (s)

He-Ne Hélio e Neon

Hz Hertz

InGaAlP Fosfeto de Índio, Gálio e Alumínio

J Joule (s)

J/cm<sup>2</sup> Joule (s) por centímetro quadrado

$\pm$  mais ou menos

> maior

$\geq$  maior ou igual

< menor

$\leq$  menor ou igual

- menos

mg miligrama (s)

$\mu$ g micrograma (s)

$\mu\text{m}$  micromilímetro (s)  
mn milímetro (s)  
mW miliwatt (s)  
n número  
nm nanômetro (s)  
% porcentagem  
p potência  
q.s.p. quantidade suficiente para  
s segundo (s)  
t tempo  
UI Unidade Internacional

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Representação da distribuição das áreas anatómicas.	21
Tabela 2. Escala para avaliação do grau de mucosite bucal.	25
Tabela 3. Teste de normalidade de acordo com a faixa etária.	28
Tabela 4. Teste de homogeneidade de variâncias de acordo com a faixa etária.	28
Tabela 5. Descritivos para a média de Idade dos grupos de tratamento.	29
Tabela 6. Comparativo entre as Idades dos grupos de tratamento.	29
Tabela 7. Distribuição quanto ao gênero para os três grupos de tratamento.	30
Tabela 8. Distribuição quanto ao fumo para os três grupos de tratamento.	32
Tabela 9. Distribuição quanto ao álcool para os três grupos de tratamento.	33
Tabela 10. Distribuição dos escores das avaliações para os três grupos de tratamento.	36
Tabela 11. Comparações múltiplas do escore da 1ª avaliação.	36
Tabela 12. Comparações múltiplas do escore da 2ª avaliação.	37
Tabela 13. Descritivos de escores médios e desvios padrão para tratamento e entre os grupos.	38
Tabela 14. Comparação 1ª avaliação X 2ª avaliação grupo A (radioterapia) X tratamento.	43
Tabela 15. Escore das avaliações grupo A (radioterapia) X tratamento.	43
Tabela 16. Escore das avaliações quanto aos graus de mucosite grupo A (radioterapia) X tratamento.	44
Tabela 17. Comparação 1ª avaliação X 2ª avaliação grupo B (quimioterapia sólidos) X tratamento.	44
Tabela 18. Escore das avaliações grupo B (quimioterapia sólidos) X tratamento.	45
Tabela 19. Escore das avaliações quanto aos graus de mucosite grupo B (quimioterapia sólidos) X tratamento.	45
Tabela 20. Comparação 1ª avaliação X 2ª avaliação grupo C (quimioterapia hematológicos) X tratamento.	46
Tabela 21. Escore das avaliações grupo C (quimioterapia hematológicos) X tratamento.	46
Tabela 22. Escore das avaliações quanto aos graus de mucosite grupo C (quimioterapia hematológicos) X tratamento.	47

## LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1. Distribuição: Grupo Intervenção.	18
Gráfico 2. Distribuição dos grupos e subgrupos.	19
Gráfico 3. Protocolo proposto da fototerapia: Laser Vermelho.	22
Gráfico 4. Protocolo proposto da fototerapia: Laser Infravermelho.	22
Gráfico 5. Critério de avaliação Grupo A - Radioterapia CP.	23
Gráfico 6. Critério de avaliação esquemática Grupo A - Radioterapia CP.	24
Gráfico 7. Critério de avaliação Grupo B e C Quimioterapia.	24
Gráfico 8. Critério de avaliação esquemática Grupo B e C Quimioterapia.	25
Gráfico 9. Associação entre a faixa etária e grupo de tratamento.	30
Gráfico 10. Distribuição dos grupos de tratamento segundo o sexo.	31
Gráfico 11. Distribuição dos grupos de tratamento para o fumo.	32
Gráfico 12. Distribuição dos grupos de tratamento para o álcool.	33
Gráfico 13. Distribuição das frequências quanto à localização do tumor.	34
Gráfico 14. Distribuição das frequências quanto à localização do tumor X tratamento.	35
Gráfico 15. Comparativo dos escores para 1ª avaliação do tratamento.	37
Gráfico 16. Comparativo dos escores para 2ª avaliação do tratamento.	38
Gráfico 17. Escores – Comparativo dos escores médios da 1ª avaliação x tratamento para os três grupos.	39
Gráfico 18. Escores – Comparativo dos escores médios da 2ª avaliação x tratamento para os três grupos.	40
Gráfico 19. Escores – Comparativo dos escores da 1ª avaliação X grupo.	41
Gráfico 20. Escores – Comparativo dos escores da 2ª avaliação X grupo.	42

## LISTA DE FIGURAS

- Figura 1. Equipamento de Laser de baixa intensidade com respectivas canetas de aplicação. 20**
- Figura 2. Representação esquemática das dez áreas anatômicas irradiadas com pontos pré-determinados. 21**
- Figura 3. Representação esquemática da EVA - Escala Visual Analógica. 26**

# SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO</b>	<b>01</b>
<b>2. REVISÃO DA LITERATURA</b>	<b>03</b>
2.1 A terapia do câncer.	03
2.2 A mucosite bucal.	04
2.3 O laser de Baixa Intensidade	10
<b>3. OBJETIVOS</b>	<b>15</b>
<b>4. MATERIAIS E MÉTODOS</b>	<b>16</b>
4.1 Delineamento do estudo	16
4.2 Critérios de inclusão	16
4.3 Critérios de exclusão	17
4.4 Amostra do estudo	17
4.5 Seleção da amostra	17
4.6 Materiais	19
4.7 Logística do estudo	20
4.7.1 Aplicação do Laser	20
4.7.2 Avaliação da saúde bucal	22
4.8 Avaliação do grau de mucosite	23
4.9 Análise estatística dos dados	26
<b>5. RESULTADOS</b>	<b>28</b>
<b>6. DISCUSSÃO</b>	<b>48</b>
<b>7. CONCLUSÕES</b>	<b>52</b>
<b>REFERÊNCIAS</b>	<b>53</b>
<b>ANEXO A:</b> Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa	<b>63</b>
<b>ANEXO B:</b> Relatório sobre o andamento do estudo	<b>65</b>
<b>ANEXO C:</b> Folha de Rosto – Conselho Nacional de Saúde	<b>66</b>
<b>ANEXO D:</b> Ficha de cadastro do paciente no estudo	<b>67</b>
<b>ANEXO E:</b> Termo de consentimento livre e esclarecido	<b>68</b>
<b>ANEXO F:</b> Tabela detalhada dos procedimentos por sessão	<b>69</b>
<b>ANEXO G:</b> Alterações de tecido mole	<b>70</b>
<b>APÊNDICE 1:</b> Efetividade profilática e terapêutica do laser de baixa intensidade na mucosite bucal em pacientes submetidos ao tratamento do câncer. RFO Passo Fundo, v. 18, n. 2, p.246-253, mai./ago. 2013	<b>71</b>
<b>APÊNDICE 2:</b> Análise das complicações bucais relacionadas à terapia do câncer.	<b>79</b>
<b>APÊNDICE 3:</b> <i>Analysis of oral complications related to cancer therapy</i> Archives of Oral Research, v. 9, n. 2, p. 159-164, may/aug. 2013	<b>89</b>
<b>APÊNDICE 4:</b> Avaliação da efetividade do laser de baixa intensidade utilizado na prevenção e tratamento da mucosite bucal em pacientes portadores de câncer de mama submetidos ao tratamento quimioterápico adjuvante.	<b>95</b>
<b>APÊNDICE 5:</b> Effectiveness of low level laser used in the prevention and treatment of oral mucositis in patients with breast cancer undergoing adjuvant chemotherapy	<b>108</b>

## 1. INTRODUÇÃO

A radioterapia e a quimioterapia são terapêuticas aplicadas em pacientes portadores de tumores malignos<sup>53</sup> e, além da morbidade associada ao câncer, seu tratamento produz inúmeros efeitos colaterais, sendo várias as manifestações na região bucal<sup>18, 26, 61</sup>, que incluem: xerostomia, ageusia e disgeusia, infecções secundárias, osteorradionecrose, dor, trismo, e mucosite<sup>37, 76-82</sup>.

As lesões de mucosite podem ser definidas como condições inflamatórias da mucosa<sup>36, 42</sup> que se caracterizam por áreas eritematosas e edemaciadas variando desde um leve desconforto até lesões ulcerativas graves com edema, hemorragia<sup>2, 8, 11, 13, 23, 47, 63, 78, 84</sup>, aumento da sensibilidade e ardor quando da ingestão de alimentos cítricos<sup>8, 22</sup>.

O efeito agudo da mucosite bucal, além de ser uma das complicações mais frequentes nos pacientes em tratamento antineoplásico<sup>4</sup>, é considerado a causa mais comum de dor bucal<sup>18, 26, 29, 61</sup>, encontrada em aproximadamente 40% dos casos que recebem quimioterapia e quase 100% dos pacientes submetidos à radioterapia na região de cabeça e pescoço<sup>3, 37, 52, 76-81, 91</sup>, comprometendo a nutrição e a ingestão hídrica<sup>26</sup>, além de alterações significativas na qualidade de vida ou até mesmo a interrupção do tratamento<sup>27, 28</sup>, favorecendo o risco de infecções locais e sistêmicas<sup>2, 15, 20, 33, 63, 74, 76-83</sup>.

A incidência está condicionada diretamente ao regime quimioterápico associado ou não a irradiação corpórea total (*total body irradiation - TBI*): 75% a 85% para pacientes com neoplasias malignas de origem hematológica<sup>68, 74</sup>.

O aparecimento dos sinais e sintomas torna-se mais visível na mucosa não queratinizada<sup>10, 67</sup>, principalmente palato mole e margem da língua, mucosa jugal e assoalho de boca<sup>92</sup>, surgindo na primeira semana de quimioterapia e regredindo espontaneamente após 21 dias<sup>17, 69</sup>, e quando induzida por radioterapia tem um pico na segunda semana podendo persistir por até sete semanas após o término da terapia<sup>22, 28, 42, 62, 79-83, 89</sup>.

Apesar de muitos estudos têm sido realizados a fim de desenvolver um tratamento eficaz para o manejo da mucosite bucal, visando reduzir o grau de

severidade das lesões<sup>18, 36, 74</sup>, eles têm mostrado bons resultados com o uso do Laser de Baixa Potência ou Baixa Intensidade<sup>14, 23, 34, 36</sup>.

Os Lasers de Baixa Intensidade (LBI) têm sido utilizados tanto na prevenção quanto no tratamento da mucosite<sup>47-49</sup>, sendo efetivo na aceleração da cicatrização dos tecidos moles e no controle da sintomatologia dolorosa<sup>6, 7, 19, 32, 35, 48, 49, 56, 70, 95</sup>.

Os protocolos com LBI têm sido propostos com sucesso por mais de uma década em diversas especialidades médicas<sup>9, 12, 24-26, 39, 50</sup>.

Sua emissão é decorrente de radiação de baixa potência, baseada em efeitos fotoquímicos, fotofísico e fotobiológico<sup>53, 68, 69, 73</sup> e seus benefícios clínicos estão relacionados à aceleração da atividade enzimática, melhora no fluxo sanguíneo<sup>1</sup> e regeneração das artérias<sup>27, 41, 48, 55, 57</sup>. São utilizados pelo efeito analgésico, antiinflamatório e bioestimulante, características estas que confirmam a importância de sua aplicação<sup>45, 48, 60, 73</sup>.

Os Lasers mais utilizados na Odontologia são os de baixa intensidade<sup>24, 35, 45</sup> os quais tem uma excelente absorção dos tecidos bucais ganhando ênfase no tratamento da mucosite bucal<sup>49, 56</sup>, assim como o uso de alguns fármacos<sup>70, 73</sup>, indicam a possibilidade de adoção de uma estratégia eficaz na terapia com resultados satisfatórios dos pontos de vista clínicos e funcionais<sup>19</sup>, acelerando o processo de cicatrização das feridas e diminuindo o quadro doloroso<sup>43, 44, 48</sup>.

Assim, a Laserterapia é indicada na prevenção e tratamento da mucosite bucal podendo ser integrada como terapia auxiliar a tratamentos convencionais ou usados isoladamente de forma efetiva em algumas doenças<sup>26, 75, 76</sup>, proporcionando maior conforto ao paciente, controle da inflamação, manutenção da integridade da mucosa, melhor reparação tecidual e conseqüentemente alívio do quadro álgico<sup>24, 43, 44, 77</sup>.

Nesse sentido, existe a necessidade de um maior número de estudos fomentando o estabelecimento de protocolos padronizados e controlados para que o uso clínico dos LBIs seja promitente com resultados positivos, embasando a importância de sua utilização<sup>26, 36, 78-81</sup>.

## 2. REVISÃO DA LITERATURA

### 2.1 A terapia do câncer

As modalidades de tratamento das neoplasias malignas mais comumente utilizadas são três: cirurgia, radioterapia e quimioterapia<sup>23, 29-31</sup>.

O tratamento cirúrgico do câncer tem como objetivos principais: ressecção da massa tumoral e de outros tecidos envolvidos, como os linfonodos e a remoção de órgãos endócrinos<sup>38, 51, 64-66</sup>.

A radioterapia e a quimioterapia atuam pela destruição ou pela inibição do crescimento celular, interferindo diretamente na sua divisão<sup>1, 71</sup>. Estas formas de tratamento do câncer, não diferenciam as células neoplásicas das células normais que proliferam com rapidez como aquelas da mucosa bucal ou da medula óssea<sup>72, 82</sup>.

Conseqüentemente, tanto a quimioterapia como a radioterapia produzem com frequência vários efeitos colaterais que se manifestam na boca<sup>1, 6, 82, 83</sup> incluindo, mucosite, cáries, xerostomia<sup>94</sup>, ageusia e disgeusia, candidose, sangramento, infecções secundárias, trismo, osteorradionecrose e dor<sup>1-4, 14, 28, 30</sup>.

Segundo Rubenstein *et al.*<sup>68</sup> (2004), a frequência com que os pacientes submetidos à quimioterapia apresentam problemas bucais é afetada por diversos fatores, que podem estar relacionadas com o paciente e com a terapia. Os fatores relacionados com o paciente incluem idade, tipo do tumor e o tempo da doença antes e durante a terapia. Já, as variáveis relacionadas com a terapia incluem o tipo de fármaco, a dose e a frequência de sua aplicação.

Rashad *et al.*<sup>66</sup> (2009) enaltecem a importância da prevenção e o controle do câncer. Afirmaram ainda que estes elementos figuram entre os mais importantes desafios científicos e de saúde pública da nossa época.

## 2.2 A mucosite bucal

A mucosite bucal (MB) é um dos efeitos colaterais mais comuns do tratamento antineoplásico. As estimativas são de que a mucosite bucal ocorra em aproximadamente 40% dos pacientes que recebem a quimioterapia e em quase 100% dos pacientes submetidos à radioterapia na região de cabeça e pescoço<sup>41, 42, 75</sup>.

Sonis<sup>77</sup> (1999) relatou que a MB é uma resposta inflamatória da mucosa bucal às altas doses de quimioterapia e/ou radioterapia. Caracteriza-se clinicamente pelo aparecimento de áreas avermelhadas, seguidas de ulcerações, sangramento e edema, sempre acompanhado de intensa dor, levando a um desconforto severo, resultando em queda da qualidade de vida e distúrbios do sono.

Para Epstein *et al.*<sup>30</sup> (2001), pacientes submetidos à quimioterapia desenvolvem mucosite em graus variáveis e a frequência aumenta quando associado à radioterapia na região da cabeça e pescoço<sup>28, 69, 93</sup>.

Bültzingslöwen *et al.*<sup>18</sup> (2006) afirmaram que a mucosite bucal e gastrointestinal podem afetar 100% dos pacientes submetidos a altas doses de quimioterapia em transplante de medula óssea (TMO), 80% dos pacientes tratados com radioterapia com câncer de cabeça e pescoço e 50% dos pacientes que recebem tratamento quimioterápico exclusivo.

Os casos de mucosite bucal relacionados à radiação ou à quimioterapia são semelhantes em suas apresentações clínicas. As manifestações resultantes da quimioterapia desenvolvem-se após a primeira semana, enquanto que as manifestações resultantes da radioterapia, após a segunda semana de tratamento<sup>14, 18, 20, 29</sup>.

Tanto a mucosite por quimioterapia quanto a induzida por radiação desaparecem lentamente em média 21 dias após o término dos ciclos<sup>35</sup>, podendo persistir por até sete semanas.

A manifestação da MB tem um impacto significativo na qualidade de vida; causa dor severa necessitando o paciente de uso de narcóticos, hospitalização e, conseqüentemente, altos custos para o tratamento<sup>77, 83</sup>.

Segundo Bensadoun e Ciais<sup>11</sup> (2002), muitas vezes, em decorrência da morbidade da mucosite, o tratamento antineoplásico é alterado ou suspenso,

interferindo conseqüentemente no controle tumoral e na sobrevivência do paciente<sup>14, 18, 21, 28</sup>.

Dependendo do grau de sua toxicidade, pode haver comprometimento das funções bucais tais como: inabilidade para alimentação e restrição da deglutição, causando má nutrição e, por conseqüência, necessidade de nutrição parenteral<sup>11, 37, 40</sup>.

O uso do álcool e tabaco, associação com a quimioterapia, hiperfracionamento da dose radioterápica, infecções fúngicas e má higienização bucal podem aumentar a incidência ou agravar a mucosite<sup>90, 91</sup>.

Trotti *et al.*<sup>89</sup> (2003), em um estudo metanalítico, relataram após análise de diversos estudos sobre mucosite bucal, que 97% de 2875 pacientes desenvolveram mucosite devido à radioterapia convencional. A associação entre radioterapia e quimioterapia, resultou em mucosite bucal em 89% de 1505 pacientes irradiados, comparados apenas a 22% de 318 pacientes que desenvolveram mucosite bucal pela realização de quimioterapia exclusiva. A insuficiência de dados e sua heterogenicidade impediram a análise da severidade da mucosite e a maior incidência esteve diretamente associada com o uso de doses hiperfracionadas de radioterapia<sup>89</sup>.

A incidência e intensidade da mucosite dependem do tipo de radiação ionizante (elétrons ou Co60) empregada, taxa de distribuição, dose total empregada, conjugação com agentes quimioterápicos como Metotrexato, 5'-Fluorouracil, Bleomicina e Cisplatina e resposta individual à terapia<sup>18, 26, 28-33</sup>, níveis elevados de PAF (fator de ativação plaquetária) presentes na saliva de pacientes em tratamento radioterápico em cabeça e pescoço estão associados a episódios mais severos de mucosite bucal, devido à indução a inflamação existente na mucosite bucal<sup>28</sup>. Em contrapartida níveis baixos de EGF (fator de crescimento epitelial) salivar estão diretamente associados à intensidade da mucosite bucal, resultando na deficiência na reparação da mucosa irradiada<sup>28</sup>.

Pacientes submetidos à radioterapia com hiperfracionamento de dose apresentam maiores incidências de mucosite (100%) do que os pacientes submetidos à radioterapia convencional (97%), associada à quimioterapia (90%) ou que fazem quimioterapia exclusiva (22%)<sup>26, 33</sup>.

Para Spielberg *et al.*<sup>85</sup> (2004), outro fator agravante para a mucosite bucal é a susceptibilidade à infecção por microorganismos normalmente presentes na boca, que são oportunistas e invadem os tecidos lesados.

Leveduras do gênero *Cândida* aumentam a colonização durante a radioterapia<sup>29, 34</sup> embora se tenha aventado a hipótese de que bactérias Gram negativas tenham um papel crucial no desenvolvimento da mucosite bucal<sup>35</sup>.

Muitos dos pacientes que apresentam câncer de cabeça e pescoço são submetidos a altas doses de radioterapia em extensos campos de radiação que irão incluir a boca, maxila, mandíbula e glândulas salivares<sup>93</sup>. A gravidade das complicações bucais agudas irá depender do grau de inclusão dessas estruturas no campo de irradiação<sup>5, 12</sup>.

Segundo Almeida *et al.*<sup>2</sup> (2004), a terapia anticâncer está associada a reações adversas e essas reações podem ocorrer em uma fase aguda (durante ou nas semanas imediatas ao tratamento) ou em uma fase crônica (meses ou anos após a radioterapia)<sup>17, 20, 22, 28, 76</sup>.

Sonis *et al.*<sup>78</sup> (2004) dividiram as complicações bucais, quando do tratamento antineoplásico, em duas formas principais de acordo com sua origem: problemas bucais causados pela modificação de outros tecidos, como a medula óssea - estomatotoxicidade indireta, e os problemas que resultam da ação direta da radiação sobre os tecidos bucais - estomatotoxicidade direta; sendo a MB a manifestação mais comum.

Em 1998, foi descrito um novo modelo teórico para a patofisiologia da mucosite induzida por radioterapia. Esse modelo contemplou os conhecimentos da época acerca da atividade das citocinas, integrando efeitos da imunidade local e da microflora com a teoria da toxicidade direta e indireta. Assim, a patofisiologia da mucosite bucal foi descrita como quatro fases interdependentes<sup>79</sup>: 1. Fase inflamatória/vascular; 2. Fase epitelial; 3. Fase ulcerativo-bacteriológica e 4. Fase de reparação.

Durante a primeira fase, citocinas pró-inflamatórias, incluindo interleucina 1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) e fator- $\alpha$  de necrose tumoral (TNF- $\alpha$ ), são produzidas mediando uma resposta local à terapia seguidas de dano celular e apoptose<sup>76, 78, 83</sup>.

A dinâmica cascata biológica resulta em injúria na mucosa, frequentemente manifestada como ulceração. Produtos da parede celular,

provenientes das bactérias colonizadoras, penetram na submucosa ativando macrófagos infiltrados para emanar citocinas. Estas citocinas relacionadas são responsáveis por causar dilatação vascular e outros efeitos inflamatórios mediando a transição à próxima fase<sup>7</sup>.

A segunda fase (fase epitelial) está relacionada com o modelo anterior de estomatotoxicidade direta, no qual agentes citotóxicos inibem a replicação de células basais do epitélio, levando à depleção da capacidade de renovação tecidual<sup>81</sup>.

Assume-se que a terceira fase (ulceração com infecção associada) derive da injúria do epitélio que é estreitado e atrofiado pela quimioterapia. Adicionalmente, é postulado que a colonização bacteriana das superfícies ulceradas eleva a quantidade de citocinas pró-inflamatórias na mucosa, proporcionando infecção sistêmica no hospedeiro mielossuprimido (Spielberger, 2005)<sup>84</sup>.

A fase de reparo tecidual ocorre, entre 2 e 3 semanas em pacientes não-mielossuprimidos e em intervalos dos ciclos de tratamento antineoplásicos<sup>22</sup>. Infecções secundárias podem contribuir para a demora na cicatrização das lesões mucosas<sup>42</sup>. Úlceras maiores e mais profundas geralmente requerem tempo de cicatrização mais prolongado<sup>47</sup>.

Dependendo da extensão da injúria, a mucosa resultante pode parecer pálida, atrófica e menos complacente. Algumas úlceras profundas parecem nunca cicatrizar e podem progredir para necrose de tecido mole ou ósseo<sup>17</sup>. O pico de severidade das lesões é apenas indicativo parcial do grau de depleção das células mesenquimais. A duração da injúria também reflete a magnitude da depleção e o índice de recuperação<sup>17</sup>.

Enquanto estudos clínicos sistemáticos dessas alterações patológicas não têm sido realizados em humanos, a ulceração profunda requerendo cicatrização prolongada provavelmente produz o que são clinicamente notados como efeitos tardios na mucosa<sup>76-83</sup>.

Apesar dos avanços conceituais nos últimos anos, alguns processos patofisiológicos que contribuem para o aparecimento da mucosite induzida pela terapia antineoplásica ainda não foram completamente elucidados<sup>8</sup>.

Segundo Barasch e Peterson<sup>8</sup> (2003), as controvérsias clínicas persistem. Estudos celulares e moleculares são de difícil condução em

pacientes portadores de câncer. Além disso, modelos animais têm limitações inerentes. Portanto, o entendimento da fisiopatologia da mucosite requer que sejam obtidas evidências adicionais abordando epidemiologia e fatores de risco<sup>76</sup>.

O paciente com mucosite bucal deve ser avaliado minuciosamente para que possam ser definidos o grau de toxicidade e a terapêutica adequada. As escalas mais utilizadas para avaliação das manifestações clínicas da mucosite bucal são a do *National Cancer Institute (NCI)* e a do *Radiation Therapy Oncology Group (RTOG)* que foram elaboradas para avaliar, de forma global, a estomatotoxicidade dos diversos tratamentos oncológicos e derivam da escala da Organização Mundial da Saúde (OMS). Essas escalas são de fácil aplicabilidade e podem ser utilizadas na clínica diária e em estudos clínicos<sup>15</sup>.

A avaliação preditiva da incidência de MB é importante para o acompanhamento do paciente, pois o profissional pode direcionar o tratamento preventivo assim como prevenir episódios de bacteremia oriundos da boca<sup>15</sup>.

Os tratamentos empregados para a mucosite bucal induzida por radioterapia são paliativos e diversificados, envolvem terapêuticas profiláticas e tentativas de atenuar a sintomatologia dolorosa<sup>3, 16, 46</sup>.

Embora existam muitos estudos que abordem esse assunto na literatura, poucos foram do tipo duplo-cego ou utilizaram placebos<sup>18</sup>.

As terapias incluem abordagens profiláticas como conscientização para a melhoria na higiene bucal, evitar a utilização de alimentos picantes e tabaco, uso de fatores de crescimento EGF (fator de crescimento epitelial), GM-CSF (fator estimulante de colônia granulocítico macrófago), KGF (fator de crescimento para ceratinócitos), sais de alumínio (sucralfato e Maalox®), citocinas (interleucina-1 $\beta$ ), glutamina citoprotetores e antioxidantes, e sintomáticas como o uso da camomila, betametasona, benzidamida, ácido acetilsalicílico, lidocaína, polimixina E, lozenges, tobramicina, Laser de Baixa Intensidade<sup>96, 97</sup> e crioterapia<sup>3, 9, 21, 29, 38, 42, 47-58, 63</sup>.

Gibson *et al.*<sup>36</sup> (2008) incentivaram a observação das diferentes fases biológicas da mucosite bucal para a escolha da terapêutica apropriada.

Apesar de estudada durante muitos anos, nenhuma estratégia ou abordagem provou-se efetiva na prevenção e/ou tratamento da mucosite bucal. As revisões sistemáticas e ensaios clínicos recentes identificaram intervenções

potencialmente efetivas para a prevenção da mucosite que incluem: alopurinol, fatores de crescimento e colutórios à base de povidona, enzimas hidrolíticas, amifostina<sup>15, 29, 36</sup>, sulcralfate<sup>13, 37</sup> e antibióticos<sup>29, 36, 38, 88</sup>, mel<sup>19</sup>, LBI<sup>17, 22, 29, 35, 36, 38</sup>, higiene bucal<sup>25, 39, 42</sup>, analgésicos<sup>10</sup> e antiinflamatórios<sup>5, 8, 11, 15, 20, 28, 29</sup>.

No entanto, a força das evidências que suportam tais intervenções varia e os benefícios para pacientes com diferentes tipos de câncer são ainda desconhecidos<sup>13, 14, 27, 36, 37, 40, 41</sup>, permanecendo a prevenção e o tratamento da mucosite bucal como problemas ainda não resolvidos, limitando a eficácia da terapia antineoplásica e prejudicando a qualidade de vida dos pacientes<sup>12</sup>.

A *Multinational Association of Supportive Care Cancer (MASCC)* por meio da *International Society of Oral Oncology (ISOO)* realizou uma revisão de literatura entre janeiro de 1966 e maio de 2002, sobre MB (tratamento, patogênese, epidemiologia e escalas de avaliação) e recomendou tratamentos com alto nível de evidência científica. Os autores referem que a benzidamina sob a forma de bochechos é indicada para prevenir mucosite em pacientes submetidos à radioterapia na região de cabeça e pescoço. A crioterapia é indicada em pacientes submetidos à infusão de 5'-FU em bólus e, o LBI é indicado para prevenir MB em pacientes submetidos à quimioterapia, incluindo TMO autólogo<sup>18</sup>.

As preparações tópicas que são comumente usadas paliativamente para o alívio da dor e para tratar a MB, como lidocaína, benzocaína, leite de magnésia, kaolin, pectina e difenidramina entre outros, não têm suporte científico para o seu uso e requerem novos estudos para determinar sua toxicidade e eficácia<sup>61</sup>.

O sucesso do tratamento antineoplásico requer protocolos pré-terapêuticos a fim de prevenir e preparar o paciente para possíveis efeitos colaterais. Sendo papel do radioterapeuta, do oncologista e do cirurgião-dentista o conhecimento das complicações bucais e possíveis tratamentos para que possam atuar prevenindo, diagnosticando e tratando tais afecções nos pacientes.

### 2.3 O Laser de Baixa Intensidade

Nas últimas décadas, o avanço da tecnologia tem propiciado o advento de novos equipamentos, utilizados nas áreas do diagnóstico e da terapêutica. Os Lasers são fontes de radiação eletromagnética, ou luz possuindo características especiais que a diferem de outras fontes<sup>49</sup>.

A palavra *LASER* é um acrônimo com origem na língua inglesa que significa: *Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation*, ou seja, Amplificação da Luz por Emissão Estimulada de Radiação. É uma forma de radiação não ionizante, altamente concentrada que, em contato com os diferentes tecidos resulta, de acordo com o tipo do laser, em efeitos fotoquímicos, térmicos e não lineares<sup>86</sup>.

A luz do raio Laser apresenta propriedades bem específicas que as diferenciam da luz emitida por fontes convencionais incandescentes, o que torna seu uso viável em múltiplas aplicações médicas. Por isso, suas propriedades terapêuticas vêm sendo estudadas desde a proposição da teoria da emissão estimulada por Einstein, em 1917, sendo sugerida pela primeira vez, em 1957, por dois cientistas americanos, Charles Townes e Arthur Achawlow, tornando-se realidade em 1960, com a construção do primeiro emissor de Laser de “Rubi” por Theodore Maiman. Em 1965, Sinclair e Knoll adaptaram esta radiação à prática terapêutica e nesse mesmo ano o Laser foi utilizado pela primeira vez na Odontologia por Stern e Sognnaes, nos tecidos moles da boca<sup>52</sup>.

A maioria das queixas apresentadas pelos pacientes na Odontologia está relacionada à dor e inflamação. Em função disso, fica claro que a energia a Laser é uma importante ferramenta não só como coadjuvante do tratamento convencional, como pode também consistir na forma terapêutica por si só<sup>52, 87</sup>.

A tendência da Odontologia é a incorporação de métodos menos invasivos com a finalidade de minimizar a dor e desconforto durante e após as intervenções odontológicas. Por isso, acredita-se que a “laserterapia” seja uma excelente opção de tratamento, já que apresenta efeitos benéficos para os tecidos irradiados, como a ativação da microcirculação, produção de novos capilares, efeitos antiinflamatórios e analgésicos, além de estimular o crescimento e a regeneração celular<sup>57, 59</sup>.

A radiação Laser não é invasiva, sendo muito bem tolerada pelos tecidos, não possui efeitos mutagênicos e pode ser usada repetidamente, sem riscos<sup>9</sup>.

Os Lasers são classificados em duas famílias, conforme sua potência e capacidade de interação com os tecidos: Laser de Baixa Intensidade de Energia (LILT – *Low Intensity Laser Therapy*) e Laser de Alta Intensidade de Energia (HILT – *High Intensity Laser Therapy*). A terapia com a luz LBI deve seguir os seguintes parâmetros: escolha do comprimento de onda, densidade de energia, densidade de potência, tipo de regime de operação do laser, frequência do pulso, número de sessões, características ópticas do tecido, como coeficientes de absorção e espalhamento<sup>73</sup>.

A alternativa do LBI vem sendo utilizada como forma de tratamento da mucosite bucal e tem obtido respostas positivas do ponto de vista clínico e funcional. O uso terapêutico tem sido eficaz na tentativa de reduzir a incidência de mucosite bucal e fatores associados à dor em pacientes que receberam altas doses de RT e/ou QTA<sup>9</sup>.

O tratamento com o Laser age estimulando a atividade celular, conduzindo à liberação de fatores de crescimento por macrófagos, proliferação de queratinócitos, aumento da população e de granulação de mastócitos e angiogênese<sup>17, 22, 29, 35-38</sup>.

Esses efeitos podem levar a uma aceleração no processo de cicatrização de feridas devido, em parte, à redução na duração da inflamação aguda, resultando numa reparação mais rápida<sup>19</sup>.

Segundo Bensadoun *et al.*<sup>12</sup> (1999), o uso do LBI He-Ne (632,8nm, 60mW, 2J/cm<sup>2</sup>) aplicado diariamente, antes de cada sessão de radioterapia, durante sete semanas, é uma técnica simples e não traumática para a prevenção e o tratamento da mucosite de várias origens, sendo capaz de reduzir a gravidade e a duração da mucosite bucal associada à radioterapia. Seus resultados mostraram uma redução da dor e uma melhora na habilidade de ingestão.

O emprego do Laser de Baixa Intensidade (LBI) elimina a dor já na primeira aplicação. Acredita-se que esse fato acontece pela liberação de  $\beta$ -endorfina nas terminações nervosas da úlcera, ao mesmo tempo em que

promove a bioestimulação dos tecidos, fazendo com que a ulceração se repare num intervalo de tempo mais rápido<sup>24</sup>.

A terapia a Laser parece ser bem tolerada pelos pacientes e mostrou efeitos benéficos durante a abordagem da mucosite bucal, melhorando a qualidade de vida dos pacientes durante o tratamento oncológico<sup>13</sup>.

Com o passar dos anos, evidências clínicas e laboratoriais têm sido acumuladas dando suporte ao uso do LBI. Estudos laboratoriais referem que os mecanismos primários e secundários da radiação Laser sobre as células, emitida da região do Vermelho visível ao Infravermelho próximo, ocorrem na mitocôndria pela excitação dos componentes da cadeia respiratória, aumentando seu metabolismo<sup>24</sup>.

Os LBI são usados com o propósito terapêutico, em virtude das baixas densidades de energia usadas e comprimentos de onda capazes de penetrar nos tecidos. Os mais utilizados são os de Hélio-Neônio (He-Ne), cujo comprimento de onda é de 632,8 nm, e o de Arsenieto de Gálio-Alumínio (GaAlAs), cujo comprimento de onda é 780-830 nm<sup>41</sup>.

Os Lasers mais frequentemente utilizados para a bioestimulação de tecidos estão na região do espectro eletromagnético compreendida entre 630 e 1000 nm, o que abrange a região do Vermelho e Infravermelho<sup>41</sup>.

A terapia Laser, quando utilizada nos tecidos e nas células, não é baseada em aquecimento; isto é, a energia dos fótons absorvidos não será transformada em calor, mas sim em efeitos fotoquímicos, fotofísicos e/ou fotobiológicos. Portanto, quando a luz Laser interage com as células e tecido na dose adequada, certas funções celulares poderão ser estimuladas, tais como: estimulação de linfócitos, ativação de mastócitos, aumento da produção de ATP mitocondrial e proliferação de vários tipos de células<sup>41</sup>.

O entendimento da interação entre os Lasers e os tecidos baseia-se, principalmente, no entendimento das reações que podem ser induzidas nestes tecidos pela luz Laser. Cada tipo de Laser resulta em luz de comprimento de onda específico, e cada comprimento de onda causa uma reação diferente com cada tecido<sup>9</sup>.

Outro fator importante é a densidade de energia, que é a quantidade de energia por unidade de área entregue aos tecidos. Temos também que considerar os fatores temporais, tais como: a forma de emissão de luz

(contínua ou pulsátil), a taxa de repetição e a largura do pulso, para Lasers de emissão pulsátil<sup>41</sup>.

A radiação deve ser absorvida para produzir uma mudança física e/ou química, que resulte em uma resposta biológica<sup>6</sup>. Após a resposta biológica ser observada, devemos determinar a dose de radiação em um dado comprimento de onda e o número de tratamentos necessários para produzir o melhor efeito terapêutico<sup>9, 25</sup>.

Maiya *et al.*<sup>50</sup> (2006) preconizaram o uso do LBI no alívio da dor (pelo fato de aumentar a concentração de  $\beta$  endorfina no líquido cefalorraquidiano), na reparação tecidual (pois ativa o estímulo da proliferação de fibroblastos<sup>59</sup>, com produção de fibras elásticas e colágenos e aumenta a celularidade dos tecidos irradiados acelerando o tempo de mitose) e no controle da inflamação (devido à aceleração da microcirculação, originando as alterações na pressão hidrostática capilar, com reabsorção do edema e eliminação do acúmulo de catabólitos intermediários).

Os LBI, com comprimentos específicos de onda, têm a capacidade de alterar o comportamento celular na ausência de aquecimento. Os efeitos fotoquímicos e fotofísicos causados pela luz nos tecidos ocorrem com menos de 0,5 °C de aumento de temperatura<sup>6</sup>.

A potência desses Lasers varia de 1 mW a 500 mW no modo contínuo, apresentando picos maiores quando pulsados. Seus comprimentos de onda variam do espectro visível da luz ( $\lambda = 400$  nm) ao Infravermelho ( $\lambda = 1,064$  nm)<sup>43</sup>.

Desse modo, os LBI são utilizados como agentes terapêuticos após o tratamento convencional, mostrando propriedades antiinflamatórias, analgésicas e de aceleração da cicatrização de feridas, o que pode propiciar um pós-operatório mais confortável ao paciente e possibilitando a redução do uso de medicamentos<sup>6</sup>.

A “laserterapia” tem sido usada por mais de 30 anos e mais de 90% da literatura disponível relata efeitos positivos para o tratamento da mucosite bucal. Entretanto, resultados desfavoráveis podem ocorrer devido à utilização de baixas ou altas doses, erro de diagnóstico, número de sessões insuficientes, falta de padronização da frequência de aplicações. Dessa forma, o sucesso do

tratamento com o LBI depende também da padronização de vários parâmetros<sup>60</sup>.

Desta forma, a inovação proposta pelo presente estudo é de apresentar a padronização de parâmetros dosimétricos comparando 2 protocolos de tratamento com LBI no manejo da mucosite bucal em pacientes submetidos ao tratamento antineoplásico.

### 3. OBJETIVOS

#### 3.1 OBJETIVO GERAL

O objetivo do estudo consiste em comparar dois protocolos de tratamento com Laser de Baixa Intensidade: comparando o Laser Vermelho, Infravermelho e os de grupo controle utilizando clorexidina no manejo da mucosite bucal em pacientes em tratamento quimioterápico e radioterápico.

#### 3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Revisar a literatura existente a respeito da efetividade profilática e terapêutica do Laser de Baixa Intensidade na mucosite bucal em pacientes submetidos ao tratamento do câncer.

(Efetividade profilática e terapêutica do laser de baixa intensidade na mucosite bucal em pacientes submetidos ao tratamento do câncer. **RFO, Passo Fundo**, v. 18, n. 2, p. 246-53, mai/ago 2013). **APÊNDICE 1**

2. Analisar as complicações bucais relacionados à terapia do câncer.

(Análise das complicações bucais relacionadas à terapia do câncer. **APÊNDICE 2** *Analysis of oral complications related to cancer therapy*. Archives of Oral Research, v. 9, n. 2, p. 159-164, May/Aug. 2013).– **APÊNDICE 3**

3. Estabelecer protocolos com Laser de Baixa Intensidade na prevenção da mucosite bucal em pacientes oncológicos.

(Avaliação da efetividade do laser de baixa intensidade utilizado na prevenção e tratamento da mucosite bucal em pacientes portadores de câncer de mama submetidos ao tratamento quimioterápico adjuvante.). **APÊNDICE 4** *Effectiveness of low level laser used in the prevention and treatment of oral mucositis in patients with breast cancer undergoing adjuvant chemotherapy*– **APÊNDICE 5**

4. Avaliar a eficácia dos protocolos utilizados.

## 4. MATERIAIS E MÉTODOS

### 4.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO

- Esta pesquisa foi caracterizada como sendo um ensaio clínico randomizado cego, prospectivo e controlado.
- Foram avaliados pacientes portadores de tumores malignos em tratamento no serviço de Oncologia do Hospital Municipal São José, Joinville, SC.
- Os prontuários dos pacientes foram consultados com o objetivo de coletar dados referentes ao início e diagnóstico da doença, fase do tratamento, medicações e exames laboratoriais.
- Todos os pacientes receberam tratamento odontológico se necessário previamente à terapia oncológica e orientados quanto à higienização bucal, sendo também solicitado não fazer uso de automedicação.
- Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Municipal São José de Joinville (**ANEXO A**) e (**ANEXO A1**) e parecer do Comitê de Ética em Pesquisa do (CONEP/CNS), sob o número FR-356939 (**ANEXO B**), conforme as vigências da resolução 196/96, em 8 de setembro de 2010.
- Termo de consentimento por escrito dos participantes do estudo.

### 4.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Foram incluídos no estudo:

- Pacientes recebendo tratamento no setor de Oncologia do Hospital Municipal São José de Joinville Santa Catarina; (**ANEXO C**);
- Com idade acima de dezoito anos, que tinham capacidade física e mental de entender e executar todas as orientações inerentes ao tratamento;
- Que seriam submetidos aos seguintes tratamentos:
  - Radioterapia exclusiva na região de cabeça e pescoço;
  - Quimioterapia exclusiva com intervalos entre os ciclos de 21 dias;

- Assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido dos participantes do estudo, (**ANEXO D**).

### **4.3 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO**

Foram excluídos do estudo os pacientes:

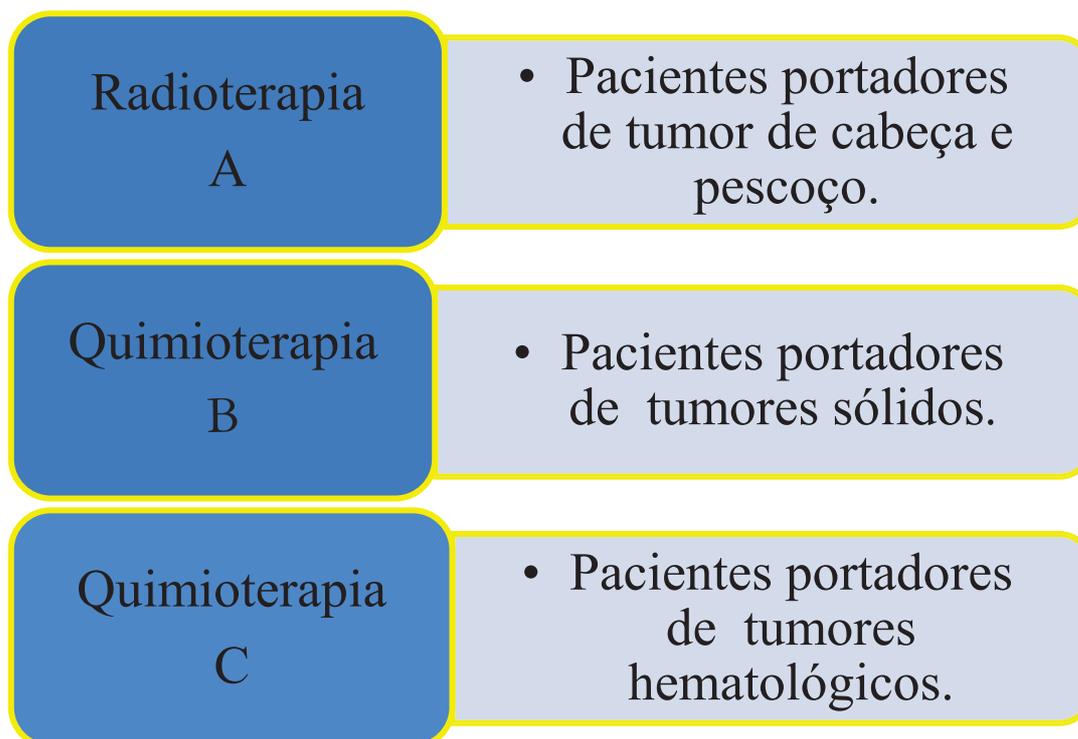
- Com intercorrências clínicas que impediram a realização do estudo;
- Com dificuldade de entendimento em realizar a higiene bucal proposta;
- Que estavam recebendo radioterapia não exclusiva envolvendo a área de cabeça e pescoço;
- Que tiveram mudanças no planejamento inicial da Quimioterapia Indutora.
- Foram excluídos da amostra quatro pacientes submetidos ao tratamento quimioterápico para tumores sólidos devido ao óbito.

### **4.4 AMOSTRA DO ESTUDO**

O total da amostra selecionada foi de 81 pacientes, de ambos os sexos e com idade variando entre 19 e 86 anos, com média de 55,54 anos, atendidos no serviço de Oncologia do HMSJ de Joinville entre março/2011 a maio/2013. Considerando um acréscimo de 10% para eventuais perdas, foram randomizados 24 pacientes para o Grupo A, que realizaram radioterapia exclusiva em região de cabeça e pescoço, 36 pacientes para o Grupo B, que realizaram quimioterapia exclusiva para tumores sólidos e 21 pacientes para o Grupo C, que realizaram quimioterapia indutora para tumores hematológicos.

### **4.5 SELEÇÃO DA AMOSTRA**

Os pacientes foram randomizados em Grupo Intervenção, de acordo com a terapia indicada. Para emparelhamento da amostra, foi realizada randomização estratificada, por meio de alocação, agrupamento dos pacientes de acordo com o tipo de tratamento antineoplásico divididos em três grupos.

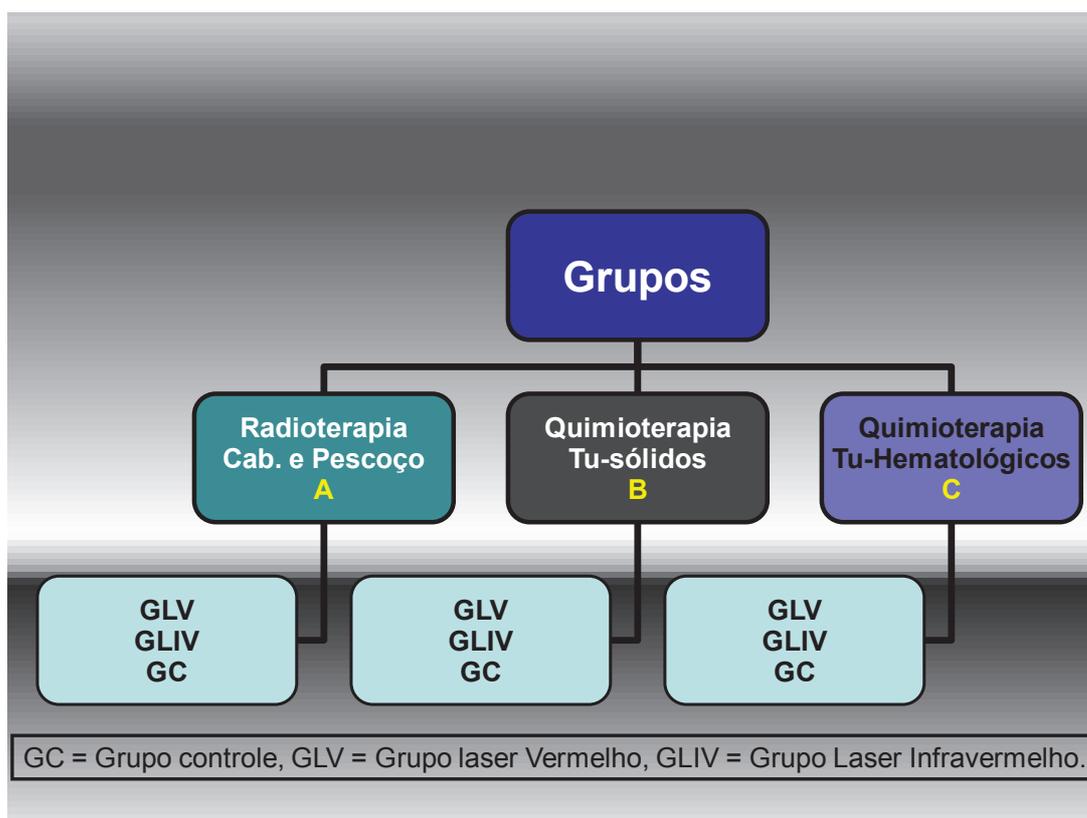
**Gráfico 1- Distribuição: Grupo Intervenção.**

Fonte: Dados da pesquisa.

Para cada grupo de terapia, os pacientes foram randomizados através de ordem de chegada sendo agrupados em respectivos subgrupos de acordo com o tipo de tratamento:

- Subgrupo 1: pacientes que realizaram tratamento com Laser 660nm, comprimento de onda Vermelho Visível.
- Subgrupo 2: pacientes que realizaram tratamento com Laser 808nm, comprimento de onda Infravermelho.
- Subgrupo 3: pacientes que realizaram tratamento a base de solução para bochecho de Digluconato de Clorexidina a 0,12%.

**Gráfico 2 - Distribuição dos grupos e subgrupos.**



Fonte: Dados da pesquisa.

## 4.6 MATERIAIS

- Foram utilizados para fototerapia 1 equipamento de Laser de Baixa Intensidade, marca comercial Twin Flex Evolution (MM Optics Ltda - São Carlos, SP, Brasil), com 2 canetas de aplicação.
- Uma ponteira com comprimento de onda de 660 nm com comprimento de onda Vermelho Visível e potência de 40 mW.
- Uma ponteira emitindo no comprimento de onda (Infravermelho) 808 nm com 120mW de potencia, acoplada com luz guia vermelha, ambas com meio ativo semiconductor GaAlAs (Gálio-Alumínio-Arsênio).
- Portátil, de fácil manejo e padronizado na Unidade de Estomatologia do HMSJ (Figura 1).

**Figura 1- Equipamento de Laser de Baixa Intensidade com as respectivas canetas de aplicação.**



**Fonte:** Twin Flex Evolution (MM Optics Ltda - São Carlos, SP, Brasil).  
**Fonte:** Dados da pesquisa.

## 4.7 LOGÍSTICA DO ESTUDO

### 4.7.1 Aplicação do Laser

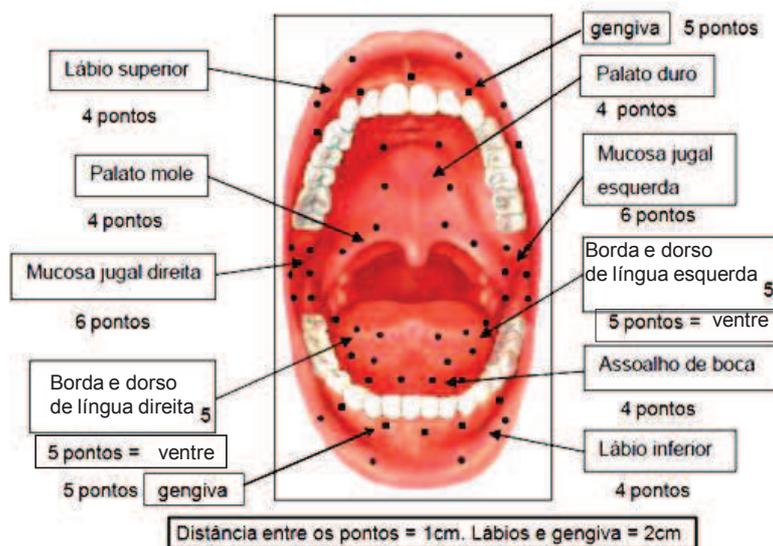
Os pacientes randomizados para o grupo intervenção receberam a aplicação de Laser na cavidade bucal nos dois primeiros dias e durante o ciclo das respectivas terapias. O paciente permanecia no leito com a cabeceira elevada ou na cadeira odontológica do ambulatório. Os olhos do paciente, do aplicador e do cuidador foram protegidos da luz com óculos escuros próprios do equipamento. A aplicação do Laser foi realizada diariamente, uma vez ao dia. As ponteiras foram embaladas com as ponteiras plásticas descartáveis próprias do fabricante e trocadas a cada paciente.

Foram contempladas dez áreas bucais para a aplicação do Laser profilático: mucosa labial superior e inferior, mucosa jugal direita e esquerda, palato duro, palato mole, gengiva inserida nos quatro hemiarcos (face vestibular), assoalho bucal, língua (ventre direito e esquerdo e dorso/borda direita e esquerda). Como representada esquematicamente na figura 2.

Todas as áreas foram secas e isoladas antes da aplicação do Laser para não sofrerem refração da luz. Os pacientes foram orientados a não usar

qualquer tipo de creme com ácido retinoico na face para não haver pigmentação da pele. Houve também orientação quanto a não usar possíveis próteses removíveis, não utilizar bochechos que contivessem álcool e creme dental branqueador, pois os três fatores contribuem para agressão à mucosa.

**Figura 2 - Representação esquemática das dez áreas anatômicas irradiadas com pontos pré-determinados:**



Fonte: Dados da pesquisa.

A tabela 1 apresenta a distribuição por ponto de aplicação do Laser nas áreas pré-determinadas da boca.

**Tabela 1 - Representação da distribuição das áreas anatômicas.**

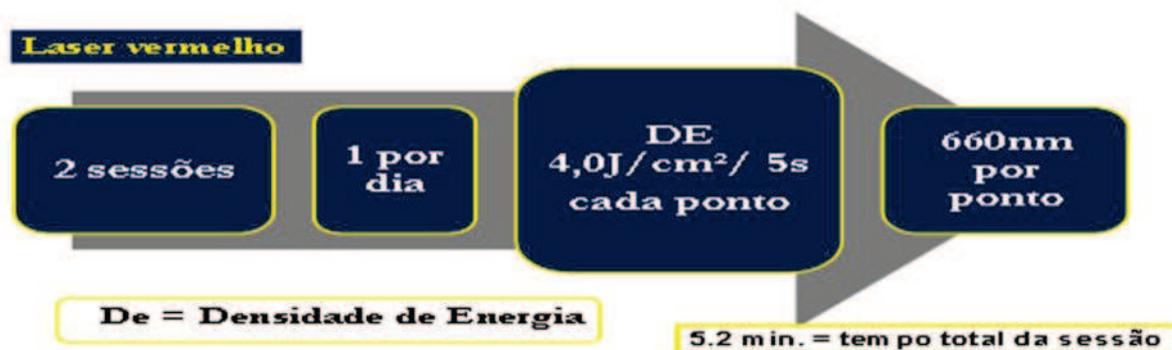
Regiões Anatômicas	Pontos D	Check D	Check E	Pontos E	Regiões Anatômicas
<b>Lado direito</b>					<b>Lado esquerdo</b>
Palato mole	2 pontos			2 pontos	Palato mole
Palato duro	2 pontos			2 pontos	Palato duro
Borda/dorso língua	5 pontos			5 pontos	Borda/dorso língua
Ventre lingual	5 pontos			5 pontos	Ventre lingual
Assoalho bucal	2 pontos			2 pontos	Assoalho bucal
Mucosa jugal	6 pontos			6 pontos	Mucosa jugal
Gengiva inferior	3 pontos			3 pontos	Gengiva inferior
Lábio inferior	2 pontos			2 pontos	Lábio inferior
Gengiva superior	3 pontos			3 pontos	Gengiva superior
Lábio superior	2 pontos			2 pontos	Lábio superior

Nome:.....Data: \_/\_/\_  
Grupo:.....Subgrupo:.....NºAval.....Tempo....

Fonte: Dados da pesquisa.

O gráfico 3 apresenta o protocolo utilizado para o Laser vermelho (ANEXO E), com o tempo total da sessão.

**Gráfico 3 - Protocolo proposto da fototerapia: Laser Vermelho.**



Fonte: Dados da pesquisa.

O gráfico 4 apresenta o protocolo utilizado para o Laser Infravermelho (ANEXO E), com o tempo total da sessão.

**Gráfico 4 - Protocolo proposto da fototerapia: Laser Infravermelho.**



Fonte: Dados da pesquisa.

#### 4.7.2 Avaliação da saúde bucal

Todos os pacientes passaram por uma avaliação odontológica antes do início das terapias oncológicas para avaliar as condições de saúde dentária e receberam orientações de cuidados e higiene bucal (OCHB).

As instruções foram dadas para paciente e cuidadores por meio de orientações verbais e práticas. A escovação deveria ser realizada ao término

de cada refeição. Foram oferecidos reforços dessas orientações ao longo do estudo. Os pacientes do Grupo Controle realizaram tratamento a base de solução de Digluconato de Clorexidina a 0,12%, instruídos quanto aos bochechos antes de cada sessão do tratamento (D-2 + 5 dias).

#### 4.8 Avaliação do Grau de Mucosite

O exame da mucosa bucal para determinação do grau de mucosite foi realizado por um único profissional responsável pelo estudo. No total foram realizadas duas avaliações bucais nos seguimentos das terapias dos três grupos incluídos no estudo como apresentadas nos gráficos de 5 a 8. (ANEXO F).

**Gráfico 5 - Critério de avaliação para o Grupo A - Radioterapia CP.**

Tempo decorrido da Radioterapia = 12 dias

			1º											12º
-	-	-	1	2	3	4	5	-	-	6	7	8	9	10
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
-	-	-	R	R	R	R	R	-	-	R	R	R	R	R
-	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P
	D-2	D-1						D+1	D+2					
							A	D-2	D-1					A

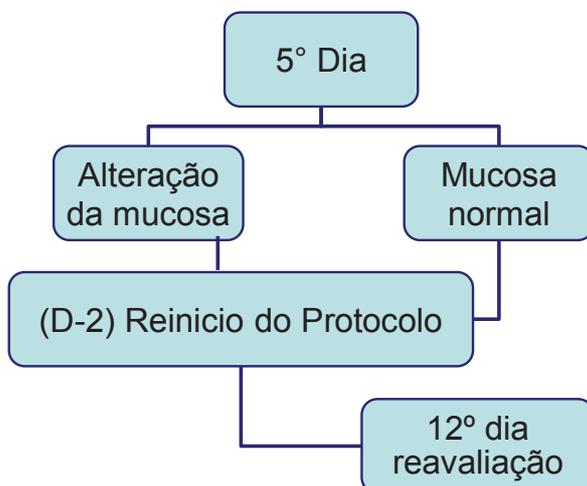
Tempo decorrido do protocolo laser = 14 dias

R = Radioterapia, P = Protocolo, A = Avaliação.  
Fonte: Dados da pesquisa.

Avaliação dos resultados: 5º e 12º dia após o término das respectivas sessões de radioterapia.

**Gráfico 6 - Critério de avaliação esquemática para o Grupo A - Radioterapia CP.**

- Critério de avaliação para o Grupo A - Radioterapia CP :



Fonte: Dados da pesquisa.

**Gráfico 7 - Critério de avaliação para o Grupo B e C Quimioterapia.**

Tempo decorrido do intervalo da Quimioterapia = 21 dias

-	-	-	1	2	3	4	5		-	-	-	6	7	8	9	10
1	2	3	4	5	6	7	8		18	19	20	21	22	23	24	25
-	-	-	Q	Q	Q	Q	Q		-	-	-	Q	Q	Q	Q	Q
-	P	P	P	P	P	P	P		-	P	P	P	P	P	P	P
							A									A

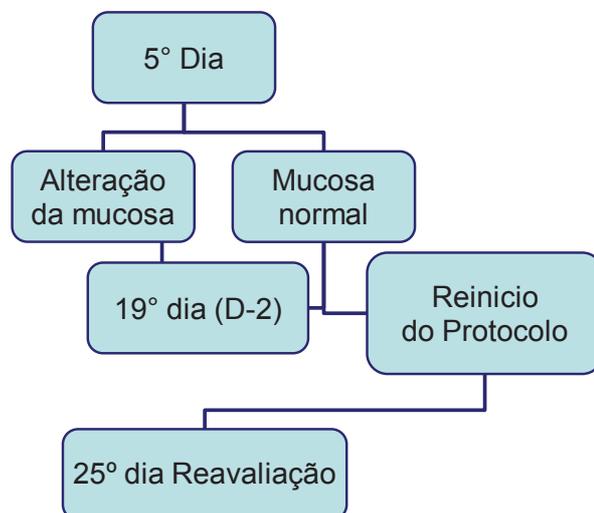
Q = Quimioterapia, P = Protocolo, A = Avaliação.

Fonte: Dados da pesquisa.

Avaliações dos resultados: 5º e 25º dia após o término do respectivo ciclo quimioterápico.

### Gráfico 8 - Critério de avaliação esquemática para o Grupo B e C Quimioterapia.

- Critérios de avaliação para os Grupos B e C



Fonte: Dados da pesquisa.

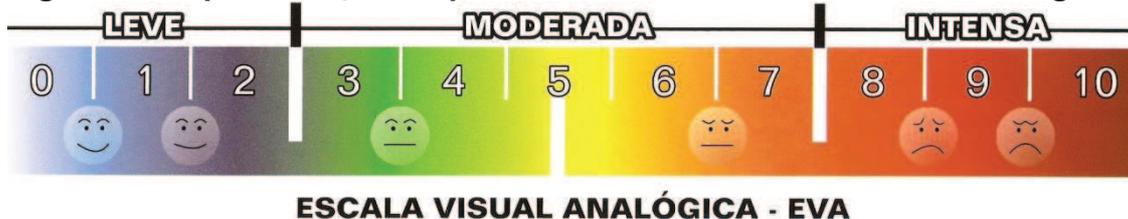
Foram consideradas válidas as avaliações realizadas imediatamente após cada ciclo da terapia oncológica. Caso o paciente não estivesse mais internado para qualquer das avaliações, o mesmo era encaminhado ao ambulatório. A escala utilizada para avaliação do grau de MB foi a recomendada pela *World Health Organization-WHO*, da *Common Toxicity Criteria do National Cancer Institute*, 1998, conforme descrição na tabela 2, juntamente com a escala analógica visual (*Visual Analogic Scale, VAS*) figura 3.

**Tabela 2 - Escala para avaliação do grau de mucosite bucal.**

Graduação	Características Clínicas
0	Sem alterações
1	Eritema, dor
2	Eritema, úlceras, dificuldade para alimentar-se.
3	Úlceras, requer dieta líquida
4	Impossibilidade de alimentação

Fonte: *Common Toxicity Criteria (CTC)*, *National Cancer Institute (NCI)*, *National Institute Health (NIH)*, Version 2.0, March 1998.

**Figura 3 - Representação esquemática da EVA - Escala Visual Analógica.**



Fonte: Dados da pesquisa.

- A avaliação do paciente foi realizada no dia do término dos ciclos quimioterápicos e radioterápicos.
- Os pacientes que apresentaram de grau 0 a 2, considerada dor leve da escala Visual Analógica, foram considerados correspondentes aos graus de 0 e 1 da escala da OMS. Os que apresentaram graus de 3 a 7, considerada dor moderada, foram incluídos nos graus de 2 e 3, e os que apresentaram graus de 8 a 10 considerada dor intensa, foram incluídos no grau 4 da escala da OMS.
- Pacientes que apresentaram mucosite tiveram acesso ao tratamento com Laser em Baixa Intensidade até remissão completa da lesão.
- O sucesso do método preventivo foi estabelecido se após a reavaliação no 2º ciclo quimioterápico e radioterápico não apresentasse sinais de mucosite.

## 4.9 ANÁLISE ESTATÍSTICA DOS DADOS

Os dados coletados foram armazenados em um banco de dados montado em planilha do programa Excel para Windows 2007 versão SP3 MSO (12.0).

A análise dos resultados foi realizada pela estatística descritiva para variáveis idade e grau de mucosite bucal; frequências absolutas e relativas foram utilizadas para diagnóstico, grupo de tratamento e gênero dos pacientes.

A comparação das idades entre os três grupos de tratamento foi feita após verificação de normalidade e homogeneidade de variâncias (teste de Kolmogorov-Smirnov e teste de Levene). Em seguida, foi utilizado ANOVA para comparação dos valores médios.

Para a diferença segundo o sexo, hábitos e distribuição da localização do tumor segundo Grupo X Tratamento foi utilizado o teste Qui-quadrado.

Os escores das avaliações foram comparados independentes entre os três grupos de tratamento pelos testes estatísticos não paramétricos de Kruskal-Wallis e comparações múltiplas não paramétricas de Dunn. Em seguida o teste de Wilcoxon foi utilizado na comparação dos escores médios das avaliações das amostras entre os momentos inicial e final dentro dos três grupos de tratamento.

Os resultados foram avaliados utilizando o nível de significância estatística de 5%. ( $p < 0.05$ ).

## 5. RESULTADOS

O total da amostra selecionada foi de 81 pacientes, de ambos os sexos, com idade variando entre 19 e 86 anos e que preencheram os critérios de inclusão no estudo. Foram randomizados por ordem de chegada, 24 pacientes para o Grupo A, que realizaram radioterapia exclusiva em região de cabeça e pescoço, 36 pacientes para o Grupo B, que realizaram quimioterapia exclusiva para tumores sólidos e 21 pacientes para o Grupo C, que realizaram quimioterapia indutora para tumores hematológicos.

A tabela 3 mostra a verificação de normalidade no comparativo das idades entre os três grupos de tratamento, valor  $p > 0,05$  indicando distribuição normal para a Idade.

**Tabela 3 – Teste de Normalidade de Acordo com a Faixa Etária.**

Grupo	Estatística	N	Valor p
Radioterapia A	,100	24	0,2000
Quimioterapia Sólidos B	,123	36	0,1896
Quimioterapia Hematológicos C	,108	21	0,2000

Fonte: Dados da pesquisa.

As variâncias das idades para os três Grupos de Tratamento se mostraram homogêneas, com desvios padrões parecidos, valor  $p = 0,0841$ , como observada na tabela 4.

**Tabela 4 – Teste de Homogeneidade de variâncias de acordo com a Faixa Etária.**

	Variâncias	df1	df2	Valor p
Idade	2,556	2	78	0,0841

Nota: Valor  $p > 0,05$  indica distribuição de homogeneidade de variâncias para a variável Idade segundo grupo.

Fonte: Dados da pesquisa.

Na estatística descritiva comparativa, os valores médios para a variável idade foi de 55,54 anos, mostrando que o intervalo de confiança da média dos três grupos está muito próximo, como evidenciada na tabela 5.

**Tabela 5 – Descritivos para a Média de Idade dos Grupos de Tratamento.**

	N	Média	95% Intervalo de confiança para a média.		Mínimo	Máximo
			Limite inferior	Limite superior		
Radioterapia	24	55,67	51,18	60,16	39,00	79,00
Quimioterapia Sólidos	36	57,56	52,95	62,16	24,00	81,00
Quimioterapia Hematológicos	21	51,95	44,08	59,83	20,00	81,00
<b>Total</b>	<b>81</b>	<b>55,54</b>	<b>52,47</b>	<b>58,62</b>	<b>20,00</b>	<b>81,00</b>

Fonte: Dados da pesquisa.

A tabela 6 mostra os resultados obtidos com relação à diferença de idade entre os três Grupos de Tratamento,  $p = 0,3450$ .

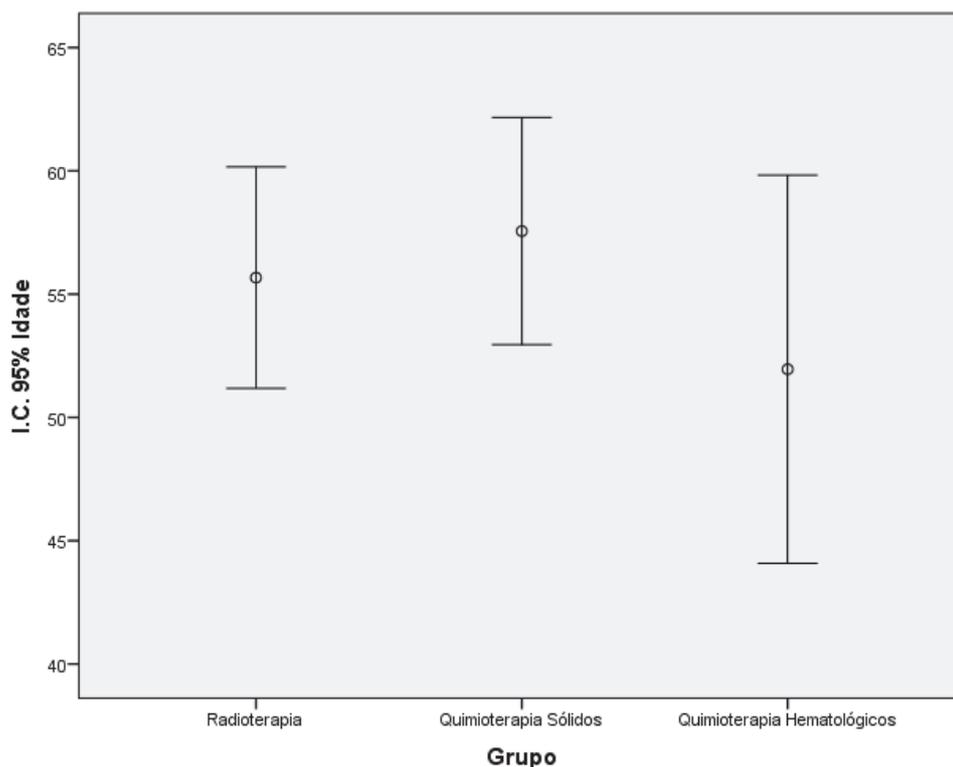
**Tabela 6 – Comparativo entre as Idades dos Grupos de Tratamento.**

	Soma	df	Média	Valor p
Entre Grupos	416,924	2	208,462	0,3450
Dentro dos Grupos	15071,175	78	193,220	
Total	15488,099	80		

Valor  $p > 0,05$  indica que não existe diferença estatisticamente significativa nos valores médios de idade segundo grupo.

Fonte: Dados da pesquisa.

No gráfico 9 observa-se que os intervalos de confiança estão em cruzamento entre os grupos, apesar de o Grupo Quimioterapia Hematológicos apresentar limite inferior mais baixo com variação de idade maior.

**Gráfico 9 – Associação entre a Faixa Etária e Grupo de Tratamento.**

Fonte: Dados da pesquisa.

A tabela 7 apresenta as variáveis com relação ao gênero e percentual independente para os três Grupos de Tratamento da amostra selecionada, mostrando valor de ( $p = 0,0166$ ), quase igualdade em número de participantes.

**Tabela 7- Distribuição quanto ao Gênero para os Três Grupos de Tratamento.**

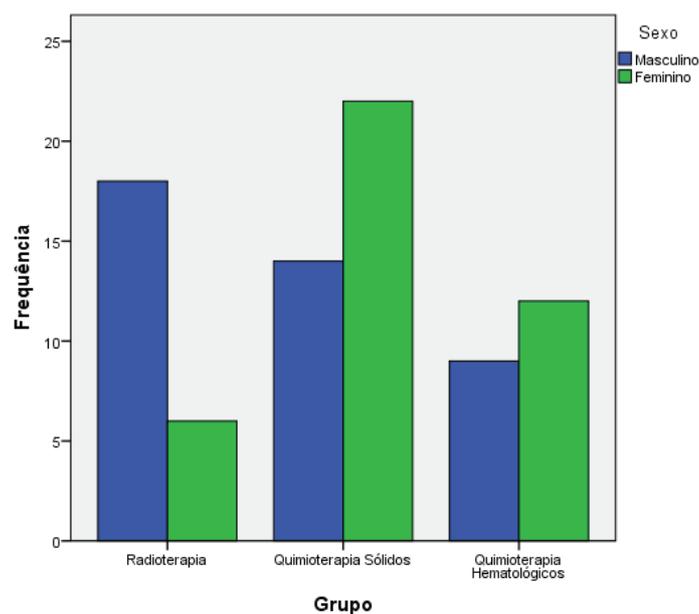
	Grupo		Sexo		Total
			Masculino	Feminino	
	Radioterapia	n	18	06	24
		% no grupo	75,0%	25,0%	100,0%
	Quimioterapia Sólidos	n	14	22	36
		% no grupo	38,9%	61,1%	100,0%
	Quimioterapia Hematológicos	n	9	12	21
		% no grupo	42,9%	57,1%	100,0%
Total	% no grupo		50,6%	49,4%	100,0%
Nº de casos	81		41	40	$P = 0,0166$

Valor  $p < 0,05$  indica que existe diferença na distribuição dos grupos segundo sexo.

Fonte: Dados da pesquisa.

O gráfico 10 mostra a prevalência de acordo com o gênero, relacionados aos pacientes oncológicos. Ao realizar a análise descritiva, houve maior predileção pelo gênero masculino no Grupo Radioterapia, enquanto que nos outros Grupos houve leve predileção pelo gênero feminino. ( $p = 0,0166$ ).

**Gráfico 10 - Distribuição dos Grupos de Tratamento segundo o Sexo.**



Fonte: Dados da pesquisa.

A tabela 8 mostra as variáveis com relação ao fumo e percentual independente para os três Grupos de Tratamento da amostra selecionada, mostrando valor de ( $p = 0,0520$ ), representando uma amostra balanceada não obtendo significância estatística.

**Tabela 8 - Distribuição quanto ao Fumo para os Três Grupos de Tratamento.**

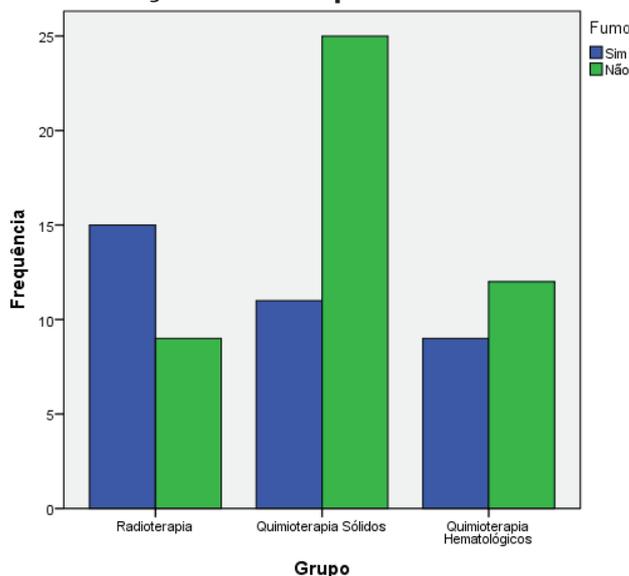
	Grupo		Fumo		Total
			sim	não	
	Radioterapia	n	15	9	24
		% no grupo	62,5%	37,5%	100,0%
	Quimioterapia Sólidos	n	11	25	36
		% no grupo	30,6%	69,4%	100,0%
	Quimioterapia Hematológicos	n	9	12	21
		% no grupo	42,9%	57,1%	100,0%
Total	% no grupo		43,2%	56,8%	100,0%
Nº de casos	81		35	46	$P = 0,0520$

Valor  $p > 0,05$  indica que não existe diferença na distribuição dos grupos segundo a condição de ser ou não ser fumante.

**Fonte: Dados da pesquisa.**

O gráfico 11 ilustra a frequência encontrada dos participantes com relação ao fumo, onde o Grupo da Quimioterapia Sólidos apresentou maior número de não usuários comparativamente com os outros Grupos de Tratamento.

**Gráfico 11 – Distribuição dos Grupos de Tratamento para o Fumo.**



**Fonte: Dados da pesquisa.**

A tabela 9 mostra as variáveis com relação ao uso do álcool e percentual independente para os três Grupos de Tratamento da amostra selecionada,

mostrando valor de ( $p = 0,1407$ ), representando uma amostra balanceada não obtendo significância estatística.

**Tabela 9 – Distribuição quanto ao Álcool para os Três Grupos de Tratamento.**

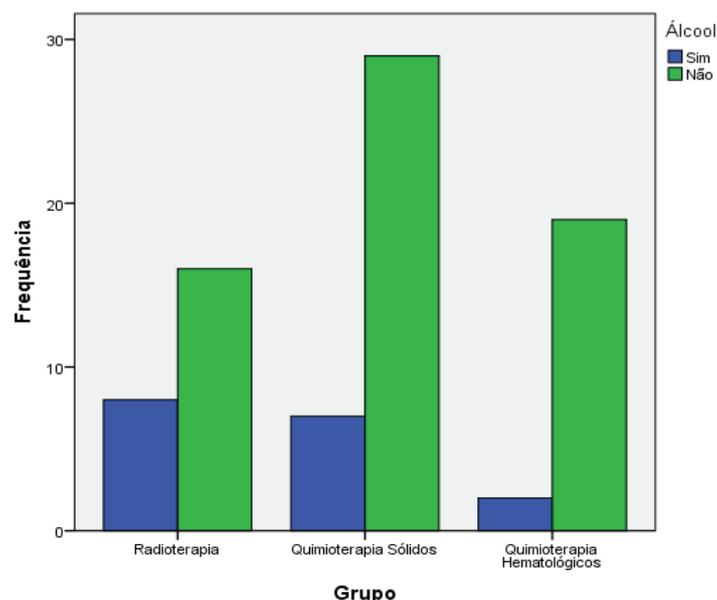
	Grupo		Álcool		Total
			Sim	Não	
Radioterapia	n		8	16	24
	% no grupo		33,3%	66,7%	100,0%
Quimioterapia Sólidos	n		7	29	36
	% no grupo		19,4%	80,6%	100,0%
Quimioterapia Hematológicos	n		2	19	21
	% no grupo		9,5%	90,5%	100,0%
Total	% no grupo		21,0%	79,0%	100,0%
Nº de casos	81		17	64	$P = 0,1407$

Valor  $p > 0,05$  indica que não existe diferença na distribuição dos grupos segundo a condição de ser ou não ser usuário de Álcool.

**Fonte: Dados da pesquisa.**

O gráfico 12 ilustra a frequência encontrada dos participantes com relação ao álcool, onde os três Grupos de Tratamento apresentaram valores maiores para não usuários.

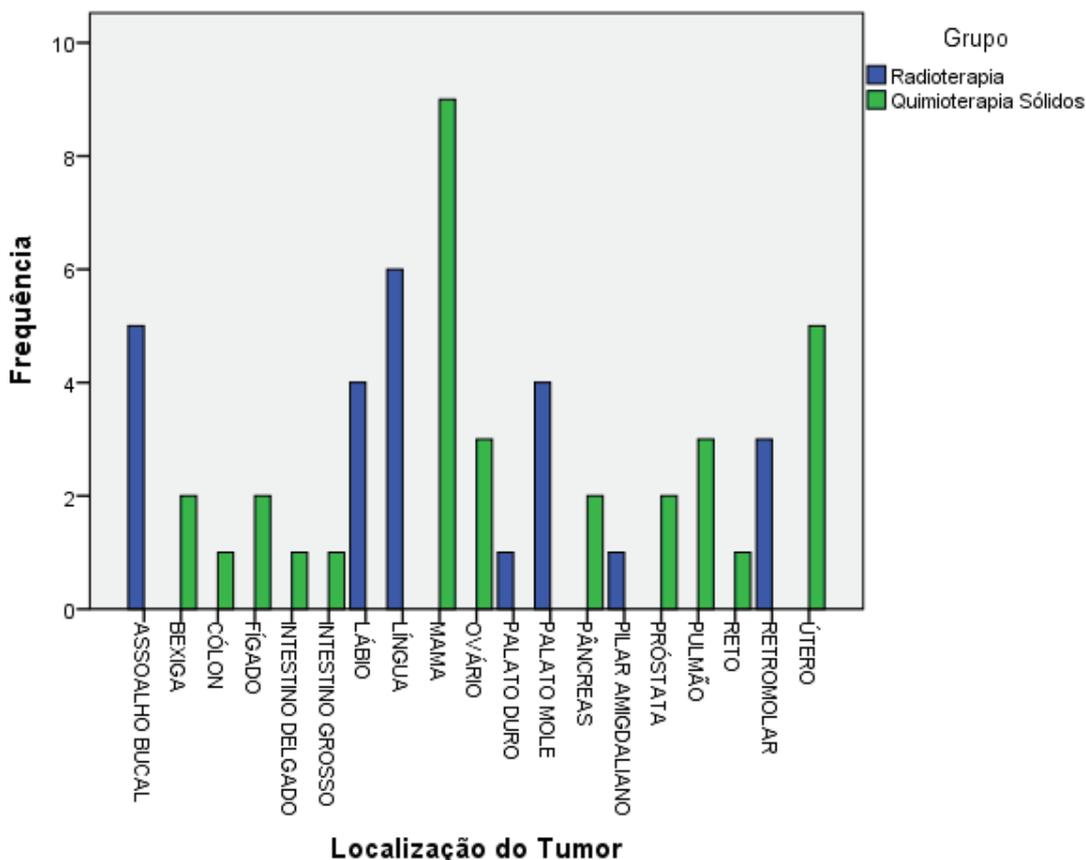
**Gráfico 12 – Distribuição dos Grupos de Tratamento para o Álcool.**



**Fonte: Dados da pesquisa.**

O gráfico 13 ilustra a distribuição da localização do tumor para os Grupos de Tratamento, apresentando correlação estatística. Entretanto a localização em mama demonstrou alta prevalência para o Grupo de Quimioterapia Sólido enquanto que os Tumores de Língua representaram maior número para o Grupo Radioterapia.

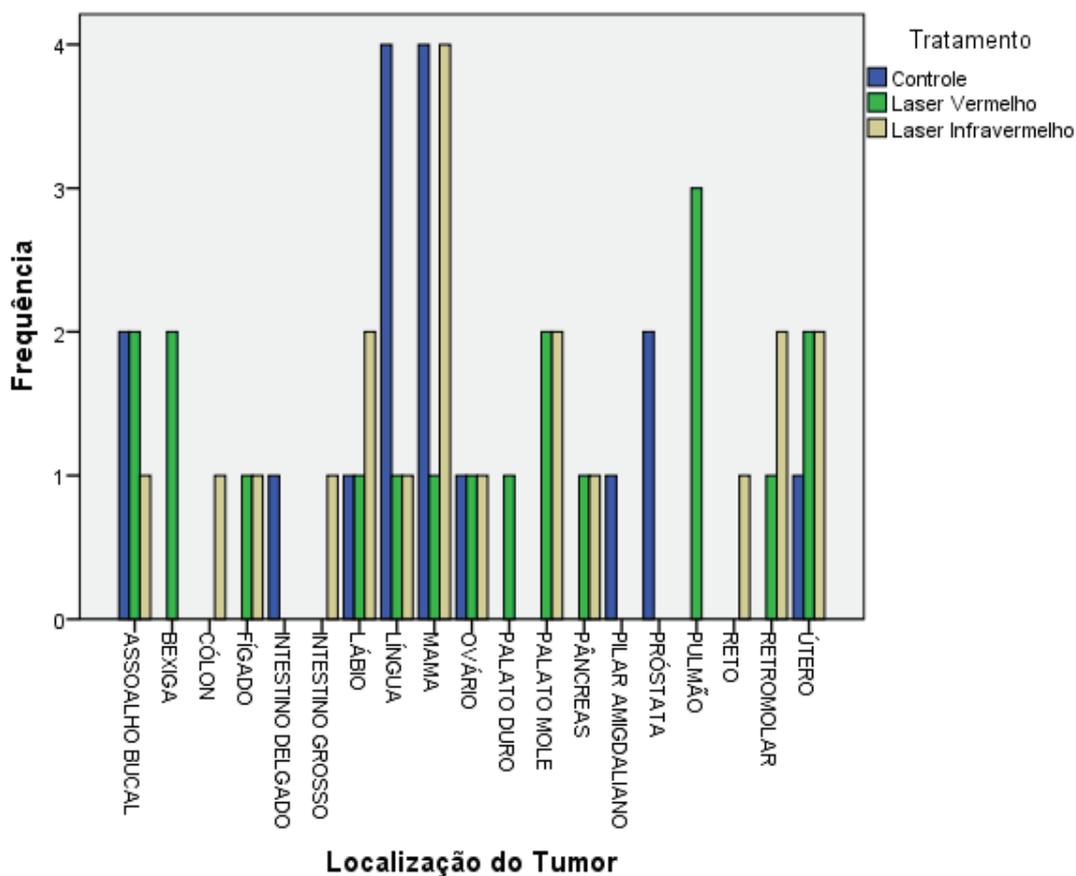
**Gráfico 13 – Distribuição das Frequências quanto à Localização do Tumor.**



Fonte: Dados da pesquisa.

O gráfico 14 ilustra a distribuição das frequências entre os Grupos Radioterapia e Quimioterapia Sólidos e Tratamento realizados nos participantes do estudo.

**Gráfico 14 – Distribuição das Frequências quanto à Localização do Tumor X Tratamento.**



Fonte: Dados da pesquisa.

Os escores das avaliações foram comparados independentes entre os três Grupos de Tratamento. A tabela 10 apresenta os descritivos dos escores geral e médio utilizando testes estatísticos não paramétricos de Kruskal-Wallis, sendo encontrada diferença entre os Três Grupos tanto na 1ª avaliação como na 2ª avaliação, com valor ( $p = 0,0049$ ). Em função de óbito, 4 participantes do Grupo Quimioterapia Sólidos foram excluídos do estudo.

**Tabela 10 – Distribuição dos Escores das Avaliações para os Três Grupos de Tratamento.**

Grupo		N	Média
Escore 1 <sup>a</sup> Avaliação	Radioterapia	24	45,40
	Quimioterapia Sólidos	32	30,83
	Quimioterapia hematológicos	21	44,14
	Total	77	
Escore 2 <sup>a</sup> Avaliação	Radioterapia	24	40,31
	Quimioterapia Sólidos	32	30,92
	Quimioterapia hematológicos	21	49,81
	Total	77	
		Escore 1 <sup>a</sup> avaliação	Escore 2 <sup>a</sup> avaliação
Valor p		0,0173	0,0049

Valor  $p < 0,05$  indica que existe diferença no Escore Médio entre os Grupos

Fonte: Dados da pesquisa.

A tabela 11 mostra as Múltiplas comparações do escore da 1<sup>a</sup> avaliação, onde representou diferença entre os Grupos da Radioterapia e Quimioterapia Sólidos, com valor  $p = 0,0477$ , para o Grupo Quimioterapia Hematológicos não houve diferença significativa.

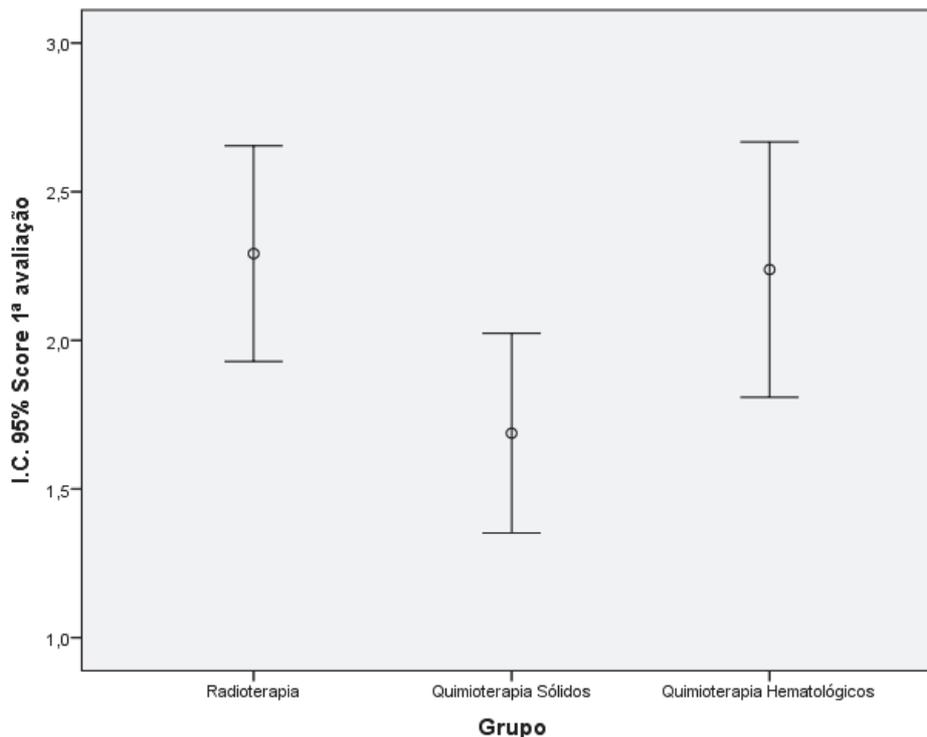
**Tabela 11- Comparações Múltiplas do escore da 1<sup>a</sup> Avaliação.**

Grupos	Radioterapia	Quimioterapia Sólidos	Quimioterapia Hematológicos
	R:45,396	R:30,828	R:44,143
Radioterapia		0,0477	1,000
Quimioterapia Sólidos	0,0477		0,1022
Quimioterapia Hematológicos	1,0000	0,1022	

Valor  $p < 0,05$  indica que existe diferença no Escore Médio entre os Grupos comparados

Fonte: Dados da pesquisa.

O gráfico 15 ilustra o escore médio de Múltiplas comparações para a 1<sup>a</sup> avaliação entre os Grupos de Tratamento.

**Gráfico 15 – Comparativo dos Scores para 1ª Avaliação do Tratamento.**

Fonte: Dados da pesquisa.

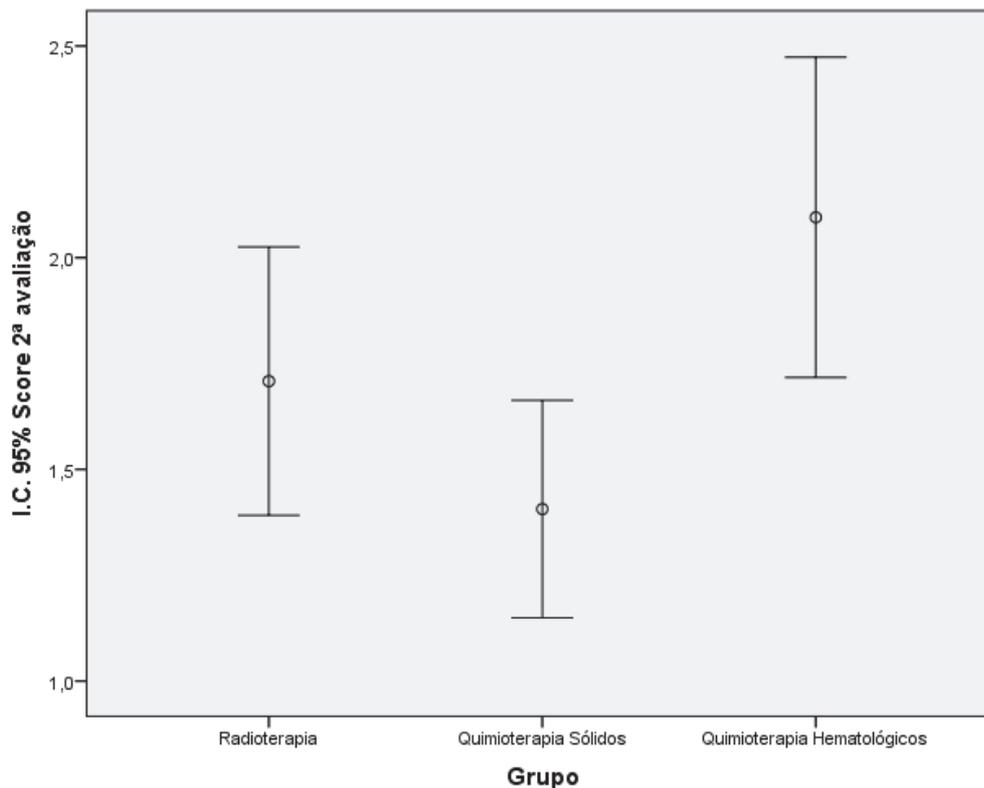
A tabela 12 mostra as Múltiplas comparações do escore da 2ª avaliação, apresentando diferença entre os Grupos da Quimioterapia, com valor  $p = 0,0079$ , para o Grupo Radioterapia não houve diferença significativa.

**Tabela 12- Comparações Múltiplas do escore da 2ª Avaliação.**

Grupos	Radioterapia	Quimioterapia Sólidos	Quimioterapia Hematológicos
	R:45,313	R:30,922	R:49,810
<b>Radioterapia</b>		0,3602	0,4662
<b>Quimioterapia Sólidos</b>	0,3602		0,0079
<b>Quimioterapia Hematológicos</b>	0,4662	0,0079	

Valor  $p < 0,05$  indica que existe diferença no escore Médio entre os Grupos compara  
 Fonte: Dados da pesquisa.

O gráfico 16 mostra o perfil das Múltiplas comparações do escore médio para a 2ª avaliação entre os Grupos de Tratamento.

**Gráfico 16 – Comparativo dos escores para 2ª Avaliação do Tratamento.**

Fonte: Dados da pesquisa.

A tabela 13 representa os descritivos dos escores médios e desvios padrão para tratamento entre os três Grupos, utilizando teste estatístico não paramétrico de Kruskal-Wallis, mostrou diferença significativa para os indivíduos do Grupo Controle que diferiu dos outros dois Grupos, apresentando Grau de mucosite bucal mais elevado, porém não houve diferença entre o Grupo Laser Vermelho e Grupo Infravermelho tanto na 1ª como na 2ª avaliação onde os índices de severidade foram menores.

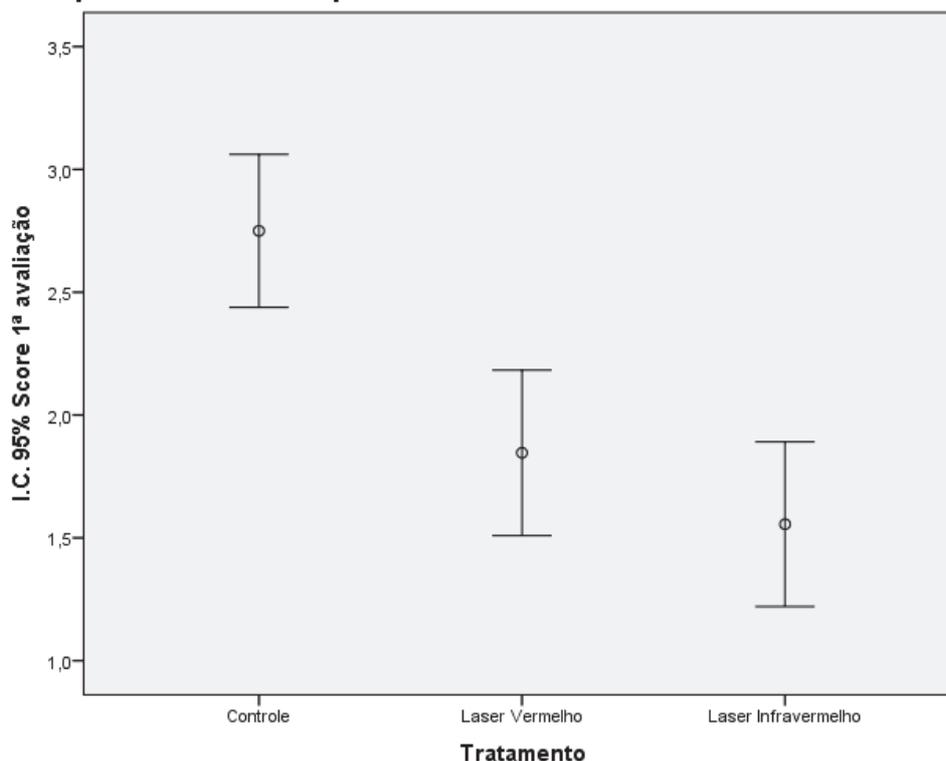
**Tabela 13 - Descritivos de escores Médios e Desvios Padrão para Tratamento Entre os Grupos.**

Tratamento		N	Média
Score1ª avaliação	Controle	24	55,40
	Laser Vermelho	26	34,77
	Laser Infravermelho	27	28,50
	Total	77	
Score2ª avaliação	Controle	24	54,77
	Laser Vermelho	26	33,00
	Laser Infravermelho	27	30,76
	Total	77	

Fonte: Dados da pesquisa.

O gráfico 17 mostra o perfil das Múltiplas comparações do escore médio entre as avaliações para os três Grupos de Tratamento, apresentando regressão dos quadros de mucosite bucal nos Grupos tratados com Laser na 1ª avaliação.

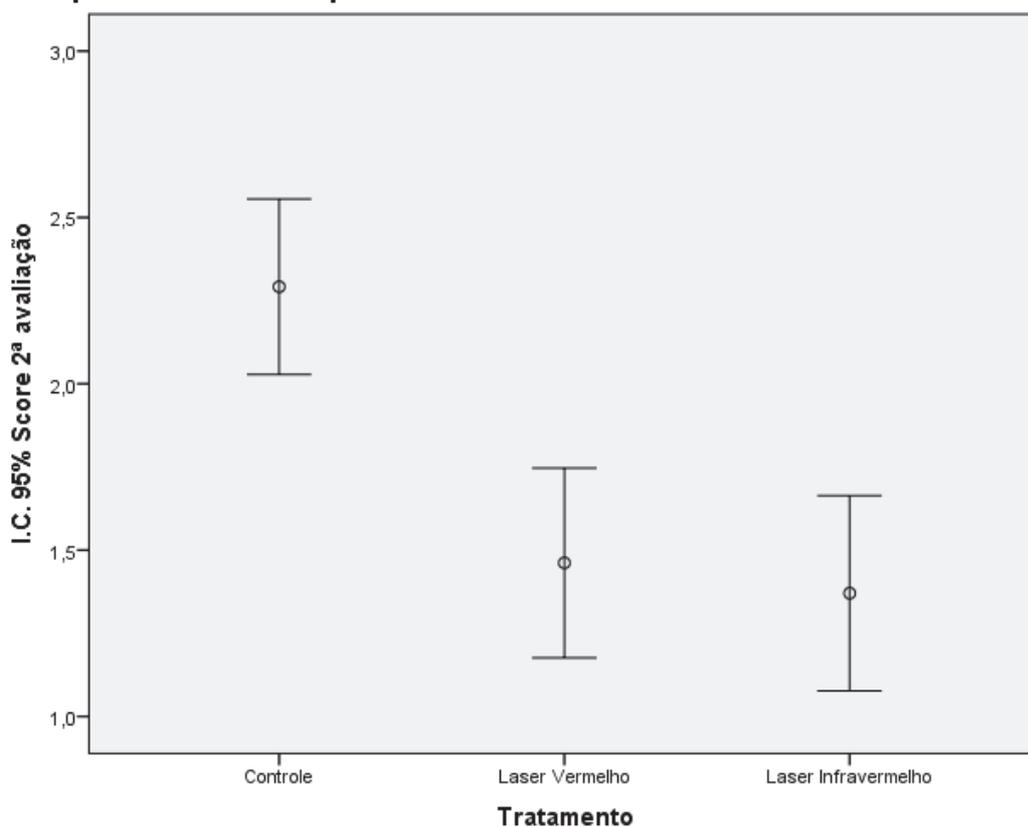
**Gráfico 17 Escores – Comparativo dos Escores Médios da 1ª Avaliação x Tratamento para os Três Grupos.**



Fonte: Dados da pesquisa.

O gráfico 18 mostra o perfil das Múltiplas comparações do escore médio entre as avaliações para os três Grupos de Tratamento, não apresentando diferenças significativas entre os Grupos Laser nos intervalos de variação, porém o Grupo Controle se manteve estável na 2ª avaliação, mostrando baixa efetividade no índice de regressão de mucosite bucal.

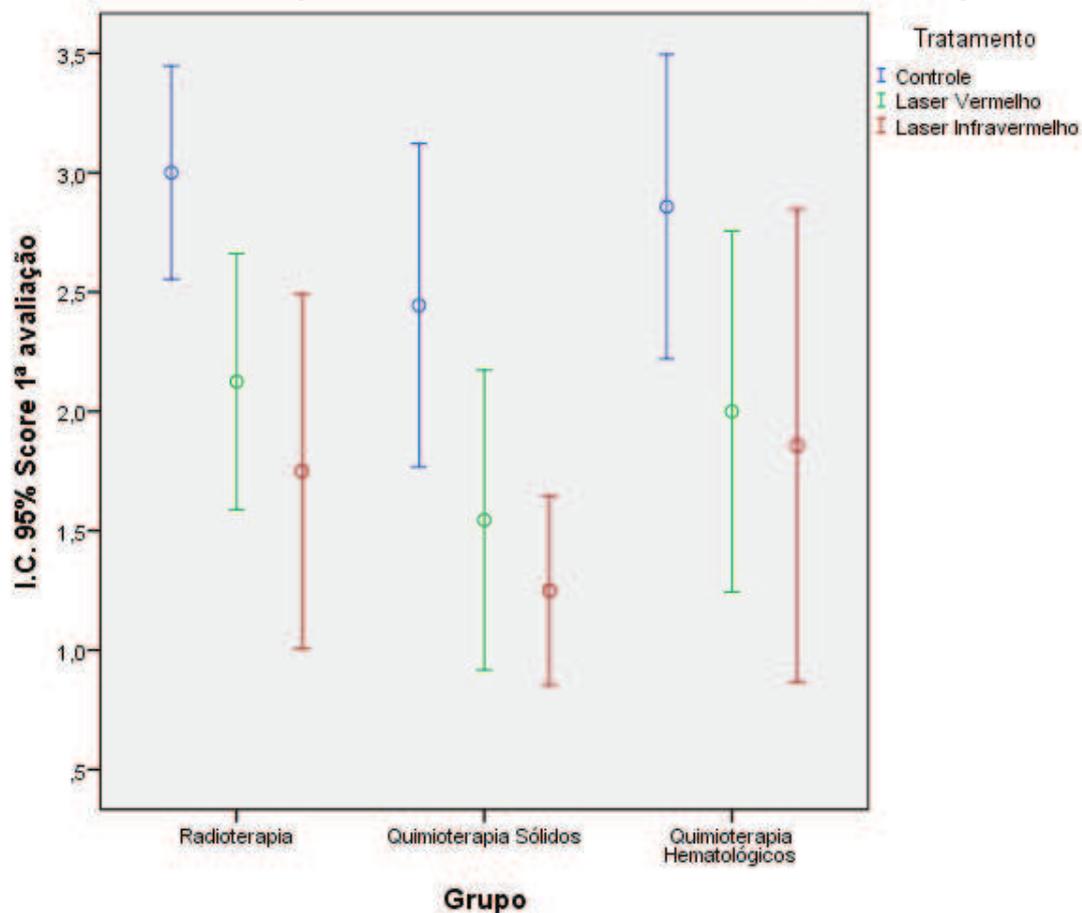
**Gráfico 18 Escores – Comparativo dos Escores Médios da 2ª Avaliação x Tratamento para os Três Grupos.**



Fonte: Dados da pesquisa.

O gráfico 19 apresenta o perfil das Múltiplas comparações dos escores gerais da 1ª avaliação com os Grupos x Tratamento. Mostrado que houve redução da severidade da mucosite bucal para os Grupos tratados com Laser em contrapartida os pacientes do Grupo Controle se mantiveram inalterados.

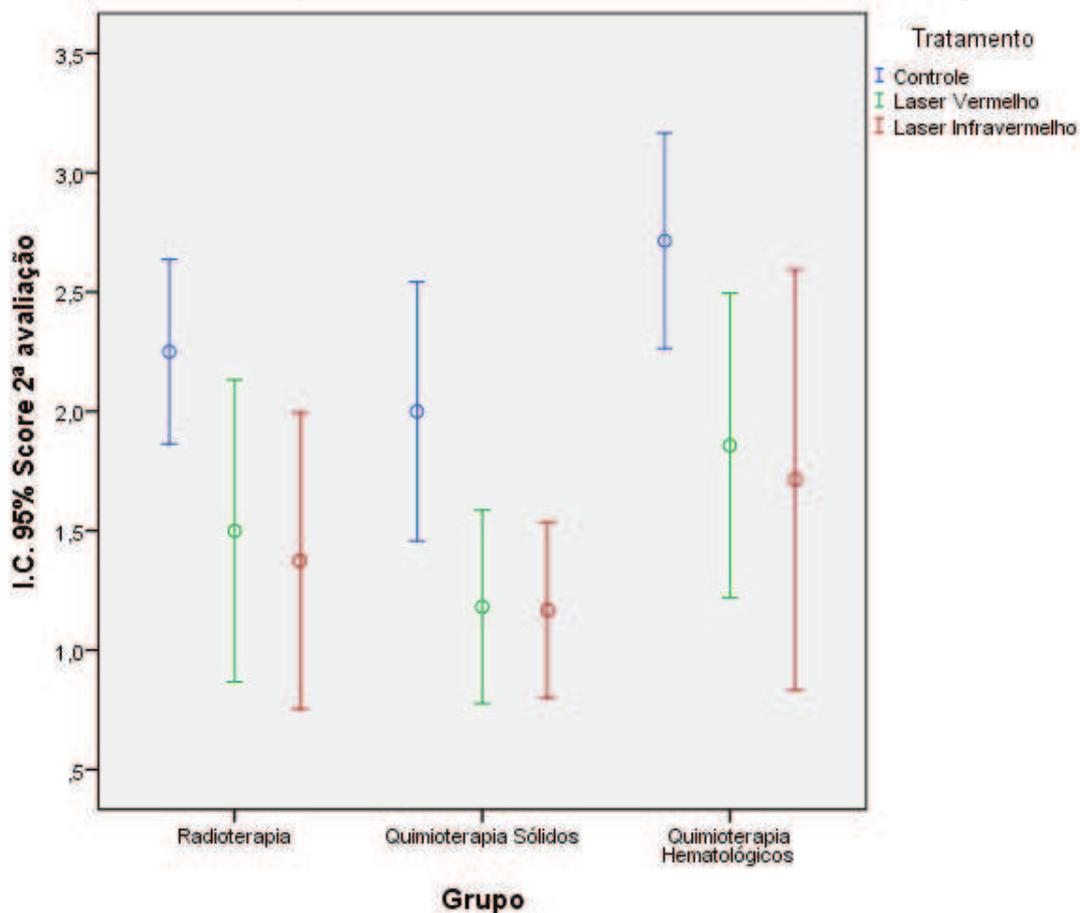
**Gráfico 19- Escores – Comparativo dos escores da 1ª Avaliação X Grupo.**



Fonte: Dados da pesquisa.

O gráfico 20 apresenta o perfil das Múltiplas comparações dos escores gerais da 2ª avaliação com os Grupos x Tratamento. Mostrado que houve redução da severidade da mucosite bucal para os Grupos tratados com Laser, com diferença pouco significativa do Grupo tratado com Laser Infravermelho com relação ao tratado com o Grupo Laser Vermelho, em contrapartida os pacientes do Grupo Controle se mantiveram inalterados.

**Gráfico 20- Escores – Comparativo dos Escores da 2ª Avaliação X Grupo.**



Fonte: Dados da pesquisa.

O teste de Wilcoxon foi utilizado para comparar as avaliações e os escores médios para cada Grupo independente X Tratamento. Na comparação das avaliações para o Grupo A (Radioterapia), os Grupamentos Laser não obtiveram diferenças estatisticamente significantes, para tratamento, mostrando que a redução da severidade se manteve no mesmo equilíbrio, porém significativas quanto aos Graus menores de mucosite. Para o Grupo Controle, os índices de mucosite foram maiores, porém apresentaram diminuição na redução da severidade, indicando diferença no escore médio ( $p=0,0143$ ), como evidenciados nas tabelas 14, 15 e 16.

**Tabela 14 – Comparação 1ª Avaliação X 2ª Avaliação para o Grupo A (Radioterapia) X Tratamento.**

Grupo A	Radioterapia	N	Média	Desvio padrão		Mínimo	Máximo
Score 1ªavaliação	Controle	8	3,00	2,55	3,45	2	4
	Laser Vermelho	8	2,13	1,59	2,66	1	3
	Laser Infravermelho	8	1,75	1,01	2,49	0	3
Score 2ªavaliação	Controle	8	2,25	1,86	2,64	2	3
	Laser Vermelho	8	1,50	,87	2,13	0	2
	Laser Infravermelho	8	1,38	,75	2,00	0	2

Fonte: Dados da pesquisa.

**Tabela 15 – Escore das Avaliações para o Grupo A (Radioterapia) X Tratamento.**

Grupo A – Controle	Média	N	Valor p
Escore 2ª avaliação Escore 1ª avaliação	Negativo	6	0,0143
	Positivo	0	
	Inalterado	2	
	Total	8	
Grupo A – Laser Vermelho	Média	N	Valor p
Escore 2ª avaliação Escore 1ª avaliação	Negativo	3	0,1025
	Positivo	0	
	Inalterado	5	
	Total	8	
Grupo A – Laser Infravermelho	Média	N	Valor p
Escore 2ª avaliação Escore 1ª avaliação	Negativo	4	0,1797
	Positivo	1	
	Inalterado	3	
	Total	8	

Valor  $p < 0,05$  indica que existe diferença no Escore Médio entre a 1ª e 2ª Avaliação

Valor  $p > 0,05$  indica que não existe diferença no Escore Médio entre a 1ª e 2ª Avaliação

Fonte: Dados da pesquisa.

**Tabela 16 – Escore das Avaliações Quanto aos Graus de Mucosite para o Grupo A (Radioterapia) X Tratamento.**

WHO	Grupo de Tratamento						Total		
	GC		GLV		GLIV		1 <sup>a</sup>	2 <sup>a</sup>	T
	1 <sup>a</sup>	2 <sup>a</sup>	1 <sup>a</sup>	2 <sup>a</sup>	1 <sup>a</sup>	2 <sup>a</sup>	1 <sup>a</sup>	2 <sup>a</sup>	T
<b>Grau 0</b>	-	-	-	1	1	1	1	2	3
<b>Grau 1</b>	-	-	1	2	1	3	2	5	7
<b>Grau 2</b>	1	6	5	5	5	4	11	15	26
<b>Grau 3</b>	6	2	2	-	1	-	9	2	11
<b>Grau 4</b>	1	-	-	-	-	-	1	-	1
<b>Total</b>									48

Fonte: Setor de Oncologia Hospital Municipal São José

Na comparação das avaliações para o Grupo B (Quimioterapia Sólidos), os três tipos de tratamentos não apresentaram diferenças estatisticamente significantes, porém os Grupamentos Laser mostraram reduções relevantes quanto aos Graus de mucosite, como evidenciados nas tabelas 17, 18 e 19.

**Tabela 17 – Comparação 1<sup>a</sup> Avaliação X 2<sup>a</sup> Avaliação para o Grupo B (Quimioterapia Sólidos) X Tratamento.**

Grupo B	Quimioterapia Sólidos	N	Média	Desvio Padrão		Mínimo	Máximo
Escore 1 <sup>a</sup> avaliação	Controle	9	2,44	1,77	3,12	1	4
	Laser Vermelho	11	1,55	,92	2,17	0	3
	Laser Infravermelho	12	1,25	,86	1,64	0	2
Escore 2 <sup>a</sup> avaliação	Controle	9	2,00	1,46	2,54	1	3
	Laser Vermelho	11	1,18	,78	1,59	0	2
	Laser Infravermelho	12	1,17	,80	1,53	0	2

Fonte: Dados da pesquisa.

**Tabela 18 – Escore das Avaliações para o Grupo B (Quimioterapia Sólidos) X Tratamento.**

Grupo B – Controle		Média	N	Valor p
Escore 2ª avaliação	Negativo		4	0,0455
	Positivo		0	
Escore 1ª avaliação	Inalterado		5	
	Total		9	
Grupo B – Laser Vermelho		Média	N	Valor p
Escore 2ª avaliação	Negativo		4	0,0455
	Positivo		0	
Escore 1ª avaliação	Inalterado		7	
	Total		11	
Grupo B – Laser Infravermelho		Média	N	Valor p
Escore 2ª avaliação	Negativo		1	0,3173
	Positivo		0	
Escore 1ª avaliação	Inalterado		11	
	Total		12	

Valor p > 0,05 indica que não existe diferença no Escore Médio entre a 1ª e 2ª Avaliação

Fonte: Dados da pesquisa.

**Tabela 19 – Escore das Avaliações Quanto aos Graus de Mucosite para o Grupo B (Quimioterapia Sólidos) X Tratamento.**

WHO	Grupo de Tratamento						Total		
	GC		GL V		GLIF		1ª	2ª	T
	1ª	2ª	1ª	2ª	1ª	2ª			
<b>Grau 0</b>	-	-	1	1	1	1	2	2	4
<b>Grau 1</b>	1	2	6	6	7	8	14	16	30
<b>Grau 2</b>	4	5	3	4	4	3	11	12	23
<b>Grau 3</b>	3	2	2	-	-	-	5	2	7
<b>Grau 4</b>	1	-	-	-	-	-	1	-	1
<b>Total</b>									<b>65</b>

Fonte: Setor de Oncologia Hospital Municipal São José

**GC = Grupo Controle, GLV = Grupo Laser Controle, GLIV = Grupo Laser Infravermelho.**

Na comparação das avaliações para o Grupo C (Quimioterapia Hematológicos), os três tipos de tratamentos não apresentaram diferenças estatisticamente significantes, porém os Grupamentos Laser mostraram equilíbrio quanto ao Grau 2 de mucosite, em contrapartida o Grupo Controle se manteve com índices mais severos como evidenciados nas tabelas 20, 21 e 22.

**Tabela 20 – Comparação 1ª Avaliação X 2ª Avaliação para o Grupo C (Quimioterapia Hematológicos) X Tratamento.**

Grupo c	Quimioterapia Hematológicos	N	Média	Desvio Padrão		Mínimo	Máximo
Escore 1ªavaliação	Controle	7	2,86	2,22	3,50	2	4
	Laser Vermelho	7	2,00	1,24	2,76	1	3
	Laser Infravermelho	7	1,86	,87	3,17	0	3
Escore 2ªavaliação	Controle	7	2,71	2,26	2,64	2	3
	Laser Vermelho	7	1,86	1,22	2,50	1	3
	Laser Infravermelho	7	1,71	,83	2,59	0	3

Fonte: Dados da pesquisa.

**Tabela 21 – Escore das Avaliações para o Grupo C (Quimioterapia Hematológicos) X Tratamento.**

Grupo C – Controle	Média	N	Valor p
Escore 2ª avaliação Escore 1ª avaliação	Negativo	1	0,3173
	Positivo	0	
	Inalterado	6	
	Total	7	
Grupo C – Laser Vermelho	Média	N	Valor p
Escore 2ª avaliação Escore 1ª avaliação	Negativo	1	0,3173
	Positivo	0	
	Inalterado	6	
	Total	7	
Grupo C – Laser Infravermelho	Média	N	Valor p
Escore 2ª avaliação Escore 1ª avaliação	Negativo	1	0,3173
	Positivo	0	
	Inalterado	6	
	Total	7	

Valor p > 0,05 indica que não existe diferença no Escore Médio entre a 1a e 2a Avaliação

Fonte: Dados da pesquisa.

**Tabela 22 – Escore das Avaliações Quanto aos Graus de Mucosite Para o Grupo C (Quimioterapia Hematológicos) X Tratamento.**

WHO	Grupo de Tratamento						Total		
	GC		GL V		GLIF		1 <sup>a</sup>	2 <sup>a</sup>	T
	1 <sup>a</sup>	2 <sup>a</sup>	1 <sup>a</sup>	2 <sup>a</sup>	1 <sup>a</sup>	2 <sup>a</sup>	1 <sup>a</sup>	2 <sup>a</sup>	T
<b>Grau 0</b>	-	-			1	1	1	1	2
<b>Grau 1</b>			2	2	1	1	3	3	6
<b>Grau 2</b>	2	2	3	4	3	4	8	10	18
<b>Grau 3</b>	4	5	2	1	2	1	8	7	15
<b>Grau 4</b>	1	-	-	-	-	-	1	-	1
<b>Total</b>									42

Fonte: Setor de Oncologia Hospital Municipal São José

## 6. DISCUSSÃO

A mucosite bucal é um efeito colateral grave em pacientes com câncer que recebem quimioterapia ou radioterapia, independente do sexo e idade. A análise univariada dos dados biopsicossociais neste estudo mostrou não haver diferença estatisticamente significativa entre os grupos quanto aos quesitos sexo, faixa etária e hábitos e não demonstraram associação com a prevalência das mucosites bucais. Dependendo da intensidade desta complicação bucal, o tratamento antineoplásico muitas vezes é suspenso, existindo a necessidade de nutrição entérica analgésica e ou parentérica opióide, com efeito adverso na sobrevivência do paciente<sup>62</sup>.

Durante o período de março de 2011 a maio de 2013, um total de 81 pacientes foram randomizados para o desenvolvimento do estudo clínico. Destes, 4 vieram a óbito no decorrer da pesquisa, todos eram participantes do grupo quimioterapia sólidos, enquanto que 77 completaram corretamente o esquema de tratamento preconizado.

Entre as várias intervenções propostas na gestão MB, apesar das diversificadas metodologias empregadas em diferentes estudos, resultados clínicos satisfatórios e funcionais têm sido obtidos no tratamento da mucosite bucal com o emprego do LBI, sendo observada a redução da morbidade nos pacientes tratados com laser quando comparados com os pacientes do grupo controle, com consequente melhora da qualidade de vida dos mesmos<sup>34</sup>.

A laserterapia está se tornando uma opção de tratamento recomendado, mas tem limitações devido aos seus parâmetros<sup>97</sup>. Apesar dos numerosos exemplos de benefício clínico da fototerapia na regulação de processos biológicos como ação analgésica, antiinflamatória e bioestimulante, os mecanismos intracelulares responsáveis por estes benefícios não foram completamente elucidados. Assim, torna-se crítico analisar a resposta de células epiteliais à fototerapia utilizando diferentes parâmetros<sup>27</sup>.

Estudos para a prevenção e tratamento da mucosite bucal são realizados com laser de baixa intensidade de comprimento de onda variando de 650 nm a 905 nm<sup>5</sup>. Existem vários trabalhos publicados abordando a laserterapia no manejo da mucosite bucal. Entretanto, há uma grande variação

quantos aos parâmetros de luz utilizados e protocolo de irradiação<sup>6,20,26,34,39,56,74</sup>.

Desta forma, a nova recomendação proposta em recente revisão de literatura para definir diretrizes de prática clínica para o uso do laser e outras terapias de luz direcionadas à prevenção e tratamento da mucosite bucal, preconiza o laser de baixa potência no comprimento de onda de 650 nm, potência de 40 mW, para cada centímetro quadrado com o tempo necessário para uma dose de energia no tecido de  $2 \text{ J/cm}^2$ , 2 s/ponto, para a prevenção da mucosite bucal em pacientes adultos que receberam o transplante de células-tronco hematopoéticas condicionados com altas doses de quimioterapia, com ou sem irradiação corporal total. Uma nova sugestão foi feita para o comprimento de onda em torno de 632,8 nm para a prevenção da mucosite bucal em pacientes submetidos à radioterapia, sem quimioterapia concomitante, para câncer de cabeça e pescoço. A crescente evidência em favor da terapia com laser de baixa intensidade permitindo o desenvolvimento de duas novas diretrizes apoiam esta modalidade nas populações listadas acima. A evidência para outras populações são encorajadoras ao longo de uma gama de comprimentos de onda e intensidades. No entanto, pesquisas adicionais bem elaboradas são necessárias para avaliar a eficácia do laser e em centros de tratamento de câncer<sup>55</sup>.

O presente estudo visou minimizar a intensidade da mucosite bucal com aplicação de laser de baixa intensidade nos comprimentos de onda de 660 nm, com potência de 40 mW, e 808 nm, com potência de 120 mW, ambos com densidade de energia de  $4 \text{ J/cm}^2$ , 5 s/ponto e 10 s/varredura, respectivamente, em pacientes submetidos ao tratamento antineoplásico, recebendo radioterapia em tumores de cabeça e pescoço e quimioterapia em tumores sólidos e hematológicos.

Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos irradiados com laser, salientando que os parâmetros utilizados para a fototerapia foram semelhantes, diferindo apenas na técnica e tempo de aplicação. Apesar da pequena amostra, pode-se considerar que o resultado foi clinicamente relevante.

Estudos consistentes para definir parâmetros específicos do laser, como comprimento de onda, potência, densidade de energia, total de energia dada e

tempo de tratamento, devem ser avaliados para estabelecer um protocolo de tratamento que seja efetivo no controle da mucosite bucal, sobretudo na prevenção.

A dificuldade de demonstrar a eficácia do laser em pacientes recebendo tratamento antineoplásico na oncológica clínica, com protocolos de quimioterapia e radioterapia diversificados, pode comprometer os resultados encontrados nas avaliações dos graus de mucosite bucal. Falta um sistema de classificação para avaliar consistentemente a gravidade da MB, e a possibilidade de cura espontânea em muitos casos sem complicações. Como os agentes antitumorais têm diferentes níveis de toxicidade, o curto intervalo entre os ciclos de quimioterapia torna difícil determinar quais os fármacos podem intensificar MB, assim como os fracionamentos quando da radioterapia.

Os resultados encontrados na análise da incidência foram baixos, (grau 2, escala OMS) para o grupo radioterapia em todas as modalidades de tratamento. Para o grupo quimioterapia sólidos a graduação da mucosite bucal de maior prevalência encontrada foi de (grau 1), com dor leve ou ausente na maioria dos subgrupos tratados com laser, comprovando assim o potencial do seu efeito terapêutico e (grau 2) com dor moderada para os de controle acometidos por mucosite. Para o grupo quimioterapia hematológicos os pacientes tratados com laser obtiveram maior prevalência do (grau 2) e (grau 3) para o subgrupo controle.

Analisando os resultados da fototerapia neste estudo, independente da fonte de luz utilizada, a mucosite bucal em todas as regiões anatômicas irradiadas apresentou baixa incidência. A severidade das lesões de mucosite bucal encontradas nos subgrupos tratados com laser vão ao encontro dos resultados de estudos anteriores em que foram avaliados tanto para o laser vermelho como para o infravermelho<sup>6,20,26,34</sup>.

A fototerapia realizada sob os parâmetros utilizados neste estudo não apresentou qualquer efeito negativo, todos os pacientes toleraram o tratamento a laser sem qualquer reação ou efeito adverso. Este dado é de extrema valia para a aplicação clínica da fototerapia, sendo um fator preponderante para a cicatrização das lesões. Os resultados mostraram que a terapia com laser foi eficaz na redução da mucosite e da dor nos pacientes com a conclusão do

tratamento antineoplásico, contribuindo para melhora da qualidade de vida dos pacientes em questão.

Os resultados deste estudo mostraram que o uso de duas modalidades de aplicação, laser vermelho e infravermelho nos parametros preconizados, foi também eficaz para atrasar o aparecimento de lesões graves de MB, corroborando com trabalhos anteriores que apontam o Laser de Baixa Intensidade como alternativa para biomodulação, alívio da dor e cicatrização tecidual<sup>24</sup>.

## 7. CONCLUSÕES

Por meio da análise dos resultados apresentados no presente estudo, e considerando os parâmetros e protocolo de fototerapia utilizado, conclui-se que:

- Os dados biopsicossociais, como faixa etária, gênero e hábitos não demonstraram associação com a prevalência das mucosites bucais.
- A localização dos tumores não foi associada com a prevalência e severidade da mucosite bucal, apresentando correlação estatística.
- Grupo Controle diferiu dos outros dois Grupos apresentando grau de mucosite bucal mais elevado.
- Os Grupos tratados com Laser Vermelho e Infravermelho não apresentaram diferenças estatisticamente significantes e apresentaram menor incidência e severidade de mucosite bucal.
- A aplicação do laser de baixa intensidade, nos parâmetros determinados para este estudo, promoveu uma diminuição da severidade e o grau de manifestação clínica da mucosite bucal induzida por radioterapia e quimioterapia, embora não tenha prevenido o surgimento das mesmas.

## REFERÊNCIAS

1. ABRAMOFF, M. M. F.; LOPES, N. N. F.; LOPES, L. A.; DIB, L. L. et al.. Low-level laser therapy in the prevention and treatment of chemotherapy-induced oral mucositis in young patients. **Photomed Laser Surg**, Larchmont, v. 26, n. 4, p. 394-400, Aug. 2008.
2. ALMEIDA, F. C. S.; CAZAL, C.; DURAZZO, M. D.; FERRAZ, A. R. et al. Radioterapia em cabeça e pescoço: efeitos colaterais agudos e crônicos bucais. **Rev bras patol oral**, Natal, v. 3, n. 2, p. 62-9, abr./jun. 2004.
3. ALMEIDA-LOPES, L.; RIGAU, J.; ZÂNGARO, R. A.; GUIDUGLI-NETO, J. et al. Comparison of the low level laser therapy effects on culture irradiance an same fluency. **Lasers Surg Med**, New York, v. 29, n. 2, p. 179-84, 2001.
4. ANTUNES, H. S.; FERREIRA, E. M., MATOS, V. D.; PINHEIRO, C. T.; FERREIRA, C. G. The impact of low power laser in the treatment of conditioning-induced oral mucositis: A report of 11 clinical cases and their review. **Med Oral Patol Oral Cir Bucal**, Valência, v. 13, n. 3, p. 189-92, 2008.
5. ANTUNES, H. S.; DE AZEVEDO, A. M.; BOUZAS, L. F. S.; ADÃO, C. A. E. et al. Low power laser in the prevention of induced oral mucositis in bone marrow transplantation patients: a randomized trial. **Blood**, Washington, v. 109, n. 5, p. 2250-5, Mar. 2007.
6. ARORA, H.; PAI, K. M.; MAIYA, A.; VIDYASAGAR, M. S. et a. Efficacy of He-Ne Laser in the prevention and treatment of radiotherapy-induced oral mucositis in oral cancer patients. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod**, St. Louis, v. 105, n. 2, p. 180-6, Feb. 2008.
7. AZEVEDO, L. H.; EDUARDO, F. P.; MOREIRA, M. S.; EDUARDO, C. P. et al. Influence of different power densities of LILT on cultured human fibroblast growth: a pilot study. **Lasers Med Sci**, London, v. 21, n. 2, p. 86-9, July 2006.
8. BARASCH, A.; PETERSON, D. E. Risk factors for ulcerative oral mucositis in cancer patients: unanswered questions. **Oral Oncol**, Amsterdam, v. 39, n. 2, p. 91-100, Feb. 2003.
9. BARASCH, A.; PETERSON, D. E.; TANZER, J. M.; D'AMBROSIO, J. A. et al. Helium-neon laser effects on conditioning-induced oral mucositis in bone marrow transplantation patients. **Cancer**, Hoboken, v. 76, n. 12, p. 2550-6, Dec. 1995.

10. BARKER, G. J. Current practices in the oral management of the patients undergoing chemotherapy or bone marrow transplantation. **Support Care Cancer**, Berlin, v. 7, n. 1, p. 17-20, Jan. 1999.
11. BENSADOUN, R. J.; CIAIS, G. Radiation-and chemotherapy-induced mucositis in oncology: results of multicenter phase III studies. **J Oral Laser App**, New Malden, v. 2, n. 2, p. 115-120, Summer 2002.
12. BENSADOUN, R. J.; FRANQUIN, J. C.; CIAIS, G.; DARCORURT, V. et al. Low-energy He-Ne laser in the prevention of radiation-induced mucositis: a multicenter phase III randomized study in patients with head and neck cancer. **Support Care Cancer**, Berlin, v. 7, n. 4, p. 244-52, June 1999.
13. BENSADOUN, R. J. Low level laser therapy (LLLT): A new paradigm in the management of cancer therapy-induced mucositis? **Indian J Med Res**, Mumbai, v. 124, n. 4, p. 375-8, Oct. 2006.
14. BENSADOUN, R. J.; MAGNE, N.; MARCY, P. Y.; DEMARD, F. Chemotherapy- and radiotherapy-induced mucositis in head and neck cancer patients: new trends in pathophysiology, prevention and treatment. **Eur Arch Otorhinolaryngol**, Heidelberg, v. 258, n. 9, p. 481-7, Nov. 2001.
15. BIRON, P.; SEBBAN, C.; GOURMET, R.; CHVETZOFF, G. et al. Research controversies in management of oral mucositis. **Support Care Cancer**, Berlin, v. 8, n. 1, p. 68-71, Jan. 2000.
16. BONAN, P. R. F.; LOPES, M. A.; ALVES, F. A.; ALMEIDA, O. P. Aspectos clínicos, biológicos, histopatológicos e tratamentos propostos para a mucosite oral induzida por radioterapia: revisão de literatura. **Rev Bras Cancerol**, Rio de Janeiro, v. 51, n. 3, p. 235-42, jul./ago/set. 2005.
17. JHAM, B. C.; CHEN, H.; CARVALHO, A. L.; FREIRE, A. R. A randomized phase III prospective trial of bethanechol to prevent mucositis, candidiasis, and taste loss in patients with head and neck cancer undergoing radiotherapy: a secondary analysis. **J Oral Sci**, Tokyo, v. 51, n. 4, p. 565-572, Dec. 2009.
18. BÜLTZINGSLÖWEN, I. V.; BRENNAN, M. T.; SPIJKERVET, F. K. L.; LOGAN, R. et al. Growth factors and cytokines in the prevention and treatment of oral and gastrointestinal mucositis. **Support Care Cancer**, Berlin, v. 14, n. 6, p. 519-27, June 2006.
19. CAMPOS, L.; SIMÕES, A.; SÁ, H. R. N.; EDUARDO, C. P. Improvement in quality of life of an oncological patient by laser phototherapy: a case report. **Photomed Laser Surg**, Larchmont, v. 27, n. 2, p. 371-374, Apr. 2009.

20. CARVALHO, P. A.; JAGUAR, G. C.; PELLIZZON, A. C.; PRADO, J. D. et al. Evaluation of low-level laser therapy in the prevention and treatment of radiation-induced mucositis: a double-blind randomized study in head and neck cancer patients. **Oral Oncol**, Amsterdam, v. 47, n. 12, p. 1176-81, Dec. 2011.
21. CERCHIETTI, L. C.; NAVIGANTE, A. H.; BONOMI, M. R. ZADERAJKO, M. A. et al. Effect of topical morphine for mucositis-associated pain following concomitant chemoradiotherapy for head and neck carcinoma. **Cancer**, Hoboken, v. 95, n. 10, p. 2230–2236, Nov. 2002.
22. CHENG, K. K.; GOGGINS, W. B.; LEE, V. W.; THUOMPSON, D. R. Risk factors for oral mucositis in children undergoing chemotherapy: a matched case-control study. **Oral Oncol**, Amsterdam, v. 44, n. 11, p. 1019-25, Nov. 2008.
23. CHIAPPELLI, F. The molecular immunology of mucositis: implications for evidence-based research in alternative and complementary palliative treatments. **Evid Based Complement Alternat Med**, New York, v. 2, n. 4, p. 489-94, Dec. 2005.
24. CORTI, L.; CHIARION-SILENI, V.; AVERSA, S.; PONZONI, A. et al.. Treatment of chemotherapy-induced oral mucositis with light-emitting diode. **Photomed Laser Surg**, Larchmont, v. 24, n. 2, p. 207-213, Apr. 2006.
25. COWEN, D.; TARDEU, C.; SCHUBERT, M.; PETERSON, D. et al. Low energy helium-neon laser in the prevention oral mucositis in patients undergoing bone marrow transplantation: results of a double blind randomized trial. **Int J Radiat Oncol Biol Phys**, Tarrytown, v. 38, n. 4, p. 697-703, July 1997.
26. CRUZ, L. B.; RIBEIRO, A. S.; RECH, A.; ROSA, L. G. N. et al. Influence of low-energy laser in the prevention of oral mucositis in children with cancer receiving chemotherapy. **Pediatr Blood Cancer**, Hoboken, v. 48, n. 4, p. 435-40, Apr. 2007.
27. EDUARDO, F. P.; BEZINELLI, L.; LUIZ, A. C.; CORREA, L. et al. Severity of oral mucositis in patients undergoing hematopoietic cell transplantation phototherapy protocol: a survey of 30 patients. **Photomed Laser Surg**, Larchmont, v. 27, n. 1, p. 137-44, Feb. 2009.
28. ELTING, L. S.; COOKSLEY, C. D.; CHAMBERS, M. S.; GARDEN, A. S. Risk, outcomes, and costs of radiation-induced oral mucositis among patients with head-and-neck malignancies. **Int J Radiat Oncol Biol Phys**, Tarrytown, v. 68, n. 4, p. 1110-20, July 2007.

29. EPSTEIN, J. B.; SCHUBERT, M. M. Oral mucositis in myelosuppressive cancer therapy. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod**, St. Louis, v. 88, n. 3, p. 273-76, Sep. 1999.
30. EPSTEIN, J. B.; SILVERMAN JR, S.; PAGGIARINO, D. A.; CROCKETT, S. et al. Benzylamine HCl for prophylaxis of radiation-induced oral mucositis: Results from a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. **Cancer**, Hoboken, v. 92, n. 4, p. 875-85, Aug. 2001.
31. EPSTEIN, J. B.; TSANG, A. H.; WARKENTIN, D.; SHIP, J. A. The role of salivary function in modulating chemotherapy-induced oropharyngeal mucositis: a review of the literature. **Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod**, St. Louis, v. 94, n. 1, p. 39-44, July 2002.
32. FERREIRA, D. M.; ZÂNGARO, R. A.; VILLAVERDE, A. B.; CURY, Y. et al. Analgesic effect of He-Ne (632.8 nm) low-level laser therapy on acute inflammatory pain. **Photomed Laser Surg**, Larchmont, v. 23, n. 2, p. 177-81, May 2005.
33. FILICKO, J.; LAZARUS, H. M.; FLOMENBERG, N. Mucosal injury in patients undergoing hematopoietic progenitor cell transplantation: new approaches to prophylaxis and treatment. **Bone Marrow Transplant**, London, v. 31, n. 1, p. 1-10, Jan. 2003.
34. GAUTAM, A. P.; FERNANDES, D. J.; VIDYASAGAR, M. S.; MAIYA, A. G. et al. Effect of low-level laser therapy on patient reported measures of oral mucositis and quality of life in head and neck cancer patients receiving chemoradiotherapy--a randomized controlled trial. **Support Care Cancer**, Berlin, v. 21, n. 5, p. 1421-8, May 2013.
35. GENOT-KLASTERSKY, M. T.; KLASTERSKY, J.; AWADA, F.; AWADA, A. et al. The use of low-energy laser (LEL) for the prevention of chemotherapy-and/or radiotherapy-induced oral mucositis in cancer patients: results from two prospective studies. **Support Care Cancer**, Berlin, v 16, n. 12, p. 1381-7, Dec. 2008.
36. GIBSON, R. J.; BOWEN, J. M.; KEEFE, D. M. Technological advances in mucositis research: new insights and new issues. **Cancer Treat Rev**, Amsterdam, v. 34, n. 5, p. 476-82, Aug. 2008.
37. HERRSTEDT, J. Prevention and management of mucositis in patient with cancer. **Int J Antimicrob Agents**, Amsterdam, v. 16, n. 2, p. 161-63, Oct. 2002.
38. HOŁOWIECKI, J. Indications for hematopoietic stem cell transplantation. **Pol Arch Med Wewn**, Kraków, v. 118, n. 11, p. 658-63, 2008.

39. JAGUAR, G. C.; PRADO, J. D.; NISHIMOTO, I. N.; PINHEIRO, M. C. et al. Low-energy laser therapy for prevention of oral mucositis in hematopoietic stem cell transplantation. **Oral Dis**, Copenhagen, v. 13, n. 6, p. 538-43, Nov. 2007.
40. JHAM, B. C.; TEIXEIRA, I. V.; ABOUD, C. G.; CARVALHO, A. L. et al. A randomized phase III prospective trial of bethanechol to prevent radiotherapy-induced salivary gland damage in patients with head and neck cancer. **Oral Oncol**, Amsterdam, v. 43, n. 2, p. 137-42, Feb. 2007.
41. KARU, T. I.; PYATIBRAT, L. V.; KALENDO, G. S. Photobiological modulation of cell attachment via cytochrome c oxidase. **Photochem Photobiol Sci**, Cambridge, v. 3, n. 2, p. 211-6, Feb. 2004.
42. KEEFE, D. M.; SCHUBERT, M. M.; ELTING, L. S.; SONIS, S. T. et al. Updated clinical practice guidelines for the prevention and treatment of mucositis. **Cancer**, Hoboken, v. 109, n. 5, p. 820-31, Mar. 2007.
43. KIENLE, A.; HIBST, R. Light guiding in biological tissue due to scattering. **Phys Rev Lett**, Ridge, v. 97, n. 1, p. 018104, July 2006.
44. KIPSHIDZE, N.; NIKOLAYCHIK, V.; KEELAN, M. H.; SHANKAR, I. R. et al. Low-Power Helium neon laser irradiation enhances production of vascular endothelial growth factor and promotes growth of endothelial cells in vitro. **Laser Surg Med**, New York, v. 28, n. 4, p. 355-364, Apr. 2001.
45. KÖSTLER, W. J.; HEJNA, M.; WENZEL, C.; ZIELINSKI, C. C. Oral mucositis complicating chemotherapy and/or radiotherapy: options for prevention and treatment. **CA Cancer J Clin**, Hoboken, v. 51, n. 5, p. 290-315, Sep./Oct. 2001.
46. LABBATE, R.; LEHN, C. N.; DENARDIN, O. V. P. Effects of chlorhexidine mouthwash on radiation induced mucositis in head and neck cancer. **Rev Bras Otorrinolaringol**, São Paulo, v. 69, n. 3, p. 349-54, May/June 2003.
47. LALLA, R. V.; PETERSON, D. E. Oral mucositis. **Dent Clin North Am**, Philadelphia, v. 49, n. 1, p. 167-84, Jan. 2005.
48. LIMA, V.; BRITO, G. A.; CUNHA, F. Q.; REBOUÇAS, C. G. et al. Effects of the tumour necrosis factor-alpha inhibitors pentoxifylline and thalidomide in short-term experimental oral mucositis in hamsters. **Eur J Oral Sci**, Chichester, v. 113, n. 3, p. 210-7, June 2005.
49. LOPES, C.; MAS, J. R. I.; ZÂNGARO, R. A. Low level laser therapy in the prevention of radiotherapy-induced xerostomia and oral mucositis. **Radiol Bras**, São Paulo, v. 39, n. 2, p. 131-136, Mar./Apr. 2006.

50. MAIYA, G. A.; SAGAR, M. S.; FERNANDES, D. Effect of low level helium-neon. (He-Ne) laser therapy in the prevention & treatment of radiation induced mucositis in head & neck cancer patients. **Indian J Med Res**, Mumbai, v. 124, n. 4, p. 399-402. Oct. 2006.
51. MARTINS, A. C. M.; CAÇADOR, N. P.; GAETI, W. P. Complicações bucais da quimioterapia antineoplásica. **Acta Sci**, Maringá, v. 24, n. 3, p. 663-670, mar. 2002.
52. MAVROGIANNIS, M.; THOMASON, J. M.; SEYMOUR, R. A. Lasers in periodontology. **Dent Update**, Guildford, v. 31, n. 9, p. 535-538, Nov. 2004.
53. MCGUIRE, D. B.; CORREA, M. E. P.; JOHNSON, J.; WIENANDTS, P. The role of basic oral care and good clinical practice principles in the management of oral mucositis. **Support Care Cancer**, Berlin, v. 14, n. 6, p. 541-7, June 2006.
54. MIGLIORATI, C. A.; OBERLY-EDWARDS, L.; SCHUBERT, M. The role of alternative and natural agents, cryotherapy, and/or laser for management of alimentary mucositis. **Support Care Cancer**, Berlin, v. 14, n. 6, p. 533-40, June 2006.
55. MIGLIORATI, C. A.; HEWSON, I.; LALLA, R. V.; ANTUNES, H. S. et al. Systematic review of laser and other light therapy for the management of oral mucositis in cancer patients. **Support Care Cancer**, Berlin, v. 21, n. 1, p. 333-41, Jan. 2013.
56. NES, A. G.; POSSO, M. B. Patients with moderate chemotherapy-induced mucositis: pain therapy using low intensity lasers. **Int Nurs Rev**, Oxford, v. 52, n. 1, p. 68-72, Mar. 2005.
57. PARKER, S. Low-level laser use in dentistry. **Br Dent J**, London, v. 202, n. 3, p. 131-8, Feb. 2007.
58. PATON, E. J. A.; COUTINHO, M. A.; VOLTARELLI, J. C. Diagnosis and Treatment of Acute Complications of Hematopoietic Stem Cell Transplantation. **Medicina**, Ribeirão Preto, v. 33, n. 3, p. 264-277, jul./set. 2000.
59. PEREIRA, S. N.; EDUARDO, C. P.; MATSON, E.; MARQUES, M. M. Effect of low-power laser irradiation on cell growth and procollagen synthesis of cultured fibroblasts. **Lasers Surg Med**, New York, v. 31, n. 4, p. 263-7, Oct. 2002.
60. PESEVSKA, S.; NAKOVA, M.; PEJCIC, A.; IVANOVSKI, K. et al. Biostimulative laser therapy: Base for favorized and accented results in dentistry. **Acta Fac Med Naiss**, Belgrado, v. 23, n. 1, p. 75-78, 2006.

61. PETERSON, D. E. New strategies for management of oral mucositis in cancer patients. **J Support Oncol**, Parsippany, v. 4, n. 2 (Suppl 1), p. 9-13, Feb. 2006.
62. PETERSON, D. E.; LALLA, R. V. Oral mucositis: the new paradigms. **Curr Opin Oncol**, Philadelphia, v. 22, n. 4, p. 318-22, July 2010.
63. PICO, J. L.; AVILA-GARAVITO, A.; NACCACHE, P. Mucositis: its occurrence, consequences, and treatment in the oncology setting. **Oncologist**, Dayton, v. 3, n. 6, p. 446-51, Dec. 1998.
64. POTTING, C. M. J.; UITTERHOEVE, R.; OP REIMER W. S.; VAN ACHTERBERG, T. The effectiveness of commonly used mouthwashes for the prevention of chemotherapy-induced oral mucositis: A systematic review. **Eur J Cancer Care (Engl)**, Oxford, v. 15, n. 5, p. 431-439, Dec. 2006.
65. QUINN, B.; POTTING, C. M.; STONE, R.; BLIJLEVENS, N. M. et al. Guidelines for the assessment of oral mucositis in adult chemotherapy, radiotherapy and haematopoietic stem cell transplant patients. **Eur J Cancer**, Oxford, v. 44, n. 1, p. 61-72, Jan. 2008.
66. RASHAD, U. M.; AL-GEZAWY, S. M.; EL-GEZAWY, E.; AZZAZ, A. N. Honey as topical prophylaxis against radiochemotherapy-induced mucositis in head and neck cancer. **J Laryngol Otol**, Cambridge, v. 123, n. 2, p. 223-8, Feb. 2009.
67. ROSENTHAL, D. I. Consequences of mucositis-induced treatment breaks and dose reductions on head and neck cancer treatment outcomes. **J Support Oncol**, Parsippany, v. 5, n. 9 (Suppl 4), p. 23-31, Oct. 2007.
68. RUBENSTEIN, E. B.; PETERSON, D. E.; SCHUBERT, M.; KEEFE, D. et al. Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of cancer therapy-induced oral and gastrointestinal mucositis. **Cancer**, Hoboken, v. 100, n. 9 (Suppl), p. 2026-2046. May 2004.
69. RUBIRA, C. M.; DEVIDES, N. J.; UBEDA, L. T.; BORTOLUCCI JR, A. G. et al. Evaluation of some oral postradiotherapy sequelae in patients treated for head and neck tumors. **Braz Oral Res**, São Paulo, v. 21, n. 3, p. 272-7, July/Sept. 2007.
70. SANDOVAL, R. L.; KOGA, D. H.; BULOTO, L. S.; SUZUKI, R. et al. Management of chemo and radiotherapy unduced oral mucositis with low-energy laser: initial results of A.C. Camargo Hospital. **J Appl Oral Sci**, Bauru, v. 11, n. 4, p. 337-41, Oct./Dec. 2003.

71. SANTOS, P. S. S.; MAGALHÃES, M. H. C. G. Avaliação da mucosite oral em pacientes que receberam adequação bucal prévia ao transplante de medula óssea. **RPG Rev pos grad.**, São Paulo, v. 13, n. 1, p. 77-82, 2006.
72. SASSI, L. M.; MACHADO, R. A. Protocolo pré-radioterapia de cabeça e pescoço. **Rev bras cir cabeça pescoço**, São Paulo, v. 38, n. 3, p. 208-210. jul./ago./set. 2009.
73. SCHUBERT, M. M.; EDUARDO, P. F.; GUTHRIE, K. A.; FRANQUIN, J. C. et al. A phase III randomized double-blind placebo-controlled clinical trial to determine the efficacy of low level laser therapy for the prevention of oral mucositis in patients undergoing hematopoietic cell transplantation. **Support Care Cancer**, Berlin, v. 15, n. 10, p. 1145-54, Oct. 2007.
74. SILVA, G. B.; MENDONÇA, E. F.; BARIANI, C.; ANTUNES, H. S. et al. The prevention of induced oral mucositis with low-level laser therapy in bone marrow transplantation patients: a randomized clinical trial. **Photomed Laser Surg**, Larchmont, v. 29, n. 1, p. 27-31, Jan. 2011.
75. SIMÕES, A.; EDUARDO, F. P.; LUIZ, A. C.; CAMPOS, L. et al. Laser phototherapy as topical prophylaxis against head and neck cancer radiotherapy-induced oral mucositis: comparison between low and high/low power lasers. **Lasers Surg Med**, New York, v. 41, n. 4, p. 264-70, Apr. 2009.
76. SONIS, S. T. A biological approach to mucositis. **J Support Oncol**, Parsippany, v. 2, n. 1, p. 21-36, Jan./Feb. 2004.
77. SONIS, S. T.; EILERS, J. P.; EPSTEIN, J. B.; LEVEQUE, F. D. et al. Validation of a new scoring system for the assessment of clinical trial research of oral mucositis induced by radiation or chemotherapy. **Cancer**, Hoboken, v. 85, n. 10, p. 2103-13, May 1999.
78. SONIS, S. T.; ELTING, L. S.; KEEF, D.; PETERSON, D. E. et al. Perspectives on cancer therapy-induced mucosal injury. Pathogenesis, measurement, epidemiology, and consequences for patients. **Cancer**, Hoboken, v. 100, n. 9 (Suppl), p. 1995-2025, May 2004.
79. SONIS, S. T. Mucositis as a biological process: a new hypothesis for the development of chemotherapy-induced stomatotoxicity. **Oral Oncol**, Amsterdam, v. 34, n. 1, p. 39-43, Jan. 1998.
80. SONIS, S. T. Oral mucositis in cancer therapy. **J Support Oncol**, Parsippany, v. 2, n. 6 (Suppl 3), p. 3-8. Nov./Dec. 2004.

81. SONIS, S. T. Pathobiology of oral mucositis: novel insights and opportunities. **J Support Oncol**, Parsippany, v. 5, n. 9 (Suppl 4), p. 3–11, Oct. 2007.
82. SONIS, S. T.; PETERSON, R. L.; EDWARDS, L. J.; LUCEY, C. A. et al. Defining mechanisms of action of interleukin 11 on the progression of radiation–induced oral mucositis in hamsters. **Oral Oncol**, Amsterdam, v. 36, n. 4, p. 373–81, July 2000.
83. SONIS, S. T. The pathobiology of mucositis. **Nat Rev Cancer**, London, v. 4, n. 4, p. 277–84, Apr. 2004.
84. SPIELBERGER, R. Current management of oral mucositis. **Clin Adv Hematol Oncol**, New York, n. 3, v. 10, p. 769–71, Oct 2005.
85. SPIELBERG, R. T.; STIFF, P.; BENSINGER, W.; GENTILE, T. et al. Palifermin for oral mucositis after intensive therapy for hematologic cancers. **N Engl J Med**, Boston, v. 351, n. 25, p. 2590–8, Dec. 2004.
86. STIFF, P. Mucositis associated with stem cell transplantation: current status and innovative approaches to management. **Bone Marrow Transplant**, London, v. 27 (suppl. 2), p. S3–S11, May 2001.
87. SULEWESKI, J. G. Historical survey of laser dentistry. **Dent Clin North Am**, Philadelphia, v. 44, n. 4, p. 717–752, Oct. 2000.
88. SYMONDS, R. P. Treatment-induced mucositis: an old problem with new remedies. **Br J Cancer**, London, v. 77, n. 10, p. 1689–95, May 1998.
89. TROTTI, A.; BELLM, L. A.; EPSTEIN, J. B.; FRAME, D. 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**, Limerick, v. 66, n. 3, p. 253–62, Mar. 2003.
90. TRUCCI, V. M.; VEECK, E. B.; MOROSOLLI, A. R. Current strategies for the management of oral mucositis induced by radiotherapy or chemotherapy. **Rev odonto ciênc**, Porto Alegre, v. 24, n. 3, p. 309–314, jul./ago./set. 2009.
91. VILELA-GOULART, M. D.; TEIXEIRA, R. T.; RANGEL, D.C.; NICCOLI-FILHO, W. et al. Homogenous amniotic membrane as a biological dressing for oral mucositis in rats: Histomorphometric analysis. **Arch Oral Biol**, Oxford, v. 53, n. 12, p. 1163–71. Dec. 2008.

92. VOLPATO, L. E.; SILVA, T. C.; OLIVEIRA, T. M.; SAKAI, V. T. et al. Mucosite Bucal Radio e Quimioinduzida. **Braz J Otorhinolaryngol**, São Paulo, v. 73, n. 4, p. 562-8, Aug. 2007.
93. XANTHINAKI, A.; NICOLATOU-GALITIS, O.; ATHANASSIADOU, P.; GONIDI, M. et al. Apoptotic and inflammation markers in oral mucositis in head and neck cancer patients receiving radiotherapy: preliminary report. **Support Care Cancer**, Berlin, v. 16, n. 9, p. 1025-33, Sep. 2008.
94. WARDE, P.; KROLL, B.; O'SULLIVAN, B.; ASLANIDIS, J. et al. A phase II study of Biotene in the treatment of postradiation xerostomia in patients with head and neck cancer. **Support Care Cancer**, Berlin, v. 8, n. 3, p. 203-8, May 2000.
95. WONG, P. C.; DODD, M. J.; MIASKOWSKI, C.; PAUL, S. M. et al. Mucositis pain induced by radiation therapy: prevalence, severity, and use of self-care behaviors. **J Pain Symptom Manage**, New York, v. 32, n. 1, p. 27-37, July 2006.
96. WONG, S. F.; WILDER-SMITH, P. Pilot study of laser effects on oral mucositis in patients receiving chemotherapy. **Cancer J.**, Sudbury, v. 8, n. 3, p. 247-54, May/June 2002.
97. ZANIN, T.; ZANIN, F.; CARVALHOSA, A. A.; CASTRO, P. H. et al. Use of 660-nm diode laser in the prevention and treatment of human oral mucositis induced by radiotherapy and chemotherapy. **Photomed Laser Surg.**, Larchmont, v. 28, n. 2, p. 233-7, Apr. 2010.

## ANEXO A

### Parecer Comitê de Ética do Hospital Municipal São José de Joinville (HMSJ).

 PREFEITURA DE JOINVILLE	<b>Hospital Municipal São José</b>	 HOSPITAL MUNICIPAL SAO JOSE
<b>COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA</b>		
Joinville, 23 de agosto de 2010.		
<b>PARECER CONSUBSTANCIADO DE PROJETO DE PESQUISA</b>		
<b><u>Ref. CEP Nº 10034</u></b>		
Prezado Dr. Antonio Eugenio Magnabosco Neto,		
<p>O protocolo de estudo clínico intitulado <b>EFEITO DA TERAPIA COM LASER DE BAIXA INTENSIDADE UTILIZADO NA PREVENÇÃO E TRATAMENTO DA MUCOSITE ORAL INDUZIDA PELA RADIOTERAPIA E QUIMIOTERAPIA EM PACIENTES PORTADORES DE CÂNCER. ESTUDO COMPARATIVO DE EFICÁCIA ENTRE PARÂMETROS DE SUA APLICAÇÃO</b>, que será conduzido na Unidade Oncológica do Hospital Municipal São José, sob a responsabilidade do Dr. Antonio Eugenio Magnabosco Neto foi avaliado por este Comitê de Ética em Pesquisa e considerado <b>APROVADO</b>.</p> <p>Para tal aprovação foram seguidas as exigências das Resoluções Nacionais 196/96 e 251/97, relacionadas a pesquisas envolvendo seres humanos. No presente projeto foram devidamente enfatizados itens que correspondem aos objetivos do estudo e seu racional; antecedentes científicos justificáveis, adequação ao material e método; análise criteriosa dos riscos e benefícios; referência bibliográfica pertinente; responsabilidade do pesquisador na condução do Estudo, bem como a possibilidade de interrupção do estudo nos casos em que se verificarem riscos aos voluntários.</p>		
Rua Plácido Gomes. 488 – Joinville – SC- 89202-050 Fones (47) 3441.6629 – e-mail: srmept@yahoo.com.br		

**Hospital Municipal São José****COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA**

Também foi analisado e considerado aprovado o respectivo Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, versão original de 16/08/2010, uma vez que seguem os padrões normativos.

Lembramos aos senhores pesquisadores que, no cumprimento da Resolução 251/97, a Comissão de Ética em Pesquisa deverá receber relatórios semestrais sobre o andamento do Estudo, bem como a qualquer tempo e a critério do pesquisador nos casos de relevância, além do envio dos relatos de eventos adversos, para conhecimento desta Comissão. Salientamos ainda, a necessidade de relatório completo ao final do Estudo. Solicitamos que este CEP seja informado quando da inclusão do primeiro paciente.

**Dra. Luciane Mônica Deboni**  
**Presidente do CEP**

## ANEXO B

**Relatório sobre o andamento do estudo.  
Parecer Comitê de Ética do Hospital Municipal São José de Joinville  
(HMSJ).**



**Hospital Municipal São José**



---

**CEP – Comitê de Ética em Pesquisa**

---

Joinville, 14 de outubro de 2013.

**Ilmo Dr. Antonio Eugenio Magnabosco**  
Investigador Principal

Referência: "Efeito da terapia com Laser de baixa intensidade utilizado na prevenção e tratamento da Mucosite oral induzida pela radioterapia e quimioterapia em pacientes portadores de câncer: estudo comparativo de eficácia entre parâmetros de sua aplicação."

**Registro no CEP 10034**

Informamos que não existem pendências referentes a este estudo junto ao nosso Comitê de Ética em Pesquisa.

Após análise do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Municipal São José, declaramos aprovados os seguintes documentos:

- Relatórios parciais referentes aos períodos de março/2011, março de 2012 e março/2013.

Atenciosamente,

Luciane Mônica Deboni  
Coordenador  
CEP - HMSJ

**Dra. Luciane Monica Deboni**  
Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa  
Hospital Municipal São José

## ANEXO C

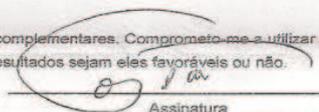
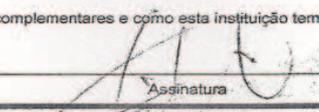
## Folha de Rosto – Conselho Nacional de Saúde.

Planos de Saúde - Servidor

Page 1 of 2



MINISTÉRIO DA SAÚDE  
Conselho Nacional de Saúde  
Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - CONEP

FOLHA DE ROSTO PARA PESQUISA ENVOLVENDO SERES HUMANOS				FR - 356939	
Projeto de Pesquisa Efeito da terapia com laser de baixa intensidade utilizado na prevenção e tratamento da mucosite oral induzida pela radioterapia e quimioterapia em pacientes portadores de câncer. Estudo comparativo de eficácia entre parâmetros de sua aplicação.					
Área de Conhecimento 4.00 - Ciências da Saúde - 4.02 - Odontologia - Terap.				Grupo Grupo III	Nível Terapêutico
Área(s) Temática(s) Especial(s)				Fase Não se Aplica	
Unitermos Laser, prevenção, tratamento, mucosite oral					
Sujeitos na Pesquisa					
Nº de Sujeitos no Centro 80	Total Brasil 80	Nº de Sujeitos Total 80	Grupos Especiais Criança e ou menores de 18 anos, Pessoas numa relação de dependência como presidiários, militares, alunos, funcionários, etc		
Placebo NAO	Medicamentos HIV / AIDS NÃO	Wash-out NÃO	Sem Tratamento Específico NÃO	Banco de Materiais Biológicos NÃO	
Pesquisador Responsável					
Pesquisador Responsável Antonio Eugenio Magnabosco Neto			CPF 063.184.498-84	Identidade 10742793	
Área de Especialização CIR. E TRAUM. BÚCO-MAX.-FACIAL			Maior Titulação MESTRADO	Nacionalidade BRASILEIRA	
Endereço RUA GUSTAVO CAPANEMA N°6			Bairro AMÉRICA	Cidade JOINVILLE - SC	
Código Postal 89204-448	Telefone 047 34334347 / 047 38014238	Fax 047 34334347	Email aemagnabosco@terra.com.br		
Termo de Compromisso Declaro que conheço e cumprirei os requisitos da Res. CNS 196/96 e suas complementares. Comprometo-me a utilizar os materiais e dados coletados exclusivamente para os fins previstos no protocolo e publicar os resultados sejam eles favoráveis ou não. Aceito as responsabilidades pela condução científica do projeto acima. Data: 01 / 07 / 10  Assinatura					
Instituição Onde Será Realizado					
Nome HOSPITAL MUNICIPAL SÃO JOSÉ - HMSJ/JOINVILLE - SC			CNPJ 84.703.248/0001-09	Nacional/Internacional Nacional	
Unidade/Orgão Oncologia			Participação Estrangeira NÃO	Projeto Multicêntrico NÃO	
Endereço AV GETÚLIO VARGAS, 238			Bairro CENTRO	Cidade JOINVILLE - SC	
Código Postal 88290245	Telefone (47)441-8666	Fax (47)441-8666	Email smept@yahoo.com.br		
Termo de Compromisso Declaro que conheço e cumprirei os requisitos da Res. CNS 196/96 e suas complementares e como esta instituição tem condições para o desenvolvimento deste projeto, autorizo sua execução. Nome: <u>Tamio Tamita</u> Data: <u>05 / 09 / 2010</u>  Assinatura					
Vinculada					
Nome PUC / PARANÁ			CNPJ 75.078.836/0001-79	Nacional/Internacional Nacional	
Unidade/Orgão PPGO - Odontologia			Participação Estrangeira NÃO	Projeto Multicêntrico NÃO	
Endereço RUA IMACULADA CONCEIÇÃO, 1155			Bairro PRADO VELHO	Cidade CURITIBA - PR	
Código Postal 80215901	Telefone 33301600	Fax	Email		
Termo de Compromisso Declaro que conheço e cumprirei os requisitos da Res. CNS 196/96 e suas complementares.					

## ANEXO D

### FICHA DE CADASTRO DO PACIENTE NO ESTUDO.

Pesquisa: “Efeito da terapia com laser de baixa intensidade utilizado na prevenção e tratamento da mucosite oral induzida pela radioterapia e quimioterapia em pacientes portadores de câncer. Estudo comparativo clínico de eficácia entre parâmetros de sua aplicação”.

#### Modelo da ficha de autorização:

Cadastro do(a) Paciente:

Nome: \_\_\_\_\_

Data de Nascimento: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ RG: \_\_\_\_\_ CPF: \_\_\_\_\_

Endereço Completo: \_\_\_\_\_

Indicado(a) por: \_\_\_\_\_

Caso clínico: \_\_\_\_\_ Código (CID): \_\_\_\_\_

Região: \_\_\_\_\_ Diagnóstico: \_\_\_\_\_

Histórico: \_\_\_\_\_

Tipo de Laser indicado:

( ) Laser de baixa intensidade vermelho (660nm)

( ) Laser de baixa intensidade infravermelho (     nm)

## ANEXO E

### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO DO PACIENTE PARA USO DO LASER DE BAIXA INTENSIDADE.

Efeito da terapia com laser de baixa intensidade utilizado na prevenção e tratamento da mucosite oral induzida pela radioterapia e quimioterapia em pacientes portadores de câncer.

Estudo comparativo clínico de eficácia entre parâmetros de sua aplicação.

Os Lasers de baixa intensidade possuem um efeito eminentemente analgésico, anti-inflamatório e biomodulador, sendo utilizados como nos casos de aftas, herpes labial, queilite angular, trismos, parestesia, hipersensibilidade dentinária, pós-cirurgias, pós-intervenções endodônticas. Como efeitos da laserterapia pode-se citar os aumentos da microcirculação local e da velocidade da cicatrização, além da analgesia temporária e da mudança na polarização celular, permitindo diminuir estados de hiper e de hipossensibilidade. É capaz de auxiliar na resposta imunológica do organismo de forma local e sistêmica.

#### Riscos

Se todas as normas de segurança para a aplicação da luz Laser de baixa intensidade forem corretamente respeitadas, não existe nenhum risco ao paciente, operador e equipe, durante e após o procedimento clínico.

#### Benefícios

Tratamento menos agressivo e mais rápido, preservando tecidos saudáveis.

#### Alternativas

O tratamento odontológico convencional adequado para cada caso.

Eu,....., RG:....., CPF:....., concordo em receber essa terapia com Laser de baixa intensidade. Eu tive a oportunidade de questionar o(a) operador(a) sobre os riscos, benefícios e alternativas para o meu tratamento. Eu também tive a oportunidade de questionar sobre as atuais pesquisas e sobre a importância desse procedimento. Não me foram feitas promessas ou garantias em relação aos procedimentos em obter resultados miraculosos, existem hipóteses e resultados clínicos e experimentais que têm sido satisfatórios. Eu dou a permissão para que o meu tratamento seja documentado com fotografias e radiografias com finalidade didática e profissional.

Eu dou a permissão para receber a laserterapia.

.....  
Paciente:..... Operador(a):.....

.....  
Resp. Legal:..... Testemunha:.....

..... de ..... de 20 .....  
(cidade) (dia) (mês) (ano)



## ANEXO G

### ALTERAÇÕES DE TECIDO MOLE.

	Lábio inferior	Lábio superior	Mucosa labial superior	Mucosa labial inferior	Mucosa jugal direita	Mucosa jugal esquerda	Dorso da língua	Lateral da língua	Ventre da língua	Palato duro	Palato mole	Gengiva
Grau 0												
Grau 1												
Grau 2												
Grau 3												
Grau 4												
N/V												
N/E												

Grau 0: ausência de mucosite

Grau 1: presença de úlcera indolor, eritema ou sensibilidade leve

Grau 2: presença de eritema doloroso, edema, ou úlceras que não interferem na habilidade do paciente em alimentar-se

Grau 3: úlceras confluentes que interferem na capacidade do paciente em ingerir alimentos sólidos

Grau 4: sintomas tão severos que o paciente requer suporte enteral ou parenteral.

# Efetividade profilática e terapêutica do laser de baixa intensidade na mucosite bucal em pacientes submetidos ao tratamento do câncer

*Prophylactic and therapeutic effectiveness of low level laser on oral mucositis in patients undergoing cancer treatment*

Antonio Eugenio Magnabosco Neto\*  
Fernando Henrique Westphalen\*\*

## Resumo

*Objetivo: o objetivo desta revisão de literatura é apresentar os diferentes protocolos clínicos randomizados utilizando o laser de baixa intensidade no manejo da mucosite bucal nos últimos 18 anos de estudo. Revisão de literatura: a mucosite bucal persiste como grande problema a ser solucionado na oncologia clínica. Esse efeito citotóxico limita a ingestão alimentar por via bucal, em razão da dor e do desconforto para mastigar e/ou deglutir, podendo ocorrer agravamento do estado nutricional, contribuindo para aumento da morbidade e tempo de internação hospitalar, proporcionando impacto negativo na qualidade de vida do paciente oncológico e no seu tratamento. Os distúrbios na integridade e função da cavidade bucal devem-se ao fato de que a radioterapia e quimioterapia não são capazes de destruir as células tumorais sem lesionar células normais. Inúmeros tratamentos são descritos na literatura, e diversas são as metodologias para o tratamento da mucosite bucal. Ainda assim, não existe consenso acerca da melhor estratégia para prevenção e terapêutica da enfermidade. Considerações finais: vários estudos têm mostrado bons resultados com o uso do laser de baixa potência, e suas principais indicações incluem ação anti-inflamatória, analgésica e indutora da reparação tecidual. Porém, não existe até o momento um protocolo único definido desse promissor recurso a ser empregado na terapêutica dessa patologia.*

*Palavras-chave: Laserterapia. Baixa intensidade. Mucosite oral. Quimioterapia. Radioterapia.*

## Introdução

Os efeitos do laser de baixa intensidade podem levar a uma aceleração no processo de cicatrização de feridas, os quais são atribuídos ao estímulo de diversos processos metabólicos<sup>1</sup>, mediante a conversão da energia luminosa que ele aporta, transformando, por meio de processos bioquímicos e fotofísicos, a luz em energia útil para a célula<sup>2</sup>.

A conversão fotoquímica é absorvida pelos fotoreceptores celulares, onde a molécula que absorve a luz transfere essa energia para outras moléculas, resultando na ativação celular e em reações químicas no tecido circunvizinho. Essa energia celular disponível, envolvendo as mitocôndrias e demais estruturas celulares, provoca o fenômeno de biomodulação celular<sup>3,4</sup>. Apesar desses efeitos, também ocorre um aumento significativo na síntese de proteínas e DNA, modulação da produção dos fatores de crescimento<sup>5</sup> por macrófagos, proliferação de queratinócitos, aumento da população e de granulação de mastócitos e angiogênese<sup>3</sup>, apresentando melhor interação com as fibras de colágeno e enzimas específicas, estimulando a microcirculação local e auxiliando o sistema linfático<sup>6-8</sup>. Além de o laser ser bem tolerado pelos pacientes, sua irradiação produz efeitos benéficos, como propriedades anti-inflama-

<http://dx.doi.org/10.5335/rfo.v18i2.2657>

\* Especialista em Cirurgia e Traumatologia Bucocomaxilofacial, mestre em Medicina, doutorando em Odontologia, Departamento de Estomatologia, Pontifícia Universidade Católica de Curitiba, Curitiba, PR, Brasil.

\*\* Especialista em Radiologia, mestre em Odontologia, doutor em Odontologia, Professor titular do Departamento de Radiologia, Pontifícia Universidade Católica de Curitiba, Curitiba, PR, Brasil.

tórias, analgésicas e de reparação tecidual<sup>7,8</sup> durante a abordagem da mucosite bucal. Dessa forma, o comprimento de onda e a dose de energia influenciam significativamente esses resultados<sup>8-10</sup>.

O emprego do laser de baixa potência elimina a dor já na primeira aplicação, promovendo o aumento na concentração de  $\beta$ -endorfina no líquido cefalorraquidiano, ativando a reparação tecidual, favorecendo a proliferação de fibroblastos e a produção de fibras elásticas e colágenas, elevando, assim, a celularidade dos tecidos irradiados<sup>11,12</sup>.

A fotobiomodulação a laser tem sido utilizada como forma de prevenção e tratamento da mucosite bucal apresentada por pacientes, recebendo altas doses de quimioterapia e/ou radioterapia, e tem obtido respostas positivas do ponto de vista clínico e funcional, podendo ser usada isoladamente ou associada a tratamento medicamentoso, de modo a reduzir sua severidade<sup>13-17</sup>.

Vários estudos clínicos com diferentes protocolos têm sido realizados com intuito de comprovar a eficácia do laser de baixa intensidade no manejo da mucosite bucal<sup>18</sup>. Contudo, parâmetros como período de início e término de sua aplicação, potência do equipamento, comprimento de onda, densidade de energia, área da fibra ótica e frequência são fatores que influenciam no resultado do tratamento, assim como seus efeitos e razões de aplicação tanto curativa como profilática<sup>19-26</sup>.

## Materiais e método

Trata-se de uma revisão sistematizada de literatura, sem meta-análise, compilada a partir da seleção de 24 artigos científicos de periódicos, relatando estudos clínicos randomizados sobre a efetividade profilática e terapêutica do laser de baixa intensidade no manejo da mucosite bucal em pacientes submetidos ao tratamento do câncer, no período compreendido entre 1995 e 2013. Os dados coletados foram organizados em planilha do Microsoft Office Excel para Windows 2007, versão SP3 MSO (12.0), visando a facilitar a identificação e a análise dos aspectos relevantes para o estudo.

## Revisão da literatura

### Terapia a laser

A palavra “laser” é um acrônimo para amplificação de luz por emissão estimulada de radiação. É uma forma de radiação eletromagnética não ionizante, altamente concentrada, que tem capacidade de emitir luz com comprimento de onda único e definitivo, com características distintas<sup>27</sup>.

Quando é absorvida em diferentes tecidos, dependendo do tipo de laser, a radiação resulta em

efeitos fotoquímicos, térmicos e não lineares<sup>3</sup>. Essa interação com o tecido está diretamente relacionada com o comprimento de onda, dose ou fluência (densidade de energia), intensidade (densidade de potência), regime de operação do laser, taxa de repetição ou frequência do pulso e características óticas do tecido, como o coeficiente de absorção e espalhamento, para que se possa estabelecer o número de aplicações e dose ótima de radiação<sup>3,22-25,28</sup>. Os efeitos da energia dos fótons absorvidos pelas células no tecido irradiado, nas terapias com laser de baixa intensidade, são fotoquímicos, fotofísicos e/ou fotobiológicos, excluindo-se os efeitos térmicos, na medida em que essa terapia não promove aquecimento<sup>3,26</sup>. Dessa maneira, auxiliam significativamente a cicatrização e a diminuição da dor<sup>27-29</sup>.

Por ser uma técnica não invasiva, simples e atraumática, sem relatórios clínicos de toxicidade, a aplicação de luz é ideal para o tratamento de tecidos sem risco de danificar as células saudáveis<sup>30-43</sup>.

### Utilização da terapia a laser de baixa intensidade na prevenção e tratamento da mucosite bucal: estudos clínicos randomizados

Os lasers de baixa intensidade são utilizados com propósito terapêutico, em virtude das baixas densidades de energia usadas e do comprimento de onda capaz de penetrar nos tecidos<sup>7</sup>. Seu mecanismo de ação na mucosite bucal tem sido proposto por vários autores<sup>31</sup>, aplicado tanto de forma preventiva<sup>7,13,14,18,22,24-27,36,44</sup> quanto curativa<sup>17,20,27-34,39,44-50</sup>. De acordo com Karu et al<sup>3</sup>, os lasers mais frequentemente utilizados para a bioestimulação dos tecidos estão na região do espectro eletromagnético, compreendida entre 630 e 1000 nm, o que abrange a região do vermelho e infravermelho próximo.

Contudo, segundo Basford<sup>37</sup>, para obter-se o efeito da bioestimulação, é necessária uma densidade de energia entre 1 a 4 J/cm<sup>2</sup> e uma potência de 10 a 90 mW. Lubart et al.<sup>50</sup> observaram que, em relação ao comprimento de onda a partir de 540 nm e entre 600 nm a 900 nm, a mitose das células é significativamente acelerada, aumentando a velocidade de produção do colágeno e dos fibroblastos<sup>2,47,49</sup>.

Barasch et al.<sup>13</sup> realizaram um estudo controlado, prospectivo e duplo-cego, envolvendo 20 pacientes submetidos a transplante de medula óssea (TMO), utilizando um laser de HeNe (632,8 nm, 25 mW e 1,0 J/cm<sup>2</sup>) preventivo do D -1 até o D +3, unilateralmente, nas regiões de mucosa jugal, mucosa labial, borda e ventre lingual, assoalho bucal e palato. Mantendo o lado oposto como grupo controle, mostraram que a terapia com laser foi bem tolerada pelos pacientes e sua aplicação, responsável pela redução da severidade da mucosite bucal.

Em estudo duplo-cego, randomizado, envolvendo 30 pacientes que receberam tratamento quimioterápico previamente ao transplante de medula, Cowen et al.<sup>7</sup> utilizaram, para fins preventivos, o laser HeNe (632,8 nm, 60 mW, e 1,5 J/cm<sup>2</sup>), diariamente por cinco dias consecutivos (D -5 ao D -1). Verificaram que a aplicação diária do laser reduziu a intensidade, a severidade e a duração da mucosite, além da dor e da necessidade de administração de morfina. Em estudo prospectivo randomizado, duplo-cego, Bensadoun et al.<sup>4</sup> relacionaram a prevenção de mucosite com o emprego do laser de baixa intensidade, em pacientes tratados com radioterapia em cabeça e pescoço. Os autores concluíram que irradiações com laser de baixa intensidade são capazes de reduzir a severidade e duração da mucosite bucal associada com a radioterapia.

Migliorati et al.<sup>32</sup>, realizando estudo piloto em que avaliaram a utilização do laser no controle da dor associada à mucosite bucal após transplante de medula óssea e alta dose de quimioterapia para mieloblástica, verificaram que o laser teve papel importante nesse processo.

Em estudo randomizado duplo-cego, desenvolvido para determinar aplicações preventivas do laser de HeNe (632,8 nm, 60 mW e 2 J/cm<sup>2</sup>, Bensadoun e Ciaís<sup>30</sup> observaram que a aplicação de laser atrasou o início da mucosite, atenuou seu pico de severidade e reduziu sua duração.

Sandoval et al.<sup>15</sup> avaliaram 18 pacientes com idade entre 4 e 82 anos, recebendo aplicações diárias de laser (630 nm, 30 mW, 2 J/cm<sup>2</sup>), até que os sintomas da mucosite cessassem. Os autores concluíram que o laser de baixa potência foi bem tolerado e demonstrou efeitos benéficos no manejo da MO. Nes e Posso<sup>17</sup> investigaram os efeitos clínicos da terapia a laser, utilizaram um meio ativo AsGaAl (830 nm, 250 mW, 35 J/cm<sup>2</sup>) por ponto, durante cinco dias consecutivos. Os resultados demonstraram uma redução, estatisticamente significativa, de 67% da sintomatologia dolorosa relatada pelos pacientes.

Em estudo randomizado e controlado, Maiya et al.<sup>18</sup> utilizaram laser de HeNe (632,8 nm, 10 mW, 1,8 J/cm<sup>2</sup>), preventivamente, em 50 pacientes recebendo radioterapia para carcinoma na cavidade bucal. Os autores constataram que o laser atrasou o início do desenvolvimento e atenuou o pico da mucosite.

Antunes et al.<sup>14</sup> promoveram estudo randomizado, cego e controlado em 38 pacientes submetidos a TMO, que receberam tratamento com laser de baixa potência (TLBP) InGaAlP (660 nm, 50 mW e 4 J/cm<sup>2</sup>), diariamente, do D-7 até a recuperação medular. Doze pacientes apresentaram úlceras na cavidade bucal MO graus 0 e 1, 6 pacientes desenvolveram MO grau 2 e somente 1 paciente desenvolveu MO grau 4, contrapondo-se a 13 pacientes

do grupo controle, que desenvolveram MO graus 3 e 4, 4 pacientes com grau 2 e 2 pacientes com grau 1.

Em estudo randomizado duplo-cego e controlado, para prevenção de mucosite em 70 pacientes submetidos a TMO, Schubert et al.<sup>35</sup> compararam dois lasers de GaAlAs com diferentes níveis de intensidade, 650 nm (40 mW) e 780 nm (60 mW) na densidade de 2 J/cm<sup>2</sup>, preventivo do D -7 ao D +2. Segundo os autores, o laser de 650 nm obteve melhor desempenho que o de 780 nm, diminuindo a gravidade e a dor da mucosite.

Jaguar et al.<sup>27</sup> (2007) promoveram estudo comparativo entre dois grupos de pacientes submetidos ao transplante de medula óssea: 24 pacientes receberam aplicação profilática da TLBP e 25 pacientes eram do grupo placebo. Nesse estudo, 40% da amostra apresentaram algum grau de mucosite, e os escores observados para o grupo controle foram menores no dia 8.

Abramoff et al.<sup>34</sup> avaliaram, em estudo clínico prospectivo, randomizado, controlado com placebo, a eficácia e a viabilidade do uso do laser de baixa potência na prevenção e no tratamento da MO quimioinduzida em pacientes jovens. Os autores mostraram que, apesar da pequena amostra utilizada, a maioria dos pacientes (73%) não desenvolveu mucosite no grupo profilático e houve recuperação rápida no grupo tratado, concluindo que o laser de baixa intensidade utilizado apresentou efeito preventivo e terapêutico.

Arora et al.<sup>24</sup>, em estudo controlado, utilizaram a TLBP de HeNe (632,8 nm, 10 mW, 1,8 J/cm<sup>2</sup>) como técnica de prevenção de MO. Os autores concluem que a terapia com laser aplicada profilaticamente durante a radioterapia pode reduzir a gravidade da mucosite bucal, a severidade da dor e a incapacidade funcional.

Em ensaio randomizado, controlado por placebo, Kuhn et al.<sup>31</sup> utilizaram a TLBP em 21 crianças e adolescentes com câncer recebendo quimioterapia ou transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) logo que desenvolveram mucosite bucal. O estudo mostrou evidências de que a terapia a laser pode diminuir a duração da mucosite bucal quimioinduzida.

Zanin et al.<sup>40</sup> avaliaram quantitativa e qualitativamente o efeito do laser de diodo na prevenção e no tratamento da mucosite oral em 72 pacientes com câncer de cabeça e pescoço submetidos a radioterapia e quimioterapia. Os autores concluíram que a terapia com laser foi eficaz, melhorando a qualidade de vida do paciente.

Em estudo duplo-cego, randomizado, Djavid et al.<sup>39</sup> avaliaram o efeito preventivo do laser de baixa intensidade em pacientes recebendo quimioterapia em neoplasias hematológicas. Os resultados mostraram que a incidência da MO para o grupo laser foi de 31% e para o grupo placebo, de 41%, obtendo

duração média de cura de 4,8 e 12 dias para ambos os grupos.

Silva et al.<sup>46</sup> investigaram os efeitos clínicos da terapia com laser de baixa intensidade na prevenção da mucosite bucal em pacientes submetidos ao TCTH. Segundo os autores, os resultados indicaram que o uso preventivo de LBI em pacientes submetidos ao transplante é um instrumento poderoso na redução da incidência de MO.

Em estudo randomizado duplo-cego e controlado, para prevenção e tratamento de mucosite bucal em 70 pacientes com neoplasias malignas da cavidade oral ou orofaringe submetidos à radioterapia, Carvalho et al.<sup>48</sup> avaliaram a eficácia do tratamento com laser de baixa potência. Os autores concluíram que a terapia com laser de baixa potência, durante a radioterapia, foi eficaz na diminuição da mucosite e no controle da intensidade da dor.

Cauwels e Martens<sup>49</sup> incluíram 16 crianças com idade média de 9,4 anos em estudo utilizando laser de diodo GaAlAs (830 nm, 150 mW). Os autores constataram, após 12 aplicações, que os baixos graus da mucosite bucal obtidos estariam diretamente relacionadas à utilização de menor energia de radiação.

Em estudo triplo cego, randomizado e controlado, Gautam et al.<sup>45</sup> utilizaram laser de baixa intensidade para a prevenção e o tratamento de mucosite bucal em 221 pacientes com câncer de cabeça e pescoço submetidos a quimiorradioterapia. Os resultados mostraram que houve redução significativa na incidência da mucosite bucal grave, dor associada, disfagia e utilização de analgésicos opiáceos para esses pacientes tratados com laser.

Gouvêa de Lima et al.<sup>47</sup> avaliaram a eficácia do laser de baixa intensidade na prevenção da mucosite bucal grave em pacientes com câncer de cavidade bucal recebendo quimio e radioterapia concomitantemente. Nesse caso, a terapia com laser de baixa intensidade não foi eficaz na redução da mucosite bucal.

Arbabi-Kalati et al.<sup>42</sup> observaram o efeito do laser de baixa potência na prevenção da mucosite, xerostomia e dor como resultado da quimioterapia. Os resultados mostraram que o laser de baixa potência foi capaz de diminuir os efeitos deletérios da quimioterapia na cavidade bucal.

Em estudo randomizado, cego, Gautam et al.<sup>43</sup> avaliaram 220 pacientes. Houve redução significa-

tiva ( $p < 0,001$ ), na incidência de MO grave, da necessidade de analgésicos opioides.

## Resultados

Os resultados da pesquisa clínica abordando o uso da terapia com laser de baixa potência na prevenção e no tratamento da mucosite bucal rádio e/ou quimioinduzida têm sido positivos. No entanto, os parâmetros utilizados foram extremamente variados. Período de início e término da aplicação do laser, potência do equipamento, comprimento de onda, densidade de energia e frequência da aplicação são fatores que influenciam no resultado do tratamento, o que pode explicar diferentes variantes encontrados nos artigos selecionados.

A TLBP mostrou-se efetiva quando utilizada com propósito preventivo e destaca-se como alternativa eficaz e viável na redução da gravidade, duração e dor causada pela mucosite bucal. Os efeitos da laserterapia com finalidade preventiva na incidência da mucosite bucal, evidenciados nos artigos pesquisados de acordo com os tipos de tratamentos oncológicos, parâmetros da terapia com laser e forma de avaliação, são verificados na Tabela 1.

Tabela 1- Distribuição dos protocolos clínicos aplicados com laser de baixa potência para prevenção da mucosite bucal em pacientes submetidos a terapia antineoplásica

Referência (autor/ano)	Paciente	Modalidade de tratamento	Protocolo laserterapia			Tipo de aplicação (Intra /extra oral)	Tipo de análise - MO Index
			Laser	Comp. onda (nm)	potência/intensidade de energia/tempo		
Barasch et al. <sup>13</sup> (1995)	Adulto	TCTH c/s ICT	HeNe	632.8	25 mW; 1 J/cm <sup>2</sup> , 40 seg.	IO	(OMI-A OMI-B) (ECOG) <sup>(5)</sup> VAS <sup>(2)</sup>
Cowen et al. <sup>7</sup> (1997)	Adulto	TCTH c/ ICT	HeNe	632.8	60 mW; 1.5 J/cm <sup>2</sup> , 10 seg.	IO	Escala de Walsh et al.
Bensadoun et al. <sup>4</sup> (1999)	Adulto	RT – C e P	HeNe	632.8	60 mW; 2 J/cm <sup>2</sup> , 23 seg.	IO	WHO <sup>(3)</sup> VAS <sup>(2)</sup>
Bensadoun e Ciaís <sup>30</sup> (2002)	Adulto	RT – C e P	HeNe	632.8	60 mW; 2 J/cm <sup>2</sup> , 33 seg.	IO	WHO <sup>(3)</sup> VAS <sup>(2)</sup>
Maya et al. <sup>18</sup> (2006)	Adulto	RT – C e P	HeNe	632.8	10 mW; 1.8 J/cm <sup>2</sup> , 3 min.	IO	WHO <sup>(3)</sup> VAS <sup>(2)</sup>
Antunes et al. <sup>14</sup> (2007)	Adulto	TCTH c/s ICT	InGaAlP	660	50 mW; 4 J/cm <sup>2</sup> , 16.7 seg.	IO	OMAS <sup>(4)</sup> WHO <sup>(3)</sup>
Schubert et al. <sup>35</sup> (2007)	Adulto	TCTH c/s ICT	GaAlAs	650 / 780	40/60 mW; 2 J/cm <sup>2</sup> , NE <sup>(1)</sup>	IO	WHO <sup>(3)</sup> VAS <sup>(2)</sup>
Jaguar et al. <sup>27</sup> (2007)	Adulto	TCTH c/s ICT	GaAlAs	660	10 mW; 2.5 J/cm <sup>2</sup> , 10seg.	IO	WHO <sup>(3)</sup>
Cruz et al. <sup>33</sup> (2007)	Pediátrico	TCTH & Q	GaAlAs	780	60 mW; 4J/cm <sup>2</sup> , NE <sup>(1)</sup>	IO	WHO <sup>(3)</sup>
Arora et al. <sup>24</sup> (2008)	Adulto	RT – C e P	HeNe	632.8	10 mW; 1.8J/cm <sup>2</sup> , NE <sup>(1)</sup>	IO & EO	RTGO <sup>(7)</sup>
Zanin et al. <sup>40</sup> (2010)	Adulto	Q&RT -C e P	InGaAlP	660	30 mW, 2 J/cm <sup>2</sup> , NE <sup>(1)</sup>	IO	NE <sup>(1)</sup>
Djavid et al. <sup>39</sup> (2011)	Adulto	Q	GaAlAs	630	30 mW; 5 J/cm <sup>2</sup> , NE <sup>(1)</sup>	IO	WHO <sup>(3)</sup>
Silva et al. <sup>46</sup> (2011)	Adulto	Q/Q- TCTH c/ ICT	AlGalnP	660	40 mW; 4 J/cm <sup>2</sup> , NE <sup>(1)</sup>	IO	WHO <sup>(3)</sup>
Gouvêa de Lima et al. <sup>47</sup> (2012)	Adulto	Q&RT- C e P	GaAlAs	660	10 mW; 2,5 J/cm <sup>2</sup> , 10 seg.	IO	INC <sup>(6)</sup>
Gautam et al. <sup>45</sup> (2012)	Adulto	Q&RT- C e P	HeNe	632.8	24 mW; 3 J/cm <sup>2</sup> , 125 seg.	IO	(OMWQ-HN) <sup>(8)</sup>
Gautam et al. <sup>43</sup> (2013)	Adulto	Q&RT- C e P	HeNe	632.8	24 mW, 3 J/ cm <sup>2</sup> , 125 seg.	IO	(OMWQ-HN) <sup>(8)</sup>
Arbabi-Kalati et al. <sup>4</sup> (2013)	Adulto	Q	NE <sup>(1)</sup>	630	30 mW; 5 J/cm <sup>2</sup> , NE <sup>(1)</sup>	IO	WHO <sup>(3)</sup> VAS <sup>(2)</sup>

<sup>(1)</sup>NE : não especificado; <sup>(2)</sup>VAS: visual analogue scale; <sup>(3)</sup>WHO: World Health Organization; <sup>(4)</sup>OMAS: Oral Mucositis Assessment Scale; <sup>(5)</sup>OMI-A and OMI-B Oral/ ECOG: Oral Mucositis Index Scale and the Eastern Cooperative Oncology Group; <sup>(6)</sup>INC: Instituto Nacional de Câncer; <sup>(7)</sup> RTGO: Radiation Therapy Oncology Group; <sup>(8)</sup>(OMWQ-HN): Oral Mucosite Weekly Questionnaire – Cabeça e Pescoço.

TCTH: transplante de células-tronco hematopoiéticas; c: com; s: sem; ICT: irradiação corpórea total; IO: intraoral; EO: extraoral; RT: radioterapia; C e P: cabeça e pescoço; Q: quimioterapia.

Apesar das diferentes metodologias empregadas nos estudos citados utilizando o laser de baixa potência, observou-se redução da morbidade nos pacientes tratados quando comparados com os pacientes controles (simulação) com conseqüente melhora da qualidade de vida em todos os resultados. Os estudos

revelaram que a terapia com o uso do laser profilático parece ser mais eficaz que a abordagem curativa. Porém, todos os resultados apresentaram redução da prevalência, severidade e alívio da dor em diferentes parâmetros empregados, independentemente dos tipos de tratamentos oncológicos mencionados.

Na Tabela 2, são apresentados os protocolos dos estudos selecionados utilizando o laser de baixa potência com finalidade terapêutica da mucosite bucal

em pacientes submetidos ao tratamento do câncer de acordo com os tipos de tratamentos oncológicos, parâmetros da terapia com laser e forma de avaliação.

Tabela 2- Distribuição dos protocolos clínicos aplicados com laser de baixa potência para tratamento da mucosite bucal em pacientes submetidos a terapia antineoplásica

Referência (autor/ano)	Paciente	Modalidade de tratamento	Protocolo laserterapia			Tipo de aplicação (Intra /extraoral)	Tipo de análise - MO Index
			Laser	Comp. onda(nm)	potência/intensidade de energia/tempo		
Migliorati et al. <sup>32</sup> (2001)	Adulto/ Pediátrico	TCTH c/s ICT & Q	GaAIAs	780	60 mW; 2 J/cm <sup>2</sup> , 35 min.	IO	WHO <sup>(3)</sup> VAS <sup>(2)</sup>
Sandoval et al. <sup>15</sup> (2003)	Adulto/ Pediátrico	Q&RT -C e P	NE*	660	30 mW; 2 J/cm <sup>2</sup> , 66 seg.	IO	INC <sup>(4)</sup>
Nes e Posso <sup>17</sup> (2005)	Adulto	Q	AsGaAl	830	250 mW; 35 J/cm <sup>2</sup> , NE <sup>(1)</sup>	IO	VAS <sup>(2)</sup>
Kuhn et al. <sup>31</sup> (2009)	Pediátrico	TCTH & Q	GaAIAs	830	100 mw; 4 J/cm <sup>2</sup> , NE <sup>(1)</sup>	IO	INC <sup>(4)</sup>
Abramoff et al. <sup>34</sup> (2008)	Adulto/ Pediátrico	Q	GaAIAs	685	35 mW; 2 J/cm <sup>2</sup> , 54 seg.	IO	VAS <sup>(2)</sup>
Cauwels e Martens <sup>49</sup> (2011)	Pediátrico	Q	GaAIAs	830	150 mW; *****	IO	WHO <sup>(3)</sup>
Carvalho et al. <sup>48</sup> (2011)	Adulto	RT-C e P	NE <sup>(1)</sup>	660 660	15 mW, 3.8 J/cm <sup>2</sup> 5 mW, 1.3 J/cm <sup>2</sup>	IO	WHO <sup>(3)</sup> INC <sup>(4)</sup>

<sup>(1)</sup>NE : não especificado; <sup>(2)</sup>VAS: visual analogue scale; <sup>(3)</sup>WHO: World Health Organization; <sup>(4)</sup>INC: Instituto Nacional de Câncer; <sup>(7)</sup> Radiation Therapy Oncology Group.

TCTH: transplante de células-tronco hematopoiéticas; c: com; s: sem; ICT: irradiação corpórea total; IO: intraoral; RT: radioterapia; C e P: cabeça e pescoço; Q: quimioterapia; \*\*\*\*\* densidade de energia adaptada de acordo com a gravidade das lesões de MO.

Os estudos apresentaram grande variedade de dispositivos de laser, variação de protocolos individuais e configurações utilizadas, como parâmetros de comprimento de onda (em nm), densidade de potência ou irradiância (J/cm<sup>2</sup>) e potência (mW) . No entanto, não foram observadas diferenças signifi-

cativas na maioria dos ensaios clínicos encontrados nos artigos pesquisados. Na Tabela 3, são apresentados os parâmetros de dosimetria de acordo com os tipos de tratamentos oncológicos, utilizados com propósito preventivo e terapêutico.

Tabela 3 - Distribuição dos parâmetros dosimétricos aplicados com laser de baixa potência dos artigos pesquisados com relação ao tipo de tratamento antineoplásico

Tipo de tratamento	Parâmetros dosimétricos		
	Comprimento de onda	Densidade de energia	Potência
TCTH	632.8 nm a 830 nm	1 a 4 J/cm <sup>2</sup>	10 a 100 mW
RT – C e P	632.8 nm a 660 nm	1.8 a 3.8 J/cm <sup>2</sup>	10 a 60 mW
Q&RT – C e P	632.8 nm a 660 nm	2 a 3 J/cm <sup>2</sup>	10 a 30 mW
Q	630 nm a 830 nm	5 a 35 J/cm <sup>2</sup>	30 a 250 mW

## Considerações finais

De acordo com as considerações levantadas neste estudo, pode-se considerar que o uso do laser de baixa intensidade é um método efetivo para a prevenção e o tratamento da mucosite bucal induzida pela terapia antineoplásica. Os resultados dos tratamentos são variáveis, e os diferentes parâmetros dosimétricos não apresentaram diferenças significativas quando da sua utilização. Essas variáveis são dependentes do comprimento de onda, do pulso,

da irradiância, da densidade de energia, da potência do aparelho e da duração do tratamento.

Os estudos identificaram que a densidade de energia com tempo adequado entre as exposições parece ser o único parâmetro com efeitos previsíveis no tratamento de feridas em situações clínicas, por acelerar a reparação e diminuição do quadro algíco.

Com base nos ensaios clínicos encontrados nos artigos pesquisados, conclui-se que a terapia com laser de baixa intensidade para prevenção e trata-

mento da mucosite bucal nos pacientes oncológicos apresenta-se como uma opção viável e que suas propriedades e indicações poderão levar a mudanças significativas na prática clínica.

## Abstract

*Objective: the purpose of this review is to present the different randomized clinical protocols using low level laser in the management of oral mucositis, in the last eighteen years of study. Literature review: oral mucositis remains a major problem to be solved in clinical oncology. This cytotoxic effect limits food intake by mouth due to the pain and discomfort in chewing and/or swallowing. Nutritional status may be aggravated contributing to increased morbidity and hospital stay, and providing negative impact on the quality of life of cancer patients, and on their treatment. Disturbances in the integrity and function of the oral cavity are due to the fact that radiotherapy and chemotherapy are not able to destroy tumor cells without damaging normal cells. Numerous treatments are described in literature and there are several methodologies for the treatment of oral mucositis, yet there is no consensus on the best strategy for prevention and therapy. Final considerations: several studies have shown good results with the use of low level laser, which main indications include anti-inflammatory and analgesic effects, and inducing tissue repair. However, there is no definition of a single protocol for this promising resource so far to be applied in the therapy of this pathology.*

*Keywords: Laser therapy. Low level. Oral mucositis. Chemotherapy. Radiotherapy.*

## Referências

1. Wong SF, Wilder-Smith P. Pilot study of laser effects on oral mucositis in patients receiving chemotherapy. *Cancer J* 2002; 8(3):247-54.
2. Hawkins-Evans D, Abrahamse H. Efficacy of three laser wavelengths for *in vitro* wound healing. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2008; 24(4):199-210.
3. Karu T, Pyatibrat L, Kalendo G. Photobiological modulation of cell attachment via cytochrome c oxidase. *Photochem Photobiol Sci* 2004; 3(2):211-6.
4. Bensadoun RJ, Franquin JC, Ciais G, Darcorurt V, Schubert MM, Viot M, et al. Low-energy He-Ne laser in the prevention of radiation-induced mucositis: a multicenter phase III randomized study in patients with head and neck cancer. *Support Care Cancer* 1999; 7(4):244-52.
5. Yu W, Naim JO, Lanzafame RJ. The effect of laser irradiation on the release of bFGF from 3T3 fibroblasts. *Photochem Photobiol* 1994; 59(2):167-70.
6. Corazza AV, Jorge J, Kurachi C, Bagato VS. Photobiomodulation on the angiogenesis of the skin wounds in rats using different light sources. *Photomed Laser Surg* 2007; 25(2):102-5.
7. Cowen D, Tardieu C, Schubert M, Peterson D, Resbeut M, Faucher C, et al. Low energy Helium-Neon laser in the prevention of oral mucositis in patients undergoing bone marrow transplant: results of a double blind randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 38(4):697-703.
8. França CM, Nuñez SC, Prates RA, Noborikawa E, Faria MR, Ribeiro MS. Low-intensity red laser on the prevention and treatment of induced-oral mucositis in hamsters. *J Photochem Photobiol B* 2009; 94(1):25-31.
9. Genot-Klastersky MT, Klastersky J, Awada F, Awada A, Crombez P, Martinez MD, et al. The use of low-energy laser (LEL) for the prevention of chemotherapy-and-or radiotherapy induced oral mucositis in cancer patients: results from two prospective studies. *Support Care Cancer* 2008; 16(12):1381-7.
10. Kipshidze N, Nikolaychik V, Keelan MH, Shankar IR, Khanna A, Kornowski R, et al. Low-power helium neon laser irradiation enhances production of vascular endothelial growth factor and promotes growth of endothelial cells *in vitro*. *Laser Surg Med* 2001; 28(4):355-64.
11. Loevschall H, Arenholt-Bindslev D. Effect of low-level diode laser irradiation of human oral mucosa fibroblasts *in vitro*. *Lasers Surg Med* 1994; 14(4):347-54.
12. Lima AG, Antequera R, Peres MP, Snitcosky IM, Frederico MH, Villar RC. Efficacy of low-level laser therapy and aluminum hydroxide in patients with chemotherapy and radiotherapy-induced oral mucositis. *Braz Dent J* 2010; 21(3):186-92.
13. Barasch A, Peterson DE, Tanzer JM, D'Ambrosio JA, Nuki K, Schubert MM, et al. Helio-neon laser effects on conditioning-induced oral mucositis in bone marrow transplantation patients. *Cancer* 1995; 76(12):2550-6.
14. Antunes HS, de Azevedo AM, Bouzas LFS, Adão CAE, Pinheiro CT, Ferreira CG, et al. Low power laser in the prevention of induced oral mucositis in bone marrow transplantation patients: a randomized trial. *Blood* 2007; 109(5):2250-5.
15. Sandoval RL, Koga DH, Buloto LS, Suzuki R, Dib LL. Management of chemo and radiotherapy induced oral mucositis with low-energy laser: inicial results of A.C. Camargo Hospital. *J Appl Oral Sci* 2003; 11(4):337-41.
16. Keefe DMK, Shubert MM, Elting IS, Sonis ST, Epstein JB, Raber-Durlacher JE, et al. Update clinical practice guidelines for the treatment of mucositis. *Cancer* 2007; 109(5):820-31.
17. Nes AG, Posso MBS. Patients with moderate chemotherapy-induced mucositis: pain therapy using low intensity lasers. *Int Nurs Rev* 2005; 52(1):68-72.
18. Maiya GA, Sagar MS, Fernandes D. Effect of low level helium-neon. (He-Ne) laser therapy in the prevention & treatment of radiation induced mucositis in head & neck cancer patients. *Indian J Med Res* 2006; 124(4):399-402.
19. Rubenstein EB, Peterson DE, Schubert M, Keefe D, McGuire D, Epstein J, et al. Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of cancer therapy-induced oral and gastrointestinal mucositis. *Cancer* 2004; 100(Suppl 9):2026-46.
20. Lopes NNF, Plaper M, Chavantes MC, Lalla RV, Yoshimura EM, Alves MTS. Cyclooxygenase-2 and vascular endothelial factor expression in 5-fluoracil-induced oral mucositis in hamsters: evaluation of two low-intensity laser protocols. *Support Care Cancer* 2009; 17(11):1409-15.
21. Volpato LER, Volpato MCPF, Castro PHS, Oliveira RC, Machado MAAM. The use of low-level laser therapy in the prevention and treatment of chemotherapy-induced oral mucositis. *Applied Cancer Research* 2009; 29(3):105-10.
22. Biron P, Sebban C, Gourmet R, Chvetzoff G, Philip I, Blay JY. Research controversies in management of oral mucositis. *Support Care Cancer* 2000; 8(1):68-71.

23. Sonis ST, Elting IS, Keefe D, Peterson DE, Schubert M, Hauer J.M. Perspectives on cancer therapy-induced mucosal injury. *Cancer* 2004; 100(Suppl 9):1995-2025.
24. Arora H, Pai KM, Maiya A, Vidyasagar MS, Rajeev A. Efficacy of He-Ne Laser in the prevention and treatment of radiotherapy-induced oral mucositis in oral cancer patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2008; 105(2):180-6.
25. Jarvis D, MacIver MB, Tanelian DL. Electrophysiologic recording and thermodynamic modeling demonstrate that helium-neon laser irradiation does not affect peripheral Adelta- or C-fiber nociceptors. *Pain* 1990; 43(2):235-42.
26. Chor A, Torres SR, Maiolino A, Nucci M. Low-power laser to prevent oral mucositis in autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Eur J Haematol* 2010; 84(2):178-9.
27. Jaguar GC, Prado JD, Nishimoto IN, Pinheiro MC, Castro Jr DOde, Cruz Perez D, et al. Low-energy laser therapy for prevention of oral mucositis in hematopoietic stem cell transplantation. *Dis Oral* 2007; 13(6):538-43.
28. Genot M-T, Klastersky J. Low-level laser for prevention and therapy of oral mucositis induced by chemotherapy or radiotherapy. *Curr Opin Oncol* 2005; 17(3):236-40.
29. Lucas C, Stanborough RW, Freeman CL, De Haan RJ. Efficacy of low-level laser therapy on wound healing in human subjects: a systematic review. *Lasers Med Sci* 2000; 15(2):84-93.
30. Bensadoun RJ, Ciais G. Radiation and chemotherapy-induced mucositis in oncology: results of multicenter phase III studies. *J Oral Laser Appl* 2002; 2(2):115-20.
31. Kuhn A, Porto FA, Miraglia P, Brunetto AL. Low-level infrared laser therapy in chemotherapy-induced mucositis: a randomized placebocontrolled trial in children. *J Pediatr Hematol Oncol* 2009; 31(1):33-7.
32. Migliorati C, Massumoto C, Eduardo FP, Muller KP, Carreri T, Haypek P, et al. Low-energy laser therapy in oral mucositis. *J Oral Applications* 2001; 1(2):97-101.
33. Cruz LB, Ribeiro AS, Rech A, Rosa LGN, Castro Jr CG, Brunetto AL. Influence of low-energy laser in the prevention of oral mucositis in children with cancer receiving chemotherapy. *Pediatr Blood Cancer* 2007; 48(4):435-40.
34. Abramoff MM, Lopes NN, Lopes LA, Dib LL, Guilherme A, Caran EM, et al. Low-level laser therapy in the prevention and treatment of chemotherapy-induced oral mucositis in young patients. *Photomed Laser Surg* 2008; 26(4):393-400.
35. Schubert MM, Eduardo PF, Guthrie KA, Franquin JC, Bensadoun RJ, Migliorati CA, et al. A phase III randomized double-blind placebo-controlled clinical trial to determine the efficacy of low level laser therapy for the prevention of oral mucositis in patients undergoing hematopoietic cell transplantation. *Support Care Cancer* 2007; 15(10):1145-54.
36. Corti L, Chiarion-Sileni V, Aversa S, Ponzoni A, D'Arcais R, Pagnutti S, et al. Treatment of chemotherapy-induced oral mucositis with lightemitting diode. *Photomed Laser Surg* 2006; 24(2):207-13.
37. Basford JR. Low intensity laser therapy: still not an established clinical tool. *Lasers Surg Med* 1995; 16(4):331-42.
38. Lino MD, Carvalho FB, Oliveira LR, Magalhães EB, Pinheiro AL, Ramalho LM. Laser phototherapy as a treatment for radiotherapy-induced oral mucositis. *Braz Dent J* 2011; 22(2):162-5.
39. Djavid GE, Emami A, Ataie-Fashtami L, Safaeinodahi Sr, Merikh-Baiat F, Fateh M, et al. Low level laser therapy in management of chemotherapy- induced oral mucositis: prophylaxis or treatment? *Lasers Med Sci* 2011; 2(1):12-7.
40. Zanin T, Zanin F, Carvalhosa AA, Castro PH, Pacheco MT, Zanin IC, et al. Use of 660 nm diode laser in the prevention and treatment of human oral mucositis induced by radiotherapy and chemotherapy. *Photomed Laser Surg* 2010; 28(2):233-7.
41. Bjordal JM, Bensadoun RJ, Tuner J, Frigo L, Gjerde K, Lopes-Martins RA. A systematic review with meta-analysis of the effect of low-level laser therapy (LLLT) in cancer therapy-induced oral mucositis. *Support Care Cancer* 2011; 19(8):1069-77.
42. Arbabi-Kalati F, Moridi T. Evaluation of the effect of low level laser on prevention of chemotherapy-induced mucositis. *Acta Med Iran* 2013; 51(3):157-62.
43. Gautam AP, Fernandes DJ, Vidyasagar MS, Maiya AG, Nigudgi S. Effect of low-level laser therapy on patient reported measures of oral mucositis and quality of life in head and neck cancer patients receiving chemoradiotherapy-a randomized controlled trial. *Support Care Cancer* 2013; 21(5):1421-8.
44. Migliorati C, Hewson I, Lalla RV, Antunes HS, Estilo CL, Hodgson B, et al. Systematic review of laser and other light therapy for the management of oral mucositis in cancer patients. *Support Care Cancer* 2013; 21(1):333-41.
45. Gautam AP, Fernandes DJ, Vidyasagar MS, Maiya AG, Vadhira BM. Low level laser therapy for concurrent chemoradiotherapy induced oral mucositis in head and neck cancer patients - a triple blinded randomized controlled trial. *Radiother Oncol* 2012; 104(3):349-54.
46. Silva GB, Mendonça EF, Bariani C, Antunes HS, Silva MA. The prevention of induced oral mucositis with low-level laser therapy in bone marrow transplantation patients: a randomized clinical trial. *Photomed Laser Surg* 2011; 29(1):27-31.
47. Gouvêa de Lima A, Villar RC, de Castro G Jr, Antequera R, Gil E, Rosalmeida MC, et al. Oral mucositis prevention by low-level laser therapy in head-and-neck cancer patients undergoing concurrent chemoradiotherapy: a phase III randomized study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 82(1):270-5.
48. Carvalho PA, Jaguar GC, Pellizzon AC, Prado JD, Lopes RN, Alves FA. Evaluation of low-level laser therapy in the prevention and treatment of radiation-induced mucositis: a double-blind randomized study in head and neck cancer patients. *Oral Oncol* 2011; 47(12):1176-81.
49. Cauwels RG, Martens LC. Low level laser therapy in oral mucositis: a pilot study. *Eur Arch Paediatr Dent* 2011; 12(2):118-23.
50. Lubart R, Friedmann H, Peled I, Grossman N. Light effect on fibroblast proliferation. *Laser therapy* 1993; 5:55-7.

**Endereço para correspondência:**

Antonio Eugenio Magnabosco Neto  
 Rua Gustavo Capanema, 6, América  
 89204448 Joinville, SC  
 Fone: (47) 3433-4347 - (47) 9916-0828  
 E-mail: aemagnabosco@terra.com.br

*Recebido: 11/09/2012. Aceito: 06/08/2013.*

## APÊNDICE 2

### ANÁLISE DAS COMPLICAÇÕES BUCAIS RELACIONADAS À TERAPIA DO CÂNCER.

#### *ANALYSIS OF ORAL COMPLICATIONS RELATED TO CANCER THERAPY*

Antonio Eugenio **Magnabosco Neto**

Fernando Henrique **Westphalen**

#### RESUMO

As terapias contra o câncer podem causar alterações significativas na boca e proporcionar desconforto ou dor nos locais de tratamento, carência nutricional do paciente, atraso na administração de medicamentos oncológicos ou de limitação de dose, aumento do tempo de internação e das despesas relacionadas, bem como uma diminuição da qualidade de vida do paciente. O objetivo deste estudo conciste em apresentar os efeitos deletérios das terapias contra o câncer bucal pela análise de dados obtidos a partir dos prontuários de 643 pacientes submetidos a radioterapia e quimioterapia, estratificados para tratamento de câncer no Hospital Municipal São José, em Joinville, Estado de Santa Catarina, de Janeiro a Setembro de 2012. Nos registros do estudo, 59,41% eram pacientes do sexo feminino, com média de idade de 52 anos. As complicações bucais foram relatadas em 72,47% dos pacientes; mucosite (14,62%), seguido de xerostomia (10,58%), ageusia (9,64%), candidíase (4,20%), afta (2,96%), herpes (2,64%), trismo (2,18%), mucosite associada a xerostomia (16,33%) e mucosite associada a xerostomia e ageusia (9,33%). Em conclusão, dos distúrbios bucais observados, a mucosite apresentou maior prevalencia como efeito colateral da terapia oncológica.

**Palavras-chave:** quimioterapia; toxicidade de drogas; boca; neoplasias; radioterapia.

## ABSTRACT

The cancer therapies can cause significant changes in the oral cavity and provide discomfort or pain at treatment sites, patient nutritional deficiency, delayed administration of oncology drugs or dose limitation, increased length of stay and expenditure, as well as a decline in the quality of life of patients. The aim of this study was to determine the deleterious effects of cancer therapies in the oral cavity through the analysis of data obtained from the medical records of 643 patients undergoing radiotherapy and chemotherapy, stratified for cancer treatment at the Municipal Hospital St. Joseph in Joinville, State of Santa Catarina, and January to September 2012. Records in the study, 59.41 % were females, with a mean age of 52 years. The oral complications were reported in 72.47 % of patients; mucositis (14.62%), followed by xerostomia (10.58%), ageusia (9.64%), candidiasis (4.20%) aphtha (2.96%), herpes (2.64%) trismus (2.18%), mucositis associated with xerostomia (16.33%) and mucositis and xerostomia associated with ageusia (9.33%). In conclusion, the reported oral disorders, mucositis showed higher prevalence as a side effect of cancer therapy.

**Key words:** Drug Therapy; Drug Toxicity; Mouth; Neoplasms; Radiotherapy.

## INTRODUÇÃO

O número de casos de neoplasias malignas tem aumentado ao longo dos anos, o que indica claramente um problema de saúde pública em países desenvolvidos e em desenvolvimento (1).

De acordo com os registros de base populacional do Instituto de Câncer (INCA) estimativa de 2012, os tipos mais prevalentes de cancer no Estado de Santa Catarina, não incluindo o câncer de pele não-melanoma, são de próstata, traquéia e pulmão no sexo masculino e mama, câncer de colo do útero (2) em indivíduos do sexo feminino.

Entre as opções de tratamento disponíveis, apenas a cirurgia é específica para o tecido canceroso. A radioterapia e quimioterapia não

distinguem entre as células cancerosas e normais (3), desta forma, os efeitos colaterais e reações adversas são inevitáveis.

Aproximadamente 70% dos casos de câncer são indicados para a quimioterapia, e 60%, para a radioterapia (4, 5). Os efeitos secundários resultantes da radioterapia estão relacionados com a dose total de radiação, o plano de fracionamento, via de administração, extensão e localização da área a ser irradiada, a qualidade e o poder de penetração de irradiação e variáveis individuais dos pacientes (6), ao passo que os efeitos secundários em pacientes submetidos a quimioterapia dependem do próprio agente quimioterápico, dose administrada e duração do tratamento (7). Os parâmetros estabelecidos para tanto radioterapia e quimioterapia variam de acordo com sexo, idade e local da neoplasia (8-11). Os efeitos colaterais bucais podem ser observados durante e depois da terapia antineoplásica (12) em aproximadamente 90% dos pacientes tratados de câncer de cabeça e pescoço, e em 40% dos pacientes submetidos à quimioterapia para o tratamento de câncer em outros sítios. Estas complicações bucais são variadas e se apresentam clinicamente como: mucosite, gengivite, candidíase, xerostomia, trismo, cáries, osteorradionecrose, celulite, entre outras (13).

Desta forma, o tratamento do câncer e suas complicações bucais podem levar à angústia e até mesmo dor ao local lesionado, à má nutrição do paciente, atraso na administração de medicamentos oncológicos ou limitação de dose, o aumento do tempo de internação e despesas relacionadas, bem como septicemia e doenças potencialmente fatais em alguns casos (14, 15).

O objetivo deste estudo consiste em apresentar os efeitos deletérios das terapias contra o câncer bucal pela análise de dados obtidos a partir dos prontuários de 643 pacientes submetidos a radioterapia e quimioterapia, estratificados para tratamento de câncer no Hospital Municipal São José, em Joinville, Estado de Santa Catarina, de Janeiro a Setembro de 2012.

## **MÉTODOS**

Este estudo foi realizado no ambulatório de oncologia do Hospital São José Municipal, em Joinville, Estado de Santa Catarina, hospital referência da região norte do estado. Os dados foram coletados a partir dos prontuários de

643 pacientes submetidos ao tratamento do câncer por radioterapia, quimioterapia, cirurgia e/ou associações destes, de janeiro a setembro de 2012.

As idades dos pacientes variaram de 9 a 95 anos de idade, e foram organizados em intervalos de idade de 10 anos. Também foram descritas as manifestações bucais de acordo com as terapias antineoplásicas utilizadas.

Todos os dados coletados foram digitados em uma planilha do Microsoft Office Excel 2010. Os dados foram então analisados e distribuídos em planilhas separadas para produzir tabelas e gráficos que descrevem os resultados.

## RESULTADOS

Dos 643 prontuários selecionados, 261 (40,59%) eram pacientes do sexo masculino e 382 (59,41%) eram do sexo feminino. Em relação à faixa etária, 10 pacientes foram 0-20 anos (1,56%), 19 entre 21-30 anos de idade (2,95%), 47 entre 31-40 anos de idade (7,31%), 132 entre 41-50 anos de idade (20,53%), 159 (o maior grupo) entre 51-60 anos (24,73%), 147 entre 61-70 anos (22,87%), 89 entre 71-80 anos (13,84%), 35 entre 81 - 90 anos de idade (5,44%), e 5 com mais de 91 anos de idade (0,77%). A média de idade foi de 52 anos. A Tabela 1 mostra a distribuição dos casos de acordo com a faixa etária.

**Tabela 1: Distribuição dos casos de acordo com a idade.**

<b>Faixas etárias dos pacientes (média = 52 anos.)</b>	9-20	21-30	31-40	41-50	51- 60	61- 70	71-80	81-90	91-95
<b>Número de casos (Total = 643)</b>	10	19	47	132	159	147	89	35	5
<b>Porcentagem (Total = 100%)</b>	1.56	2.95	7.31	20.53	24.73	22.87	13.84	5.44	0.77

**Fonte:** Setor de oncologia do Hospital Municipal São José, Joinville (Santa Catarina), Brasil.

Observou-se que 72,47% (n = 466) dos pacientes desenvolveram complicações bucais. Quando analisados separadamente, a mucosite bucal foi a lesão mais prevalente entre as manifestações bucais, com 14,62% dos casos (n = 94), seguido por xerostomia em 10,58% dos casos (n = 68), e disfagia em 9,64% dos casos (n = 62). Mucosite + xerostomia foram as manifestações bucais mais frequentes associadas com terapias contra o câncer (16,33%, n = 105). A Tabela 2 mostra todas as complicações bucais observadas de acordo com as terapias administradas.

**Tabela 2: Distribuição de manifestações bucais de acordo com as terapias administradas.**

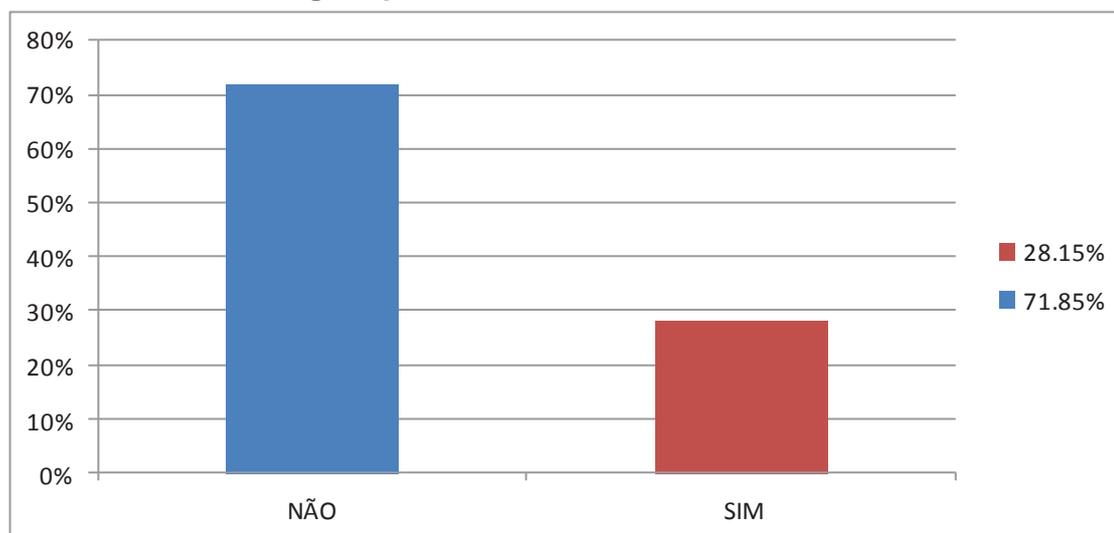
Manifestações bucais relatadas	R	Q	R/Q	C/R/Q	C/Q	C/R	H	H/A	Numero de casos	%
<b>Mucosite</b>	32	9	18	14	9	10	-	2	94	<b>14.62</b>
<b>Xerostomia</b>	15	7	16	11	5	9	2	3	68	<b>10.58</b>
<b>Disfagia</b>	11	6	14	15	4	3	5	4	62	<b>9.64</b>
<b>Candidiase</b>	6	3	10	3	1	4	-	-	27	<b>4.20</b>
<b>Afta</b>	2	5	3	5	-	3	1	-	19	<b>2.96</b>
<b>Herpes</b>	5	3	3	3	2	1	-	-	17	<b>2.64</b>
<b>Trismo</b>	6		4	3	1	-	-	-	14	<b>2.18</b>
<b>Mucosite + xerostomia</b>	38	18	29	8	5	7	-	-	105	<b>16.33</b>
<b>Mucosite + xerostomia + disfagia</b>	19	10	15	8	2	4	-	2	60	<b>9.33</b>
<b>Não informado</b>	-	-	-	-	-	-	-	-	177	<b>27.52</b>
<b>Total informado</b>	<b>124</b>	<b>61</b>	<b>112</b>	<b>70</b>	<b>29</b>	<b>41</b>	<b>8</b>	<b>11</b>	<b>643</b>	<b>100</b>

**Fonte:** Setor de oncologia do Hospital Municipal São José, Joinville (Santa Catarina),

R = Radioterapia, Q = Quimioterapia, C = Cirurgia, H = Hormonioterapia, H/A = Hormonioterapia associada com R/ou Q, % = porcentagem.

Dos 643 prontuários selecionados, 462 (71,85%) eram de pacientes que não haviam recebido atendimento odontológico antes das terapias antineoplásicas e nenhuma informação sobre saúde bucal, como observados na (Figura 1).

**Figura 1 - Distribuição dos casos de acordo com o atendimento odontológico prévio.**



**Fonte:** Setor de oncologia do Hospital Municipal São José, Joinville (Santa Catarina), Brasil.

## DISCUSSÃO

Os efeitos colaterais de terapias contra o câncer têm sido objeto de muitos estudos e afeta pacientes submetidos tanto à radioterapia e à quimioterapia, com variações de acordo com sexo, idade e duração do tratamento (16). Cuidados especiais devem ser fornecidos para aliviar os sintomas destes efeitos secundários e preservar a qualidade de vida desses pacientes (10).

Neste trabalho, 59,41% do grupo foi representado por mulheres, o que contrasta com os resultados do estudo realizado por Bittencourt et al. (15), que encontrou 24% de pacientes do sexo feminino em um grupo de 288 casos. Em relação à faixa etária, a pesquisa corrobora a literatura, que relata maior incidência de câncer a partir da quinta década (8).

Tipo de câncer e grau de malignidade, dose da droga, duração da quimioterapia e fracionamento da radioterapia, idade, qualidade da higiene bucal antes e depois da terapia são fatores determinantes para a gravidade das complicações (12, 16, 17-20).

A mucosite é o efeito adverso mais significativo relacionado à radioterapia para o tratamento de câncer de cabeça e pescoço (18-20). Caracteriza-se pela inflamação das mucosas, ocorrendo de 5 a 7 dias após a terapia do câncer (quimioterapia / rádio) (12 18).

No atual estudo, 72,47 % dos pacientes (n = 466) tiveram complicações bucais. Quando analisadas separadamente, as manifestações bucais mais frequentes foram a mucosite bucal (14,62%), seguido de xerostomia (10,58%) e ageusia (9,64 %). A mucosite foi observada associada com outras alterações bucais em 25,66 % dos pacientes, em contraste com as taxas de 28,6 % (10), 42 % (8) e 81,82 % (14), relatadas em outros estudos.

O cirurgião-dentista deve fazer parte da equipe multidisciplinar de oncologia acompanhando o paciente e realizar avaliação e adequação bucal adequada. Ele deve requerer que o médico responsável forneça informações adicionais sobre o diagnóstico da neoplasia (12), sua progressão, estado de saúde geral do paciente e do tratamento a ser administrado. De acordo com Arisawa et al. (6), os pacientes com câncer em outros locais procuram o dentista apenas quando uma mudança bucal é percebida.

Em nosso estudo, 71,85 % dos pacientes não tinham recebido nenhum tratamento odontológico antes das terapias contra o câncer, e não há informações sobre a condição de saúde bucal dos pacientes tratados.

A melhor qualidade de vida deve ser o objetivo perseguido por todos aqueles que participam do tratamento de um paciente com câncer (19).

## **CONCLUSÃO**

Com base nos resultados deste estudo conclui-se que:

Diferentes complicações bucais foram observadas na população analisada, sendo a mucosite a manifestação mais frequente, associada a

outras lesões ou não. Não há protocolo estabelecido para avaliação odontológica em pacientes com câncer em nosso serviço.

O conhecimento da gravidade citotóxica de agentes antineoplásicos nos tecidos bucais reforça o papel do cirurgião-dentista na equipe multidisciplinar para o tratamento do câncer, quer nas fases iniciais de diagnóstico ou durante a própria terapia.

Não houve conflito de interesses de qualquer natureza que possam interferir nos resultados do estudo.

## REFERÊNCIAS

1. National Cancer Institute (Brazil). Atlas of cancer mortality [Internet]. [Rio de Janeiro: INCA; 2012] [cited 2012 Jun 24]. Available at: <http://mortalidade.inca.gov.br/Mortalidade>
2. National Cancer Institute (Brazil). Hospital records of cancer: planning and management. 2. ed. Rio de Janeiro: INCA, 2010. 536 p.
3. Ramana GV, Rani PU, Mohan IK, Suman A, Roy P. Chemotherapy-induced and/or radiation therapy-induced oral mucositis-complicating the treatment of cancer. *Neoplasia* 2004;6:423-431.
4. Paiva MDEB, JJC Moraes, RCCG Biase, Batista OM, Honorato MCTM. A retrospective study of oral complications resulting from antineoplastic therapy in hospital patients Napoleon Laureano-PB. *Odontol Clin Cient* 2007;6:51-55.
5. Hong CHL, Napeñas JJ, Hodgson BD, Stokman MA, Stauffer VM, Elting LS, Spijkervet FKL, Brennan MT. A systematic review of dental disease in patients undergoing cancer therapy. *Support Care Cancer* 2010;18:1007-21.
6. Arisawa EAL, Silva CMOM, Cardoso CAC, Lemos NRP, Pinto MC. Side effects of antitumor therapy in patients undergoing chemotherapy and radiotherapy. *Revista Biociências* 2005;11:55-61.
7. Hespanhol FL, Tinoco EMB, Teixeira HGC, Falabella MEV, Assis NMSP. Buccal manifestations in patients submitted to chemotherapy. *Cien Saude Colet* 2010;15:1085-94.

8. Caccelli EMN, Rapoport A. To-effects of radiation in cancer of the mouth and oropharynx. *Rev Bras Cir Cab Pesc* 2008;37:198-201
9. Schein CF, Marques AR, Vargas CL, Kirsten VR. Side effects of chemotherapy in cancer patients hospitalized. *Disc Scientia* 2006;7:101-7.
10. Albuquerque RA, Morais VLL, Sobral APV. Clinical evaluation of the frequency of oral complications and its relationship to quality oral care in pediatric patients undergoing anticancer treatment. *Arq Centro Estud Curso Odontol* 2007;43:9-16.
11. Goursand D, Borges CM, Alves KM, Nascimento AM, Winter RR, Martins LHPM, "et al". Oral sequels in children undergoing anticancer therapy: causes and defining the role of the dentist. *Arq Odontol* 2006;42:161-256.
12. Martins ACM, Caçador NP, Gaeti WP. Oral complications of cancer chemotherapy. *Acta Sci* 2002;24:663-670.
13. Sonis ST. Oral mucositis in cancer therapy. *J Support Oncol* 2004;2:3-8.
14. Barbosa AM, Ribeiro DM, Teixeira ASC. Knowledge and practices of oral health to children hospitalized with cancer. *Cien Saude Colet* 2010;15:1113-1122.
15. Bittencourt R, Scaletzky A, Boehl JAR. Epidemiology of cancer in public Porto Alegre-RS. *Rev Bras Cancerol* 2004;50:95-101.
16. Ribas MO, Araujo MR. Oral manifestations in patients with leukemia. *Rev Clin Pesq Odontol* 2004;1:35-41.
17. Trucci VM, Veeck EB, Morosolli AR. Current strategies for the management of oral mucositis induced by radiotherapy or chemotherapy. *Rev Odonto Cienc* 2009;24:309-314.
18. Epstein JB, Tsang AH, Warkentin D, Ship JA. The role of salivary function in modulating chemotherapy-induced oropharyngeal mucositis: a review of literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2002;94:39-44.
19. Osterne RLV, Brito RGM, Nogueira RLM, Soares ECS, Alves APNN, Moura JFB "et al". Oral health in patients with malignancies: A clinical and epidemiological analysis and dental needs of 421 patients. *Rev Bras Cancerol* 2008;54:221-6.

20. Lima AG, Antequera R, Peres MP, et al. Efficacy of low-level laser therapy and aluminum hydroxide in patients with chemotherapy and radiotherapy-induced oral mucositis. *Braz Dent J* 2010;21:186-92.



## Analysis of oral complications related to cancer therapy

### *Análise das complicações bucais relacionadas à terapia do câncer*

Antonio Eugenio Magnabosco Neto<sup>[a]</sup>, Fernando Henrique Westphalen<sup>[b]</sup>

<sup>[a]</sup> MSD, Doutorando em Odontologia, Departamento de Estomatologia, Pontifícia Universidade Católica, Curitiba, e-mail: aemagnabosco@terra.com.br

<sup>[b]</sup> DDS, MSD, PhD, Professor titular de Radiologia, Pontifícia Universidade Católica, Curitiba.

---

#### Abstract

**Introduction:** The side effects and adverse reactions related to cancer therapies may cause significant alterations in the oral cavity, discomfort or even severe pain in parts of the body, patient's nutritional deficiency, delay in the administration of oncologic drugs or dose limitation, an increase of hospitalization time and of the related expenses, as well as a decrease in the patient's quality of life. **Objective:** The purpose of this study was to determine the deleterious effects of cancer therapies in the oral cavity. **Material and methods:** Data was gathered from medical records of the treatment of 643 cancer patients at the São José Hospital, in Joinville, state of Santa Catarina, from January to September 2012. Among the records selected for this study, 59.41% were female patients, with a mean age of 51 to 60 years. **Results:** Oral complications were reported in 72.47% of the patients, and the complication with the highest prevalence was mucositis (14.62%) followed by dry mouth (10.58%). Most of the patients had not received dental care prior to the cancer treatment, and no dental record was found. **Conclusions:** Several different oral disorders were reported as a result of cancer treatment, and a significant number of patients needed dental evaluation prior to the treatment.

**Keywords:** Chemotherapy. Drug toxicity. Mouth. Neoplasm. Radiotherapy.

## Resumo

**Introdução:** Os efeitos colaterais e as reações adversas relacionadas às terapias contra o câncer podem causar alterações significativas na cavidade oral e proporcionar desconforto ou mesmo dor nos locais de tratamento, carência nutricional do paciente, atraso na administração de medicamentos oncológicos ou de limitação de dose, aumento do tempo de internação e das despesas relacionadas, bem como uma diminuição da qualidade de vida do paciente. **Objetivo:** O objetivo deste estudo foi determinar os efeitos deletérios das terapias contra o câncer na cavidade bucal. **Material e métodos:** Os dados foram obtidos a partir dos prontuários de 643 pacientes que fizeram tratamento contra o câncer no Hospital Municipal São José, em Joinville, estado de Santa Catarina, de janeiro a setembro de 2012. **Resultados:** Nos registros do estudo, 59,41% eram pacientes do sexo feminino, com média de idade de 51 a 60 anos. As complicações bucais foram relatadas em 72,47% dos pacientes; a complicação de maior prevalência foi a mucosite (14,62%), seguida de xerostomia (10,58%). A maioria dos pacientes (71,85%) não havia recebido atendimento odontológico antes do tratamento do câncer. **Conclusão:** Diversos distúrbios bucais foram reportados como efeitos colaterais da terapia oncológica, e um número significativo de pacientes necessitou de avaliação odontológica antes do tratamento.

**Palavras-chave:** Quimioterapia. Toxicidade de drogas. Boca. Neoplasias. Radioterapia.

## Introduction

The number of cases of malignant neoplasms has increased over the years, clearly indicating a major public health problem in developed and developing countries (1).

According to the population-based records of the Brazilian Cancer Institute (INCA) estimated up to 2012, the most common types of cancer prevalent in Santa Catarina State, not including non-melanoma skin cancer (the most common of all), are prostate, trachea and lung cancer in male individuals, and breast, uterus cervix cancer (2) in female individuals.

Among the available treatment options, only surgery is specific to cancerous tissue. Because radiotherapy and chemotherapy do not distinguish cancerous and normal cells (3), side effects and adverse reactions are inevitable. Approximately 70% of cancer cases are indicated for chemotherapy, and 60%, for radiotherapy (4, 5).

Side effects resulting from radiotherapy are related to total dose of radiation, fractionation plan, means of administration, extent and location of the area to be irradiated, quality and power of penetration of irradiation and individual variables of patients (6), whereas the side effects in patients undergoing chemotherapy depend on the chemotherapy agent itself, and on the dose administered and treatment duration (7). The parameters set for both radiotherapy and chemotherapy vary according

to gender, age and where the neoplasm is located (8-11).

Oral side effects may be observed during and after cancer therapy (12) in approximately 90% of patients with head and neck cancers, and in 40% of patients submitted to chemotherapy for the treatment of other cancers in other parts of the body. These oral side effects are divided broadly into acute and chronic, and further subdivided into mucositis, gingivitis, candidiasis, dry mouth, trismus, cavities, osteoradionecrosis, cellulitis, and mucosal rash (13).

In sum, cancer treatment and its oral complications may lead to discomfort and even severe pain in the injured part of the body, patient's nutritional deficiency, delay in the administration of oncologic drugs or dose limitation, increase of hospitalization time and the related expenses, as well as septicemia and life threatening diseases in some cases (14, 15).

## Methods

This study was conducted at the oncology ward of the São José Hospital, in Joinville, state of Santa Catarina, Brazil, a reference hospital in the northern part of the state. Data was gathered from the medical records of 643 patients undergoing cancer treatment by radiotherapy, chemotherapy, surgery and/or associations of these, from January to September 2012.

The ages of the patients ranged from 9 to 95 years old, and the patients were organized into 10-year age intervals. They were then compared for disease prevalence, gender and age, and according to data of the cancer therapies administered.

All data collected were put in a protocol and then into a Microsoft Office Excel 2010 Spreadsheet. The data were then analyzed and distributed in separate spreadsheets to produce tables and graphs describing the results.

## Results

From 643 selected medical records, 261 (40.59%) were male patients and 382 (59.41%) were female patients. In regard to age group, 10 patients were 0-20 years old (1.56%), 19 were 21-30 years old (7.31%), 47 were 31-40 years old (7.31%), 132 were 41-50 years old (20.53%), 159

(the largest group) were 51-60 years old (24.73%), 147 were 61-70 years old (22.87%), 89 were 71-80 years old (13.84%), 35 were 81-90 years old (5.44%), and 5 were over 91 years old (0.77%).

The mean age was 52 years. Table 1 shows the distribution of cases according to age bracket.

It was observed that 72.47% (n = 466) of the patients developed oral complications.

When analyzed separately, oral mucositis was the most frequent lesion among the oral manifestations, found in 14.62% of the cases (n = 94), followed by dry mouth in 10.58% of the cases (n = 68), and decrease in the sense of taste in 9.64% of the cases (n = 62).

Mucositis and dry mouth were the most frequent concomitant oral manifestations associated with cancer therapies (16.33%, n = 105). Table 2 shows all the acute oral complications observed according to the therapies administered.

**Table 1** - Distribution of cases according to age

Patient age brackets (mean = 52 years.)	9-20	21-30	31-40	41-50	51- 60	61- 70	71-80	81-90	91-95
Number of cases (Total = 643)	10	19	47	132	159	147	89	35	5
Percentage (Total = 100%)	1.56	2.95	7.31	20.53	24.73	22.87	13.84	5.44	0.77

**Source:** Oncology sector, Hospital Municipal São José, Joinville (Santa Catarina state), Brazil.

From 643 medical records selected, 462 (71.85%) were of patients who had received no dental care prior to cancer therapies, and for whom no oral health information was reported (Figure 1).

## Discussion

Side effects from cancer therapies have been the subject of many studies and affect patients

undergoing both radiotherapy and chemotherapy, with variations according to gender, age, injured part of the body and treatment duration (16). Special care must be provided to relieve the symptoms of these side effects and preserve the quality of life of these patients (10).

In our sample, the results for female patients (59.41%) contrasted with the results of the study by Bittencourt et al. (15), who found 24% of female patients in a group of 288 cases. In relation to age

**Table 2** - Distribution of oral manifestations according to therapies administered

Reported oral manifestations	R	C	R/C	S/R/C	S/C	S/R	H	H/A	Number of cases	%
Mucositis	32	9	18	14	9	10	-	2	94	14.62
Dry mouth	15	7	16	11	5	9	2	3	68	10.58
Taste decrease	11	6	14	15	4	3	5	4	62	9.64
Candidiasis	6	3	10	3	1	4	-	-	27	4.20
Aphtha	2	5	3	5	-	3	1	-	19	2.96
Herpes	5	3	3	3	2	1	-	-	17	2.64
Trismus	6		4	3	1	-	-	-	14	2.18
Mucositis + Dry mouth	38	18	29	8	5	7	-	-	105	16.33
Mucositis + Dry mouth + Taste decrease	19	10	15	8	2	4	-	2	60	9.33
Not informed	-	-	-	-	-	-	-	-	177	27.52
<b>Total informed</b>	<b>124</b>	<b>61</b>	<b>112</b>	<b>70</b>	<b>29</b>	<b>41</b>	<b>8</b>	<b>11</b>	<b>643</b>	<b>100</b>

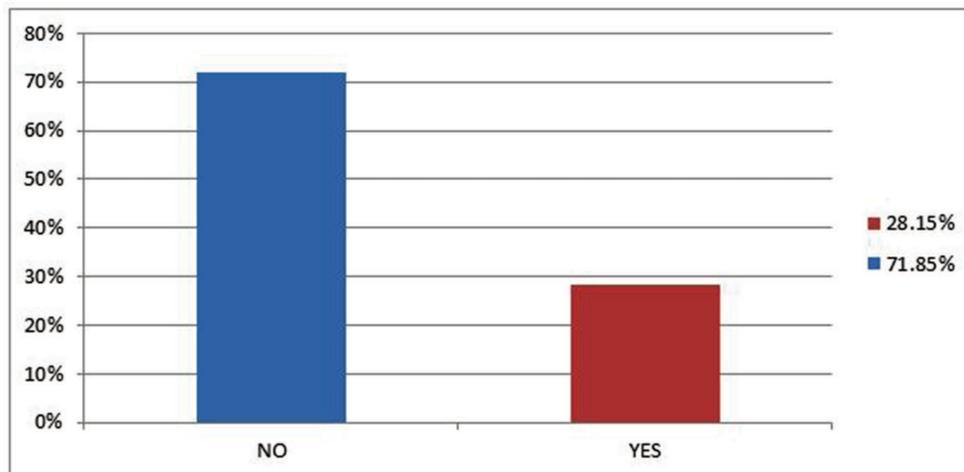
**Source:** Oncology sector, Hospital Municipal São José, Joinville (Santa Catarina state), Brazil.

group, our research corroborates the literature, which reports a higher incidence of cancer from the 5th decade on (8).

Cancer type and degree of malignancy, drug dose, radio- and chemotherapy duration and fractionation, age, and oral hygiene quality before and

after therapy are determinant factors for complication severity (12, 16, 17-20).

Mucositis is the most significant adverse effect related to radiotherapy to treat head and neck cancers (18-20). It is characterized by frequent and painful mucosal inflammation, which occurs 5 to

**Figure 1** - Distribution of cases according to prior dental care.

**Source:** Oncology sector, Hospital Municipal São José, Joinville (Santa Catarina state), Brazil

7 days after cancer therapy (chemo/radio) and depends on the amount of tissue loss and pathogen aggression (12, 18).

In our study, 72.47% of the patients (n = 466) eventually had oral complications. When analyzed separately, the most frequent oral manifestations were oral mucositis (14.62%), followed by dry mouth (10.58%) and decrease in the sense of taste (9.64%). Mucositis was observed associated with other oral changes in 25.66% of the patients, contrasting with the rates of 28.6% (10), 42% (8), and 81.82% (14) reported by other studies.

There are few studies in the literature that evaluate an effective protocol for inhibiting or diminishing oral damage from cancer treatment. This damage, along with poor oral hygiene, may give rise to several lesions (4).

The dentist must be part of the multidisciplinary oncology team following up the patient, to provide proper dental evaluation. He should require the physician in charge to provide further information on the diagnosis of the neoplasm (12), its progression, overall health condition of the patient, and treatment being administered. According to Arisawa et al. (6), patients with cancer in parts other than the mouth seek a dentist only when an oral change is perceived.

In our study, 71.85% of the patients had received no dental treatment prior to cancer therapies, and no further information on the patient's oral health condition was provided.

A better quality of life should be the goal pursued by all of those participating in the treatment of a cancer patient (19).

## Conclusion

Based on the results of this study, we can conclude that several different oral complications were observed in the population analyzed, and mucositis was the most frequent manifestation, whether associated to other lesions or not. There is no established protocol for dental evaluation in patients with cancer.

Knowledge of the cytotoxic severity of certain anti-cancer agents in the oral cavity reinforces the dentist's role in the multidisciplinary team for cancer treatment, whether in the initial phases of diagnosis or during the therapy itself.

There was no conflict of interest of any nature that could interfere in the results of the study.

## References

1. National Cancer Institute (Brazil). Atlas of cancer mortality [serial on the Internet]. Rio de Janeiro: INCA; 2012 [cited 2012 June 24]. Available at: <http://mortalidade.inca.gov.br/Mortalidade>
2. National Cancer Institute (Brazil). Hospital records of cancer: planning and management. 2 ed. Rio de Janeiro: INCA, 2010. 536 p.
3. Ramana GV, Rani PU, Mohan IK, Suman A, Roy P. Chemotherapy-induced and/or radiation therapy-induced oral mucositis – complicating the treatment of cancer. *Neoplasia*. 2004;6(5):423-431.
4. Paiva MDEB, Moraes JJC, Biase RCCG, Batista OM, Honorato MCTM. A retrospective study of oral complications resulting from antineoplastic therapy in hospital patients Napoleon Laureano-PB. *Odontol Clin Cient*. 2007;6(1):51-55.
5. Hong CHL, Napeñas JJ, Hodgson BD, Stokman MA, Stauffer VM, Elting LS, Spijkervet FKL, Brennan MT. A systematic review of dental disease in patients undergoing cancer therapy. *Support Care Cancer*. 2010;18(8):1007-21.
6. Arisawa EAL, Silva CMOM, Cardoso CAC, Lemos NRP, Pinto MC. Side effects of antitumor therapy in patients undergoing chemotherapy and radiotherapy. *Revista Biociências*. 2005;11(1-2):55-61.
7. Hespanhol FL, Tinoco EMB, Teixeira HGC, Falabella MEV, Assis NMSP. Buccal manifestations in patients submitted to chemotherapy. *Cien Saúde Colet*. 2010;15:1085-94.
8. Caccelli EMN, Rapoport A. To-effects of radiation in cancer of the mouth and oropharynx. *Rev Bras Cir Cabeça Pescoço*. 2008;37(4):198-201
9. Schein CF, Marques AR, Vargas CL, Kirsten VR. Side effects of chemotherapy in cancer patients hospitalized. *Disc Scientia*. 2006;7:101-7.

10. Albuquerque RA, Morais VLL, Sobral APV. Clinical evaluation of the frequency of oral complications and its relationship to quality oral care in pediatric patients undergoing anticancer treatment. *Arq Centro Estud Curso Odontol.* 2007;43:9-16.
11. Goursand D, Borges CM, Alves KM, Nascimento AM, Winter RR, Martins LHPM, et al. Oral sequels in children undergoing anticancer therapy: causes and defining the role of the dentist. *Arq Odontol.* 2006;42:161-256.
12. Martins ACM, Caçador NP, Gaeti WP. Oral complications of cancer chemotherapy. *Acta Sci.* 2002;24:663-670.
13. Sonis ST. Oral mucositis in cancer therapy. *J Support Oncol.* 2004;2:3-8.
14. Barbosa AM, Ribeiro DM, Teixeira ASC. Knowledge and practices of oral health to children hospitalized with cancer. *Cien Saúde Colet.* 2010;15(1):1113-1122.
15. Bittencourt R, Scaletzky A, Boehl JAR. Epidemiology of cancer in public Porto Alegre-RS. *Rev Bras Cancerol.* 2004;50(2):95-101.
16. Ribas MO, Araujo MR. Oral manifestations in patients with leukemia. *Rev Clin Pesq Odontol.* 2004;1(1):35-41.
17. Trucci VM, Veeck EB, Morosolli AR. Current strategies for the management of oral mucositis induced by radiotherapy or chemotherapy. *Rev Odonto Cienc.* 2009;24(3):309-314.
18. Epstein JB, Tsang AH, Warkentin D, Ship JA. The role of salivary function in modulating chemotherapy-induced oropharyngeal mucositis: a review of literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2002;94(1):39-44.
19. Osterne RLV, Brito RGM, Nogueira RLM, Soares ECS, Alves APNN, Moura JFB et al. Oral health in patients with malignancies: A clinical and epidemiological analysis and dental needs of 421 patients. *Rev Bras Cancerol.* 2008;54(3):221-6.
20. Lima AG, Antequera R, Peres MP, et al. Efficacy of low-level laser therapy and aluminum hydroxide in patients with chemotherapy and radiotherapy-induced oral mucositis. *Braz Dent J* 2010;21(3):186-92.

Recebido: 05/09/2013  
Received: 05/06/2013

Aceito: 26/10/2013  
Accepted: 10/26/2013

## APÊNDICE 4

**Avaliação da efetividade do laser de baixa intensidade utilizado na prevenção e tratamento da mucosite bucal em pacientes portadores de câncer de mama submetidos ao tratamento quimioterápico adjuvante.**

***Effectiveness of low level laser used in the prevention and treatment of oral mucositis in patients with breast cancer undergoing adjuvant chemotherapy***

Antonio Eugenio **Magnabosco Neto**

Fernando Henrique **Westphalen**

### **Resumo**

Os tecidos bucais são alvo frequente da toxicidade de agentes antineoplásicos, onde a mucosite bucal é a manifestação mais comum de estomatotoxicidade, o controle e a prevenção desta condição é prioridade em oncologia médica. A fotobiomodulação com laser tem sido usada como uma forma de prevenção e tratamento de mucosite bucal em pacientes submetidos a altas doses de quimioterapia e / ou radioterapia mostrando resultados clínicos e funcionais positivos. O estudo apresenta uma amostra de 24 pacientes adultos com câncer de mama atendidos no Hospital Municipal São José, Joinville (Santa Catarina), entre maio e novembro 2011, os pacientes foram submetidos a quimioterapia adjuvante, utilizando uma combinação FAC, fluorouracil (5-FU) + adriamicina (doxorrubicina) + ciclofosfamida. Os pacientes foram alocados aleatoriamente em três grupos distintos com respectivos tratamentos: grupo Laser Vermelho 660 nm, (40 mW, 4,0 J / cm<sup>2</sup>), grupo Laser Infravermelho 808 nm, (120 mW, 4,0 J / cm<sup>2</sup>) uma vez ao dia e grupo controle recebendo solução de clorexidina 0,12% sem álcool, duas vezes ao dia, a cada 12 hs, todos iniciando 2 dias antes da quimioterapia e mantidos por 5 dias durante o ciclo antineoplásico. O grau de severidade da mucosite bucal foi avaliado clinicamente conforme a escala da Organização Mundial da Saúde (OMS), juntamente com a escala analógica visual (Visual Analogic Scale, VAS), para a mensuração do quadro de dor ao termino dos ciclos quimioterápicos. Em conclusão, a gravidade da lesão nos grupos tratados com laser foi menor que no grupo controle, não houve diferença estatística entre os dois comprimentos

de onda utilizados, estes resultados demonstram que a radiação com Laser de Baixa Intensidade pode ser aplicada para promover a melhoria da qualidade de vida dos pacientes que recebem tratamento quimioterápico para o câncer.

**Palavras-chave:** quimioterapia; terapia laser, de baixo nível; manifestações orais.

### **Abstract**

The tissue of oral cavity are a frequent target of toxicity of antineoplastic agents, and oral mucositis the most common manifestation of estomatoxicidade and the prevention or control of this condition a priority in medical oncology, where photobiomodulation laser has been used as a form of prevention and treatment of oral mucositis in patients undergoing high-dose chemotherapy and / or radiation therapy showing positive clinical and functional outcomes. The study presents a sample of 24 adult patients with breast cancer treated at the Municipal Hospital St. Joseph Joinville (Santa Catarina) between May and November 2011, patients underwent adjuvant chemotherapy using a combination FAC, fluorouracil (5-FU) + adriamycin (doxorubicin) + cyclophosphamide. Patients were randomly allocated into three groups with respective treatments: group Red Laser 660 nm, (40 mW, 4.0 J / cm<sup>2</sup>), group Infrared Laser 808 nm, (120 mW, 4.0 J / cm<sup>2</sup>) once a day and the control group receiving 0.12% chlorhexidine solution without alcohol, twice daily, every 12 hours, every 2 days before starting chemotherapy and maintained for 5 days during the antineoplastic cycle. The severity of oral mucositis was clinically assessed according to the scale of the World Health Organization (WHO), along with the visual analog scale (Visual Analogic Scale, VAS) for measuring pain box to finish the chemotherapy cycles. In conclusion, the severity of injury in the groups treated with laser was lower than in the control group, there was no statistical difference between the two wavelengths used; these results demonstrate that radiation with Low Intensity Laser can be applied to promote the improvement of quality of life of patients receiving chemotherapy for cancer.

**Key words:** drug therapy; laser therapy, low-level; oral manifestations.

**Declaração de interesses:** Os autores comprovam que não têm interesse comercial ou associativo que represente conflito de interesse em conexão com o manuscrito.

## Introdução

O principal objetivo do tratamento do câncer é a sua erradicação.<sup>1</sup> O crescente sucesso dos tratamentos antineoplásicos é atribuído ao uso de terapias imunossupressoras, como a quimioterapia, e à combinação de seus agentes com a intensificação das doses utilizadas. No entanto, a toxicidade desses medicamentos ainda representa um problema clínico significativo, pois interfere no equilíbrio psicossomático e na qualidade de vida dos pacientes.<sup>2-4</sup>

A mucosite bucal (MB) tem uma importante repercussão na qualidade de vida do paciente com câncer, e sua ocorrência está relacionada aos efeitos tóxicos da quimioterapia.<sup>5</sup> Esses efeitos decorrem da ação não seletiva do agente antineoplásico sobre quaisquer células com alta taxa mitótica. Isso reduz a capacidade de renovação celular do tecido epitelial, o que compromete a capacidade de regeneração da mucosa lesada.<sup>6,7</sup> Ademais, quando associada à xerostomia, a mucosite contribui para a atrofia da mucosa bucal, predispondo a uma ulceração que poderá levar a uma infecção secundária e/ou hemorragia espontânea.<sup>8</sup>

As consequências clínicas da mucosite estão, portanto, diretamente ligadas à severidade do regime quimioterápico proposto no planejamento inicial do tratamento.<sup>9</sup> Alguns estudos têm sido conduzidos para definir as mudanças histológicas que ocorrem na mucosa bucal como resultado da quimioterapia. As mudanças histológicas mais comuns são a hiperplasia epitelial e a degeneração do colágeno.<sup>10</sup>

Qualquer região da cavidade bucal pode ser afetada. Todavia, há uma maior incidência nas superfícies não queratinizadas como as mucosas jugal e labial, o assoalho da boca, o ventre da língua e o palato mole. As lesões são sempre acompanhadas de sintomatologia que varia desde leve ardência a dor severa.<sup>11-13</sup>

A MB manifesta-se, aproximadamente, entre o terceiro e o sétimo dia após início do tratamento antineoplásico<sup>9</sup> e envolve a presença de sinais e

sintomas como desconforto, ardência, e eritema, além de dificuldade de fala e de deglutição de alimentos sólidos e líquidos.<sup>9</sup> As lesões ulcerativas limitam a mastigação e expõem o paciente a infecções por microrganismos oportunistas.<sup>14-16</sup>

Estudos tem evidenciado que o Laser de Baixa Intensidade reduz a incidência e a severidade das mucosites que acometem a cavidade bucal durante a quimioterapia.<sup>2,6,9,17</sup> Trata-se de uma técnica atraumática, simples e eficaz, capaz de promover a prevenção e a ativação da reparação das lesões.<sup>18,19</sup> Esta terapia é baseada em efeitos fotofísicos, fotobiológicos e fotoquímicos. Quando uma luz de densidade e energia adequadas interage com o tecido biológico, desencadeia-se um processo de reparo celular, principalmente quando as células se encontram com suas funções debilitadas.<sup>20-23</sup>

O objetivo desta pesquisa foi avaliar a efetividade do Laser de Baixa Intensidade AsGaAl na redução da severidade da mucosite bucal induzida pela utilização combinada dos antineoplásicos fluorouracil (5-FU), adriamicina (doxorubicina) e ciclofosfamida -- FAC -- em pacientes portadores de câncer de mama. Adicionalmente, compararam-se os efeitos do laser AsGaAl utilizando-se os comprimentos de onda de 660 nm e 808 nm.

## **Materiais e Métodos**

Este foi um estudo de caso descritivo, prospectivo e aleatório. A população foi composta por pacientes ambulatoriais e internados para tratamento no setor de oncologia do Hospital Municipal São José, na cidade de Joinville, Santa Catarina (SC). Todos os pacientes assinaram um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

A amostra foi constituída por 24 pacientes do sexo feminino, com idades entre 34 e 60 anos, portadores de câncer de mama, sem linfonodos comprometidos, e em tratamento quimioterápico com a combinação (FAC) nas seguintes dosagens: 500 mg/m<sup>2</sup> de 5-fluorouracil, 50 mg/m<sup>2</sup> de doxorubicina e 500 mg/m<sup>2</sup> de ciclofosfamida. As doses foram calculadas de acordo com a superfície corpórea e infundidas por via endovenosa por cinco dias consecutivos, totalizando 6 ciclos com intervalo de 21 dias entre eles.

Os pacientes foram alocados aleatoriamente de forma sequencial em três grupos de oito pacientes cada, com um tipo de tratamento como apresentado na Tabela 1.

O grupo 1 (laser vermelho) recebeu tratamento com Laser de Baixa Intensidade no comprimento de onda de 660 nm, potência de 40 mW, e energia de 4,0 J/cm<sup>2</sup>.

O grupo 2 (laser infravermelho) recebeu irradiação com Laser de Baixa Intensidade no comprimento de onda de 808 nm, potência de 120 mW, e energia de 4,0 J/cm<sup>2</sup>.

O laser utilizado no estudo: MM Optics LTDA, marca: Twin Flex Evolution, São Carlos, SP, Brasil.

Foram pré-determinadas dez áreas anatômicas bucais para a aplicação do laser:

Mucosa labial superior e inferior, mucosa jugal direita e esquerda, palato duro, palato mole, gengiva inserida nos quatro hemiarcos (face vestibular), assoalho bucal, língua (ventre direito e esquerdo e dorso/borda direita e esquerda).

O feixe laser foi conduzido pelo meio ativo semicondutor GaAlAs para ambos os comprimentos de onda. O laser vermelho foi utilizado em modo de irradiação pontual durante 5 s por ponto, e o laser infravermelho foi utilizado em modo de varredura durante 10 s por segmento. As aplicações foram iniciadas 2 dias antes do início da quimioterapia, 1 vez ao dia, com intervalo de 24 horas entre elas e mantidas durante 5 dias.

O grupo 3 (controle/padrão ouro) recebeu aplicação de clorexidina a 0,12%, sem álcool, duas vezes ao dia, a cada 12 hs por um período de dois dias antes do início da quimioterapia e mantidos durante o ciclo por 5 dias consecutivos. Os pacientes foram orientados a realizar o bochecho cerca de trinta minutos após a escovação bucal e não ingerir água por um período posterior de vinte minutos.

O grau de severidade da MB foi avaliado clinicamente conforme a escala da Organização Mundial da Saúde (OMS), juntamente com a escala analógica visual (Visual Analogic Scale, VAS), para a mensuração do quadro de dor.

Todos os pacientes receberam orientações sobre higiene bucal previamente ao estudo.

**Tabela 1** - Tipo de terapia aplicada em cada grupo e parâmetros físicos utilizados.

Grupos	Período	Terapia aplicada				
GLV (n = 8)	D-2 + 5 dias	40 mW	4,0 J/cm <sup>2</sup>	5 s	660 nm	Pontual
GLIV (n = 8)	D-2 + 5 dias	120 mW	4,0 J/cm <sup>2</sup>	10 s	808 nm	Varredura
GC (n = 8)	D-2 + 5 dias	Clorexidina a 0,12%, sem álcool, a cada 12 hs				

GLV = Grupo laser Vermelho, GLIV = Grupo Laser Infravermelho, GC = Grupo controle.

- 2 dias antes + 5 dias durante a quimioterapia.

### Análise Estatística dos Dados

Os pacientes foram avaliados no quinto dia, após o término da terapia antineoplásica, para coleta dos resultados. O software SAS 9.3 (Statistical Analysis System, Cary, NC) foi utilizado para a análise estatística dos dados. Os dados foram submetidos à análise estatística descritiva através da distribuição de frequências. Os graus de severidade da mucosite bucal observadas nos três grupos independentes foram comparadas usando-se o teste de Fisher-Freeman-Halton (FFH) e as diferenças significativas através de comparações múltiplas de proporções pelos testes de permutação (método de reamostragem) considerando 20000 replicações. Todas as probabilidades de significância apresentadas foram do tipo bilateral, e os valores menores que 0.05 foram considerados estatisticamente significativos.

### Resultados

A amostra total foi composta por 24 pacientes do gênero feminino, cuja média de idade foi de 47 anos, sendo a idade mínima de 34 anos e a máxima de 60 anos.

A Tabela 2 apresenta a distribuição clínica dos 24 pacientes que receberam terapia com 5-fluorouracil, doxorrubicina e ciclofosfamida e desenvolveram mucosite bucal. As proporções entre os graus de severidade de

MB observadas nos dois grupos de tratamento e no grupo controle estão também apresentados. Nos grupos irradiados, 7 pacientes (29,16%) apresentaram Grau 0 e 7 pacientes (29,16%) apresentaram Grau 1 de severidade de MB, de acordo com a escala da OMS e VAS. Observou-se, portanto, que os casos classificados como Grau 0 e Grau 1 representaram 58,32% do total. Por outro lado, as ocorrências de Grau 3 foram mais frequentes no grupo controle (5 pacientes, 20,84% do total).

**Tabela 2** - Avaliação final da severidade da mucosite bucal nos grupos laser e controle, segundo a escala OMS.

Graduação na escala OMS	Grupos			n (%)
	GLV (n = 8)	GLIV (n = 8)	GC (n = 8)	
Grau 0	3	4	-	7 (29,16%)
Grau 1	4	3	-	7 (29,16%)
Grau 2	1	1	2	4 (16,66%)
Grau 3	-	-	5	5 (20,84%)
Grau 4	-	-	1	1 (4,16%)
Total	8	8	8	24 (100%)

GLV = Grupo laser Vermelho, GLIV = Grupo Laser Infravermelho, GC = Grupo controle.  
Fonte: Setor de Oncologia, Hospital Municipal São José, Joinville (SC), Brasil.

A Tabela 3 mostra os resultados interpretativos da análise das diferenças entre as frequências de ocorrência dos diferentes graus de severidade de MB. Não foram observadas diferenças significativas entre as frequências de Grau 0 observadas nos três grupos ( $p = 0.1302$ , teste de Fisher-Freeman-Halton). Uma interpretação análoga foi feita com relação aos Graus 1, 2 e 4.

Por outro lado, observou-se uma diferença significativa entre as frequências de ocorrência do Grau 3 observadas nos 3 grupos do estudo ( $p = 0.0040$ , teste de Fisher-Freeman-Halton).

**Tabela 3** - Resultados interpretativos da análise das diferenças entre as frequências de ocorrência dos diferentes graus de severidade de MB nos três grupos do estudo.

<i>Variável</i>	<i>GLV (n = 8)</i>	<i>GLIV (n = 8)</i>	<i>GC (n = 8)</i>	<i>Total (n = 24)</i>	<i>Valor de P</i>
<i>GRAU 0</i>					
0	5 (62.5%)	4 (50.0%)	8 (100.0%)	17 (70.8%)	0.1302 <sup>(*)</sup>
1	3 (37.5%)	4 (50.0%)	0 (0.0%)	7 (29.2%)	
<i>Total</i>	8	8	8	24	
<i>GRAU 1</i>					
0	4 (50.0%)	5 (62.5%)	8 (100.0%)	17 (70.8%)	0.1302 <sup>(*)</sup>
1	4 (50.0%)	3 (37.5%)	0 (0.0%)	7 (29.2%)	
<i>Total</i>	8	8	8	24	
<i>GRAU 2</i>					
0	7 (87.5%)	7 (87.5%)	6 (75.0%)	20 (83.3%)	1.0000 <sup>(*)</sup>
1	1 (12.5%)	1 (12.5%)	2 (25.0%)	4 (16.7%)	
<i>Total</i>	8	8	8	24	
<i>GRAU 3</i>					
0	8 (100.0%)	8 (100.0%)	3 (37.5%)	19 (79.2%)	0.0040 <sup>(*)</sup>
1	0 (0.0%)	0 (0.0%)	5 (62.5%)	5 (20.8%)	
<i>Total</i>	8	8	8	24	
<i>GRAU 4</i>					
0	8 (100.0%)	8 (100.0%)	7 (87.5%)	23 (95.8%)	1.0000 <sup>(3)</sup>
1	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	1 (4.2%)	
<i>Total</i>	8	8	8	24	

**GLV = Grupo laser Vermelho, GLIV = Grupo Laser Infravermelho, GC = Grupo controle.**

- **Based on Fisher's exact test.**

A diferença significativa no teste de FFH para o Grau 3 e comparações múltiplas de proporções foram realizadas utilizando-se testes de permutação com o objetivo de identificar onde exatamente se encontravam as diferenças entre as frequências observadas. Não se observou diferença significativa nos resultados interpretativos das comparações múltiplas, com exceção da comparação 0% versus 0% ( $p = 1.0000$ , teste de permutação).

A Tabela 4 mostra uma diferença significativa entre as frequências de Grau 3 observadas no Grupo1 e no Grupo3 (0% versus 62.5%, teste de permutação). O mesmo ocorreu entre o Grupo 2 e o Grupo 3.

**Tabela 4** - Comparações múltiplas de frequências (teste de permutação).

<i>Valores de p</i>		
<i>Variável</i>	<i>Contraste</i>	<i>teste de permutação</i>
<i>Grau 3</i>	Grupo 1 vs Grupo 2	1.0000
<i>Grau 3</i>	Grupo 1 vs Grupo 3	0.0036
<i>Grau 3</i>	Grupo 2 vs Grupo 3	0.0036

## Discussão

A quimioterapia também pode ser denominada como terapia antineoplásica ou antitumoral, e é executada com a aplicação de um ou mais quimioterápicos.

Os agentes antineoplásicos mais empregados no tratamento do câncer incluem os alquilantes polifuncionais, antimetabólitos, inibidores mitóticos, e antibióticos antitumorais, entre outros. Os tecidos bucais são um alvo frequente dos efeitos tóxicos desses agentes antineoplásicos<sup>2,9,17</sup>. A manifestação bucal mais comum é a mucosite bucal<sup>6</sup>.

Seu desenvolvimento está relacionado ao tipo de tratamento antineoplásico proposto e à susceptibilidade individual. Alguns autores relataram que pacientes do sexo feminino apresentam uma maior incidência de mucosite bucal induzida por 5-fluoracil<sup>22</sup> em concordância dos estudos prévios. Em nosso estudo, a utilização da combinação FAC, que consiste dos antineoplásicos: fluorouracil (5-FU), adriamicina e ciclofosfamida, em pacientes portadores de câncer de mama, levaram a um quadro de mucosite bucal.

A fotobiomodulação a laser é um procedimento promissor, pois retarda o início, diminui a severidade e encurta a duração da MB. Entretanto, as aplicações curativas do laser são aparentemente menos efetivas do que suas aplicações preventivas.<sup>23</sup> Poucos estudos clínicos relacionaram a eficácia do laser aos parâmetros físicos utilizados na sua aplicação. Não obstante, resultados positivos na prevenção de lesões mais severas foram relatados,<sup>18</sup> o que foi confirmado pelos resultados obtidos em nosso estudo para os grupos lasers GLV e GLIV.

Clinicamente se observou que o uso do laser foi eficaz, uma vez que lesões menos severas foram observadas nos grupos irradiados em comparação com o grupo controle.

No grupo laser infravermelho (GLIV), 50% dos indivíduos não apresentaram alterações da mucosa. Esses resultados foram levemente superiores aos obtidos nos pacientes do grupo laser vermelho (GLV), em que 50% dos indivíduos apresentaram Grau 1, mas não foram observadas diferenças significativas entre os dois grupos.

Em nosso estudo, os pacientes tratados com o Laser de Baixa Intensidade apresentaram retardo no início do desenvolvimento da mucosite e diminuição nos graus de severidade quando comparadas aos pacientes do grupo controle, aplicado com diferentes parâmetros físicos e empregado na forma preventiva cumpriu satisfatoriamente o seu papel. Apesar da pequena amostra, o estudo mostrou que não existem diferenças significativas, mas são clinicamente relevantes.

## **Conclusão**

Com base nos resultados obtidos, foi possível concluir que a severidade das lesões de mucosite bucal observada nos grupos irradiados com Laser de Baixa Intensidade foi menor do que a observada no grupo controle, indicando que essa modalidade de tratamento pode ser aplicada com o intuito de promover um aumento da qualidade de vida de pacientes oncológicos. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os diferentes comprimentos de onda utilizados.

## Referências

1. Palappallil DS, Nair BL, Jayakumar KL, Puvathalil RT. Comparative study of the toxicity of 5-fluorouracil-adriamycin-cyclophosphamide versus adriamycin-cyclophosphamide followed by paclitaxel in carcinoma breast. **Indian J Cancer** 2011; 48(1):68-73.
2. Bensadoun RI, Ciais G. Radiation and chemotherapy-induced mucositis in oncology: results of multicenter phase III studies. **J. Oral Laser Applications** 2002; 2(2):115-120.
3. Cheng KKF, Molassiotis A, Chang AM, Wai WC, Cheung SS. Evaluation of an oral care protocol intervention in the prevention of chemotherapy-induced oral mucositis in paediatric cancer patients. **Eur. J. Cancer** 2001; 37(16): 2056-2063.
4. Dodd MJ, Larson PJ, Dibble SL, Miaskowski C, Greenspan D, Macphail L, Hauck WW, Paul SM, Ignoffo R, Shiba G. Randomized clinical trial of chlorhexidine versus placebo for prevention of oral mucositis in patients receiving chemotherapy. **Oncology Nursing Forum** 1996; 23(6):921-927.
5. Sonis ST, Elting LS, Keefe D, Peterson DE, Schubert M, Hauer-Jensen M, Bekele BN, Raber-Durlacher J, Donnelly JP, Rubenstein EB. Perspectives on cancer therapy-induced mucosal injury: pathogenesis, measurement, epidemiology, and consequences for patients. **Cancer** 2004; 100(9 Suppl):1995-2025.
6. Migliorati CA, Oberle-Edwards L, Schubert M. The role of alternative and natural agents, cryotherapy, and/or laser for management of alimentary mucositis. **Support Care Cancer** 2006; 14(6): 533-40.
7. Lima V, Brito GA, Cunha FQ, Rebouças CG, Falcão BA, Augusto RF, Souza ML, Leitão BT, Ribeiro RA. Effects of the tumour necrosis factor-alpha inhibitors pentoxifylline and thalidomide in short-term experimental oral mucositis in hamsters. **Eur J Oral Sci** 2005; 113(3): 210-7.
8. Verdi CJ. Cancer Therapy and Oral Mucositis. **Drug Safety** 1993; 9(3):185-188.
9. Barasch A, Elad S, Altman A, Damato K, Epstein J. Antimicrobials, mucosal coating agents, anesthetics, analgesics, and nutritional supplements for alimentary tract mucositis. **Support Care Cancer** 2006; 14(6): 528-32.

10. Lockhart PB, Sonis ST. Alterations in the oral mucosa caused by chemotherapeutic agents. A histologic study. *J Dermatol Surg Oncol* 1981; 7(12): 1019-25.
11. Epstein JB, Schubert MM. Oral mucositis in myelosuppressive cancer therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1999; 88(3): 273-6.
12. Parulekar W, Mackenzie R, Bjarnason G, Jordan RC. Scoring oral mucositis. *Oral Oncol* 1998; 34(1): 63-71.
13. Woo SB, Sonis ST, Monopoli MM, Sonis AL. A longitudinal study of oral ulcerative mucositis in bone marrow transplant recipients. *Cancer* 1993; 72(5): 1612-7.
14. Santos PS, Coracin FL, Barros JC, Dulley FL, Nunes FD, Magalhães MG. Impact of oral care prior to HSCT on the severity and clinical outcomes of oral mucositis. *Clin Transplant* 2011; 25(2): 325-8.
15. Elting LS, Keefe DM, Sonis ST, Garden AS, Spijkervet FK, Barasch A, Tishler RB, Canty TP, Kudrimoti MK, Vera-Llonch M; Burden of Illness Head and Neck Writing Committee. Patient-reported measurements of oral mucositis in head and neck cancer patients treated with radiotherapy with or without chemotherapy: demonstration of increased frequency, severity, resistance to palliation, and impact on quality of life. *Cancer* 2008; 113(10): 2704-13.
16. Campos L, Simões A, Sá PH, Eduardo Cde P. Improvement in quality of life of an oncological patient by laser phototherapy. *Photomed Laser Surg* 2009; 27(2): 371-4.
17. Genot-Klastersky MT, Klastersky J, Awada F, Awada A, Crombez P, Martinez MD, Jaivenois MF, Delmelle M, Vogt G, Meuleman N, Paesmans M. The use of low-energy laser (LEL) for the prevention of chemotherapy- and/or radiotherapy-induced oral mucositis in cancer patients: results from two prospective studies. *Support Care Cancer* 2008; 16(12): 1381-7.
18. Bensadoun RJ. Low level laser therapy (LLLTL): a new paradigm in the management of cancer therapy-induced mucositis? *Indian J Med Res* 2006; 124(4): 375-8.
19. Antunes HS, de Azevedo AM, da Silva Bouzas LF, Adão CA, Pinheiro CT, Mayhe R, Pinheiro LH, Azevedo R, D'Aiuto de Matos V, Rodrigues PC, Small IA, Zangaro RA, Ferreira CG. Low-power laser in the prevention of

induced oral mucositis in bone marrow transplantation patients: a randomized trial. *Blood* 2007; 109(5): 2250-5.

20. Wong PC, Dodd MJ, Miaskowski C, Paul SM, Bank KA, Shiba GH, Facione N. Mucositis pain induced by radiation therapy: prevalence, severity, and use of self-care behaviors. *J Pain Symptom Manage* 2006; 32(1): 27-37.

21. Karu T, Pyatibrat L, Kalendo G. Irradiation with He-Ne laser increases ATP level in cells cultivated in vitro. *J Photochem Photobiol B* 1995; 27(3): 219-23.

22. Chansky, K.; Benedetti, J.; Macdonald, J.S. Differences between men and women treated with 5-fluoracil therapy for colorectal carcinoma. *Cancer care* 2005; 15(6): 1665-1671.

23. Biron P, Sebban C, Gourmet R, Chvetzoff G, Philip I, Blay JY. Research controversies in management of oral mucositis. *Support Care Cancer* 2000; 8(1): 68-71.

## APÊNDICE 5

### ***Effectiveness of low level laser used in the prevention and treatment of oral mucositis in patients with breast cancer undergoing adjuvant chemotherapy***

Antonio Eugenio **Magnabosco Neto**  
Fernando Henrique **Westphalen**

#### **Abstract**

The tissues of the oral cavity are a frequent target of toxicity of antineoplastic agents, and oral mucositis the most common manifestation of estomatoxicidade and the prevention or control of this condition a priority in medical oncology, where photobiomodulation laser has been used as a form of prevention and treatment of oral mucositis in patients undergoing high-dose chemotherapy and / or radiation therapy showing positive clinical and functional outcomes, our study presents a sample of 24 adult patients with breast cancer treated at the Municipal Hospital St. Joseph Joinville (Santa Catarina) between May and November 2011, patients underwent adjuvant chemotherapy using a combination FAC, fluorouracil (5-FU) + adriamycin (doxorubicin) + cyclophosphamide. The examination of the mucosa to determine the degree of mucositis was done by a qualified professional only for the study. In total, were assessed twice on the fifth day of oral therapies segments of the three groups included in the study. We investigated the influence of laser irradiation, 660 nm, InGaAlP (40 mW, 4.0 J / cm<sup>2</sup>) and 808 nm, AsGaAl (120 mW, 4.0 J / cm<sup>2</sup>) in the experimental groups 1 and 2, respectively, the control group received a solution of 0.12% chlorhexidine without alcohol, and injury severity in the laser group was lower than in the control group no statistical difference between the two wavelengths employed, these results demonstrate that the low intensity laser radiation can be applied to promote improvement in the quality of life of patients receiving treatment for cancer.

**Key words:** drug therapy; laser therapy, low-level; oral manifestations.

**Declaration of Interests:** The authors certify that they have no commercial or associative interest that represents a conflict of interest in connection with the manuscript.

## Introduction

The primary aim of cancer treatment is eradication of the disease (1). The increasing success of antineoplastic treatments can be attributed to the use of immunosuppressive therapies, such as chemotherapy, and to the combination of their agents with increasingly higher doses, however, the toxicity of these medications remains a serious clinical problem since it negatively impacts patients' psychosomatic balance and quality of life (2-4).

Oral mucositis (OM) has significant repercussions on the quality of life of cancer patients, and its occurrence is related to the toxic effects of chemotherapy (5). These effects stem from the non-selective action of the antineoplastic agents against any cells with a high mitotic rate. This reduces the ability for cell renewal of epithelial tissue, hampering the regeneration of injured mucosa (6,7). In addition, when associated with xerostomy, mucositis contributes to atrophy of the oral mucosa, predisposing it to ulceration which may lead to secondary infection and/or spontaneous hemorrhaging (8). The clinical consequences of mucositis are therefore directly linked to the severity of the chemotherapy regimen proposed in the initial cancer treatment plan (9). Some studies have been conducted in an effort to define the histologic changes in oral mucosa caused by chemotherapeutic agents. The most common histologic alterations include epithelial hyperplasia and collagen degeneration (10).

All regions of the oral cavity can be affected. However, incidence is highest in non-keratinized surfaces such as the cheek and lip mucosa, floor of the mouth, ventral aspect of the tongue, and soft palate. Lesions are invariably accompanied by symptomatology ranging from mild burning to severe pain (11-13).

OM typically manifests between the third and seventh day after commencement of antineoplastic treatment with signs and symptoms such as discomfort, burning sensation, and erythema, besides difficulties speaking and swallowing solid food and liquids (9). Ulcerative lesions limit mastication and expose the patient to infection by opportunist microorganisms (14-16).

Evidence has shown that low-level laser therapy (LLLT) can reduce the incidence and severity of chemotherapy-induced mucositis (2,6,9,17). LLLT is an atraumatic, simple and effective technique for the prevention and repair of these lesions (18,19). The approach is based on photophysical, photobiological

and photochemical effects. When light of a specific density and energy interacts with biological tissue, a process of cellular repair is triggered, particularly among cells with debilitated function (20-25).

The aim of this study was to assess the effectiveness of low-level AsGaAl laser, applied in association with oral hygiene care, for reducing the severity of oral mucositis induced by use of the combination of antineoplastic agents fluorouracil (5-FU), adriamycin (doxorubicin) and cyclophosphamide --- FAC --- in breast cancer patients. Additionally, the effects of application of InGaA1P and AsGaAl laser at the two wavelengths of 660 nm and 808 nm were compared.

## **Materials and Methods**

### **Laser used in the study:**

Manufacturer: MM Optics LTDA, Mark: Twin Flex Evolution, São Carlos, SP, Brazil.

### **Prophylactic application:**

0.12% alcohol-free chlorhexidine solution (REYMER DO BRASIL Ind e Com. LTDA, Aparecida de Goiânia, GO, Brazil).

### **Scanning protocol:**

**Group 1:** received treatment with low-level laser therapy at a wavelength of 660 nm +/-10nm, power of 40 mW, and energy of 4.0 J/cm<sup>2</sup>. (Semiconductor active medium: InGaA1P red laser)

**Group 2:** received irradiation with low-level laser therapy at a wavelength of 808 nm +/-10nm, power of 120 mW, and energy of 4.0 J/cm<sup>2</sup>. (Semiconductor active medium: AsGaAl infrared laser)

The red laser was used in single-point mode, 5s per point, while infrared laser was used in sweep mode, 10s per segment. Applications were started 2 days prior to commencement of chemotherapy and given once a day at 24-h intervals.

Were covered ten areas of the oral cavity for laser application prophylactic:

- upper and lower labial mucosa, right and left buccal mucosa, hard palate, soft palate, upper and lower gums, floor of mouth, tongue (belly and back right and left / right edge and left).

**Group 3:** (control) received only a prophylactic application of 0.12% alcohol-free chlorhexidine solution twice per day every 12 h for a period of three days. Patients were instructed to perform a mouth rinse approximately thirty minutes after tooth brushing and to refrain from ingesting water for the proceeding 20 minutes.

OM severity was assessed clinically by the makers of the study, according to the World Health Organization (WHO) scale and by the Visual Analogue Scale (VAS) for measuring pain.

All patients received guidance on oral hygiene prior to the study.

A descriptive, prospective, randomized case study was carried out. This study was carried out with the clinical records of subjects regularly attending the Oncology Department of the São José Hospital, in the city of Joinville, Santa Catarina State, with the opinion of the committee of ethics in research under number 10034 and the opinion of the National Commission on Ethics in Research - CONEP - under the number 356 939 FR. All subjects signed an informed consent to allow the researchers to use their data.

The sample consisted of 24 female breast cancer patients, between 34 and 60 years old, without lymph node involvement and undergoing chemotherapy with the FAC combination at the following dosages: 500 mg/m<sup>2</sup> of 5-fluorouracil, 50 mg/m<sup>2</sup> of doxorubicin and 500 mg/m<sup>2</sup> of cyclophosphamide. Doses were calculated based on body surface area and infused endovenously for approximately 2 h programmed on five consecutive days for a total of 6 cycles interspersed with intervals of 28 days.

Patients were allocated sequentially into three groups, each containing eight patients, with one type of laser treatment per group, as shown in Table 1. Examination of the oral mucosa to determine the degree of mucositis was performed by a single professional responsible for the study. In total were assessed twice on the fifth day of oral therapies segments of the three groups included in the study.

**Table 1** – Type of therapy applied to each group and physical parameters used.

Groups	Period	Therapy applied				
RLG (n = 8)	2 days	40 mW	4.0 J/cm <sup>2</sup>	5 s	660 nm	Single Point
IRLG (n = 8)	2 days	120 mW	4.0 J/cm <sup>2</sup>	10 s	808 nm	Sweep
CG (n = 8)	2 days	Alcohol-free, 0.12% Chlorhexidine every 12 h				

**RLG = Red Laser Group, IRLG = InfraRed Laser Group, CG = Control Group.**

### Statistical Analysis of Data

Patients were assessed on the fifth day of antineoplastic therapy for collection of results, giving a total of 6 assessments considering two evaluations per group. The data were submitted to descriptive statistical analysis using distribution of frequencies. Frequencies for each degree of OM severity observed in the three separate groups were compared using the Fisher-Freeman-Halton (FFH) test. Upon observation of a significant difference on the test, multiple comparisons for proportions were performed using permutation tests (resampling method) considering 20,000 replications. All significance probabilities were of the bilateral type and values under 0.05 were deemed statistically significant. The SAS 9.3 (Statistical Analysis System, Institute Inc., Cary, NC, USA) software package was used for statistical analyses of the data.

## Results

The sample consisted of 24 female patients with a mean age of 47 years (range: 34 to 60 years).

Table 2 shows the clinical distribution of the 24 patients who received combination therapy with 5-fluorouracil, doxorubicin and cyclophosphamide and developed oral mucositis. Percentage distribution of degree of OM severity observed for the two treatment groups and the control group is also given. In the laser irradiated groups, 7 patients (29.16%) had Grade 0 OM while a further 7 patients (29.16%) had Grade 1 OM severity on the WHO scale. Taken together, cases Graded as 0 and 1 accounted for 58.32% of the overall sample. All Grade 3 cases occurred in the Control Group (5 patients, 20.84% of total).

**Table 2** – Final assessment of oral mucositis severity in experimental and control groups on the WHO scale.

Grading on WHO scale	Group			n (%)
	RLG (n = 8)	IRLG (n = 8)	CG (n = 8)	
Grade 0	3	4	-	7 (29.16%)
Grade 1	4	3	-	7 (29.16%)
Grade 2	1	1	2	4 (16.66%)
Grade 3	-	-	5	5 (20.84%)
Grade 4	-	-	1	1 (4.16%)
Total	8	8	8	24 (100%)

**RLG = Red Laser Group, IRLG = InfraRed Laser Group, CG = Control Group.**

**Source: Oncology Sector, Hospital Municipal São José, Joinville (Santa Catarina state), Brazil.**

Table 3 shows results of interpretative analysis of the difference in frequency of occurrence of the different grades of OM severity. No significant difference was observed in the frequencies of Grade 0 cases among the three groups ( $p = 0.1302$ , Fisher-Freeman-Halton Test). An analogic interpretation was carried out for Grades 1, 2 and 4.

**Table 3** - Results of Interpretative analysis of difference in frequency of occurrence of different grades of OM severity among the three groups studied.

<i>Variable</i>	<i>RLG (n = 8)</i>	<i>IRLG (n = 8)</i>	<i>CG (n = 8)</i>	<i>Total (n = 24)</i>	<i>P Value</i>
<b>GRADE 0</b>					
0	5 (62.5%)	4 (50.0%)	8 (100.0%)	17 (70.8%)	0.1302 <sup>(*)</sup>
1	3 (37.5%)	4 (50.0%)	0 (0.0%)	7 (29.2%)	
<i>Total</i>	8	8	8	24	
<b>GRADE 1</b>					
0	4 (50.0%)	5 (62.5%)	8 (100.0%)	17 (70.8%)	0.1302 <sup>(*)</sup>
1	4 (50.0%)	3 (37.5%)	0 (0.0%)	7 (29.2%)	
<i>Total</i>	8	8	8	24	
<b>GRADE 2</b>					
0	7 (87.5%)	7 (87.5%)	6 (75.0%)	20 (83.3%)	1.0000 <sup>(*)</sup>
1	1 (12.5%)	1 (12.5%)	2 (25.0%)	4 (16.7%)	
<i>Total</i>	8	8	8	24	
<b>GRADE 3</b>					
0	8 (100.0%)	8 (100.0%)	3 (37.5%)	19 (79.2%)	0.0040 <sup>(*)</sup>
1	0 (0.0%)	0 (0.0%)	5 (62.5%)	5 (20.8%)	
<i>Total</i>	8	8	8	24	
<b>GRADE 4</b>					
0	8 (100.0%)	8 (100.0%)	7 (87.5%)	23 (95.8%)	1.0000 <sup>(3)</sup>
1	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	1 (4.2%)	
<i>Total</i>	8	8	8	24	

Based on Fisher's exact test.

However, a significant difference in frequency of occurrence of Grade 3 cases was observed among the 3 groups ( $p = 0.0040$ , Fisher-Freeman-Halton Test). Given the significant difference found on the FFH test for Grade 3 cases, multiple comparisons for proportions were performed using permutation tests in order to identify the exact source of these differences in frequencies. No significant difference was detected in interpretative results of the multiple comparisons, except for the comparison 0% versus 0% ( $p = 1.0000$ , permutation test).

Table 4 shows a significant difference in frequency of Grade 3 cases between Group 1 and Group 3 (0% versus 62.5%, permutation test). A similar difference was seen between Group 2 and Group 3.

**Table 4** - Multiple comparisons of frequencies (permutation test).

<i>p Values</i>			
<i>Variable</i>	<i>Contrast</i>		<i>Permutation test</i>
<i>Grade 3</i>	Group 1 vs Group 2		1.0000
<i>Grade 3</i>	Group 1 vs Group 3		0.0036
<i>Grade 3</i>	Group 2 vs Group 3		0.0036

## Discussion

Chemotherapy is a method in which chemical compounds are employed to treat cancer. Also referred to as antineoplastic or antitumor therapy, the method entails the application of one or more chemotherapeutic agents.

The most commonly used antineoplastic agents for cancer treatment include polyfunctional alkylating agents, antimetabolites, mitotic inhibitors, antibiotics,

antitumoral among others. The oral cavity is a frequent target of the toxic effects of these antineoplastic agents (2,9,17). The most common manifestation of stomatotoxicity is oral mucositis (6). This lesion consists of inflammation with consequent ulceration of oral tissues, and represents a potential source of infection that may become life-threatening, particularly in immunosuppressed patients (15). The emergence of the condition is linked to the type of antineoplastic treatment proposed and to individual susceptibility. Some authors report a higher incidence of 5-fluoracil-induced oral mucositis among women (22). Results of the present study in breast cancer patients showed that use of the FAC combination, comprising the antineoplastic drugs fluorouracil (5-FU), adriamycin (doxorubicin) and cyclophosphamide, triggered cellular and molecular processes that induced oral mucositis (22).

Laser photobiomodulation appears to be a promising procedure for the management of OM since it delays the onset, reduces severity and shortens the course of the condition. However, curative applications of laser are apparently less effective than preventive applications (23-25). Few studies have related the efficacy of lasers to the physical parameters used in their application. Nevertheless, positive results in pain management and prevention of more severe lesions have been reported (18), a finding confirmed by the clinical and statistical results obtained in the present study for the red and infrared laser experimental groups (RLG and IRLG).

In the present assessment of OM severity, no significant difference in frequency of Grade 0 cases was detected among the three groups studied. From a clinical standpoint, however, the use of lasers proved effective for the prevention of OM since lesions of lesser severity were observed in the laser irradiated groups versus the Control Group.

In the infrared group (IRLG), 50% of subjects showed no mucosal changes. These results were slightly superior to those obtained for patients from the red laser group (RLG), 50% of whom had Grade 1 OM. However, no significant differences were observed between the two groups.

In the present study, patients treated with laser showed delayed onset of mucositis and lower degrees of severity compared with patients in the Control Group.

Multiple comparisons of frequency using the permutation test revealed significant differences in frequency of Grade 3 cases between Group 1 (RLG) and Group 3 (CG), and likewise between Group 2 (IRLG) and Group 3 (CG) (0% versus 62.5%).

In the current sample, low-level laser applied using different physical parameters and employed for preventive purposes, satisfactorily promoted analgesia and biomodulation effects, proving beneficial in patients undergoing adjuvant chemotherapy.

### **Conclusion**

Based on these results, it can be concluded that the severity of oral mucositis lesions observed in the groups treated with low-level laser was lower than that of the control group, indicating that this treatment modality can be applied to promote improvements in the quality of life of cancer patients. No statistically significant difference in outcomes was found for the two laser wavelengths employed.

### **References**

1. Palappallil DS, Nair BL, Jayakumar KL, Puvathalil RT. Comparative study of the toxicity of 5-fluorouracil-adriamycin-cyclophosphamide versus adriamycin-cyclophosphamide followed by paclitaxel in carcinoma breast. *Indian J Cancer*. 2011 Jan-Mar;48(1):68-73.
2. Bensadoun RI, Ciais G. Radiation and chemotherapy-induced mucositis in oncology: results of multicenter phase III studies. *J. Oral Laser App*. 2002; 2(2):115-120.
3. Cheng KKF, Molassiotis A, Chang AM, Wai WC, Cheung SS. Evaluation of an oral care protocol intervention in the prevention of chemotherapy-induced oral mucositis in paediatric cancer patients. *Eur J Cancer*. 2001 Nov;37(16):2056-63.
4. Dodd MJ, Larson PJ, Dibble SL, Miaskowski C, Greenspan D, MacPhail L, Hauck WW, Paul SM, Ignoffo R, Shiba G. Randomized clinical trial of chlorhexidine versus placebo for prevention of oral mucositis in patients receiving chemotherapy. *Oncol Nurs Forum*. 1996 Jul;23(6):921-7.

5. Sonis ST, Elting LS, Keefe D, Peterson DE, Schubert M, Hauer-Jensen M, Bekele BN, Raber-Durlacher J, Donnelly JP, Rubenstein EB; Mucositis Study Section of the Multinational Association for Supportive Care in Cancer; International Society for Oral Oncology. Perspectives on cancer therapy-induced mucosal injury: pathogenesis, measurement, epidemiology, and consequences for patients. *Cancer*. 2004 May 1;100(9 Suppl):1995-2025.
6. Migliorati CA, Oberle-Edwards L, Schubert M. The role of alternative and natural agents, cryotherapy, and/or laser for management of alimentary mucositis. *Support Care Cancer*. 2006 Jun;14(6):533-40. Epub 2006 Mar 30.
7. Lima V, Brito GA, Cunha FQ, Rebouças CG, Falcão BA, Augusto RF, Souza ML, Leitão BT, Ribeiro RA. Effects of the tumour necrosis factor-alpha inhibitors pentoxifylline and thalidomide in short-term experimental oral mucositis in hamsters. *Eur J Oral Sci*. 2005 Jun;113(3):210-7.
8. Verdi CJ. Cancer Therapy and Oral Mucositis. An appraisal of drug prophylaxis. *Drug Saf*. 1993 Sep;9(3):185-95.
9. Barasch A, Elad S, Altman A, Damato K, Epstein J. Antimicrobials, mucosal coating agents, anesthetics, analgesics, and nutritional supplements for alimentary tract mucositis. *Support Care Cancer*. 2006 Jun;14(6):528-32. Epub 2006 May 4.
10. Lockhart PB, Sonis ST. Alterations in the oral mucosa caused by chemotherapeutic agents. A histologic study. *J Dermatol Surg Oncol*. 1981 Dec;7(12):1019-25.
11. Epstein JB, Schubert MM. Oral mucositis in myelosuppressive cancer therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 1999 Sep;88(3):273-6.
12. Parulekar W, Mackenzie R, Biarnason G, Jordan RC. Scoring oral mucositis. *Oral Oncol*. 1998 Jan;34(1):63-71.
13. Woo SB, Sonis ST, Monopoli MM, Sonis AL. A longitudinal study of oral ulcerative mucositis in bone marrow transplant recipients. *Cancer*. 1993 Sep 1;72(5):1612-7.
14. Santos PS, Coracin FL, Barros JC, Dulley FL, Nunes FD, Magalhães MG. Impact of oral care prior to HSCT on the severity and clinical outcomes of oral mucositis. *Clin Transplant*. 2011 Mar-Apr;25(2):325-8.

15. Elting LS, Keefe DM, Sonis ST, Garden AS, Spijkervet FK, Barasch A, Tishler RB, Canty TP, Kudrimoti MK, Vera-Llonch M; Burden of Illness Head and Neck Writing Committee. Patient-reported measurements of oral mucositis in head and neck cancer patients treated with radiotherapy with or without chemotherapy: demonstration of increased frequency, severity, resistance to palliation, and impact on quality of life. *Cancer*. 2008 Nov 15;113(10):2704-13.
16. Campos L, Simões A, Sá PH, Eduardo Cde P. Improvement in quality of life of an oncological patient by laser phototherapy. *Photomed Laser Surg*. 2009 Apr;27(2):371-4.
17. Genot-Klastersky MT, Klastersky J, Awada F, Awada A, Crombez P, Martinez MD, Jaivenois MF, Delmelle M, Vogt G, Meuleman N, Paesmans M. The use of low-energy laser (LEL) for the prevention of chemotherapy- and/or radiotherapy-induced oral mucositis in cancer patients: results from two prospective studies. *Support Care Cancer*. 2008 Dec;16(12):1381-7 . Epub 2008 May 6.
18. Bensadoun RJ. Low level laser therapy (LLLT): a new paradigm in the management of cancer therapy-induced mucositis? *Indian J Med Res*. 2006 Oct;124(4):375-8.
19. Antunes HS, de Azevedo AM, da Silva Bouzas LF, Adão CA, Pinheiro CT, Mayhe R, Pinheiro LH, Azevedo R, D'Aiuto de Matos V, Rodrigues PC, Small IA, Zangaro RA, Ferreira CG. Low-power laser in the prevention of induced oral mucositis in bone marrow transplantation patients: a randomized trial. *Blood*. 2007 Mar 1;109(5):2250-5. Epub 2006 Oct 19.
20. Wong PC, Dodd MJ, Miaskowski C, Paul SM, Bank KA, Shiba GH, Facione N. Mucositis pain induced by radiation therapy: prevalence, severity, and use of self-care behaviors. *J Pain Symptom Manage*. 2006 Jul;32(1):27-37.
21. Karu T, Pyatibrat L, Kalendo G. Irradiation with He-Ne laser increases ATP level in cells cultivated in vitro. *J Photochem Photobiol B*. 1995 Mar;27(3):219-23.
22. Chansky K, Benedetti J, Macdonald JS. Differences in toxicity between men and women treated with 5-fluoracil therapy for colorectal carcinoma. *Cancer*. 2005 Mar 15;103(6):1165-71.

23. Biron P, Sebban C, Gourmet R, Chvetzoff G, Philip I, Blay JY. Research controversies in management of oral mucositis. *Support Care Cancer*. 2000; 8(1):68-71.
24. Mester E, Mester AF, Mester A. The biomedical effects of Laser applications. *Lasers Surg Med*. 1985; 5(1):31-9.
25. Basford JR. Low intensity laser therapy: still not an established clinical tool. *Lasers Surg Med*. 1995;16(4):331-342.