

**Universidade do Vale do Paraíba**  
**Instituto de Pesquisa e Desenvolvimento**

**Héilton Spíndola Antunes**

“O uso da terapia com laser de baixa potência como método de prevenção de mucosite oral nos pacientes submetidos ao transplante de medula óssea.”

“Low power laser therapy in the prevention of induced oral mucositis in bone marrow transplantation patients”

São José dos Campos

2005

**Universidade do Vale do Paraíba**  
**Instituto de Pesquisa e Desenvolvimento**

**Héilton Spíndola Antunes**

“O uso da terapia com laser de baixa potência como método de prevenção de mucosite oral nos pacientes submetidos ao transplante de medula óssea.”

“Low power laser therapy in the prevention of induced oral mucositis in bone marrow transplantation patients”

Dissertação de mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Bioengenharia, da Universidade do Vale do Paraíba, como complementação dos créditos necessários para obtenção do título de Mestre em Engenharia Biomédica.

Orientador: Dr. Renato Amaro Zângaro

Co-orientador: Dr. Carlos Gil Ferreira

São José dos Campos

2005

A642o

Antunes, Héilton Spíndola

O uso da terapia com laser de baixa potência como método de prevenção de mucosite oral, nos pacientes submetidos ao transplante de medula óssea /Héilton Spíndola Antunes, São José dos Campos: UNIVAP, 2005.

112 f. il.; 30cm.

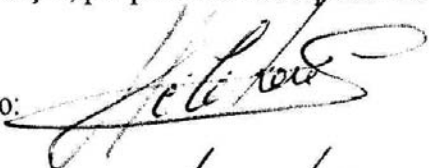
Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Bioengenharia do Instituto de Pesquisa e Desenvolvimento da Universidade do Vale do Paraíba, 2005

1.Terapia a Laser de baixa intensidade 2. Mucosa oral 3.  
Radioterapia 4. Quimioterapia I.Zângaro, Renato Amaro,  
Orient. II. Ferreira, Carlos Gil, Co- Orient. III.  
Título

CDU: 616:539.12

Autorizo, exclusivamente para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou parcial desta dissertação, por processo fotocopiador ou transmissão eletrônica.

Aluno:



Data:

09/09/2005

“O uso da terapia com laser de baixa potência como método de prevenção de mucosite oral nos pacientes submetidos ao transplante de medula óssea.”

“Low power laser therapy in the prevention of induced oral mucositis in bone marrow transplantation patients”

Héilton Spíndola Antunes

Banca Examinadora:

Profa. **Dra. RENATA AMADEI NICOLAU** (UNIVAP)

Prof. **Dr. RENATO AMARO ZÂNGARO** (UNIVAP)

Prof. **Dr. FÁBIO DE ABREU ALVES** (Hospital do Câncer-SP)

Prof. Dr. Marcos Tadeu Tavares Pacheco  
Diretor do IP&D - UniVap  
São José dos Campos, 09 de setembro de 2005.

## **Dedicatória**

Dedico esta dissertação a Deus por permitir que tivesse a oportunidade de estudar, de trabalhar e de usufruir a companhia de pessoas maravilhosas.

Aos meus pais, Elisa Ferreira Spíndola Antunes e Hélio de Oliveira Antunes e padrinhos, Reynalda Ferreira de Menezes e Plínio Maldonado Hurtado que por seus méritos conseguiram me educar de forma que desenvolvesse iniciativas e atitudes no decorrer da vida.

A minha esposa Elza Maria de Sá Ferreira e aos meus filhos Héilton Spíndola Antunes Filho, Bruno Ferreira Spíndola e Daniel Ferreira Spíndola que entenderam os períodos de ausência e os momentos em que o meu corpo estava presente, mas os pensamentos viajavam na ciência.

## **Agradecimentos**

Ao meu orientador Prof. Dr. Renato Amaro Zângaro pela atenção, orientação e paciência.

Ao meu co-orientador Dr. Carlos Gil Ferreira, pelo apoio, dedicação e sábios conselhos.

A equipe médica e de enfermagem que participaram indiretamente deste estudo, tornando-o viável.

Aos profissionais que participaram diretamente deste estudo pela preciosa ajuda na lida com os pacientes e prontuários: Carlos Alberto Esteves Adão, Cláudia Tereza Pinheiro, Lucia Helena Pinheiro, Renato Azevedo, Renato Mayhe e Valkiria D’Aiuto de Matos.

Ao Dr. Pedro Carvalho Rodrigues pelo auxílio no tratamento estatístico.

Ao Dr. Alexandre Melo de Azevedo pelo auxílio na implantação deste estudo.

Aos pacientes que participaram deste estudo, possibilitando a sua realização

A bibliotecária Rosângela R. C. Taranger pela presteza na orientação da formatação da dissertação.

“Disseram-vos que a vida é escuridão; e no vosso cansaço, repetis o que os cansados vos disseram.

E eu vos digo que a vida é realmente escuridão, exceto quando há impulso.

E todo impulso é cego, exceto quando há saber.

E todo saber é vão, exceto quando há trabalho.

E todo trabalho é vazio, exceto quando há amor.”

**KHALIL GIBRAN**

## **Resumo**

O tratamento com quimioterapia de altas doses no condicionamento do transplante de medula óssea, produz efeitos indesejáveis na cavidade oral e o de maior magnitude é a mucosite oral (MO). Através do uso do laser de baixa potência como terapia aplicada a mucosa oral, o autor avaliou a possibilidade da redução da incidência e/ou do grau de severidade da MO em pacientes submetidos ao transplante de medula óssea autólogo ou alogênico. Durante o período de janeiro de 2004 a maio de 2005, trinta e oito pacientes portadores de doenças hematológicas foram randomizados em um grupo composto de 19 pacientes que receberam radiação laser e outro grupo composto de 19 pacientes que não receberam a radiação laser. O laser utilizado foi um diodo de InGaAlP, com comprimento de onda de 660 nm e 50 mW de potência. A técnica utilizada foi pontual, tocando a mucosa, dosimetria de 4 J/cm<sup>2</sup>, calculado sobre a área do feixe de 0,196 cm<sup>2</sup>. A análise dos resultados mostrou que o grupo que recebeu a aplicação do laser teve uma menor incidência de mucosite oral e os pacientes que apresentaram mucosite neste grupo a apresentaram em menor proporção (p<0,001). Baseado nestes dados pode-se afirmar que o laser de baixa potência é um instrumento capaz de reduzir a incidência de MO.

**Palavras-Chave:** Laser de baixa potência, Mucosite oral, Radioterapia, Quimioterapia, Bioengenharia.



## **Abstract**

High-dose chemotherapy followed by bone marrow transplant produces undesirable effects in the oral cavity leading to oral mucositis (OM). Mucositis may be a painful and debilitating side-effect. Through the use of the low power laser as therapy applied to the oral mucosa membrane, the author evaluated the potential for a reduction in the incidence and/or severity of oral mucositis in patients submitted to autologous or allogenic bone marrow transplant. From January 2004 to May 2005, thirty eight patients bearers of hematological diseases were randomized into a group composed of 19 patients that received laser radiation and a group composed of 19 patients that did not receive the laser radiation. For the irradiation was used an diode InGaAlP, emitting light at 660 nm wavelength with output power of 50 mW, giving an energy density of 4 J/cm<sup>2</sup> measured at the end of fiberoptic with 0,196cm<sup>2</sup> of section area during the experiment. The tip of the laser device touched the oral mucosa. The results showed that the group which received the application of the laser had a smaller incidence of OM and even in the patients that presented mucositis in this group, it occurred in lower incidence ( $p < 0,001$ ). Based on these results we can affirm that the low level laser therapy is an instrument capable of reducing the incidence of OM.

Key words: Low power laser therapy, Oral mucositis, Radiotherapy, Chemotherapy, Bioengineering

## Lista de Figuras

	<b>Páginas</b>
Figura 1: Eritema na mucosa jugal.....	10
Figura 2: Úlcera com pseudomembrana no lábio inferior.....	10
Figura 3: Composição da mucosa da cavidade oral.....	13
Figura 4: Resposta inicial a agressão da quimioterapia e radioterapia.....	14
Figura 5: Transdução dos sinais da resposta à agressão da quimioterapia e radioterapia.....	15
Figura 6: Fase de ulceração da mucosa oral.....	16
Figura 7: Fase de cicatrização da mucosa oral.....	17
Figura 8: Coeficiente de absorção do laser.....	21
Figura 9: Efeitos do laser em materiais biológicos.....	22

## Lista de tabelas

	<b>Páginas</b>
Tabela 1: Características da população estudada.....	45
Tabela 2: Incidência de mucosite pela escala de avaliação da Organização Mundial de Saúde.....	46
Tabela 3: Incidência de mucosite oral utilizando-se a escala de avaliação de mucosite oral de Sonis pelo cálculo da média da área ulcerada e intensidade do eritema.....	47
Tabela 4: Incidência de mucosite oral utilizando-se a escala de avaliação de mucosite oral de Sonis pelo cálculo da média ponderada da área ulcerada e intensidade do eritema.....	48
Tabela 5: Extensão da área ulcerada utilizando-se a escala de avaliação de mucosite oral de Sonis.....	49
Tabela 6: Valores de $\chi^2$ (qui-quadrado) e níveis de significância, segundo comparações realizadas.....	50
Tabela 7: Incidência de úlceras por área utilizando-se a escala de avaliação de mucosite oral de Sonis.....	51
Tabela 8: Quantidade máxima de área anatômica acometida por úlceras por paciente - escala de avaliação de Sonis.....	52
Tabela 9: Correlação entre o dia de início da mucosite, o dia de término da mucosite, tempo de mucosite e tempo de aplicação do laser.....	53
Tabela 10: Níveis de Concordância entre os 4 avaliadores.....	54
Tabela 11: Escala analógica visual de dor.....	55
Tabela 12: Comparação entre a escala de avaliação da Organização Mundial de Saúde e a escala de avaliação de mucosite oral de Sonis.....	56
Tabela 13: Relatório de hemoculturas.....	57

## **Lista de abreviaturas e símbolos**

AP 1: Proteína 1 de ativação

Ara-c: Citarabina

ATG: Globulina anti-timócito

BCNU: Carmustina

CEMO: Centro Nacional de Transplante de Medula Óssea

CO<sub>2</sub>: Dióxido de carbono.

CSP: Ciclosporina

Cy: Ciclofosfamida

EEM: Espectro eletromagnético

EV: Endovenosa

DECH: Doença enxerto contra o hospedeiro

Gy : Gray (Unidade de dose absorvida do Sistema Internacional de Medidas)

HeNe: Hélio-Neônio

ICT ou TBI: Irradiação corporal total

INCA: Instituto Nacional de Câncer

InGaAlP: Índio-Gálio-Alumínio-Fósforo

LBI: Laser de baixa intensidade

LBP: Laser de baixa potência.

LH: Linfoma de Hodgkin

LLA: Leucemia linfóide aguda

LMA: Leucemia mielóide aguda

LMC: Leucemia mielóide crônica

LNH: Linfoma não Hodgkin

MMP1: Metaloproteinase 1

MMP3: Metaloproteinase 3

MO: Mucosite oral

MTX: Metotrexato

NCI: National Cancer Institute

Nd:YAG: Neodímio-Ytrio-Alumínio-Granada.

NF-κB: Fator nuclear kappa beta

nm: nanômetro submúltiplo do sistema métrico equivalente a  $10^{-9}$  metros.

OMAS: Oral mucositis assesement scale

OMS: Organização Mundial de Saúde

QT: Quimioterapia.

REM: Radiação eletromagnética

ROS: Espécies reativas de oxigênio

RxT: Radioterapia.

SMD: Síndrome mielodisplásica

TLBP:Terapia com laser de baixa potência

TMO: Transplante de medula óssea

VP-16: Etoposide

## Sumário

	página
1	Introdução ..... 1
2	Revisão de literatura..... 7
	2.1 Atendimento odontológico ao paciente submetido ao transplante de medula óssea..... 8
	2.2 Mucosite Oral..... 9
	2.2.1 Fisiopatologia..... 13
	2.2.2 Achados Histológicos..... 17
	2.2.3 Manifestações clínicas..... 18
	2.2.4 Tratamento..... 18
	2.3 Laser de baixa potência ..... 19
	2.3.1 Interação laser tecido biológico ..... 21
3	Objetivo..... 29
4	Pacientes..... 31
	4.1 Tipo de pesquisa..... 32
	4.2 Local do estudo..... 32
	4.3 Critérios de seleção dos pacientes..... 32
	4.3.1 Critérios de inclusão..... 33
	4.3.1.1 Avaliação para inclusão..... 33
	4.3.1.2 Avaliação e tratamento odontológico pré-transplante de medula óssea..... 33
	4.3.2 Critérios de exclusão..... 33
	4.4 Ética e pesquisa em seres humanos..... 34
	4.5 Informações ao paciente..... 34
	4.5.1 Confidencialidade..... 34
	4.5.2 Direito de recusa..... 35
	4.6 Custeio..... 35
	4.7 Coleta de dados..... 35

5	Método.....	36
	5.1 Adequação do meio bucal.....	37
	5.2 Aplicação do laser de baixa potência.....	37
	5.3 Avaliação da laserterapia .....	38
	5.4 Quimioterapia antineoplásica.....	39
	5.4.1 Condicionamento para o transplante de medula óssea alogênico (leucemia mielóide crônica, leucemia mielóide aguda e síndrome mielodisplásica).....	39
	5.4.1.1 Profilaxia para doença contra o hospedeiro	39
	5.4.2 Condicionamento transplante de medula óssea alogênico (leucemia linfóide aguda).....	40
	5.4.2.1 Profilaxia para doença enxerto contra o hospedeiro	40
	5.4.3 Condicionamento transplante de medula óssea alogênico (linfoma de Hodgkin e linfoma não Hodgkin).....	41
	5.5 Análise estatística .....	41
6	Resultados .....	43
	6.1 Características da população.....	44
	6.2 Análise da incidência de mucosite utilizando-se a escala de avaliação de mucosite oral da Organização Mundial de Saúde (OMS).....	46
	6.3 Escala de avaliação de mucosite oral de Sonis pelo cálculo da média da área ulcerada e intensidade do eritema.....	47
	6.4 Escala de avaliação de mucosite oral de Sonis pelo cálculo da média ponderada da área ulcerada e intensidade do eritema.....	48
	6.5 Análise da manifestação da mucosite oral utilizando-se a escala de avaliação de mucosite oral de Sonis pelo cálculo da área ulcerada.....	49

6.6	Avaliação da distribuição das frequências: Escala de avaliação de mucosite oral da OMS e de Sonis.....	50
6.7	Incidência de áreas da cavidade oral com presença de úlceras.....	51
6.8	Análise da quantidade máxima de áreas anatômicas acometidas por úlceras por paciente utilizando-se a escala de avaliação de mucosite oral de Sonis.....	52
6.9	Análise da evolução da mucosite e aplicação do laser.....	53
6.10	Análise do índice de concordância entre os avaliadores.....	54
6.11	Análise da escala visual análoga de avaliação da dor em orofaringe.....	55
6.12	Comparação entre os escores da escala de avaliação da OMS e de Sonis.....	56
6.13	Relatório de hemoculturas.....	57
7	Discussão.....	58
8	Conclusão.....	64
	Referências bibliográficas.....	66
	Anexos.....	75
	A. Autorização da Comissão Científica de Estudos Clínicos do Instituto Nacional de Câncer.....	76
	B. Autorização do Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Nacional de Câncer.....	77
	C. Autorização do Comitê de Ética em Pesquisa da UNIVAP.....	78
	D. Termo de consentimento informado livre e esclarecido do paciente.....	79
	E. Escala de avaliação de mucosite oral da Organização Mundial de Saúde (OMS).....	82
	F. Escala de avaliação de mucosite oral de Sonis (OMAS).....	83
	G. Ficha de avaliação clínica.....	84
	H. Desenho esquemático das áreas de aplicação de laser.....	87
	I. Fotos intra-orais de pacientes com mucosite Grau 0 e Grau I.....	88



J. Fotos intra-orais de pacientes com mucosite Grau II.....	90
K. Fotos intra-orais de pacientes com mucosite Grau III e Grau IV.....	91
L. Relação de pacientes que receberam laser na cavidade oral.....	92
M. Relação de pacientes do grupo controle.....	93
N. Cronograma.....	94

## **INTRODUÇÃO**



## 1 INTRODUÇÃO

O transplante de medula óssea (TMO) é um procedimento terapêutico caracterizado pela infusão venosa de células progenitoras do tecido hematopoético, utilizado com o objetivo de restabelecer a função medular nos pacientes com a medula óssea danificada após a aplasia. Esta aplasia pode ser de causa benigna primária (ex. anemia aplástica), secundária à neoplasia maligna (Ex: leucemias e linfomas) ou ainda para permitir a intensificação das doses de quimioterapia e/ou radioterapia no tratamento de neoplasias hematológicas como: leucemias, linfomas e mieloma múltiplo (CASTRO JR, 2001; ANELLI, 2005).

As primeiras tentativas com o uso de células hematopoéticas com fins terapêuticos datam do século XIX, quando em 1891 Brown-Sequard e D'Arsonval administraram medula óssea por via oral em pacientes com anemia secundária à leucemia. Em 1937, Schret-Zenmayr, foi o primeiro a administrar por via intramuscular, medula óssea fresca autóloga ou alogênica em pacientes com anemias relacionadas à malária ou infestação por helmintos. O primeiro relato de infusão endovenosa de medula óssea data de 1939, quando Osgood relatou que um paciente recebeu 18 ml de medula óssea de seu irmão como tentativa de tratamento para anemia aplástica. Marrison e Samwick, em 1940, utilizaram como instrumento terapêutico infusão intramedular de apenas 13 ml de aspirado de medula óssea dos irmãos de pacientes com anemia aplástica e relataram recuperação após três infusões. O início do desenvolvimento das bases científicas atuais do TMO ocorreu através estudos experimentais subseqüentes em animais onde Jacobson e colaboradores demonstraram que era possível evitar aplasia medular em camundongos que recebiam radioterapia, com a infusão de células esplênicas. Lorenz, Congdon e Uphoff (1952) e Lorenz e Congdon (1954), relataram a eficácia terapêutica de células de medula óssea no tratamento de anemia aplástica. Nas décadas de 50 e 60, experimentos bem sucedidos em cães serviram como modelo para o desenvolvimento do TMO em humanos (CASTRO JR, 2001; ANELLI, 2005).

A descoberta dos alo-antígenos relacionados ao complexo de histocompatibilidade em camundongos (denominado H2) em 1957 por Goren e a descoberta do antígeno leucocitário

humano (HLA-A2 *human leukocyte antigen*) em 1964 por Dausset foi um marco importante no sucesso dos transplantes em humanos (ANELLI, 2005).

Em março de 1969, o Dr. Donald Thomas e colaboradores realizaram o primeiro transplante de medula óssea alogênico com sucesso em um paciente com leucemia através de um modelo que é utilizado até hoje (CASTRO JR, 2001)

No final da década de 60, ocorreram avanços significativos nas pesquisas, cujos resultados iriam dar suporte ao transplante de medula óssea, contribuindo para a evolução da técnica:

- Avanço nos métodos de imunossupressão, possibilitando o sucesso no aloenxerto
- Avanço nos cuidados clínicos, considerando a imunossupressão como uma possibilidade
- Reconhecimento do sistema HLA, decisivo na seleção de doadores
- Controle da doença da Doença Enxerto Contra Hospedeiro (DECH) e de infecções
- Possibilidade de repor hemoderivados, principalmente plaquetas
- Aperfeiçoamento da terapia com antibiótico, resultando em efeitos mais precisos
- Introdução da hiperalimentação parenteral como terapia de suporte

O transplante de medula óssea evoluiu bastante nos últimos 50 anos. Observações laboratoriais e estudos experimentais definiram os elementos essenciais da biologia dos transplantes. Se por um lado, as primeiras tentativas para aplicar estes estudos em pacientes tiveram pouco sucesso, por outro a definição da complexidade do sistema de histocompatibilidade humano tornou possível selecionar os irmãos dos pacientes como doadores, e nos dias atuais, doadores sem grau de parentesco (não relacionados).

Existem duas modalidades de TMO: alogênico e autólogo. No TMO alogênico o paciente recebe a medula óssea de uma outra pessoa. Neste caso, o doador apresenta HLA compatível com o receptor, de acordo com uma análise dos loci A, B, DR e DQ, que constituem o que se denomina de tipagem de HLA classe 1 e 2. O TMO alogênico é denominado singênico, quando o paciente recebe a medula óssea de um irmão gêmeo idêntico. O doador também pode ser um familiar (doador aparentado) ou não (doador não

aparentado). No TMO autólogo, o paciente recebe células tronco hematopoéticas da sua própria medula óssea (CARL, 1985; MAXYMIW, 1989; CASTRO JR, 2001; ANELLI, 2005).

As células progenitoras hematopoéticas podem ser coletadas diretamente na crista ilíaca, através de múltiplas punções e aspirações da medula óssea; do sangue periférico, através de máquinas de aférese, após a mobilização das células progenitoras hematopoéticas (CD34+) para o sangue periférico; ou, mais recentemente, do sangue de cordão umbilical (ANELLI, 2005).

As etapas principais do transplante são: coleta da medula óssea ou células tronco, condicionamento com quimioterapia com ou sem radioterapia, infusão no paciente receptor, pega do enxerto e recuperação medular (MAXYMIW, 1989; CASTRO JR, 2001; ANELLI, 2005).

Os procedimentos necessários à realização do TMO incluem uma primeira fase onde o paciente é submetido à avaliação por uma equipe multiprofissional, que inclui médico, dentista, enfermeiro, psicólogo, nutricionista, fisioterapeuta e assistente social. O doador é selecionado e junto com sua família é informado sobre o tratamento, benefícios, riscos e complicações. Na segunda fase, ocorre o regime de condicionamento do paciente. Nesta fase do tratamento, que antecede a infusão da medula óssea, é administrada quimioterapia antineoplásica (QT) em altas doses por via endovenosa (EV) associada ou não à irradiação corporal total (ICT). Os objetivos são erradicar a medula doente do receptor e o sistema imune do receptor para que as células do doador sejam aceitas, além de proporcionar "espaço" para a nova medula. Nesta fase, os dias são contados como negativos (D-7, D-6 ..D-1). Após o condicionamento, o paciente recebe a infusão de medula óssea por via EV, sendo esta fase denominada dia zero (D 0) e os dias posteriores denominados dias positivos (D+1, D+2..). A terceira fase é o período de recuperação, denominado "pega medular", momento onde a contagem plaquetária é mantida acima de  $20.000/\text{mm}^3$  por três dias consecutivos, sem necessidade de transfusão e os granulócitos mantidos acima de  $500/\text{mm}^3$ , por 3 dias consecutivos (CARL, 1985; MAXYMIW, 1989; CASTRO JR, 2001; ANELLI, 2005).

As principais complicações do transplante de medula óssea podem estar associadas ao regime de condicionamento, à infusão de células tronco ou medula óssea, à doença do

enxerto contra hospedeiro (DECH), doença venoclusiva, sangramentos e infecções (CARL, 1985; MAXYMIW, 1989; ANELLI, 2005).

A DEVH é um processo de rejeição das células transplantadas (enxerto) contra o organismo do receptor. A DECH ocorre em 40% dos pacientes que recebem TMO alogênico. É considerada aguda quando se inicia até o D+100, onde a integridade tegumentar é envolvida, produzindo alterações nos cabelos, unhas, membranas, mucosas e o comprometimento da cavidade oral. Na fase crônica, ocorrem as mesmas manifestações clínicas da fase aguda, porém mais acentuadas e o envolvimento cutâneo é severo, ocorrendo em alguns casos esclerodermia, edema, máculas ou placas violetas, descamação da pele. Os órgãos mais acometidos são: pele e boca, 80%, fígado, 50%, olhos e intestino, 30% (MAXYMIW, 1989; CASTRO JR, 2001; ANELLI, 2005).

Após o condicionamento, os pacientes submetidos ao TMO, são mais susceptíveis a mucosite oral e gastrintestinal, infecções sistêmicas bacterianas, fúngicas e virais. A super infecção da mucosa oral por fungos, bactérias ou vírus é comum e pode influenciar na severidade e na duração da mucosite oral. Espécies de cândida e vírus do herpes simples são os patógenos mais comumente isolados em pacientes com mucosite prolongada (CARL, 1985; MAXYMIW, 1989; ANELLI, 2005).

O aparecimento da MO, na sua forma mais grave, ocorre em aproximadamente 60% de todos os pacientes submetidos ao transplante de medula óssea. Este fato é altamente significativo, uma vez que, tal manifestação resulta em queda na qualidade de vida por dor, distúrbios funcionais (mastigação, deglutição e fonação) e distúrbios do sono. A higienização da cavidade bucal deficiente contribui para o aumento do risco às infecções locais e serve de porta de entrada às infecções sistêmicas, comprometendo o estado geral do paciente, contribuindo para o aumento do período de internação hospitalar (STIFF, 2001).

Alguns protocolos de tratamento têm sido utilizados com o objetivo de prevenir a mucosite oral (MO) como a crioterapia, (caracterizada pelo uso de pedras de gelo na boca antes, durante e após a infusão da QT), prostaglandinas, sucralfate, glutamina, fatores de crescimento de macrófagos (CM-CSF) camomila, bochechos com alopurinol e clorexidina, porém com sucessos relativos (CLARKSON, 2000).

Vários trabalhos foram publicados mostrando o uso do laser de hélio-neônio como agente capaz de diminuir a intensidade da MO em pacientes submetidos à QT (CIAIS, 1992; BARASCH, 1995; COWEN, 1997; BENSADOUN, 1999).

Busca-se, nesta pesquisa, empregar o laser de baixa potência com o intuito prevenir os efeitos do condicionamento para o TMO na cavidade oral, visando tornar sua utilização uma nova opção terapêutica, a ser oferecida como prática rotineira, aumentando de forma significativa o bem-estar de nossos clientes.



## **REVISÃO DE LITERATURA**

## **2 REVISÃO DE LITERATURA**

### **2.1 Atendimento odontológico ao paciente submetido ao TMO (condicionamento, trans e pós imediato)**

Todo paciente com diagnóstico de câncer deve ser submetido ao exame da cavidade oral e ao tratamento odontológico necessário antes de iniciar o tratamento oncológico, com vistas a minimizar as complicações orais e sistêmicas (NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH, 1990; BARKER, 1999).

O atendimento odontológico pré-TMO consiste na realização da anamnese, exame físico extra-oral e intra-oral, teste de vitalidade pulpar e exame radiográfico, visando identificar prováveis sítios de origem de trauma e de infecção (RAKOCZ, 1982; EPSTEIN, 1999; BIRON, 2000).

Os dentes com prognóstico duvidoso como: doença periodontal, abscesso, 3º molar parcialmente erupcionado e imagem radiotransparente periapical, devem ser extraídos (MAXYMIW, 1989; WOO, 1993; BARKER, 1999). As exodontias devem ser realizadas de 7 a 10 dias antes do período de neutropenia e se o paciente possuir cateter venoso central, deve ser implementada antibioticoterapia profilática preconizada pela Associação Americana de Cardiologia. Dentes com cárie e restaurações fraturadas devem ser restaurados (BARKER, 1999; NATIONAL CANCER INSTITUTE, 2005).

O preparo da cavidade oral é realizado dentro de uma estratégia que objetiva reduzir o risco de infecção durante a fase de neutropenia. O tratamento odontológico prévio ao TMO compreende: instrução de higiene oral, adequação do meio bucal, e controle químico e mecânico da placa dentária bacteriana através do uso de antisséptico, da escova dental extramacia, e do fio dental com frequência de 2 a 3 vezes ao dia. Alguns centros de oncologia estimulam o uso da escova e do fio dental, enquanto outros centros orientam os pacientes a suspender o uso do fio dental quando a contagem de plaquetas for inferior a 30.000 mm<sup>3</sup>. Se o paciente apresentar xerostomia, o acúmulo de placa e restos de alimentos podem ocorrer mais facilmente em consequência da redução do fluxo e da função salivar. Nestes casos a higiene oral deve ser realizada com mais frequência (MEURMAN, 1997; BARKER, 1999; MAJORANA, 2000; NATIONAL CANCER INSTITUTE, 2005).

O controle químico da placa bacteriana tem o objetivo de impedir a aderência bacteriana, parar ou reduzir a proliferação bacteriana, remover a placa bacteriana estabelecida e alterar a patogenicidade da placa. Entre os antissépticos bucais, a clorexidina (0,12%) se destaca, pois possui uma potente ação antibacteriana e antifúngica (Cândida) com uma substantividade de 12 horas (FERRETTI, 1987; EPSTEIN, 1991; MEURMAN, 1997; ADDY, 1999).

O controle mecânico da placa não só promove saúde gengival, mas também pode diminuir risco de exacerbação da MO secundária à colonização microbiana da superfície da mucosa. Como os agentes que dão sabor aos cremes dentais podem irritar a mucosa oral, um creme com gosto relativamente neutro deve ser considerado. Os pacientes que estão habituados a utilizar o fio dental podem continuar a usá-lo ao longo da administração da QT. A utilização do fio dental permite remoção da placa bacteriana interproximal melhorando a assim saúde gengival. A infecção periodontal é um risco para a saúde do paciente podendo desencadear hemorragia e infecção sistêmica (BARKER, 1999; MAJORANA, 2000; NATIONAL CANCER INSTITUTE, 2005).

Pacientes que utilizam próteses dentais removíveis ou aparelhos ortodônticos têm risco de traumatizar a mucosa e ou provocar infecção. Este risco pode ser eliminado, ou substancialmente reduzido, se antes do TMO for suspenso o uso de próteses e se o aparelho ortodôntico for removido. Hidratantes labiais que contêm óleos e ou ceras podem ser úteis (BARKER, 1999; MAJORANA, 2000; NATIONAL CANCER INSTITUTE, 2005).

## **2.2 Mucosite oral**

O agente antineoplásico eficaz deve ter a capacidade de interferir no metabolismo ou no ciclo reprodutivo das células tumorais, com o objetivo de destruí-las com o menor índice de toxicidade possível. Muitos desses agentes antineoplásicos interferem em ciclos específicos da divisão celular (ciclo dependentes) e outros interagem em qualquer ciclo (ciclo independentes). Durante o tratamento, essas drogas são utilizadas de forma conjunta, com o objetivo de atingir as células neoplásica em todas as fases de desenvolvimento, porém além da ação esperada sobre as células tumorais ocorrem outros efeitos tóxicos que

influenciam o resultado do tratamento. Além da alopecia, diarreia, a MO é um dos efeitos secundários a citotoxicidade, de maior morbidade para o paciente (DEVITA JR, 2001).

A MO é uma lesão que ocorre na superfície da mucosa oral causada pelo tratamento com a radioterapia (RxT) e ou QT, enquanto a estomatite se refere a qualquer condição inflamatória dos tecidos da cavidade oral (NATIONAL CANCER INSTITUTE, 2005).

Existem vários métodos para avaliação da MO. O método da Organização Mundial de Saúde, utilizada mundialmente desde 1979, estabelece: Grau 0, o paciente não apresenta alteração visível na mucosa oral; Grau I, o paciente apresenta somente eritema e sensibilidade na mucosa oral (figura 1); Grau II, o paciente apresenta eritema e úlcera na mucosa oral e consegue ingerir dieta sólida e líquida (figura 2); Grau III, o paciente apresenta úlceras na mucosa oral e consegue ingerir somente dieta líquida e no Grau IV, o paciente apresenta úlceras na mucosa oral e está impossibilitado de se alimentar (PARULEKAR, 1998).

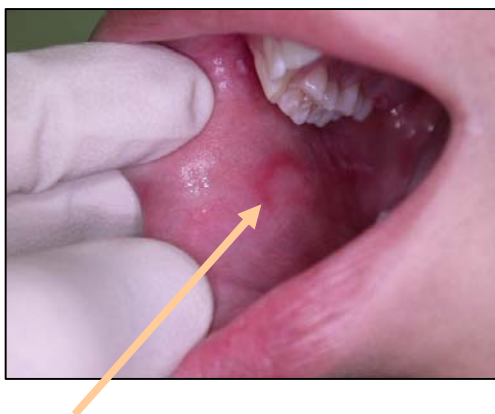


Figura 1 : Eritema na mucosa jugal.  
(ANTUNES, 2004).

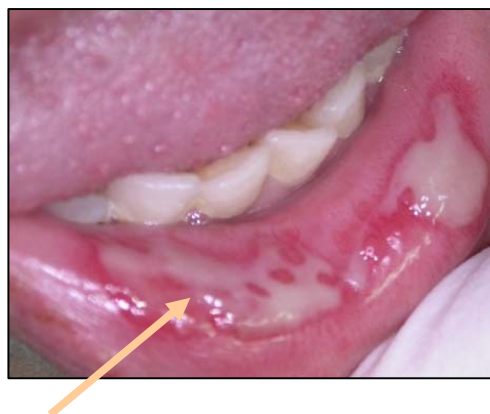


Figura 2: Úlcera no lábio inferior com pseudomembrana  
(ANTUNES, 2004).

Mais de 60% dos pacientes submetidos ao condicionamento para o TMO, QT para tratamento de leucemias agudas, infusão contínua de QT para câncer de mama e *colon* e em pacientes que recebem tratamento com RxT para tumores de cavidade oral, orofaringe, nasofaringe e glândulas salivares, apresentam MO em algum grau (OMS Grau I ao IV). A MO exacerba-se com a neutropenia e a presença de microorganismos, causando um impacto na qualidade de vida aumentando o grau de morbidade (infecção, dor e disfunção) e mortalidade por sepsis (CIAIS, 1992; SPIJKERVET, 1998; SONIS, 1998; KARTHAUS, 1999; KNOX, 2000; SONIS, 2004).

Em geral pacientes com doenças malignas hematológicas são mais susceptíveis a apresentar MO. Devido à rápida divisão das células basais do epitélio da mucosa oral das crianças, estas têm uma maior probabilidade de desenvolver MO do que os pacientes adultos que têm o mesmo diagnóstico e são tratados com o mesmo protocolo (SPIJKERVET, 1998; SONIS, 1998).

Como dito anteriormente, o regime de condicionamento normalmente utiliza altas doses de QT associada ou não à ICT (COWEN, 1997). A incidência de MO varia de acordo com o regime de condicionamento utilizado para o TMO, portanto quanto maior for a intensidade e duração da mielossupressão, maior será a probabilidade do paciente apresentar MO mais severa, OMS- Grau III e IV (SPIJKERVET, 1998; SONIS, 1998; KARTHAUS, 1999). Stiff (2001), refere que os pacientes submetidos aos protocolos que incluem QT associada à ICT são mais susceptíveis a apresentarem MO severa que os pacientes submetidos somente à QT.

A administração de 5 - Fluorouracil (5-FU), com ou sem Leucovorin, é associado com MO, em qualquer nível, em até 40% dos pacientes. A incidência de MO Grau III e IV chega a 10–15% entre os que recebem 5-FU. A administração de Irinotecano é freqüentemente associada com mucosite gastrointestinal severa, que afeta mais de 20% dos pacientes, variando de acordo com o protocolo quimioterápico (RUBENSTEIN, 2004).

Regimes de condicionamento que incluem Melfalano são associados com taxas particularmente altas de MO. O risco da mucosite radioinduzida varia com o local de aplicação da RxT, dosagem, e fracionamento. A aplicação da RxT na região de cabeça e pescoço, pélvis ou abdômen é associada com uma incidência aumentada de MO e gastrointestinal Grau III e Grau IV respectivamente, que excede freqüentemente 50% dos pacientes (RUBENSTEIN, 2004).

Sonis (2004), afirma que o tecido conjuntivo também é alvo dos agentes estomatotóxicos. A RxT e a QT, incluindo Etoposide, Citarabina e Melfalano, são capazes de induzir a apoptose de fibroblastos. O quimioterápico Citarabina está associado ao aumento da proteína p 53 e da ativação da caspase 3.

Freqüentemente os pacientes apresentam toxicidades significantes que requerem intervenções da equipe multiprofissional. Na cavidade oral, a toxicidade manifesta-se como xerostomia e úlceras que podem aumentar o risco de infecção sistêmica, dor e hemorragia,

assim como atingir as vias aéreas superiores, onde algumas vezes a intubação endotraqueal é requerida. O uso de nutrição parenteral total e de analgésicos opióides são frequentemente necessários devido à dor na cavidade oral e a incapacidade do paciente se alimentar. (SCHUBERT, 1991; NATIONAL CANCER INSTITUTE, 2005). McGuire (1998), refere que 70% dos pacientes submetidos ao TMO necessitam da administração de opióides para tratamento da dor.

Os pacientes submetidos ao TMO quando têm MO, apresentam um maior potencial de desenvolver infecção sistêmica associada à flora bacteriana da cavidade oral, aumentando assim a morbidade e mortalidade (WOO, 1997; MEURMAN, 1997; EPSTEIN, 1999; PETERSON, 1999). A hemocultura positiva para *Streptococcus viridans*, é um achado comum nestes pacientes. Os *Streptococcus oralis* e *Streptococcus mitis* são as espécies mais encontradas. O *Streptococcus viridans* foi detectado na hemocultura associada ao início da MO, um dia antes do pico febril em 24% dos pacientes e foi detectado em 70% dos pacientes com MO severa. A prevalência de bactérias das famílias *Enterobacteriaceae* e *Streptococcaceae* na cavidade oral de pacientes com septicemia é alta nos dias D+ 8 a D+12, quando comparados com pacientes sem febre por septicemia (KARTHAUS, 1999).

Além deste impacto na qualidade de vida, existe um significativo aumento do custo operacional. Em pacientes submetidos ao TMO autólogo para tratamento de doenças malignas hematológicas a permanência no hospital de pacientes com MO é de cinco dias a mais do que os pacientes que não apresentam MO, com uma média de custo diário de US\$ 4,500 para este tipo de população, resultando em um custo adicional de US\$ 22,500 por paciente (SPIJKERVET, 1998; SONIS, 1998).

Em pacientes submetidos ao TMO, a MO começa a ser evidenciada entre o D+ 7 e D+ 10, podendo durar em média de 2 a 4 semanas (LOCKHART, 1981; MCGUIRE, 1993; EPSTEIN, 1999; NATIONAL CANCER INSTITUTE, 2005).

O paciente começa a relatar sensação de “ardência bucal”, seguida de aparecimento de eritema, erosão e ulceração. A presença de ulceração coincide com o período de neutropenia severa e acarreta risco ao paciente devido à facilidade de infecções fúngicas, bacterianas e ou virais. Desenvolve-se com maior frequência nos epitélios não ceratinizados como da mucosa jugal, mucosa labial, do palato mole, língua e assoalho bucal (MCGUIRE, 1993; PETERSON, 1999; SONIS, 2004).

### 2.2.1 Fisiopatologia

A mucosa da cavidade oral é composta pelo epitélio pavimentoso estratificado e pela lâmina própria composta pelo tecido conjuntivo (fibroblastos, vasos sanguíneos, macrófagos e matriz extracelular), como apresentado na figura 3.

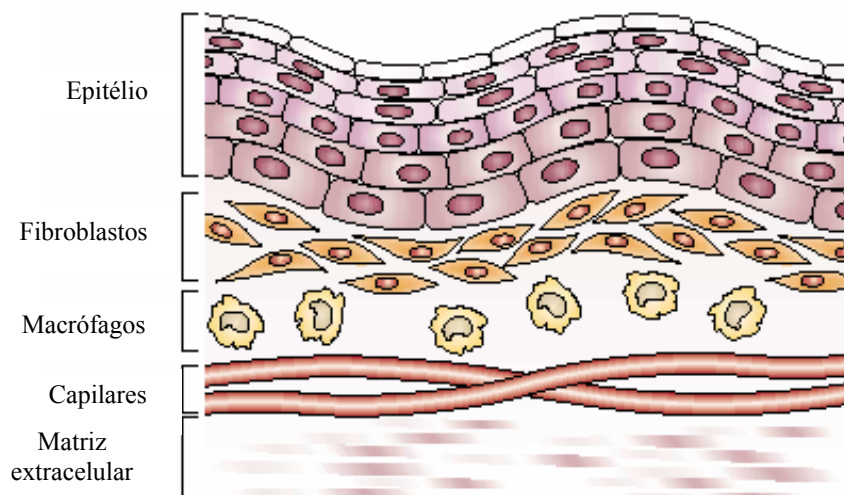


Figura 3: Composição da mucosa da cavidade oral (SONIS, 2004)

Como o *turnover* normal do epitélio humano é de 9 a 16 dias, e o aparecimento da MO ocorre em aproximadamente 1 ou 2 semanas após o início da QT ou RxT, historicamente a MO sempre foi entendida como uma consequência exclusiva de uma injúria ao epitélio (PETERSON, 1999; SONIS, 2004). De fato esta injúria ocorre com a aplicação da RxT, que é um agente externo e da QT que juntas ou separadas induzem à MO, agredindo o epitélio através da interrupção da cadeia de DNA das células basais, induzindo à injúria e ou morte celular. A MO é consequência de uma série de processos biológicos simultâneos e contínuos que ocorrem em diferentes células e camadas do tecido da mucosa oral. Várias observações clínicas e biológicas indicam que é mais complexa do que parecia, não se limitando apenas ao epitélio. Os cinco estágios evolutivos podem ser definidos como iniciação, resposta aos primeiros danos (imediate), amplificação do sinal, ulceração e cicatrização (SONIS, 2004).

#### Fase de Inicial

Esta fase precede o aparecimento de úlceras e ocorre rapidamente após a administração da RxT ou QT, sendo resultante da agressão ou não ao DNA. A agressão direta ao DNA resulta em injúria direta das células epiteliais e do tecido conjuntivo, como

exemplificado na figura 4. Simultaneamente, espécies reativas de oxigênio (ROS) são geradas. Nesta fase a aparência da mucosa é normal (SONIS, 2004).

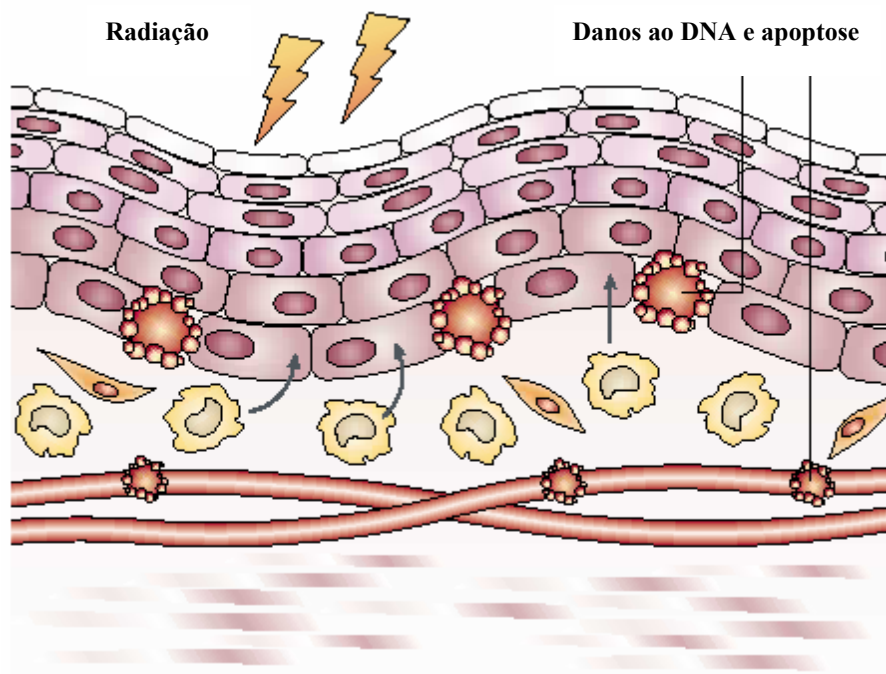


Figura 4: Resposta inicial a agressão da QT e RxT (SONIS, 2004)

### Fase de resposta primária ao dano

Depois da ativação de uma série de genes de resposta imediata, são observadas mudanças no endotélio, tecido conjuntivo e matriz extracelular que são mediados através de ROS, via ceramida e vários fatores de transcrição, incluindo o fator nuclear kappa beta (NF- $\kappa$ B). O dano inicial precipita a deterioração do tecido conjuntivo, e a ativação rápida de um segundo conjunto de genes que resultam no estímulo direto e indireto à apoptose precoce das células tronco da camada basal do epitélio. As citocinas pró-inflamatórias como o fator de necrose tumoral (TNF- $\alpha$ ), a interleucina 1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), e a interleucina 6 (IL-6) provavelmente estão entre as moléculas indutoras deste processo. Os fibroblastos localizados na submucosa também são atingidos e danificados pela RxT e QT. Embora este poderia ser um efeito direto da radiação ou quimioterapia, deve ser mediado mais provavelmente pela ativação da proteína 1 de ativação (AP1) que estimula a secreção de metaloproteinases (MMPs). A MMP1 (uma collagenase intersticial) causa destruição da matriz subepitelial colagenosa e a MMP3 (também conhecida como estromelisina 1),



destrói a membrana basal do epitélio e promove a disseminação de outros sinais destrutivos (SONIS, 2004).

### Fase de transdução dos sinais

Os mecanismos de transdução dos sinais na mucosite ocorrem como consequência da ativação inicial do NF- $\kappa$ B e resultam no acúmulo de uma gama de proteínas biologicamente ativas que têm como alvo a camada submucosa. Algumas destas, particularmente citocinas pró-inflamatórias (TNF- $\alpha$  e IL-1 $\beta$ ), não só causam dano ao tecido, mas iniciam um *feedback* positivo ampliando o dano primário que é iniciado pela RxT ou QT, ou ativam o NF- $\kappa$ B em outras células. Estes efeitos resultam na transcrição da codificação genética para a ativação da via da proteína quinase ativada por mitógeno (MAPK), cicloxigenase 2 (COX-2) e tirosinaquinase, induzindo a ativação da matriz metaloproteinase 1 e 3 (MMP1 e MMP3). Esta via resulta na ativação de caspase 3 e na morte celular (figura 5). O TNF- $\alpha$  também ativa esfingomielinase. Assim, seu nível aumentado no tecido amplia o estímulo pró-apoptose, que é mediado pela via ceramida, resultando na injúria tecidual. É observado, que enquanto as alterações no tecido conjuntivo estiverem acontecendo, durante as fases iniciais da MO, o quadro clínico é estável, embora possa haver eritema mucoso durante estas fases, a maior parte dos pacientes tem poucos sintomas (SONIS, 2004).

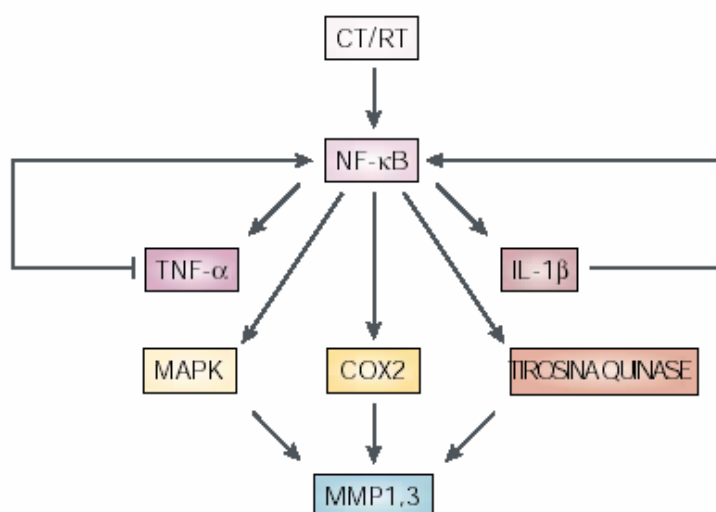


Figura 5: Transdução dos sinais da resposta à agressão da QT e RxT (SONIS, 2004)

### Fase de Ulceração

A fase ulcerativa da mucosite é a mais significativa para o paciente e para a equipe multiprofissional. A perda da integridade mucosa resulta em lesões extremamente dolorosas que são propensas à colonização bacteriana superficial. No caso de pacientes neutropênicos, servem como porta de entrada para os numerosos microorganismos que residem na boca, e, freqüentemente, conduzem a bacteriemia e sepsis. A fase ulcerativa é exacerbada pela colonização bacteriana local que penetra na submucosa, estimulando as células mononucleares a produzirem e liberarem citocinas pró-inflamatórias adicionais. Estas moléculas indutoras também têm capacidade para ampliar a ativação dos fatores de transcrição (por exemplo, NF- $\kappa$ B) mais adiante, conduzindo à produção adicional de citocinas pró-inflamatórias, injúria tecidual e apoptose. Este processo, provavelmente, promove a expressão gênica pró apoptótica e potencializa a lesão tecidual. As células inflamatórias migram então através da quimiotaxia à base da lesão onde eles produzem enzimas prejudiciais (Figura 6). Atividade de fator de transcrição aumentada e os níveis de citocinas e outros mediadores direcionam respostas locais adicionais, inclusive a angiogênese (SONIS, 2004).

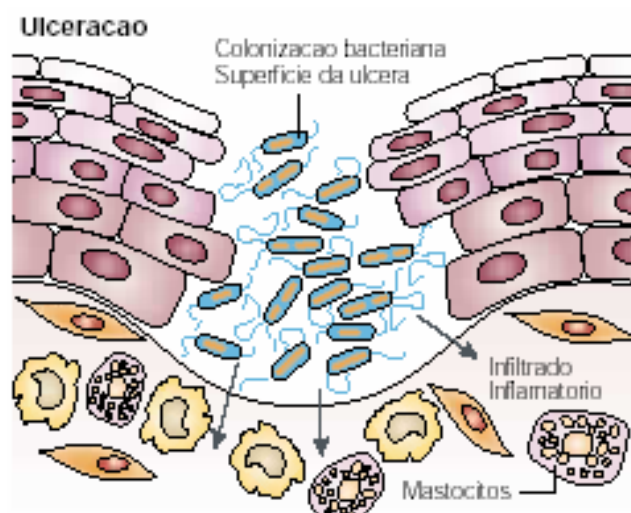


Figura 6: Fase de ulceração da mucosa oral (SONIS, 2004)

### Fase de Cicatrização

Na a maioria dos casos, a mucosite é um fenômeno agudo que se auto-soluciona com o término da QT ou RxT. Estímulos oriundos da matriz extracelular e células mesenquimais na submucosa governam a taxa de migração das células epiteliais, a taxa de

proliferação e diferenciação no processo de cicatrização, como exemplificado na figura 7 (SONIS, 2004).

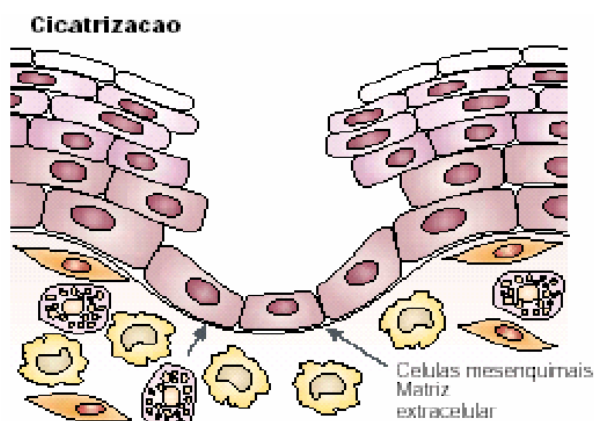


Figura 7: Fase de cicatrização da mucosa oral (SONIS, 2004)

### 2.2.2 Achados histológicos

Lockhart (1981) estudou 120 necropsias de 30 pacientes tratados com vários protocolos de quimioterapia, para diversas doenças neoplásicas, cujos óbitos ocorreram em períodos distintos do tratamento. Os fragmentos foram removidos da mucosa jugal, labial, ventre lingual, assoalho bucal, palato mole, gengiva e rebordo gengival, sendo observadas as seguintes alterações histopatológicas:

- atrofia, hiperplasia epitelial, displasia, paraceratose, degeneração do colágeno e de glândulas salivares
- diminuição do número de figuras de mitose, edema e alterações do número de células inflamatórias

Os resultados foram ainda correlacionados com a idade, sexo, duração da QT, grau e duração da neutropenia, tipo de neoplasia, tipo de quimioterápico, contagem de glóbulos brancos e história clínica de mucosite ou ulcerações. Os autores demonstraram correlação entre o tempo de neutropenia e a incidência e grau de complicações orais relativos a mucosite. Idade, tipo de doença, estado nutricional e a existência prévia de lesões orais, poderiam predispor ao aparecimento da complicação. O tipo, a intensidade e duração da quimioterapia associados ao trauma dentário, causado pela existência de dentes com bordas

cortantes, representaram fatores contributivos. A hiperplasia epitelial (encontrada principalmente em áreas como a gengiva e o dorso da língua), assim como a degeneração do colágeno, foram os achados histológicos mais comuns. Displasias e alterações atróficas seguidas de ulcerações também foram observadas na grande maioria dos espécimes. A degeneração das glândulas salivares foi encontrada principalmente no lábio, mucosa jugal e assoalho bucal. Não houve correlação entre os achados histológicos e o curso clínico das complicações bucais podendo refletir a natureza transitória desses achados clínicos. Parece claro que as alterações histológicas orais em pacientes que recebem tratamento quimioterápico são variadas e não estão confinadas ao epitélio somente, demonstrando também a participação da submucosa na histogênese da mucosite e ulceração (LOCKHART, 1981).

### **2.2.3 Manifestações clínicas**

Como sinais clínicos da mucosite observamos o eritema, lábios com fissuras, dificuldade de deglutição, dor, sangramento, ulceração e xerostomia. A xerostomia é acompanhada de uma redução nos componentes imunológicos da saliva (IgA), da amilase salivar, das enzimas lisozima, lactoperoxidase e glicoseoxidase, proteína lactoferrina, produzidas pelas glândulas parótidas, submandibulares e sublingual, predispondo os pacientes a patógenos oportunistas e prejudicando os mecanismos da mastigação e da fala (MEURMAN, 1997). A dor, geralmente causada pelo dano à mucosa oral, ocorre comumente após o aparecimento da MO. Após a desnudação (remoção) da camada epitelial, ulceração e edema, os neurotransmissores são liberados como parte da resposta inflamatória e estimulam as fibras nociceptivas. A dor é descrita como uma sensação de queimação, porém progride para uma sensação dolorosa contínua, aguda e é exacerbada por ocasiões da higiene oral, deglutição e o ato de dormir. A dor que acompanha a mucosite é a maior causa de morbidade, e é registrada como uma inesquecível experiência durante o TMO, necessitando da administração de narcóticos por via endovenosa e de nutrição parenteral total (MCGUIRE, 1998).

### **2.2.4 Tratamento**

O tratamento da MO objetiva estimular a cicatrização, intervir na infecção, dor e outras manifestações clínicas. O tratamento da dor oral aguda é um componente importante do cuidado ao paciente. A abordagem inclui o uso de analgésicos sistêmicos. Anestésicos tópicos orais devem ser evitados devido à possibilidade de absorção. É recomendada analgesia controlada do paciente (PCA) com morfina como tratamento de escolha para dor aguda (MCGUIRE, 1993, 1998).

O tratamento preventivo vem sendo implementado em alguns centros oncológicos. A utilização da suplementação dietética com glutamina, o uso da propantelina, benzydamina, e a crioterapia têm sido empregadas para reduzir a mucosite, porém com êxito relativo (KARTHAUS, 1999; CLARKSON, 2000; STIFF, 2001; SUTHERLAND, 2001; KÖSTLER, 2001).

Além disso, alguns centros oncológicos iniciaram pesquisas com a utilização da aplicação do LBP como método preventivo, e concluíram que o LBP He-Ne, foi bem tolerado pelos pacientes, e a sua aplicação reduziu a severidade das mucosites dos pacientes em condicionamento para TMO (CIAIS, 1992; BARASCH, 1995; COWEN, 1997; BENSADOUN, 1999).

### **2.3 Laser de baixa potência (LBP)**

A palavra LASER (*Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation*) é um acrônimo com origem na língua inglesa que significa amplificação da luz por emissão estimulada de radiação.

Desde a formulação da teoria estimulada por Einstein, em 1917, inúmeras pesquisas foram realizadas até o grande advento da construção do primeiro emissor de laser de rubi, em 1960, por Mainman, que foi utilizado somente em 1961 em uma cirurgia oftalmológica. A partir destas descobertas, as pesquisas tomaram vulto e, ainda em 1961, Javan e colaboradores desenvolveram o laser de baixa potência de Hélio-Neônio (HeNe), e Johnson o laser de alta potência de Neodímio-Ítrio-Alumínio-Granada (Nd-YAG). Em 1962, foi desenvolvido o primeiro laser semicondutor, e em 1964 Patel e colaboradores desenvolveram o primeiro laser de CO<sub>2</sub> (GENOVESE, 2000; GUTKNECHT, 2004).

O laser é uma fonte de radiação eletromagnética, que possui três características especiais que o distingue da fonte de luz comum: monocromática quando somente emite luz de um comprimento de onda, coerente quando as ondas mantêm uma relação fixa entre as respectivas fases e colimada quando emite ondas paralelas com divergência mínima (GUTKNECHT, 2004).

A radiação eletromagnética (REM) ocorre quando temos transporte de energia em forma de partículas através do espaço, as quais se deslocam mediante ondas que têm uma componente elétrica e outra magnética. O comprimento de onda está intimamente relacionado com a energia do fóton, que é fundamental na interação deste tipo de radiação com os tecidos biológicos (GENOVESE, 2000; GUTKNECHT, 2004).

O processo de emissão estimulada constitui a base da amplificação da luz e do processo laser. A aplicação deste processo exige que um átomo (o mesmo vale para os íons e as moléculas de gases, líquidos e corpos sólidos) assuma um estado de estimulação energética. O átomo precisa para tal assumir um nível de energia mais alto e para produzi-lo é necessário uma fonte de energia que promova a excitação não só de um átomo mas o conjunto todo, para que se possa aproveitar o processo de amplificação e para que o meio ativo do laser emita mais fótons do que absorva (GUTKNECHT, 2004).

Os feixes de laser podem ser emitidos de várias formas (modo de funcionamento) como: emissão contínua, emissão contínua interrompida, emissão pulsada e emissão chaveada. Quanto a sua potência de emissão de energia, pode ser classificado como: alta potência, média potência e baixa potência.

A aplicação terapêutica da luz remonta à antiguidade. Em 1903 o prêmio Nobel de Medicina foi dado a N.R. Finsen pelo seu trabalho do tratamento do lúpus vulgar com luz ultravioleta. Por este motivo, Finsen é chamado o pai da Fotomedicina Moderna. O primeiro uso médico conhecido de um aparelho de laser foi em 1961 por Goldman. Em 1961, um artigo com as primeiras indicações biomédicas da luz laser de alta intensidade de energia foi publicado descrevendo as primeiras aplicações e as primeiras complicações na área de oftalmologia (RIGAU, 1996).

Os comprimentos de onda dos lasers que podem ser aplicados em odontologia são:

- Laser sólido: Nd:YAG, Er:YAG, Ho:YAG etc..
- Laser gasoso: Argônio (laser de argônio), HeNe, CO<sub>2</sub>.

- Laser semiconductor (laser diodo): laser InGaAlP, GaAlAs, GaAs, etc..
- Laser Líquido (corantes): rodamina, cumarina, etc...

### 2.3.1 Interação laser tecido biológico

As propriedades ópticas dos tecidos e o comprimento de onda da luz laser, determinam a interação do laser com os tecidos. Ao incidir sobre os tecidos, o feixe penetra nos mesmos ou é refletido. Quando o feixe penetra, pode ser absorvido, refletido, espalhado, ou transmitido, dependendo de certos elementos dos tecidos, como tipo, espessura, células, mitocôndrias, vasos, etc (figura 8). Os efeitos do laser em suas aplicações em odontologia são devidos essencialmente à energia que os fótons transferem ao tecido durante os processos de absorção. Existem fatores inerentes ao laser como: comprimento de onda e a absorção correspondente no tecido; o modo de ação do laser (CW, interrompido, pulsado ou Q-switch); a energia de pulso em Joule (J), a área do feixe laser que incide sobre o tecido (cm<sup>2</sup>); a duração do pulso; a taxa de repetição (Hz); o modo de aplicação (com ou sem contato, focalizado ou não, em movimentos circulares ou sem deslocamento); e a duração total da exposição ao feixe laser (GUTKNECHT, 2004).

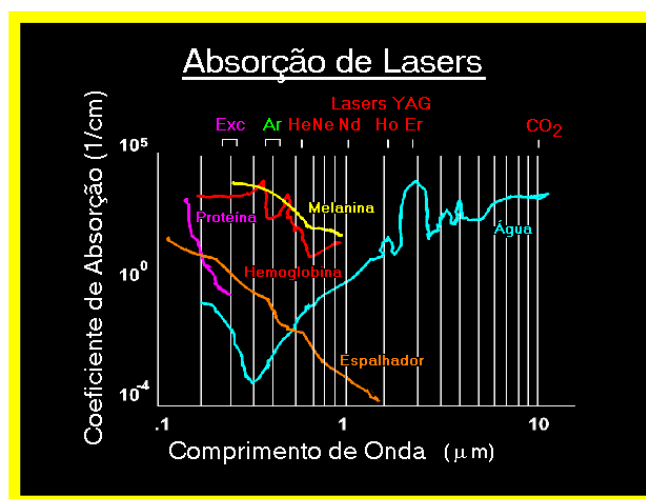


Figura 8: Coeficiente de absorção para diferentes estruturas biológicas (GUTKNECHT, 2004)

A radiação eletromagnética emitida por lasers, pode provocar diferentes efeitos em tecidos biológicos, os quais dependem do comprimento de onda, da densidade de potência e do tempo de irradiação, como apresentado na figura 9. Estes efeitos são quatro, a saber:

fotoquímico (metabolismo celular), fototérmico (corte, coagulação e vaporização de tecidos), fotomecânico (ruptura de tecidos) e fotoelétrico (fotodissociação e produção de plasma) (GENOVESE, 2000; GUTKNECHT, 2004).

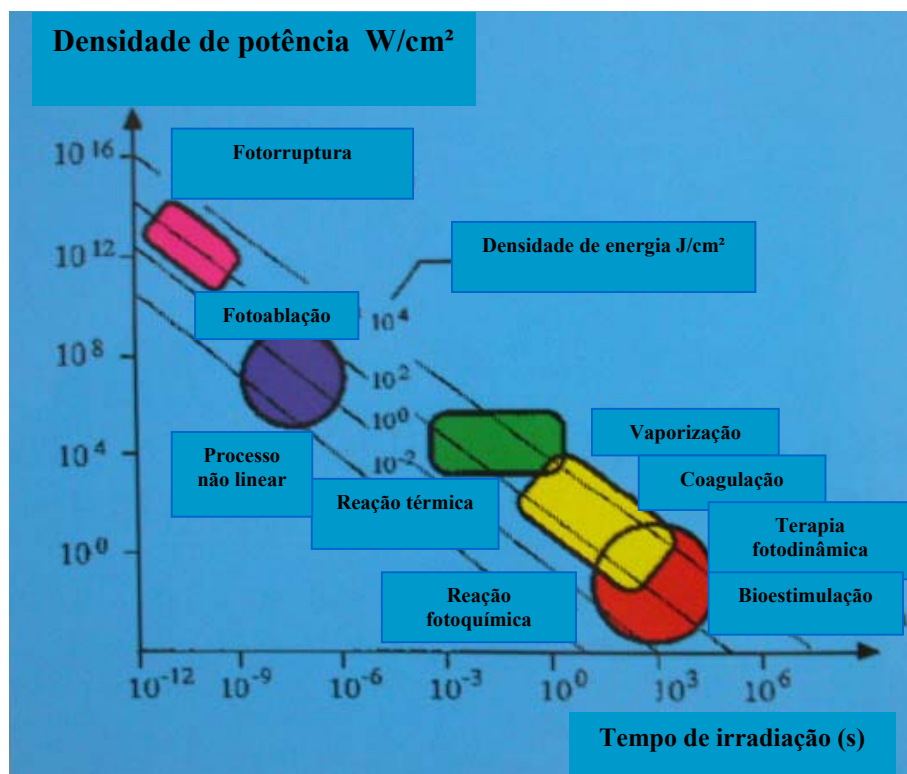


Figura 9: Efeitos do laser em materiais biológicos (SIMUNOVIC, 2000)

Os lasers de baixa potência, produzem baixa densidade de potência quando aplicados em áreas superiores a 1 cm<sup>2</sup> e nestes casos produzem efeito fotoquímico, não provocando aumento de temperatura na região tratada. O efeito não térmico produzido pela radiação do LBP, baseia-se na capacidade de modular diferentes processos metabólicos, mediante a conversão da energia luminosa entregue pelo laser em energia útil para a célula. Nestes casos, predomina a conversão da energia absorvida por fotorreceptores endógenos ou exógenos (GUTKNECHT, 2004).

Mester (1966) publicou o primeiro trabalho científico referente aos efeitos não térmico do LBP sobre a pele de ratos. A partir deste trabalho, várias pesquisas clínicas e laboratoriais foram realizadas com o objetivo de investigar a interação deste tipo de laser com o tecido biológico.



Karu (1989) fez uma revisão da literatura sobre a ação da luz visível em baixa intensidade, monocromática, sobre a *Escherichia coli*, fermentos, células HeLa, fibroblastos de hamsters chineses e linfócitos humanos, assim como determinar parâmetros de irradiação como comprimento de onda, dose e intensidade, que orientam o estímulo vital, concluindo que:

- A biomodulação proporcionada pelo laser é um fenômeno fotobiológico e ocorre na cadeia respiratória que possui fotorreceptores primários
- A luz laser pode estimular ou inibir o metabolismo celular. Em baixas doses causa regulação das reações de oxirredução do metabolismo celular, e em altas doses inibe o metabolismo celular
- O quantum de luz é somente um desencadeador da regulação do metabolismo celular, o que explica as baixas doses necessárias para a bioestimulação
- A biomodulação depende do estado fisiológico da célula antes da irradiação, sendo evidente nas células e tecidos debilitados (KARU, 1989)

Rigau (1996) afirma que a irradiação de culturas celulares com LBP não produz morte, atipias ou alterações celulares, que o efeito sobre o metabolismo celular se reflete no aumento do consumo de glicose do meio de cultura, e que o laser atua diretamente no fibroblasto facilitando o seu metabolismo, função de síntese protéica, mobilidade e diferenciação celular sem necessidade de intermediários como os fatores de crescimento. A ação da irradiação com LBP favorece a cicatrização de feridas de pele, facilitando também a angiogênese e a fibroplastia.

Os mecanismos primários e secundários da radiação laser emitida da região do visível ao infravermelho próximo sobre as células, ocorrem no citocromo c oxidase. O metabolismo oxidativo da mitocôndria é causado pela excitação dos componentes da cadeia respiratória com comprimentos de onda: 633 nm, 670 nm, 820nm (KARU, 1999, 2000 e 2001).

Alguns mecanismos primários de ação ocorrem como resultado da fotoexcitação de estados eletrônicos como mudança do estado redox dos componentes da cadeia respiratória, liberação de óxido nítrico (NO) do centro catalítico do citocromo c oxidase (reação redox), formação de oxigênio singleto, aquecimento transitório local de cromóforos absorvedores e aumento subsequente da produção do ânion superóxido (geração de espécies reativas de

oxigênio- ROS). Após a estimulação dos fotorreceptores ocorre uma cascata de reações bioquímicas na célula, que não precisa de posterior ativação da luz, sendo observado a transdução do sinal e cadeias de amplificação (KARU, 2000; 2004).

Observa-se que uma variação buscando oxidação é associada à estimulação da vitalidade celular e uma variação buscando redução é ligada à inibição. Células com o pH mais baixo que o normal (estado redox alterado na direção da redução) são consideradas mais sensíveis à ação estimuladora da luz do que aquelas com parâmetros próximos do padrão da normalidade. A transdução e amplificação do fotossinal na célula conduziriam a uma cascata de reações ligadas a alterações nos parâmetros da homeostase celular, resultando em um aumento do metabolismo celular e síntese de colágeno mais acentuada em fibroblastos, aumento do potencial de ação em células nervosas, estímulo à formação de DNA e RNA no núcleo da célula, efeitos sobre o sistema imunológico, formação de capilares estimulada pela liberação de fatores de crescimento, e aumento da atividade de leucócitos (KARU, 2000; 2003<sub>A</sub>).

Tunér (2004) afirma que o LBP tem melhores efeitos quando aplicados em órgãos ou tecidos danificados, como em pacientes que sofrem de alguma desordem funcional ou lesão do tecido.

Karu (2003<sub>A</sub>) demonstra a possibilidade do LBP prevenir e eliminar os efeitos tóxicos de algumas substâncias químicas, como os inibidores de cadeia respiratórios e inibidores da fluência de íons monovalentes pela membrana plasmática. O potencial benefício do LBP precisa de futuras investigações experimentais.

Zhang (2003) avaliou a expressão gênica de fibroblastos humanos, com a técnica de cDNA microarray, após irradiação com LBP com comprimento de onda de 628 nm e descreveu que a mesma pode afetar 111 genes, agrupados em 10 categorias de acordo com suas funções. Dentro do grupo de 10 categorias de genes, 7 estão diretamente ou indiretamente envolvidas com a proliferação de fibroblastos. A irradiação com LBP, 628 nm, estimula o crescimento celular diretamente através da regulação de genes relacionados com a proliferação celular como o p38 MAPK (proteína quinase 11 ativada por mitógeno) e PDGF (fator de crescimento derivado de plaquetas) e indiretamente através da regulação de genes responsáveis pela migração e remodelação celular, síntese e reparo de DNA, canais de íons, potencial de membrana e metabolismo celular. A estimulação do PDGF também

pode aumentar a secreção do  $\beta$ -PDGFR (fator de crescimento das células endoteliais) o que pode ser considerado a base para o início do aumento da microcirculação no local da irradiação. O autor refere que este comprimento de onda (628 nm) estimula a proliferação de fibroblastos e suprime a apoptose celular.

Pesquisas realizadas com LBP revelaram que sua absorção pelos citocromo oxidase (cromóforos) causa alteração fotoquímica, interferindo na vitalidade funcional das mitocôndrias, com aumento da capacidade de regeneração e cicatrização dos tecidos, efeito este chamado de biomodulação. Estudos “*in vitro*” desenvolvidos principalmente em culturas de fibroblastos humanos, mostraram que a irradiação por LBP HeNe acelera a taxa de crescimento da população celular global. O efeito atinge o máximo quatro dias após a irradiação e prolonga-se até o 18º dia. Uma transformação dos fibroblastos em miofibroblastos com propriedades contráteis relativas à fisiologia da cicatrização também foi observada *in vitro* e *in vivo* ao nível do tecido gengival humano. O aparecimento de miofibroblastos sobrevém 24 horas após a irradiação, o que pode fornecer uma aceleração na cicatrização das ulcerações (CIAIS, 1992).

Barasch (1995) realizou um estudo prospectivo duplo-cego em 22 pacientes submetidos ao TMO (21 pacientes TMO autólogo e 1 paciente TMO alogênico HLA idêntico). Os regimes de condicionamento consistiram em Bussulfano (60 mg/Kg) por 4 dias, Ciclofosfamida (90mg/Kg) e Etoposide (60mg/Kg) por 3 dias (n=13); Bussulfano (60mg/Kg) por 4 dias e Carboplastina (800mg/m<sup>2</sup>) e Tiotepa ( 500mg/m<sup>2</sup>) por 3 dias (n=8) e irradiação corporal total (220cCy) diariamente por 3 dias e Etoposide (60mg/Kg) por 3 dias (n=1). Todos os pacientes submetidos ao TMO autólogo receberam infusão de fator estimulante de colônia de granulócitos e macrófagos do dia 0 até a atingir 1000 neutrófilos mm<sup>3</sup> por três dias consecutivos. Os pacientes receberam aplicação profilática de laser, de HeNe, 632,8 nm, modo contínuo, com 25 mW, com densidade de energia de 1 J/cm<sup>2</sup>, com uma fibra óptica de 0,8cm<sup>2</sup>, em modo desfocado, do dia -1 até o dia + 3. Foram irradiadas cinco áreas distintas: mucosa jugal, mucosa labial, borda e ventre lingual, assoalho bucal e palato mole em um lado da cavidade oral e o lado contra-lateral serviu de controle. Este estudo utilizou a escala do grupo da cooperativa oncológica do leste (ECOG) para avaliar a mucosite oral.

Todos os pacientes (100%) desenvolveram úlceras e a área mais afetada em frequência foi o assoalho da boca, borda lateral da língua, mucosa jugal, mucosa labial e palato mole, respectivamente. Os pacientes foram avaliados nos dias 0, +3, +6, +9, +12, +15, +18, +21. As úlceras tiveram início no dia +6 e terminaram no dia +18 nas áreas tratadas e no dia +21 nas áreas não tratadas. Todos os pacientes relataram dor grau 8 pela escala análoga visual. Não foram observadas úlceras no palato duro, dorso lingual, gengiva inserida e mucosa externa do lábio. Neste estudo o LBP HeNe (632,8 nm), foi considerado bem tolerado pelos pacientes e a sua aplicação responsável pela redução da severidade de MO nos pacientes submetidos ao TMO.

Cowen (1997) realizou um estudo randomizado duplo cego em 30 pacientes que receberam TMO autólogo durante o período de 1993 a 1995. O regime de condicionamento consistiu em Ciclofosfamida EV (60mg/Kg) do D-5 e D-4 (n=27) ou Melfalano, EV 140 mg/Kg no D -4 (n=3); irradiação corporal total de 12Gy, diariamente por 3 dias (n=30). Os pacientes receberam aplicação profilática de laser, de HeNe, 632,8 nm, modo contínuo, com 60 mW, com densidade de energia de 1,5 J/cm<sup>2</sup>, do dia -5 até o dia -1. Foram irradiadas cinco áreas distintas: mucosa jugal, mucosa labial, ventre e borda lateral da língua e assoalho bucal. Cada área foi irradiada em 15 pontos durante 10s por ponto. Todos os pacientes (100%) desenvolveram úlceras e as áreas mais afetadas em frequência foram a língua, mucosa jugal, gengiva e lábios respectivamente. A melhora de incidência de úlcera para o grupo tratado com laser foi de 46,1% para os lábios, 40,9% para a gengiva, 36,2% para a mucosa jugal e 27,1% para a língua. O autor concluiu que o laser de HeNe é eficiente quando usado de forma profilática no condicionamento para TMO, reduzindo a severidade das lesões. Este estudo utilizou a escala de Walsh para avaliação de mucosite oral.

Bensadoun (1999) realizou um estudo prospectivo randomizado duplo-cego, em 30 pacientes, com diagnóstico de carcinoma de orofaringe, hipofaringe e cavidade oral tratados com RxT (cobalto 60 ou acelerador linear) sem tratamento cirúrgico prévio ou QT concomitante com dose total de no mínimo de 65Gy divididos em 2 Gy por dia, 5 dias por semana. Os pacientes receberam aplicação profilática de laser de HeNe, 632,8 nm, modo contínuo, com 60 mW (n=29) e 25 mW (n=1), com 2 J/cm<sup>2</sup>, com área da fibra de 1,2 mm, aplicados sobre 9 pontos, 33s por ponto (n=29) e 80s (n=1), diariamente, 5 dias por semana,

durante 7 semanas da RxT. Foram irradiados 9 pontos de 1cm<sup>2</sup>: 2 pontos no trígono retromolar direito, 2 pontos no trígono retromolar esquerdo, 3 pontos no palato mole e 1 ponto no pilar anterior direito e 1 ponto no pilar anterior esquerdo. Todos os pacientes (100%) desenvolveram mucosite em algum grau sendo que 1 paciente do grupo tratado apresentou apenas eritema (grau I). Tanto a severidade da mucosite quanto a intensidade da dor, foram significativamente menores nos pacientes submetidos à laserterapia. Este estudo utilizou a escala de avaliação de mucosite da OMS.

Migliorati (2001) realizou um estudo em 11 pacientes, onde 5 pacientes foram submetidos a TMO autólogo, 4 pacientes TMO alogênico e 2 pacientes receberam QT de altas doses. O condicionamento para o TMO foi Bussulfano 4mg/Kg/4dias(D-5 ao D-2); Ciclofosfamida 120mg/Kg. Para os pacientes que receberam QT de altas doses, 1 recebeu Ifosfamida 1,2mg/m<sup>2</sup> durante 5 dias e Etoposide 150mg/m<sup>2</sup> por 3 dias e o outro recebeu Doxorrubicina 75 mg/ m<sup>2</sup> e Ifosfamida 1,8 mg/m<sup>2</sup> durante 4 dias. Os pacientes receberam aplicação profilática diária (D-5 ao D+5) de laser de GaAlAs, 780nm, modo contínuo, com 60 mW, com 2 J/cm<sup>2</sup>, com área da fibra de 0,04cm<sup>2</sup>, tocando a mucosa. O autor não informou às regiões que foram tratadas, ficando subentendido que toda a mucosa oral foi irradiada. Dos 11 pacientes, 7 pacientes desenvolveram MO Grau III e IV (63,7%); 1 paciente desenvolveu MO Grau II (9%), o que equivale a 72,7% dos pacientes com úlceras; 1 paciente apresentou MO Grau I e 2 pacientes apresentaram Grau 0 (não apresentaram eritema ou úlcera). Foi utilizada a escala de avaliação de mucosite da OMS e a escala analógica visual de dor.

Woodruff (2004) realizou um meta-análise sobre a eficácia da TLBP no reparo tecidual, avaliando 24 estudos. Como critério de inclusão os estudos deviam informar o tipo de paciente, a condição da região tratada, o tipo de laser, o comprimento de onda, a área do feixe, a distância da área irradiada, a potência, a densidade de potência, a densidade de energia, o número de sessões, a frequência das sessões, o tempo de aplicação, a área da ferida, e os resultados. Foram excluídos estudos *in vitro*, casos clínicos, ausência dos parâmetros citados para a inclusão e pesquisas em idioma não interpretado pela equipe. Concluiu-se que a terapia com o laser de baixa potência é uma efetiva modalidade de tratamento de feridas; que os resultados variam de acordo com os parâmetros utilizados (potência, densidade de potência, comprimento de onda, número e frequência do tratamento

e duração do tratamento) e que a densidade de energia parece ser o único parâmetro previsível do efeito dose-dependente do tratamento .

Vários estudos tanto em animais como em seres humanos têm demonstrado que a TLBP pode ser eficaz no controle da mucosite pós QT de altas doses no condicionamento pré TMO, embora os estudos clínicos tenham utilizado metodologia variada no que se refere ao comprimento de onda, potência do aparelho, densidade de energia, técnica de entrega de energia, início e término da TLBP e seleção de pacientes para o estudo.

Baseado em estudos disponíveis até a presente data, a TLBP tem apresentado melhores resultados que os tratamentos convencionais, pois além de oferecer baixo custo de implantação e manutenção, proporciona melhoria na qualidade de vida do paciente durante o tratamento oncológico. Portanto no presente estudo estamos considerando todas estas variáveis objetivando o sucesso do tratamento.

## **OBJETIVO**

### **3 OBJETIVO**

Avaliar o efeito do laser de InGaAlP, emitindo radiação em 660 nm, com potência de 50 mW e densidade de energia de 4 J/cm<sup>2</sup>, como método de prevenção de mucosite oral nos pacientes submetidos ao transplante de medula óssea.



**PACIENTES**

## **4 PACIENTES**

Foram avaliados, em um estudo clínico, 38 pacientes submetidos ao transplante de medula óssea internados no Centro Nacional de Transplante de Medula Óssea (CEMO) unidade hospitalar do Instituto Nacional de Câncer (INCA).

### **4.1 Tipo de pesquisa**

Esta pesquisa foi do tipo clínico experimental com abordagem quantitativa e prospectiva.

### **4.2 Local da pesquisa**

Esta pesquisa foi realizada no CEMO, localizado na Praça Cruz Vermelha, nº 23, Centro, Rio de Janeiro.

### **4.3 Critérios de seleção dos pacientes**

O primeiro contato com o paciente ocorreu no consultório odontológico, durante a avaliação pré TMO onde após o exame e a confirmação do paciente ser elegível, foi proferida uma explicação sobre o tipo de pesquisa desenvolvida no INCA. No dia da internação foi entregue ao paciente o termo de consentimento informado livre e esclarecido para avaliação (Anexo D).

Foram estudados 38 pacientes, submetidos ao transplante de medula óssea. Os pacientes foram divididos aleatoriamente antes do início do tratamento entre receber laserterapia, (grupo laser ou investigatório), ou não receber a laserterapia (grupo controle).

Foram confeccionados 38 envelopes com toda a documentação do paciente necessária ao estudo, acrescido de uma ficha com as identificações grupo laser (19 envelopes) e grupo

controle (19 envelopes). Estes envelopes ficaram lacrados até o dia da internação do paciente, quando após o aceite do mesmo em participar da pesquisa, ocorreu o sorteio.

#### **4.3.1 Critérios de inclusão**

- Indicação de transplante de medula óssea (TMO) alogênico ou autólogo
- Diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda (LLA), leucemia mielóide aguda (LMA), leucemia mielóide crônica (LMC), anemia aplástica severa (AAS), síndrome mielodisplásica (SMD), linfoma de Hodgkin (LH) e linfoma não Hodgkin (LNH)
- Idade  $\geq$  18 anos
- Mucosa oral íntegra no primeiro dia do início do condicionamento (D-7)
- Dentes sem placa visível no D -7 (Índice de Placa de Silness e Løe simplificado por Opperman)
- Pacientes capazes de cooperar com o tratamento
- Pacientes capazes de realizar o protocolo de higiene oral
- Pacientes que após as informações e instruções tenham assinado o termo de consentimento informado livre e esclarecido do paciente

##### **4.3.1.1 Avaliação para inclusão no tratamento**

- Exame físico intra-oral realizado pelo cirurgião-dentista
- Exame radiográfico (radiografia panorâmica)
- Tratamento odontológico pré TMO

##### **4.3.1.2 Avaliação e tratamento odontológico pré-TMO**

- Orientação quanto à higiene oral
- Exame físico intra-oral: tecido mole, ossos, dentes e exame periodontal
- Raspagem sub e supragengival
- Eliminação de traumas causados por dentes ou por próteses
- Exodontia de dentes com prognóstico duvidoso (doença periodontal ativa, imagem radiotransparente apical sem resposta ao teste de sensibilidade ou com cárie extensa e destruição coronária)

#### **4.3.2 Critérios de exclusão**

- Idade < 18 anos
- Pacientes que estavam recebendo drogas para tratamento e ou prevenção de mucosite
- Pacientes que não foram avaliados previamente e liberados pela equipe da seção de odontologia do INCA
- Transplante alogênico ou autólogo não mieloablativo

#### **4.4 Ética e pesquisa em seres humanos**

Esta pesquisa foi realizada em pacientes portadores de hemopatias, submetidos ao transplante de medula óssea. Obedecendo à resolução nº 196/96 do Conselho Nacional de Saúde, foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos do Instituto Nacional de Câncer e da Universidade do Vale do Paraíba filiados ao Conselho Nacional de Ética e Pesquisa com Seres Humanos (CONEP), apresentados nos anexos A, B e C.

#### **4.5 Informações ao paciente**

Cada paciente foi informado que a participação nesta pesquisa clínica seria voluntária e antes de concordar em participar, deveria ler atentamente o termo de consentimento informado livre e esclarecido do paciente entendendo os riscos e benefícios que este tratamento poderia lhe oferecer. Os pacientes também foram informados que não saberiam o resultado do sorteio para a escolha do grupo ao qual pertenceriam (grupo laser ou grupo controle). Os benefícios da participação nesta pesquisa incluem a possibilidade de que a laserterapia possa prevenir ou tratar a mucosite bem como as suas conseqüências como a dor, dificuldade de deglutir e infecções orais. Portanto é imprescindível que o paciente compreenda que poderá ou não ser diretamente beneficiado com a participação neste estudo (Anexo D).

##### **4.5.1 Confidencialidade**

Somente a equipe envolvida no estudo (dentistas, enfermeiros avaliadores, orientador, co-orientador e o médico responsável pelo paciente), Comitê de Ética e o Ministério da Saúde, terão acesso às informações confidenciais que identifica o paciente pelo nome.

#### **4.5.2 Direito de recusa ou de afastamento**

A decisão de entrar ou não neste estudo é do próprio paciente. Se o paciente decidir sair do estudo, terá o direito de fazê-lo a qualquer momento e por qualquer motivo. A decisão de não participar deste estudo ou de sair não resultará em qualquer penalidade nem perda de benefícios aos quais o paciente tem direito.

#### **4.6 Custeio da pesquisa**

O equipamento necessário para a pesquisa (aparelho de laser de baixa potência de Fosfeto de Índio Gálio e Alumínio, com comprimento de onda de 660nm e potência de 50mW) é de propriedade do autor assim como a mão de obra que ficou a cargo dos profissionais lotados no INCA. O instrumental clínico, o material de consumo como folhas, envelopes, disquetes foram fornecidos pelo autor, não havendo custo para a instituição. Os exames clínicos de rotina não prejudicaram a atividade assistencial ao paciente

#### **4.7 Coleta de dados**

A pesquisa clínica iniciou em 04/01/2004 e terminou em 20/05/2005, totalizando 38 pacientes. Os resultados foram catalogados e analisados de acordo com a resposta da mucosa oral à aplicação do LBP de InGaAlP em consonância com o protocolo utilizado. Os pacientes foram submetidos diariamente ao exame físico intra-oral desde o início do condicionamento até a recuperação medular sendo utilizado impresso próprio da pesquisa (Anexo G) com as escalas de avaliação de mucosite da OMS, avaliação de mucosite de Sonis e escala analógica visual de dor. Foram realizadas fotografias intra-orais no 1º dia do condicionamento D-7; D -1; D +6; D+13 e D +20.

## **MÉTODO**

## **5. MÉTODO**

### **5.1 Adequação do meio bucal durante o TMO**

A adequação do meio bucal foi realizada, nos dois grupos, através de higiene oral com dentífrico contendo as enzimas (lactoperoxidase, lizozima e glicose de oxidase), a proteína lactoferrina, xilitol e uma escova Super Soft Biotène (4.000 cerdas na espessura de 0,003), assim como bochechos com solução de digluconato de clorexidina a 0,12 %, solução sem etanol e com xilitol, três vezes ao dia, do início do condicionamento, até o paciente apresentar 500 neutrófilos por dois dias consecutivos, quando é considerada a “pega da medula” no CEMO. A infecção sistêmica foi avaliada através da realização de hemoculturas para bactérias aeróbicas, anaeróbicas e fungos, após o primeiro episódio febril ou subseqüentes.

### **5.2 Aplicação do laser de baixa potência**

A aplicação do laser de baixa potência foi realizada por uma equipe composta por quatro dentistas, com início no primeiro dia do condicionamento (D-7) e término no dia da “pega da medula”. Os dentistas eram os únicos membros da equipe que sabiam a que grupo o paciente pertencia. Em todas as aplicações foi utilizado o aparelho da Eccofibras. Este aparelho é composto por um diodo laser de Fosfeto de Índio Galio e Alumínio (InGaAlP) que emite radiação eletromagnética na região do vermelho, com comprimento de onda de 660 nm, potência óptica natural de 50 mW, ponteira de sílica com área do núcleo da fibra de 0,196 cm<sup>2</sup>, área do feixe em contato de 0,196 cm<sup>2</sup>, potência real de 46,7 mW, em emissão contínua.

Determinou-se uma densidade de energia de 4 J/cm<sup>2</sup> que foi aplicada de forma pontual, uma ao lado da outra, com uma distância aproximada de 1mm entre os pontos, tocando o tecido, durante 16,7s por ponto, totalizando 15 pontos por região, com tempo total de irradiação de 45 minutos e densidade de energia total por sessão de 660 J/cm<sup>2</sup>. As regiões da mucosa oral tratadas preventivamente foram: lábio superior, lábio inferior (vermelhão do lábio + mucosa labial) mucosa jugal direita, mucosa jugal esquerda, dorso lingual, borda

lateral direita da língua, borda lateral esquerda da língua, ventre lingual, assoalho bucal, palato duro e palato mole. Antes da aplicação do laser a ponteira era revestida com uma película de PVC e após este procedimento era realizada uma desinfecção com solução alcoólica a 70%. Após a aplicação do laser, a película de PVC era removida e a seguir realizada uma nova desinfecção com solução alcoólica a 70%.

Os pacientes do grupo controle eram submetidos a mesma rotina de atendimento e com o mesmo aparelho, diferindo somente no bloqueio interno de luz que o mesmo recebia. Todos os pacientes receberam óculos, de uso individual, com bloqueio total para a luz, para serem usados durante a aplicação do laser.

Os pacientes do grupo controle quando apresentaram índice mucosite oral Grau IV e/ou índice de mucosite de Sonis para área de úlcera  $\geq 12$  cm passaram por um *crossover* recebendo, a partir deste momento, o laser terapêutico com densidade de energia de 8 J/cm<sup>2</sup> por ponto. Os pacientes do grupo laser que apresentaram eritema ou úlceras, continuavam a receber o laser preventivo com densidade de energia de 4 J/cm<sup>2</sup>.

### 5.3 Avaliação da laserterapia

Os resultados foram catalogados e analisados de acordo com a resposta da mucosa oral à aplicação do LBP de InGaAlP em consonância com os protocolos utilizados. Foi fornecido um CD rom com o projeto de pesquisa, assim como fotos da mucosa oral íntegra e com mucosite, para todos os profissionais envolvidos na aplicação de LBP e na avaliação dos pacientes, com o objetivo de nivelar a equipe. A avaliação da mucosa oral do paciente foi realizada por quatro dentistas incluindo o autor e três enfermeiros plantonistas lotados no CEMO. Os pacientes, dos dois grupos, foram submetidos diariamente ao exame físico intra-oral do início do condicionamento até a “pega da medula” sendo utilizado impresso próprio da pesquisa (ANEXO G) com as escalas de avaliação de mucosite oral da OMS (PARULEKAR, 1998; KÖSTLER, 2001) e escala de avaliação de mucosite oral de Sonis (SONIS, 1999) modificada pelo autor (ANEXOS E e F). A modificação constou em separar o item ventre lingual, da borda lateral da língua e foi acrescentado o item dorso lingual. Na escala de Sonis foi realizado o cálculo diário por avaliador do somatório da área ulcerada ( $\sum u_i$ ), média da área ulcerada e intensidade do eritema ( $M = \frac{\sum u_i}{N_u} + \frac{\sum e_i}{N_e}$ ), e



média ponderada da área ulcerada e intensidade do eritema ( $MP=2,5 \times [(\sum u_i : 3 \times Nu) + (\sum e_i : 2 \times Ne)]$ ), onde  $\sum u_i$ = somatório da área ulcerada,  $Nu$ = número de áreas ulceradas,  $\sum e_i$ = somatório da intensidade eritema e  $Ne$ = número de áreas com eritema. Também foi realizada a avaliação da extensão da área ulcerada. Foi utilizada uma régua odontológica milimetrada para mensuração da área. A avaliação da dor foi realizada utilizando-se a escala visual analógica de dor, com numeração de 1 a 10 em escala crescente de intensidade.

#### **5.4 Quimioterapia antineoplásica**

Na segunda fase do TMO, ocorre o regime de condicionamento do paciente. Nesta fase do tratamento, é administrada QT, associada ou não a radioterapia, com o objetivo de erradicar a medula doente e o sistema imune do receptor para que as células do doador sejam aceitas.

Os protocolos de QT e/ou RxT utilizados para o condicionamento do TMO e profilaxia da doença enxerto contra o hospedeiro, citados abaixo, estão no manual de condutas terapêuticas e diagnósticas do Instituto Nacional de Câncer, que está em elaboração.

##### **5.4.1 Regime de condicionamento de TMO alogênico, para LMC, LMA, SMD**

###### **TMO aparentado: Bu-Cy**

- Bussulfano 1 mg/kg VO a cada 6 h de D-7 a D-4
- Ciclofosfamida 60 mg/kg/d EV em D-3 e D-2

###### **TMO não-aparentado: Cy-TBI-ATG**

- Ciclofosfamida 60 mg/kg/d EV em D-3 e D-2
- Irradiação corporal total 220 cGy 12/12h (6 sessões) de D-7 a D-5 (dose total = 1320 cGy)
- Globulina anti-timócito (ATG) 15 mg/kg/d EV de D-5 a D-1

##### **5.4.1.1 Profilaxia de doença do enxerto-contra-o-hospedeiro (DECH): CSP-MTX**

###### **TMO aparentado**

- Ciclosporina 3 mg/kg/d EV contínuo a partir de D-1, por pelo menos 180 dias, com redução gradual até a retirada completa. A transição para uso oral deve ser feita somente após a pega do enxerto, e na ausência de sinais de DECH. A dose oral inicial é de 12 mg/kg/d em 2 tomadas. Pacientes ambulatoriais ainda intolerantes
- Metotrexato 15 mg/m<sup>2</sup>/d EV em bolus em D+1 e 10 mg/m<sup>2</sup>/d EV em bolus em D+3 e D+6 (omitir dose em D+11)
- Ácido folínico EV em dose equivalente (1:1) à de Metotrexato, administrado de 6/6 h por 3 doses, com início 24 h após a dose de Metotrexato do D+1, e por 4 doses, com início 24 h após a dose de Metotrexato dos dias +3 e +6

#### **TMO não-aparentado**

- Ciclosporina 3 mg/kg/d EV contínuo a partir de D-1, por pelo menos 180 dias, com redução gradual até a retirada completa
- Metotrexato 10 mg/m<sup>2</sup>/d EV em bolus em D+1, D+3, D+6 e D+11
- Ácido folínico EV em dose equivalente (1:1) à de Metotrexato, administrado de 6/6 h por 3 doses, com início 24 h após a dose de Metotrexato do D+1, e por 4 doses, com início 24 h após a dose de Metotrexato dos dias +3, +6 e +11
- Imunoglobulina 0,5 g/kg/semana EV, iniciando-se em D-6 e mantendo-se até D+100, quando deverá passar a ser administrada mensalmente, na mesma dose

### **5.4.2 Regime de condicionamento de TMO alogênico, para LLA**

#### **TMO aparentado: TBI-Cy**

- Irradiação corporal total 200 cGy 12/12 h em D-7, D-6 e manhã de D-5 (dose total = 1000 cGy)
- Ciclofosfamida 40 mg/kg/d EV de D-4 a D-2

#### **TMO não-aparentado: Cy-TBI-ATG**

- Ciclofosfamida 60 mg/kg/d EV em D-3 e D-2
- Irradiação corporal total 220 cGy 12/12h (6 sessões) de D-7 a D-5 (dose total = 1320 cGy)
- Globulina anti-timócito (ATG) 15 mg/kg/d EV de D-5 a D-1

#### **5.4.2.1 Profilaxia de doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH): CSP-MTX**

##### **TMO aparentado**

- Ciclosporina 3 mg/kg/d EV contínuo a partir de D-1, por pelo menos 180 dias, com redução gradual até a retirada completa. A transição para uso oral deve ser feita somente após a pega do enxerto, e na ausência de sinais de DECH. A dose oral inicial é de 12 mg/kg/d em 2 tomadas. Pacientes ambulatoriais ainda intolerantes à ciclosporina oral podem recebê-la EV, em infusões com 6 horas de duração. Os níveis sanguíneos devem ser monitorizados 2 vezes por semana até a alta ou estabilização. A faixa terapêutica ideal situa-se entre 150 e 400 ng/ml
- Metotrexato 15 mg/m<sup>2</sup>/d EV em bolus em D+1 e 10 mg/m<sup>2</sup>/d EV em bolus em D+3 e D+6 (omitir dose em D+11). As doses devem ser corrigidas em função do clearance de creatinina e da bilirrubina sérica, conforme as tabelas 1 e 2, abaixo
- Ácido folínico EV em dose equivalente (1:1) à de Metotrexato, administrado de 6/6 h por 3 doses, com início 24 h após a dose de Metotrexato do D+1, e por 4 doses, com início 24 h após a dose de Metotrexato dos dias +3 e +6

#### **TMO não-aparentado**

- Ciclosporina 3 mg/kg/d EV contínuo a partir de D-1, por pelo menos 180 dias, com redução gradual até a retirada completa
- Metotrexato 10 mg/m<sup>2</sup>/d EV em bolus em D+1, D+3, D+6 e D+11
- Ácido folínico EV em dose equivalente (1:1) à de Metotrexato, administrado de 6/6 h por 3 doses, com início 24 h após a dose de Metotrexato do D+1, e por 4 doses, com início 24 h após a dose de Metotrexato dos dias +3, +6 e +11
- Imunoglobulina 0,5 g/kg/semana EV, iniciando-se em D-6 e mantendo-se até D+100, quando deverá passar a ser administrada mensalmente, na mesma dose

#### **5.4.3 Regime de condicionamento de TMO autólogo, para Linfoma de Hodgkin e Linfoma não Hodgkin**

- Ciclofosfamida 1800 mg/m<sup>2</sup>/d EV de D-6 a D-3
- BCNU 450 mg/m<sup>2</sup>/d EV em D-2
- VP-16 2400 mg/m<sup>2</sup> EV contínuo (em 34 h), iniciando-se em D-7

### **5.5 Análise Estatística**

Os dados foram obtidos através da observação das manifestações clínicas da mucosite na cavidade oral e foram catalogados de acordo com a avaliação da OMS, avaliação de Sonis, escala analógica visual de dor. Observou-se o período de início da mucosite, tempo de permanência da mucosite, tempo de aplicação de laser e concordância entre os avaliadores. O tratamento estatístico tem como objetivo principal identificar a presença ou não de mucosite oral grau III na cavidade oral, nos pacientes do grupo tratado, o período em que surgiu e o tempo de duração. A estimativa da presença de mucosite grau III no grupo controle é de 60 %. Nos pacientes com mucosite (grupo laser e controle) foi feita uma comparação entre o período em que surgiu, intensidade, tempo de duração e o tempo de aplicação do laser. Foi feita uma correlação entre a escala da OMS e a de Sonis.

Foram procedidas as seguintes análises:

- a) Quanto a escala de mucosite da OMS considerando os graus 0, I, II, III e IV, foi aplicado o teste não paramétrico de  $\chi^2$  (qui-quadrado) através da utilização de tabelas de contingência
- b) Em relação à escala de Sonis, considerando mensurações quanto à média obtida entre a área ulcerada e com eritema; quanto à média ponderada obtida entre a área ulcerada e com eritema e somente quanto à da área ulcerada, foi aplicado o teste de  $\chi^2$  (qui-quadrado) através de tabelas de contingência
- c) Comparando as mensurações entre a escala de avaliação de mucosite oral da OMS e de Sonis foi realizada a análise de variância dos resultados (ANOVA)
- d) Realizou-se o cálculo do índice de concordância entre os avaliadores
- e) Nos pacientes com mucosite oral (grupo laser e controle) foi feita uma comparação entre o período em que surgiu e tempo de duração, utilizando-se o teste não paramétrico de Mann-Whitney
- f) Para a escala visual analógica de dor, realizou-se o teste t de Student
- g) Realizou-se a análise descritiva do relatório de hemoculturas

Em todos os procedimentos foi adotado o nível de significância de 5% de probabilidade ( $p < 0,05$ ). Quanto ao tamanho amostral, os critérios estabelecidos foram: Erro tipo I = 0,05 e Erro tipo II = 0,10 com poder de teste = 90%. A estimativa de proporção nos dois grupos: foi  $P_0 =$  grupo controle = 0,60 e  $P_1 =$  grupo tratado = 0,10. Foi calculado 19 pacientes para cada grupo.

## **RESULTADOS**

## **6 RESULTADOS**

### **6.1 Características da população**

Foram analisados os resultados de 38 pacientes, aleatorizados em 2 grupos: 19 pacientes no grupo tratado com laser e 19 no grupo controle. O sexo mais freqüente foi o masculino com 60,5%, contra 39,5% do sexo feminino. A idade dos pacientes variou entre 19 e 56 anos com idade mediana de 37 anos. A hemopatia mais freqüente foi Leucemia mielóide crônica (42,1%), seguida do Linfoma de Hodgkin (21%), Leucemia Mielóide Aguda (15,8%), Linfoma não Hodgkin (10,5%), Síndrome mielodisplásica (8%) e Leucemia Linfóide Aguda (2,6%). O tipo de transplante mais freqüente foi o alogênico aparentado (57,9%), seguido do transplante autólogo (26,3%) e alogênico não aparentado (15,8%) (tabela 1).

**Tabela 1**

Características da população	Grupo laser	Grupo controle
<b>Idade</b>		
Média	36,5	36,8
Mediana	38,0	36,0
Min e Max	19-50	21-56
Desvio padrão	9,04	9,51
<b>Sexo</b>		
Masculino	12	11
Feminino	07	08
<b>TMO</b>		
Alogênico Aparentado	11	09
Alogênico Aparentado com ICT	00	02
Alogênico não Aparentado com ICT	01	03
Alogênico não Aparentado com célula de cordão umbilical com ICT	02	00
Autólogo	05	05
<b>Diagnóstico</b>		
Leucemia mielóide crônica	08	08
Leucemia mielóide aguda	03	03
Linfoma de Hodgkin	06	02
Linfoma não Hodgkin	01	03
Leucemia linfóide aguda	01	00
Síndrome mielodisplásica	00	03

---

ICT- irradiação corporal total

## 6.2 Análise da incidência de mucosite utilizando-se a Escala de avaliação de mucosite oral da Organização Mundial de Saúde (OMS)

Foram observadas diferenças estatisticamente significativas, onde ocorreu uma tendência dos pacientes do grupo laser apresentarem mucosite oral menos intensa, Grau 0 e Grau I, com uma concentração de 12 pacientes (63,2%) sem úlceras e 6 pacientes (31,5%) com apresentação de úlceras de pequena monta, MO Grau II, totalizando 94,8% dos pacientes neste grupo. Em contra-partida observou-se que o grupo controle comportou-se de forma oposta, com uma concentração de 13 pacientes (68,4%) apresentando úlceras nas formas mais graves, MO Grau III e Grau IV, e somente 6 pacientes (31,6%) apresentaram manifestação oral menos intensa, Grau I e Grau II ( $p < 0,001$ ).

**Tabela 2**

Incidência de mucosite		
Avaliação	Grupo laser	Grupo controle
Grau 0	3 – 15,8%	0 – 0%
Grau I	9 – 47,4%	2 – 10,5%
Grau II	6 – 31,5%	4 – 21%
Grau III	0 – 0%	3 – 15,8%
Grau IV	1 – 5,3%	10 – 52,7%



### 6.3 Análise da manifestação da mucosite oral utilizando-se a escala de avaliação de mucosite oral de Sonis pelo cálculo da média da área ulcerada e intensidade do eritema

Foram observadas diferenças estatisticamente significativas, onde 15 pacientes (78,9%) do grupo laser apresentaram uma média de 0 a 2,9 e 4 pacientes (22%) médias de 3 a 5. Os pacientes do grupo controle tiveram um comportamento diferente onde 5 pacientes (26,3%) apresentaram média de 0 a 2,9 e 14 pacientes (73,7%) com média de 3 a 5 ( $p=0,003$ ).

**Tabela 3**

Incidência de mucosite por cálculo da média de eritema e área ulcerada

Intervalo de médias	Grupo laser	Grupo controle
0-0,9	5 – 26,3%	0 – 0%
1-1,9	5 – 26,3%	2 – 10,5%
2-2,9	5 - 26,3%	3 – 15,8%
3-3,9	2 - 10,5%	3 – 15,8%
4-4,9	1 – 5,3%	8 – 42,1%
5	1 – 5,3%	3 – 15,8%

Media=  $\sum u_i : N_u + \sum e_i : N_e$ , onde  $\sum u_i$ = somatório da área ulcerada e  $N_u$ = número de áreas ulceradas e  $\sum e_i$ = somatório da intensidade eritema e  $N_e$ = número de áreas com eritema

#### 6.4 Análise da manifestação da mucosite oral utilizando-se a escala de avaliação de mucosite oral de Sonis pelo cálculo da média ponderada da área ulcerada e intensidade do eritema

Foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos. Os 16 pacientes (84,2%) do grupo laser ficaram na faixa de média ponderada de 0-2,9, enquanto 5 pacientes (26,3%) do grupo controle ficaram na mesma faixa. Por outro lado, 14 pacientes (73,7%) do grupo controle ficaram na faixa de média ponderada de 3 a 5 ( $p=0,007$ ).

**Tabela 4**

Incidência de mucosite por cálculo da média ponderada da área ulcerada e intensidade do eritema

Média ponderada	Grupo laser	Grupo controle
0-0,9	4 – 21%	0 – 0%
1-1,9	7 – 36,9%	2 – 10,5%
2- 2,9	5 – 26,3%	3 – 15,8%
3- 3,9	2 – 10,5%	5 – 26,3%
4- 4,9	1 – 5,3%	9 – 47,4%
5	0 – 0%	0 – 0%

MédiaP=  $2,5 \times [ (\sum u_i : 3 \times Nu) + ( \sum e_i : 2 \times Ne) ]$ , onde  $\sum u$ = somatório da área ulcerada e Nu= número de áreas ulceradas e  $\sum e_i$ = somatório da intensidade do eritema e Ne= número de áreas com eritema

### 6.5 Análise da manifestação da mucosite oral utilizando-se a escala de avaliação de mucosite oral de Sonis pelo cálculo da área ulcerada

Observou-se nestes resultados que os pacientes do grupo laser apresentaram menor extensão da área ulcerada com 14 pacientes (73,6%) apresentando lesões de 0 a 3 cm<sup>2</sup> e 14 pacientes (73,6%) pacientes do grupo controle apresentaram o oposto, isto é, úlceras abrangendo uma área maior, 9,1 a 18 cm<sup>2</sup> (p=0,003).

**Tabela 5**

Extensão de área ulcerada por paciente

Área cm <sup>2</sup>	Grupo laser	Grupo controle
0	12 – 63,2%	2 – 10,5%
0,1-3	2 – 10,5%	2 – 10,5%
3,1-6	4 – 21%	1 – 5,3%
6,1-9	0 – 0%	0 – 0%
9,1-12	0 – 0%	4 – 21%
12,1-15	1 – 5,3%	7 – 36,9%
15,1-18	0 – 0%	3 – 15,8%

Área na cavidade oral com presença de úlcera

## 6.6 Avaliação da distribuição das frequências: Escala de avaliação de mucosite oral da OMS e de Sonis.

Para verificar-se o comportamento da distribuição de frequências das variáveis citadas abaixo, foi aplicado o teste não paramétrico de  $\chi^2$  (qui-quadrado), com correção de Yates, nos dois grupos experimentais: L (laser) e C (controle).

- a) Escala de avaliação de mucosite (OMS)- incidência de mucosite oral Grau 0, Grau I, Grau II, Grau III e Grau IV.
- b) Escala de avaliação de mucosite oral de Sonis - média ponderada
- c) Escala de avaliação de mucosite oral de Sonis - média
- d) Escala de avaliação de mucosite oral de Sonis - área ulcerada

### Tabela 6

Apresenta os valores de  $\chi^2$  (qui-quadrado) e níveis de significância, segundo comparações realizadas.

Associações	Teste $\chi^2$	Valor de p
Grau de mucosite (OMS)	13,68	<0,001
Média ponderada de mucosite (Sonis)	13,01	0,007
Média de mucosite (Sonis)	8,55	0,003
Área ulcerada (Sonis)	8,55	0,003

Todos os valores foram considerados significativos, ressaltando-se que o grupo laser apresentou melhores resultados do que o grupo controle.

### 6.7 Incidência de áreas da cavidade oral com presença de úlceras

Como somente 24 pacientes apresentaram úlceras na cavidade oral, as áreas mais acometidas em ordem decrescente nos dois grupos foram: mucosa jugal com 20 pacientes (83,4%), borda lateral da língua com 17 pacientes (70,8%), ventre lingual com 15 pacientes (62,5%) e assoalho bucal com 15 pacientes (62,5%).

**Tabela 7**

Áreas anatômicas com maior incidência de úlceras - escala de avaliação de Sonis

Localização	Nº pacientes		%
	Grupo Laser	Grupo Controle	
Lábio superior	1	2	12,5
Lábio inferior	2	8	41,7
Mucosa jugal direita	6	15	87,5
Mucosa jugal esquerda	5	14	79,2
Borda lateral direita da língua	3	13	66,7
Borda lateral esquerda da língua	5	13	75
Ventre lingual	3	12	62,5
Dorso lingual	0	2	8,3
Assoalho bucal	1	14	62,5
Palato duro	0	0	0
Palato mole	1	1	8,3

### 6.8 Análise da quantidade máxima de áreas anatômicas acometidas por úlceras por paciente utilizando-se a escala de avaliação de mucosite oral de Sonis

Nove pacientes (47%) do grupo controle tiveram uma maior quantidade de áreas anatômicas acometidas por úlceras, enquanto os pacientes do grupo laser tiveram uma distribuição mais uniforme com tendência para uma menor quantidade de áreas atingidas.

**Tabela 8**

Quantidade máxima de áreas anatômicas acometidas por úlceras por cada paciente, pela escala de avaliação de Sonis.

Nº de áreas anatômicas	Grupo laser	Grupo controle
1	1	1
2	1	1
3	1	1
4	1	2
5	1	5
6	1	4
7	0	2
8	1	1
9	0	0
10	0	0
11	0	0

### 6.9 Análise da evolução da mucosite e aplicação do laser

Foi aplicado o teste não paramétrico de Mann-Whitney para comparar os dois grupos, onde foi observado que os pacientes do grupo controle iniciaram mucosite mais precocemente ( $U^*=0,42$  com  $p=0,67$ ); permaneceram mais tempo com mucosite ( $U^*=1,52$  com  $p=0,13$ ) e conseqüentemente precisaram de um tempo maior para que as mesmas cicatrizassem, em comparação com o grupo laser ( $U^*=1,45$  com  $p=0,15$ ), porém estes resultados não foram estatisticamente significativos sendo observado que o tempo mediano para a aplicação do laser no grupo controle foi de 6 dias.

**Tabela 9**

Correlação entre o dia de início da mucosite, o dia de término da mucosite, tempo de mucosite e tempo de aplicação do laser.

Variáveis	Grupo Laser			Grupo Controle			P
	Média	DP	Mediana	Média	DP	Mediana	
IM	6,2	± 2,1	6	5,4	± 2,6	5	0,67
TM	10,8	± 4	10	12,8	± 2,8	13	0,13
TTM	5,8	± 4,2	6	8,6	± 3,3	9	0,15
TAL	24,5	± 6,9	28	7,25	± 3,1	6	-----

IM- início da mucosite (úlceras); TM-término da mucosite (úlceras); TTM-tempo total com mucosite (úlceras); TAL- tempo de aplicação de laser

Grupo Laser = 7 pacientes com úlceras

Grupo controle= 17 pacientes com úlceras

### 6.10 Análise do índice de concordância entre os avaliadores

Houve uma concordância significativa entre os avaliadores, sendo observado um índice de concordância de 81,7%.

**Tabela 10**

Níveis de Concordância entre os 4 avaliadores

Avaliador	Avaliadores					TOTAL
	G0	G1	G2	G3	G4	
4						
G0	335	24	2	0	0	361
G1	24	43	7	2	0	76
G2	13	3	26	3	2	47
G3	1	0	2	12	8	23
G4	0	0	2	2	9	13
Total	373	70	39	19	19	520

CONCORDANTES

425= 81,7%

Índice de concordância(IC)= I.C=  $81,7\% \pm 1,96\sqrt{81,7 \times 18,3} : 520 = 81,7 \pm 3,32$



### 6.11 Escala visual analógica de avaliação da dor em orofaringe

Em atenção à presença e intensidade da dor, observou-se que 14 (73,7%) pacientes do grupo laser e 16 (84,2%) pacientes do grupo controle referiram dor. Foi aplicado o teste t de Student ( $t = 1,52$ ) e não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos avaliados ( $p = 0,13$ ).

**Tabela 11**

Escala visual analógica de dor

	Grupo laser					Grupo controle				
	N	M	Med	DP	Morfina	N	M	Med	DP	Morfina
Alogênico AP c/ úlceras	5	6,6	7	2,4	Sim	09	7,8	8	1,8	Sim
Alogênico AP c/ úlceras	1	0	0	0	Não	0	0	0	0	Não
Alogênico AP s/ úlceras	5	6,6	7	2,4	Sim	0	0	0	0	Não
Alogênico AP-ICT c/ úlceras	0	0	0	0	Não	1	7,8	8	1,8	Sim
Alogênico AP-ICT c/ úlceras	0	0	0	0	Não	1	0	0	0	Não
Alogênico NAP-ICT c/ úlceras	0	0	0	0	Não	3	7,8	8	1,8	Sim
Alogênico NAP-ICT s/ úlceras	1	6,6	7	2,4	Sim	0	0	0	0	Não
Alogênico NAP-SCUP ICT- sem úlceras	1	6,6	7	2,4	Sim	0	0	0	0	Não
Alogênico NAP-SCUP ICT- sem úlceras	1	6,6	7	2,4	Não	0	0	0	0	Não
Autólogo s/úlceras	4	0	0	0	Não	2	0	0	0	Não
Autólogo c/úlceras	1	6,6	7	2,4	Sim	3	7,8	8	1,8	Sim

N= nº de pacientes , M= média, Med=mediana, DP= desvio padrão

## 6.12 Comparação entre os escores da escala de avaliação da OMS e de Sonis

Foi utilizado nesta análise médias aritméticas e desvios padrões para comparação do Grau I, Grau II, Grau III e Grau IV da escala da OMS com a escala de Sonis (média ponderada), sendo aplicado o teste "F" em análise de variância (ANOVA), e quando significativo o seu valor, foi empregado o teste de Bonferroni, para localizar as diferenças. Adotou-se o nível de significância de 5% de probabilidade ( $p < 0,05$ ). A diferença estatística foi significativa entre Grau I e Grau II; Grau I e Grau III; Grau I e Grau IV; Grau II e Grau III e Grau II e Grau IV, com  $F=149,98$  ( $P < 0,001$ ). Entre Grau III e Grau IV não houve diferença estatística significativa.

Tabela 12

Comparação entre a escala de avaliação da OMS e de Sonis

	Grau I	Grau II	Grau III	Grau IV
N	152	107	50	27
Media	1,33	2,21	3,58	3,41
Mediana	1,25	2,07	3,72	3,50
Desvio padrão	0,33	0,98	0,89	0,93

### 6.13 Relatório de hemoculturas

Em atenção aos resultados das hemoculturas, observou-se que 28 (73,8%) pacientes apresentaram hemoculturas negativas e 10 (26,3%) hemoculturas positivas, sendo 5 pacientes do grupo laser que não apresentaram úlceras e 5 pacientes do grupo controle que apresentaram úlceras. Foi observado que não houve crescimento dos microorganismos mais comuns à flora bacteriana da cavidade oral .

Tabela 13

Relatório de hemoculturas

Grupo de pacientes	Hemocultura negativa	Hemocultura positiva	Microorganismos
Grupo laser sem úlcera	07- 36,8%	05-26,3%	<i>Staphylococcus epidermidis</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Enterococcus faecalis</i> , <i>Raustonia pickettii</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Candida parapsilosis</i>
Grupo laser com úlcera	07- 36,8%	00-	-----
Grupo controle sem úlcera	02-10,5%	00-	-----
Grupo controle com úlcera	12- 63,2%	05-26,3%	<i>Staphilococcus aureus</i> , <i>Klebsiela pneumoniae</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Enterococcus faecium</i> , <i>Enterobacter cioacae</i> , <i>Bacillus sp</i> , <i>Staphilococcus epidermidis</i> , <i>Staphylococcus simulans</i>
Total	28- 73,7%	10- 26,3%	

## **DISCUSSÃO**

## 7. DISCUSSÃO

Após evidências científicas da eficácia do LBP como método de tratamento curativo de lesão no tecido biológico, esta opção terapêutica vem sendo utilizada rotineiramente em alguns serviços de saúde, como foi referido por Woodruff (2004), em recente meta-análise.

Oportunamente Barasch (1995), Cowen (1997), Bensadoun (1999) e Migliorati (2001), vislumbrando os efeitos benéficos que poderia advir do uso do LBP como método de tratamento profilático, iniciaram estudos em pacientes com alta probabilidade de desenvolver MO, como os pacientes submetidos ao condicionamento para TMO e a tratamento com QT e RxT para tumores de cabeça e pescoço.

Durante o período de janeiro de 2004 a maio de 2005, 38 pacientes com indicação de TMO foram incluídos no estudo. Os pacientes eram portadores de LMC (n=16), LH (n=8), LMA (n=6), LNH (n=4), SMD (n=3), LLA (n=1), com idade de 19 a 56 anos (mediana de 37 anos). O TMO alogênico aparentado foi o mais freqüente (52,6%), sendo observado uma distribuição homogênea da população em relação à idade e ao sexo. As características da população diferem da apresentada por Cowen (1997) e Barasch (1995) que avaliaram somente pacientes submetidos ao TMO autólogo e de Migliorati (2001) que avaliou pacientes submetidos ao TMO autólogo em maior quantidade do que os alogênicos.

De acordo com a afirmação de Karthaus (1999), que citou a detecção do *Streptococcus viridans* em hemoculturas de 70% dos pacientes com MO severa; de Barker (1999) e Meurman (1997), que referiram a possibilidade de diminuição da quantidade e da qualidade da saliva; Addy (1999), Epstein (1991) e Ferretti (1987) que referiram a clorexidina (0,12%) como um potente antibacteriano e antifúngico (Cândida), buscou-se neste estudo a efetividade do método de adequação do meio bucal, a qual pôde ser observada mediante os resultados negativos das hemoculturas para *Streptococcus* nos 38 pacientes. O método adotado objetivou reduzir a flora bacteriana e suprir uma eventual mudança na qualidade e quantidade de saliva, utilizando-se um creme dental com as enzimas lactoperoxidase, lisozima e glicoseoxidase e a proteína lactoferrina, bactericidas, que em condições normais são produzidas pelas glândulas salivares, associado à solução para bochechos contendo clorexidina 0,12%, sem etanol.

Em virtude da alta incidência de úlcera nos pacientes estudados por Barasch (1995) que utilizou 1 J/cm<sup>2</sup>, do dia -1 ao dia +3; Cowen (1997) que utilizou 1,5 J/cm<sup>2</sup>, do dia -5 ao dia -1 e Migliorati (2001) que utilizou 1,5 J/cm<sup>2</sup>, do dia -5 ao dia +5, usou-se neste estudo uma dosimetria maior, de 4 J/cm<sup>2</sup>, assim como, um período de aplicação do LBP mais prolongado, realizado do dia -7 até a “pega da medula”, em busca de resultados superiores aos citados. Esta opção metodológica mostrou-se eficaz pois 63,2% dos pacientes não apresentaram úlcera na cavidade oral. O planejamento preventivo, que objetivou a biomodulação tecidual, antes da manifestação clínica atuou precocemente na reação inflamatória que ocorreu no tecido conjuntivo, potencializando a regeneração dos fibroblastos, visando o aumento da produção de colágeno, durante todo o período de aplasia medular, onde segundo Rubenstein (2004), o organismo está com sua capacidade de resposta imunológica reduzida. Karu (2000; 2003<sub>B</sub>) e Zhang (2003) referem que a aplicação do LBP preventivamente é oportuna, pois proporciona alterações teciduais e uma cascata de reações ligadas a alterações nos parâmetros da homeostase celular resultando em um aumento do metabolismo celular (fibroblastos), síntese de colágeno mais acentuada, estímulo à formação de DNA e RNA no núcleo da célula, efeitos sobre o sistema imunológico, formação de capilares estimulada pela liberação de fatores de crescimento aumento da atividade de leucócitos que inibem ou reduzem o efeito tóxico da QT e RxT.

Objetivando melhor cobertura da mucosa ceratinizada e não ceratinizada utilizou-se o cálculo da DE pela área do feixe, com aplicação pontual, uma ao lado da outra, conforme a metodologia de Migliorati (2001) que obteve os melhores resultados entre os estudos citados, referentes à incidência e intensidade da MO.

As pesquisas mostram que a luz emitida no comprimento de onda no vermelho tem um efeito biomodulador (KARU, 2003), por isso optou-se pelo semiconductor de InGaAlP, com 660 nm, assim como pela melhor disponibilidade para sua aquisição.

A análise dos resultados referentes à incidência de MO de acordo com a avaliação de MO da OMS, mostrou que os resultados dos pacientes do grupo laser foram significativamente superiores ao do grupo controle ( $p < 0,001$ ), onde 12 (63,2%) pacientes do grupo laser não apresentaram úlceras, 6 (31,6%), pacientes apresentaram úlceras MO Grau II e somente 1 paciente, MO Grau IV. Somando os pacientes que não tiveram úlceras (Grau 0 e Grau I) com os que tiveram úlcera de pequena intensidade (MO Grau II), temos um total de 94,8%

dos pacientes com mínimo desconforto. Em contrapartida Barasch (1995) e Cowen (1997) citam que 100% dos pacientes apresentaram MO após TMO e Migliorati (2001) cita que 63,7% dos pacientes apresentaram MO Grau III e Grau IV e 9% dos pacientes apresentaram MO Grau II após TMO e QT de altas doses. Como os resultados do presente estudo foram bem superiores aos referidos na literatura específica, parece que a metodologia empregada como DE, o período e a técnica de aplicação foram decisivos para a obtenção dos mesmos.

Nos resultados referentes à escala de avaliação de mucosite oral de Sonis (1999) quanto à incidência de MO por cálculo da média aritmética, média ponderada (eritema e úlcera) e área com úlcera, a diferença estatística entre o grupo laser e o grupo controle, também foi significativa, sendo observado que os pacientes do grupo laser apresentaram média aritmética ( $p=0,003$ ) e média ponderada ( $p=0,007$ ) menores que o grupo controle. Vale ressaltar que em nenhum estudo aqui referenciado foi utilizada a escala de Sonis, que é uma escala importante, pois quantifica as úlceras e eritema. Esta característica é importante pois alguns pacientes referem dificuldade de deglutir por odinofagia mesmo sem apresentar lesões na cavidade oral, o que pode mascarar a avaliação da escala da OMS ou outra escala que mescle sinais e sintomas. Durante a realização do exame físico intra-oral observou-se uma dificuldade na mensuração quando o paciente apresentava uma área extensa acometida por úlceras pois referia desconforto ao ser examinado. Como os resultados desta avaliação também foram significativos, torno a afirmar que a metodologia empregada como DE, o período e a técnica de aplicação foram decisivos para a obtenção dos mesmos.

Neste estudo observou-se que as áreas acometidas por úlceras na cavidade oral foram: mucosa jugal (83,4%), borda lateral da língua (70,8%), ventre lingual (62,5%), assoalho bucal (62,5%) e lábio inferior (41,7%), sendo observado que os pacientes do grupo laser tiveram menor incidência no ventre lingual e assoalho bucal. O resultado do somatório dos dois grupos está de acordo com os observados por Barasch (1995), Cowen (1997) e Migliorati (2001). Como Junqueira (2003) afirma que a lâmina própria da mucosa não ceratinizada repousa sobre a submucosa, rica em vasos sanguíneos e linfáticos e a mucosa ceratinizada repousa diretamente sobre o periósteo, especula-se que a maior incidência de úlceras em mucosa não ceratinizada, parece estar relacionada a este detalhe anatômico, pois

a população estudada foi homogênea assim como os protocolos de tratamento. Podemos especular também que a menor incidência de úlceras no ventre lingual e assoalho bucal nos pacientes do grupo laser possa estar relacionada à rica vascularização dessas áreas anatômicas.

Os autores citados não avaliaram a quantidade e a extensão de áreas atingidas por úlceras, porém foi notado no presente estudo que os 7 pacientes do grupo laser que apresentaram úlceras, tiveram-nas em menor proporção do que os 17 pacientes do grupo controle. Fato este que corrobora a opção metodológica pelo uso da escala de Sonis em função da possibilidade de localização das lesões.

Embora fosse esperado um atraso no início da MO nos pacientes do grupo laser, não foi observado diferença estatística significativa entre o grupo laser e o grupo controle, grupo laser com mediana de D +6 e grupo controle com mediana de D +5 ( $p=0,67$ ), fato que merece futuras investigações. Não foi observado diferença estatística significativa entre o grupo laser e o grupo controle em relação ao tempo total com mucosite, grupo laser com mediana de 6 dias e grupo controle com mediana de 9 dias ( $p=0,13$ ). Em atenção ao tempo total com MO, é importante citar que os pacientes do grupo controle quando atingiram MO Grau IV ou uma área total de MO de 12 cm<sup>2</sup>, passaram a receber o laser terapêutico com 8 J/cm<sup>2</sup> nas áreas ulceradas, em média a partir do D +8, por isso o tempo de aplicação de laser foi de 6 dias (mediana), sendo menor que o tempo total com mucosite (9 dias), evidenciando-se que os pacientes estavam com uma contagem mediana de neutrófilos de 94 mm<sup>3</sup>, opção metodológica impar na literatura. Os resultados obtidos com a TLBP foram melhores que os obtidos por Barasch (1995), que observou um tempo total de mucosite de 13 dias para o grupo laser e de 16 dias para o grupo controle. Cowen (1997) referiu um aumento no tempo de mucosite Grau 0 e Grau I, nos pacientes que receberam laser (17 dias) em relação ao grupo controle (14 dias), fato este não analisado neste estudo. A comparação do tempo total de MO entre os grupos não correspondeu à significância estatística da diferença entre os grupos, provavelmente devido ao *crossover* citado.

Quando os escores da escala da OMS foram comparados com o de Sonis observou-se que houve diferença significativa entre Grau I e Grau II, Grau I e Grau III, Grau I e Grau IV, Grau II e Grau III e Grau II e Grau IV com “F” = 149.98 ( $p=0,000$ ). Entre as avaliações Grau III e Grau IV não houve diferença, o que provavelmente ocorreu devido à dificuldade



de avaliação de sintomas (subjetivos) e pela administração de narcóticos que mascaram a dor. Esta observação vai de encontro às citações de Sonis (1999) quanto ao uso de narcóticos e avaliação da MO.

Em atenção à escala visual analógica de dor, não foram observadas diferenças estatísticas quanto ao escore máximo de dor, onde o grupo laser apresentou uma mediana de nota 7 e o grupo controle nota 8. É importante ressaltar que a idéia inicial foi de utilizar esta escala para avaliar a dor na cavidade oral, entretanto foi observado que a dor iniciava e era predominantemente na orofaringe e quando o paciente apresentava úlcera na cavidade oral, normalmente já estava fazendo uso de morfina. Evidencia-se que esta observação não foi citada na literatura consultada. Barasch (1995) e Cowen (1997) citaram que utilizaram a escala visual analógica de dor e observaram diminuição da dor e do uso de morfina nos pacientes que receberam laser profilático. Esta afirmação é compatível com os resultados deste estudo, somente para os 4 pacientes submetidos ao TMO autólogo que não apresentaram MO e conseqüentemente não receberam morfina. Entretanto 7 pacientes submetidos ao TMO alogênico que permaneceram com a mucosa oral íntegra, receberam morfina para tratamento da odinofagia. Sem encontrar paralelo na literatura consultada, foi observado nos pacientes, dos dois grupos, com MO Grau II, Grau III e Grau IV que a morfina proporciona uma melhor analgesia na cavidade oral do que na orofaringe.

O método adotado para calibração dos avaliadores, mostrou-se eficaz, pois houve uma concordância de 81,7% entre os avaliadores. Este método consagrado em trabalhos que envolvem vários avaliadores foi citado por Barasch (1995), Cowen (1997), e Sonis (1999). Este resultado corrobora a opção metodológica para avaliação da cavidade oral dos pacientes devido à facilidade de sua aplicação.

A presença de MO, associada à infecção, aumenta o tempo de internação hospitalar do paciente submetido ao TMO em 5 dias (SONIS, 1998), elevando os custos hospitalares. Como os resultados, ora apresentados, são significativos, acredita-se que com o emprego deste modelo preventivo estudado, possamos proporcionar uma economia considerável por paciente internado.

## **CONCLUSÃO**

## 8 CONCLUSÃO

Em comparação com o grupo controle o grupo laser apresentou:

- Menor incidência de úlceras
- Úlceras menores e em número restrito de áreas
- Úlceras com aparecimento mais tardio e com menor padrão de agressividade

Conclui-se que a TLBP, na prevenção de mucosite oral nos pacientes submetidos ao transplante de medula óssea, foi eficaz com a dosimetria empregada.

Este protocolo preventivo pode ser instituído na prática clínica diária dos serviços especializados.

**REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

## REFERÊNCIAS

ADDY, MARTIN. Anti-sépticos na terapia periodontal. In: LINDHE J, KARRING T, LANG N. **Tratado de periodontia clínica e implantodontia oral**. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan S.A; 1999. p. 332-349.

AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRIC DENTISTRY. **Guideline on dental management of pediatric patients receiving chemotherapy, bone marrow transplantation and or radiation**. Reference Manual, 2003. p. 121-122.

ANELLI, AGNALDO. **Transplante de medula óssea**. Disponível em: <http://www.hcanc.org.br/outrasinfs/ensaios/tmons.html>. Acesso em: 28 maio 2005.

ANTUNES, H. S; PINHEIRO, C. T; MATTOS, V. D; et al. Como o cirurgião dentista deve atender o paciente oncológico? **Revista Internacional de Estomatologia**, v.1, n.1. p. 30-8, 2004.

BARASCH, A; PETERSON, D. E; TANZER, J. M; D'AMBROSIO, J. A; NUKI, K, SCHUBERT, M. M; FRANQUIN, J. C; CLIVE, J; TUTSCHKA, P. Helium-neon laser effects on conditioning-induced oral mucositis in bone marrow transplantation patients. **Cancer**, v. 76, n.12, p. 2550-6, 1995.

BARKER, G. J. Current practices in the oral management of the patient undergoing chemotherapy or bone marrow transplantation. Spring-Verlag, 1999. p.17-19,

BENSADOUN, R. J; CIAIS, G. Radiation and chemotherapy-induced mucositis in oncology : results of multicenter phase III studies. **Journal Oral Laser Applications**, v. 2, n. 2, p.115-120, 2002.

BENSADOUN, R. J; FRANQUIN, J. C; CIAIS, G; et al. Low-energy He/Ne laser in the prevention of radiation-induced mucositis: a multicenter phase III randomized study in patients with head and neck cancer. **Support Care Cancer**, v. 7, p. 244-252, 1999.

BIRON, P; SEBBAN, C; GOURMET, R; et al. Research controversies in management of oral mucositis. **Support Care Cancer**, v. 8, p. 68-71, 2000.

CARL, W; HIGBY, D. J. Oral manifestations of bone marrow transplantation. **American Journal Of Clinical Oncology**, v. 8, p. 81-87, 1985.

CASTANHA, L; BENHAMOU, E; PEDRAZA, E; et al. Prevention of mucositis in bone marrow transplantation: a double blind randomised controlled trial of sucralfate. **Annals of Oncology**, v.12, n.7, p. 953-955, 2001.

CASTRO, C. G; GREGIANIN, L. J; BRUNETTO, A. L. Transplante de medula óssea e transplante de sangue de cordão umbilical em pediatria. **Jornal de Pediatria**, v. 77, p. 345-360, 2001.

CELLA, D; et al. Evolution of pain associated with oral mucositis during the acute period after administration of high-dose chemotherapy. **Cancer**, v. 98, n. 2, p. 406-412, 2003.

CIAIS, G; NAMER, M; SCHNEIDER, M; et al. La laserthérapie dans la prévention et le traitement des mucites liées à la chimiothérapie anticancéreuse. **Bull Cancer**, v. 79, p. 183-191, 1992.

CLARKSON, J. E; WORTHINGTON, H. V; EDEM, O. B. Interventions for preventing oral mucositis or oral candidiasis for patients with cancer receiving chemotherapy (excluding head and neck cancer). **Cochrane Data Base Syst.Rev.** 2: CD 00098 Review, 2000.

COWEN, D; TARDIEU, C; SCHUBERT, M; PETERSON, D; RESBEUT, M; FAUCHER, C; FRANQUIN, J. C. Low energy helium-neon laser in the prevention of oral mucositis in patients undergoing bone marrow transplantat: results of a double blind randomized trial. **Int. J. Radiation Oncology Biolo. Phys**, v. 38, n. 4, p. 697-703, 1997.

CURTIS, J. W; CAUGHMAN, G. B. An apparent unusual relationship between rampant caries and the oral mucosal manifestations of chronic graft-versus-host disease. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology**, v. 78, n. 2, p. 267-272, 1994.

DEMAROSI, F; BEZ, C; SARDELHA, A; et al. Oral involvement in chronic graft-vs-host disease following allogenic bone marrow transplantation. **Arch Dermatol**, v.138, n 6, p. 842-843, 2002.

DEVITA JR, V. T. **Cancer: principles and practice of oncology**. 6. ed. Philadelphia: Lippincott Willians&Wilkins, 2001.

EPSTEIN, J. B; GORSKY, M; GUGLIETTA, A; LEN; SONIS, S. T. The correlation between epidermal growth factor levels in saliva and the severity of oral mucositis during oropharyngeal radiation therapy. **Cancer**, v. 89, n. 4, p. 2258-2265, 2000.

EPSTEIN, J. B; SCHUBERT, M. M. Oral mucositis in myelosuppressive cancer therapy. **Oral Surg Oral Med Oral Patho Oral Radiol Endod**, v. 88, p. 273-276, 1999<sub>A</sub>.

EPSTEIN, J. B; SCHUBERT, M. M; PETERSON, D. Routine dental diagnostic imaging in hemathopoietic cell transplantaion. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Oral Endodontics**, v. 88, n. 4, p. 376-377,1999<sub>B</sub>.

EPSTEIN, J. B; RANSIER, A; LUNN, R; et al. Prophylaxis of candidiasis in patients with leukemia and bone marrow transplants. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology**, v. 81, n. 3, p. 291-296, 1996.

EPSTEIN, J. B; MCBRIDE, B. C; MERILEES, H; at al. The efficacy of chlorhexidine gel in reduction of *Streptococcus mutans* and *Lactobacillus* species in patients treated with radiation therapy. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology**, v. 71, p. 172-178, 1991.

FERRETTI, G. A; HANSEN, I. A; WHITTENBURG, K; BROWN, A. T; LILLICH, T. T; ASH, R. C. Therapeutic use of chlorhexidine in bone marrow transplant patients: Case studies. **Oral Surgery, Oral medicine, Oral Pathology**, v. 63, p. 683-687, 1987

GENOVESE, W. J. **Laser de baixa intensidade: aplicações terapêuticas em odontologia**. São Paulo: Editora Lovise, 2000.

GUGGENHEIN, J; VERBIN, R; APPEL, B; SCHUMUTZ, J. Clinicalpathologic effects of cancer chemotherapeutic agents on human buccal mucosa. **Oral Surgery**, v. 44, n 1, p. 58 – 63, 1977.

GUTKNECHT, N ; EDUARDO C. P. **A odontologia e o laser**. São Paulo: Quintessence Editora Ltda, 2004.

JUNQUEIRA, L. C; CARNEIRO, J. **Histologia Básica**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan S.A, 2004.

KARTHAUS, M; ROSENTHAL, C; GANSER, A. Profilaxis and treatment of chemo and radiotherapy-induced oral mucositis are there new strategies? **Bone Marrow Transplantation**, v. 24, p.1095-1108, 1999.

KARU T; PYATIBRAT L. V; AFANASYEVA N. I. A novel mitochondrial signaling pathway activated by visible-to-near infrared radiation. **Photochemistry and Photobiology**, v. 80, n. 2, 366-372, 2004<sub>A</sub>.

KARU, T; PYATIBRAT L. V; KALEND G. S. Photobiological modulation of cell attachment via cytochrome c oxidase. **Photochemical and Photobiological Sci.** v. 3, n. 2, p. 211-216, 2004<sub>B</sub>.

KARU, T. Cellular mechanism of low power laser therapy: new questions. In: SIMUNOVIC, Z. **Lasers in medicine and dentistry: basic science and up-to-date clinical application of low-energy level laser therapy- LLLT**, Rijeka-Croá, Vitagraf, 2003<sub>A</sub>, p.79-100. cap 4.

KARU, T. Low-power laser therapy In: **Biomedical Photonics Handbook**, Boca Raton: CRC Press, 2003<sub>B</sub>.

KARU, T. **The science of low-power laser therapy**. Gordon Breach Science Publishers, 1998.

KARU, T. Changes in absorbance of monolayer of living cells induced by laser radiation at 633,670, and 820 nm. **IEEE. J.Quantum Electronic**, v. 7, n. 6, p. 982-988, 2001.

KARU, T. Primary and secondary mechanisms of action of visible-to-near ir radiation on cells. **Photochem. Photobiol. B: Biology**, v.49, n.1, p.1-17,1999.

KARU T. Effects of visible radiation on cultured cells. **Photochem. Photobiol.**, v. 52, n. 6, p.1089-1099, 1990.

KARU, T. Photobiology of low-power laser effects. **Health Physics**, v. 56, n. 5, p. 691-704, 1989.

KARU, T. Photobiological fundamentals of low-power laser therapy. **IEEE J.Quantum Electronics, QE-** v. 23, n.10, 1703-1717, 1987.

KARU, T. Mechanisms of low-power laser light action on cellular level. In: SIMUNOVIC, Z. **Lasers in medicine and dentistry: basic science and up-to-date clinical application of low-energy level laser therapy- LLLT**, Rijeka-Croá, Vitagraf, 2000. p, 97-125. cap 4.

KIPSHIDZE, N; NIKOLAYCHIK, V; KEELAN, M. H; et al. Low-power helium-neon laser irradiation enhances production of vascular endothelial growth factor and promotes growth of endothelial cells vitro. **Lasers in Surgery and Medicine**, v. 28, p. 355-364, 2001.

KNOX, J. J; PUODZIUNAS, A. L; FELD, R. **Chemotherapy**-induced oral mucositis. prevention and management. **Drugs & Aging**, v. 17, n. 4, p.257-267, 2000.

KÖSTLER, W. J; WENZEL, C; ZIELINSKI. C. Oral mucositis complicating chemotherapy and / or radiotherapy: options for prevention and treatment. **CA Cancer Journal of Clinicians**, v.5 1, n. 5, p. 290-315, 2001.

LLOID, M. E; SCHUBERT, M. M; MYERSON, D; BOWDEN, R; MEYERS, J. D; AND HACKMAN, R. C. Cytomegalovirus infection of the tongue following marrow transplantation. **Bone Marrow Transplantation**, v.14, n.1, p.99-104, 1994.

LOCKHART, P. B; SONIS, S. T. Alterations in the oral mucosa caused by chemotherapeutic agents. **Journal of Dermatology Surgery Oncology**, v. 7, n.12, p. 1019-1025, 1981

LOUGHRAN, T. P; SULLIVAN, K; MORTON, T; et al. Value of day 100 screening for predicting the development of chronic graft-versus-host disease after allogeneic bone marrow transplantation. **Blood**, v. 76, n.1, p. 228-234, 1990.

MAJORANA, A; SCHUBERT, M. PORTA, F. UGAZIO, A. G; SAPELLI,P. L. Oral complications of pediatric hematopoietic cell transplantation: diagnosis and management. **Support Care Cancer**, v.8, n. 5, p.353-365, 2000.



MARRON, A; CARRATALA, J; GONZALEZ-BARCA, E; FERNANDEZ-SEVILLA, A; ALCAIDE, F; GUDIOL, F. Serious complications of bacteremia caused by viridans streptococci in neutropenic patients with cancer. **Clinical Infections Diseases**, v. 31, p. 1126-1130, 2000.

MAXYMIW, W. G; WOOD, R. E. The role of dentistry in patients undergoing bone marrow transplantation. **British Dental Journal**, v.167,n.7, p.229-234, 1989.

MCGUIRE, D. B; YEAGER, K. A; PETERSON, D; OWEN, D.C; WINGARD, J. R. Acute oral pain and mucositis in bone marrow transplant and leukemia patients:data from a pilot study. **Cancer Nursing**, v.21, n.6, p.385-393, 1998.

MCGUIRE, D. B; ALTOMONTE, V; PETERSON, D; WINGARD, J. R; JONES ,R. J; GROCHOW, L. B. Patterns of mucositis and pain in patients receiving preparative chemotherapy and bone marrow transplantation. **Oncology Nursing Forum**, v. 20, n.10, p. 1493-1502, 1993.

MEAD, G. M. Management of oral mucositis associated with cancer chemotherapy. **The Lancet**,v. 359. March 9, 2002.

MESTER, A; MESTER, E; MESTER, A. Open wound healing-bed sores,ulcus crucis, burns-with systemic effects of light.In: SIMUNOVIC, Z; **Lasers in medicine and dentistry: basic science and up-to-date clinical application of low-energy level laser therapy- LLLT**, Rijeka-Croá, Vitagraf, 2000. p, 227-244. cap 10.

MEURMAN, J. H; PYRHÖNEN, S; TEERENHOVI, L; LINDQVIST, C. Oral Sources of Septicaemia in Patients with Malignancies. **Oral Oncology**, v. 33, n. 6, p. 389-397,1997.

MIGLIORATI, C; MASSUMOTO, C; EDUARDO, F. P; MULLER, K. P; CARRIERI ,T; HAYPECK, P; EDUARDO, C. P. Low-energy laser therapy in oral mucositis. **The Journal of Oral Laser Applications**, v. 1, n.2, p, 97-101, 2001.

NAKAMURA, SEIJI; et al. Oral involvement in chronic graft-versus-host disease after allogenic bone marrow transplantation. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology**, v.82, p.556-563, 1996.

NATIONAL CANCER INSTITUTE. **Oral complications of chemotherapy and head and neck radiations.** <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/supportivecare/oral complications>. Health Professional Version. Date Last Modified 12/05/2005. Acesso em 04 jun. 2005.

NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH.US. Department of Health and Human Services. **Oral complications of cancer treatment: what the oral health can do.** Publication n° 02-4372, Revised June, 2002<sub>A</sub>.

NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH.US. Department of Health and Human Services. **Oral complications of cancer treatment: what the oncology team can do.** Publication nº 02-4360, Revised June, 2002.

NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH. Consensus Development Panel. **Consensus statement: oral complications of cancertherapies: diagnosis, prevention and treatment.** NCI Monogr 9, 1990.

OPPERMANN, R. V & RÖSING, C.K. Prevenção e tratamento das doenças periodontais. In: ABOPREV. **Promoção de saúde bucal.** 3 edição. São Paulo: Artes Médicas, 2003. p 265-286.

PARULEKAR, W; MACKENZIE, R; BJARNASON, G; JORDAN, R. C. K. Scoring oral mucositis. **Oral Oncology**, v. 34, p. 63-71, 1998.

PASCU, M. L. Laser physics. In: SIMUNOVIC, Z. **Lasers in medicine and dentistry: basic science and up-to-date clinical application of low-energy level laser therapy-LLLT,** Rijeka-Croá, Vitagraf, 2000.p, 24-74. cap 4.

PATTNI, R; WALSH, L. J; MARSHALL, R. I; CULLINAN, M. P; SEYMOUR, G. J; BARTOLD, P. M. Changes in the periodontal status of patients undergoing bone marrow transplantation. **Journal of Periodontology**, v. 71, n.3, p. 394-402, 2000.

PEREIRA, N. A; EDUARDO, C. P; MATSON, E; MARQUES, M. M. Effect of low-power laser irradiation on cell growth and protocollagem synthesis of cultured fibroblasts. **Lasers in Surgery andf Medicine**, v. 31 , p. 263-267, 2002.

PETERSON, D. E. Research advances in oral mucositis. **Current Opinion in Oncology**, v. 11, p. 261-266, 1999.

PITTEN, F. A; KIEFER, T; BUTH, C; DOELKEN, G AND KRAMER, A. Do cancer patients with chemotherapy-induced leukopenia benefit from an antiseptic chlorhexidine-based oral rinse? A doble-blind, block-randomized, controlled study. **Journal of Hospital Infection**, v. 53, p. 283-291, 2002.

RABER-DURLACHER, J. E; et al. The prevention of oral complications in bone-marrow transplantation by means of oral hygiene and dental intervention. Netherlands **Journal of Medicine**, v. 34, p. 98-108, 1998.

RAKOCZ, M; SEROTA, F. T; NELSON, L. P; REICH, D. R; WERTHER, P. L; AUGUST, C. S. Dental manegement of the child undergoing bone marrow tlanplantation. **JADA**, v. 104, p. 485-488, 1982.

RIGAU, J. **Accion de la luz láser a baja densidad en la modulacion de la funcion celular.** Tese (doutorado) Universidad Rovira y Virgili, Reus-Tarragona, Espanha, 1996.

RODRIGUES, P. C. **Bioestatística**. 3.ed. Rio de Janeiro:Editora da Universidade Federal Fluminense, 2002.

RUBENSTEIN, E. B; PETERSON, D. E; SCHUBERT, M; KEEFE,D; McGUIRE, D; EPSTEIN, J; ELTING, L. S; FOX, P. C; COOKSLEY, C; SONIS, S. T. Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of cancer therapy-induced oral gastrointestinal mucositis. **Cancer**,v.100, n. 9, p. 2026-2046, 2004.

SHUBERT, M. M; WILLIAN, B. E; LLOID, M; DONALDSON ,G; CHAPKO. M. K. Clinical assessment scale for the ratind of oral mucosal changes associated with bone marrow transplantation. **Cancer**, v. 69, n.10, p. 2469-2477, 1992.

SIMUNOVIC, Z; IVANKOVICH. A; DEPOLO, A. wound healing of animal and human body sport and traffic accident injuries using low-level laser therapy treatment. a randomized clinical study of seventy four patients with control group. **Journal of Clinical Laser Medicine & Surgery**, v. 18 , n.2 , p. 67-73, 2000.

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

SONIS, S. T; OSTER, G; FUCHS, H; BELLM, L; BRADFORD, W. Z; EDELSBERG, J; HAYDEN, V; EILERS, J; EPSTEIN, J. B; LEVEQUE, F. G; MILLER, C; PETERSON, D. E; SCHUBERT, M. M; SPIJKERVET, F. K; HOROWITZ, M. Oral mucositis and the clinical and economic outcomes of hematopoietic stem-cell transplantation. **Journal of Clinical Oncology**, v. 19, n. 8, p. 2201-2205, 2001.

SONIS, S. T; et al. Defining mechanisms of action of interleukin-11 on the progrecion of radiation-induced oral mucositis in hamsters. **Oral Oncology**, v.36; p. 373-381, 2000.

SONIS, S. T; et al. Validation of a new scoring system for the assessment of clinical trial research of oral mucositis induced by radiation or chemotherapy. **Cancer**, v. 15, n. 10, p. 2103-2113, 1999.

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

SPIJKERVET, F. K. L; SONIS, S. T. New frontiers in the management of chemotherapy-induced mucositis. **Current Opinion in Oncology**, v.10(suppl 1), p. 23-27, 1998.

SPIJKERVET, F. K. L; et al. Effect of chlorhexidine rinsing on the oropharyngeal ecology in patients with head and neck cancer who have irradiation mucositis. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology**, v.67, p.154-161, 1989.

STIFF, P. Mucositis associated with stem cell transplantation: current status and innovative approaches to management. **Bone Marrow Transplantation**, v. 27 ( suppl. 2), p, S 3- S 11, 2001.

SUTHERLAND, S. E; BROWMAN, G. P. Prophylaxis of oral mucositis in irradiated head-and-neck cancer patients: a proposed classification scheme of interventions and meta-analysis of randomized controlled trials. **Int. J Radiation Oncology Biol. Phys.** v. 49, n.4, 917-930. 2001.

SYMONDS, R. P. **Treatment-induced mucositis: na old problem with new remedies.** **British Journal of Cancer**, v. 77, n. 10, p. 1689-1695, 1998.

TUNÉR, J; HODE, L. **The laser therapy handbook.**Grängesberg, Sweden.Prima Books AB, 2004.

WALSH, L. J; HILL, G; SEYMOUR, G; ROBERTS, A. A scoring system for the quantitative evaluation of oral mucositis during bone marrow transplantation. **Special Care in Dentistry**, v. 10, n. 6, p. 190-195, 1990.

WHELAN, H.T; et al. Nasa light-emiting diodes for the prevention of oral mucositis in pediatric bone marrow transplant patients. **Journal of Clinical Laser Medicine & Surgery**, v. 20, n. 6, p. 319-324, 2002.

WILKES, J. D. Prevention and treatment of oral mucositis following cancer chemotherapy. **Seminars i Oncology**, v. 25, n.5, p. 538-551, 1998.

WOO, S. B; MATIN, K; Off-Site Dental Evaluation Program for Prospective Bone Marrow Transplant Recipients. **JADA**, v. 128, p. 189-193, 1997.

WOO, S. B; SONIS, S. T; MONOPOLI, M. M. A longitudinal study of oral ulcerative mucositis in bone marrow transplant recipients. **Cancer**, v. 72, n. 5, p. 1612-1617, 1993.

WOODRUFF, L. D; BOUNKEO, J. M; BRANNON, W. M; DAWES, K. S; BARHAM, C. D; WADDELL, D. L; ENWEMEKA, C. S. The efficacy of laser therapy in wound repair: a meta analysis of the literature. **Photomedicine and Laser Surgery**, v. 22, n 3, p. 241-247, 2004.

ZHANG, Y; SONG, S; FONG, C. C; TZANG, C. H; YANG, Z; YANG, M. cDNA microarray analysis of gene expression profiles in human fibroblast cells irradiated with red light. **The Journal of Investigative Dermatology**,v.120,n.5, maio, 2003.

## **ANEXOS**

## ANEXO A



DIRETORIA DE PESQUISA 76  
Serviço de Pesquisa Clínica - SPC-DPQ  
Comissão Científica de Estudos Clínicos

## ANEXO A

Rio de Janeiro, 07 de outubro de 2003

Memo. 163/03 – CCEC

Da: CCEC

Para: Héilton Spíndola Antunes

Senhor (a) Pesquisador (a):

Informamos que a Comissão Científica de Estudos Clínicos **aprovou** em sua reunião de 03/10/2003, o projeto de pesquisa nº **48/03** – Título: O Uso do Laser de Baixa Potência como Método de Prevenção de Mucosite Oral, nos Pacientes submetidos ao Transplante de Medula Óssea, do qual o(a) Sr.(a) é a Pesquisadora Principal.

Informamos que os projetos de pesquisa aprovados pela CCEC deverão ser objeto de: 1. Relatórios semestrais, a partir da data de assinatura do contrato com a FAF, ou no caso de estudos internos, a partir da data da aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa. 2. Apresentações anuais em reuniões marcadas pela CPQ especificamente para este fim.

De acordo com o fluxograma vigente, o protocolo está sendo encaminhado à Comissão de Ética em Pesquisa.

Atenciosamente,

Marcello André Barcinski  
Coordenador Substituto de Pesquisa - INCA

CIC – Dr. Luis Otávio Olivatto  
Presidente do Comitê de Ética em Pesquisa

Anexos para o CEP:  
1 – Protocolo Clínico  
2 – Folha de Rosto  
3 – Curriculum Vitae  
4 – Formulário da Pesquisa

## ANEXO B



COORDENAÇÃO DE PESQUISA  
Serviço de Pesquisa Clínica-SPC-CPQ  
Comitê de Ética em Pesquisa-INCA

77

Rio de Janeiro, 02 de dezembro de 2003

### ANEXO B

Dr. Héilton Spindola Antunes  
Investigador Principal

Ref.: 48/03 – O Uso do Laser de Baixa Potência como Método de Prevenção de Mucosite Oral, nos Pacientes submetidos ao Transplante de Medula Óssea.

Prezado Doutor,

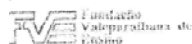
Informamos que o Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Nacional de Câncer **aprovou** após reanálise, o Protocolo intitulado: O Uso do Laser de Baixa Potência como Método de Prevenção de Mucosite Oral, nos Pacientes submetidos ao Transplante de Medula Óssea, bem como o seu Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (versão de novembro de 2003) em 02 de dezembro de 2003.

Estamos encaminhando a documentação pertinente para o CONEP, com vistas a análise, registro e arquivamento.

Atenciosamente,

Dr. Luis Otávio Olivatto  
Presidente do Comitê de Ética em Pesquisa  
CEP-INCA

## ANEXO C



### ANEXO C

#### COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DA UNIVAP

#### CERTIFICADO

Certificamos que o Protocolo n.º 1.086/2004/CEP, sobre "*O uso do laser de baixa potência como método de prevenção de mucosite oral, nos pacientes submetidos ao transplante de medula óssea*", sob a responsabilidade do Prof. Dr. Renato Amaro Zângaro, está de acordo com os Princípios Éticos, seguindo as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisa envolvendo seres humanos, conforme Resolução n.º 196/96 do Conselho Nacional de Saúde e foi **aprovado** por esta Comissão de Ética em Pesquisa.

Informamos que o pesquisador responsável por este Protocolo de Pesquisa deverá apresentar a este Comitê de Ética um relatório das atividades desenvolvidas no período de 12 meses a contar da data de sua aprovação.

São José dos Campos, 17 de setembro de 2004

**PROF. DR. LANDULFO SILVEIRA JUNIOR**  
Presidente do Comitê de Ética em Pesquisa da Univap



## ANEXO D



### ANEXO D

COORDENAÇÃO DE PESQUISA  
Serviço de Pesquisa Clínica -SPC-CPQ  
Comitê de Ética em Pesquisa-INCA

#### TERMO DE CONSENTIMENTO INFORMADO LIVRE E ESCLARECIDO DO PACIENTE

(Obrigatório para Pesquisa Científica em Seres Humanos - Resolução nº 196 de 10/10/1996- CNS)

##### NOME DO ESTUDO:

O USO DO LASER DE BAIXA POTÊNCIA DE FOSFETO DE ÍNDIO GÁLIO E ALUMÍNIO COMO MÉTODO DE PREVENÇÃO DE MUCOSITE ORAL, NOS PACIENTES SUBMETIDOS AO TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA.

##### INFORMAÇÕES GERAIS:

O Centro de Transplante de Medula Óssea, do Instituto Nacional de Câncer, está oferecendo um novo tratamento, para prevenir e tratar a mucosite, aos pacientes que irão se submeter ao transplante de medula óssea. Você está sendo convidado a participar voluntariamente deste estudo clínico. Antes de concordar em participar deste estudo, é importante que você leia e compreenda este documento entendendo os riscos e benefícios que este tratamento pode lhe oferecer. Este processo de julgamento informado é chamado termo de consentimento livre e esclarecido.

Este termo de consentimento explica as etapas do estudo assim como os potenciais riscos e benefícios associados. Se você for participar deste estudo, o seu médico ou o seu dentista pedirá que assine este documento e você receberá uma cópia deste documento para manter em seus arquivos.

Durante o condicionamento para o transplante de medula óssea, o paciente é submetido ao tratamento quimioterápico e em alguns casos radioterápico o que pode provocar uma condição clínica na cavidade oral chamada mucosite. Esta condição é comum e quando ocorre, a boca fica avermelhada e pode formar úlceras, causando dor, dificultando a alimentação e interferindo no sono. Até hoje não há um tratamento que previna o seu aparecimento, pois os tratamentos atuais são pouco eficientes.

O laser de baixa potência tem sido utilizado com sucesso na Europa e nos Estados Unidos, em animais e em seres humanos, para acelerar a cicatrização.

##### OBJETIVO DO ESTUDO:

Avaliar, clinicamente, a eficácia da aplicação do laser de baixa potência, como método de prevenção de mucosite induzida nos pacientes submetidos ao transplante de medula óssea.

##### PROCEDIMENTOS:

Neste estudo os pacientes serão divididos em dois grupos: um grupo será tratado com laser preventivo e o outro com luz falsa. Você será sorteado para ser incluído no grupo específico e não saberá do resultado do sorteio. Se você for incluído no grupo do laser, receberá tratamento com o laser de baixa potência que



80  
COORDENAÇÃO DE PESQUISA  
Serviço de Pesquisa Clínica - SPC-CPQ  
Comitê de Ética em Pesquisa-INCA

será realizado uma vez ao dia e terá início no dia em que a quimioterapia for iniciada e se estenderá durante 20 dias. Se for incluído no grupo da luz falsa, receberá tratamento com a luz falsa que e será realizado uma vez ao dia e terá início no dia em que a quimioterapia for iniciada e se estenderá durante 20 dias. Nos dois grupos, durante a aplicação, o paciente receberá um óculos de proteção de cor verde. A ponta do instrumento tocará levemente a mucosa, sem causar dor ou desconforto e terá duração de aproximadamente 20 minutos. A avaliação será realizada diariamente por um dentista (que também aplicará o laser) e por um enfermeiro plantonista, que irão fazer perguntas relacionadas à dor e à ardência na cavidade oral, assim como irão examinar a sua boca. Se você for incluído no grupo da luz falsa e chegar a um estado de não poder se alimentar, você passará a receber o laser terapêutico.

#### RISCOS E BENEFÍCIOS

Nenhum tipo de efeito colateral foi observado, em estudos anteriores feitos com o laser de baixa potência. O único risco que existe é para os seus olhos, se você olhar diretamente para a fonte de luz por um período muito longo e com uma energia mais alta do que utilizaremos neste estudo. Por isso seus olhos serão protegidos por um óculos com lentes especiais de cor verde que filtram a luz laser no vermelho visível. Durante as aplicações de laser haverá necessidade de fazermos fotografias para documentar as condições da sua boca.

A aplicação do laser poderá ser eficaz na prevenção da mucosite assim como reduzir o seu tempo de duração caso ocorra, reduzindo assim o desconforto e a dor presente durante todo o dia. A informação obtida neste estudo poderá trazer benefícios para outros pacientes que serão submetidos ao mesmo tratamento que você.

#### SEUS DIREITOS EM RELAÇÃO AO ESTUDO:

Sua participação é voluntária. Você pode se recusar a participar do estudo ou pode interromper sua participação quando quiser, sem qualquer penalidade ou perda dos benefícios aos quais já tenha direito. Se você escolher em interromper a sua participação neste estudo, favor avisar ao dentista responsável. Seu dentista também pode decidir retirá-lo (a) do estudo por razões médicas ou se você não seguir as orientações durante o estudo sem a sua permissão, se achar necessário. Em caso de necessidade de ressarcimento ou indenização consequente a algum procedimento relacionado a este estudo clínico, este será de responsabilidade do Instituto Nacional de Câncer.

#### CONFIDENCIALIDADE:

A menos que solicitado por lei, somente a equipe envolvida no estudo (o dentista responsável pelo estudo, enfermeiros avaliadores, orientador e co-orientador e o médico responsável pelo paciente), o Comitê de Ética, o Ministério



81  
COORDENAÇÃO DE PESQUISA  
Serviço de Pesquisa Clínica -SPC-CPQ  
Comitê de Ética em Pesquisa-INCA

da Saúde, terão acesso às informações confidenciais que identifica você pelo nome.

#### CONSENTIMENTO E PERMISSÃO

Antes de dar o meu consentimento assinando este documento, eu fui suficientemente informado de todo o estudo, riscos e benefícios como explicado neste consentimento. Eu conversei diretamente com o dentista responsável pelo estudo que respondeu a todas as minhas perguntas satisfatoriamente em relação ao estudo.

Eu recebi uma cópia deste consentimento. Eu li as informações acima e entendi os objetivos, riscos e benefícios e voluntariamente aceitei participar. Em caso de dúvidas não hesite em consultar seu médico ou seu dentista. Você poderá entrar em contato com o responsável pelo estudo a qualquer momento pelo telefone 021 39707965 ou 021 25066520 (Dr. Héilton Spíndola Antunes ).

Comitê de Ética em Pesquisa do INCA: Dr. Luis Otávio Olivatto – 21 32331353

Nome (letra de  
forma): \_\_\_\_\_

Assinatura: \_\_\_\_\_

Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_.

Nome do pai/ responsável legal ou representante legalmente autorizado (letra de  
forma): \_\_\_\_\_

Assinatura do pai/ responsável legal ou representante legalmente autorizado: \_\_\_\_\_

Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_.

Eu conversei sobre este estudo com o paciente e seu responsável utilizando uma linguagem adequada e apropriada. Acredito que informei o paciente e seu responsável sobre o estudo e seus possíveis benefícios e riscos, e acredito que ambos entenderam a explicação.

Nome do dentista responsável (letra de forma): \_\_\_\_\_

Assinatura do dentista responsável: \_\_\_\_\_

Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_.

## **ANEXO E**

### **ESCALA DE AVALIAÇÃO DE MUCOSITE DA OMS:**

Grau 0: Mucosa normal

Grau I: Eritema

Grau II: Eritema e úlcera (o paciente consegue comer alimentos sólidos).

Grau III: Eritema e úlcera (o paciente consegue comer somente alimentos líquidos)

Grau IV: Eritema e úlcera (O paciente não consegue se alimentar)

## ANEXO F

### ESCALA DE AVALIAÇÃO DE MUCOSITE ORAL DE SONIS (1999) MODIFICADA

---

**LOCALIZAÇÃO    ULCERAÇÃO/PSEUDOMEMBRANA\*    ERITEMA\*\***

---

Lábio superior	0.1.2.3	0.1.2
Lábio inferior	0.1.2.3	0.1.2
Mucosa jugal D	0.1.2.3	0.1.2
Mucosa Jugal E	0.1.2.3	0.1.2
Lateral da língua D	0.1.2.3	0.1.2
Lateral da língua E	0.1.2.3	0.1.2
Dorso da língua	0.1.2.3	0.1.2
Ventre da língua	0.1.2.3	0.1.2
Assoalho bucal	0.1.2.3	0.1.2
Palato mole	0.1.2.3	0.1.2
Palato duro	0.1.2.3	0.1.2

---

\* ULCERAÇÃO/PSEUDOMEMBRANA 0 = NADA    1 = < 1 cm<sup>2</sup>    2 = 1 a 3 cm<sup>2</sup>    3 = > 3 cm<sup>2</sup>

\*\* ERITEMA    0 = NADA    1 = MODERADO    2 = SEVERO

## ANEXO G



**Ministério da Saúde**  
**Instituto Nacional de Câncer**  
**Hospital do Câncer I**  
**Centro de Transplante de Medula Óssea**  
**Seção de Estômato-Odontologia e Prótese**

**Pesquisa Clínica: 48/03**


**O USO DO LASER DE BAIXA POTÊNCIA COMO MÉTODO DE PREVENÇÃO DE MUCOSITE ORAL, NOS PACIENTES SUBMETIDOS AO TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA.**

### Ficha de Avaliação clínica.

Nome: \_\_\_\_\_ mat. \_\_\_\_\_

DIAG/TMO: \_\_\_\_\_

#### 1- ESCALA VISUAL ANALÓGICA DE AVALIAÇÃO DA DOR

1-----2-----3-----4----- 5----- 6----- 7----- 8----- 9----- 10  


Obs: fazer um círculo na avaliação

#### 2- ESCALA DE AVALIAÇÃO DE MUCOSITE DA OMS.

**GRAU 0 GRAU I GRAU II GRAU III GRAU IV**

Obs: fazer um círculo na avaliação

### 3- ESCALA DE AVALIAÇÃO DE MUCOSITE DE SONIS (MODIFICADA)

LOCALIZAÇÃO	1-ULCERAÇÃO/ PSEUDOMEMBRANA				2- ERITEMA		
Lábio sup	0	1	2	3	0	1	2
Lábio inf	0	1	2	3	0	1	2
Mucosa jugal D	0	1	2	3	0	1	2
Mucosa jugal E	0	1	2	3	0	1	2
Lat.língua D	0	1	2	3	0	1	2
Lat. Língua E	0	1	2	3	0	1	2
Dorso da língua	0	1	2	3	0	1	2
Ventre da língua	0	1	2	3	0	1	2
Assoalho bucal	0	1	2	3	0	1	2
Palato mole	0	1	2	3	0	1	2
Palato duro	0	1	2	3	0	1	2

1) 0 = NADA      1 < 1 cm<sup>2</sup>      2 = 1 a 3 cm<sup>2</sup>      3 >3 cm<sup>2</sup>

2) 0 = NADA      1 = MODERADO      2 = SEVERO

Obs: fazer um círculo na avaliação

OBSERVAÇÕES:

---



---



---



---



---

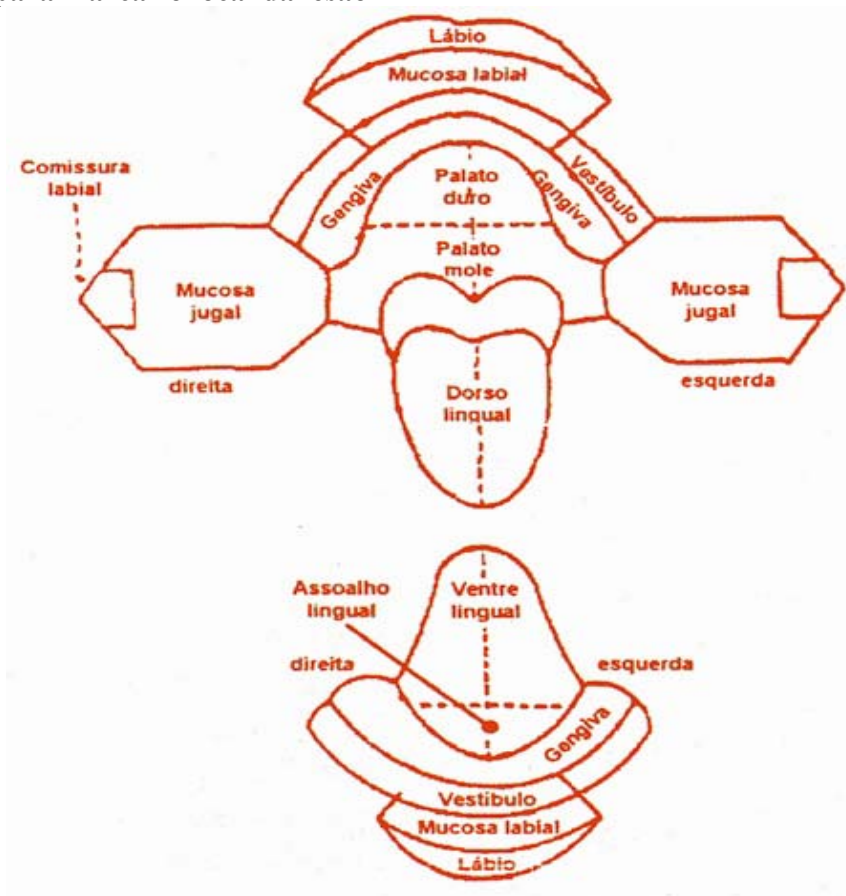


---



---

## 4- Figura para marcar o local da lesão



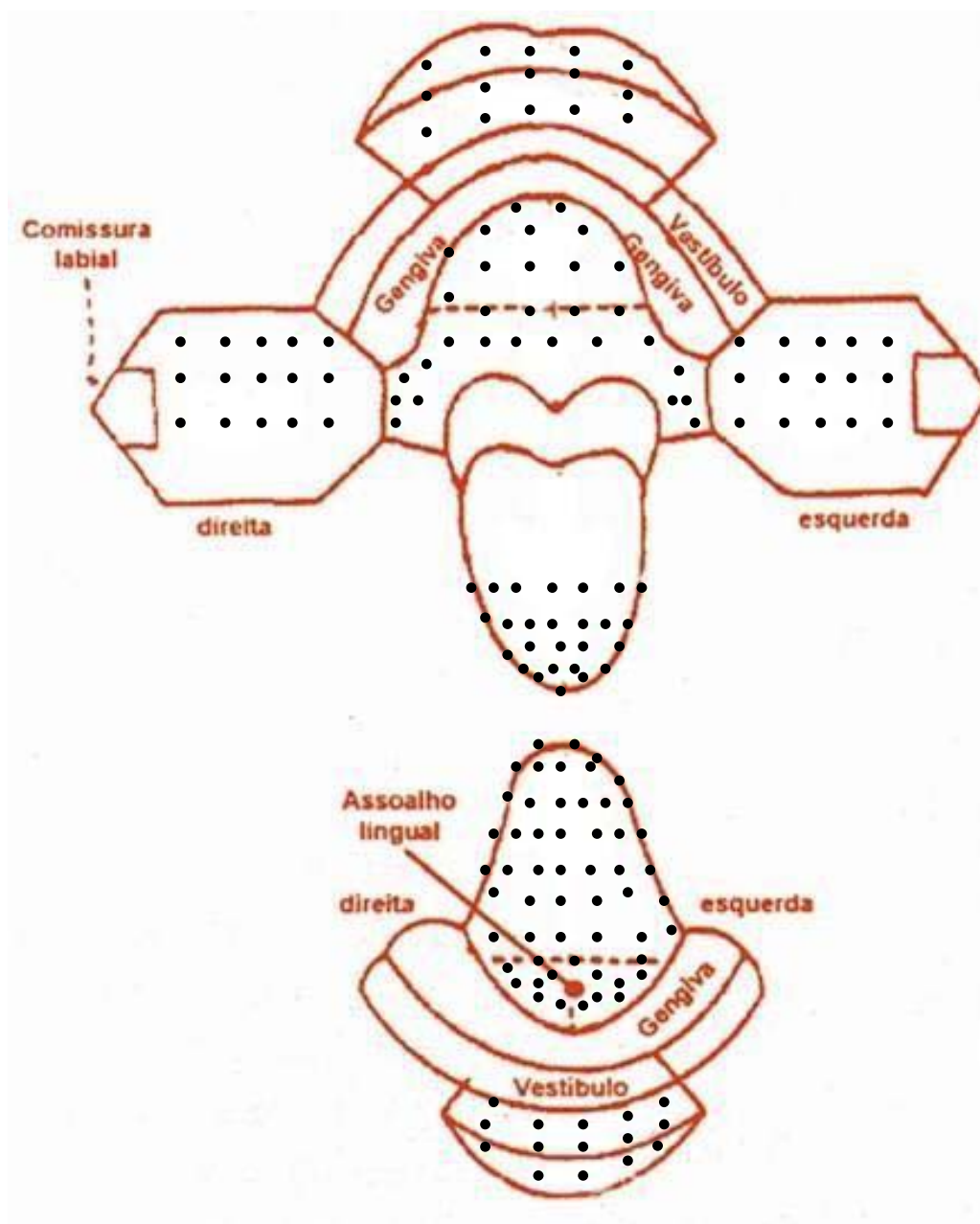
Data: \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_

Assinatura: \_\_\_\_\_



## ANEXO H

## Desenho esquemático das áreas de aplicação do laser



Obs: Neste esquema, os pontos de aplicação de laser da borda lateral direita e esquerda da língua, ficam sobrepostos ao dorso e ventre lingual.

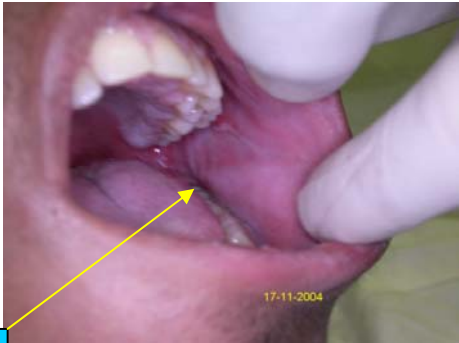
### ANEXO I

Paciente: Registro 1417893

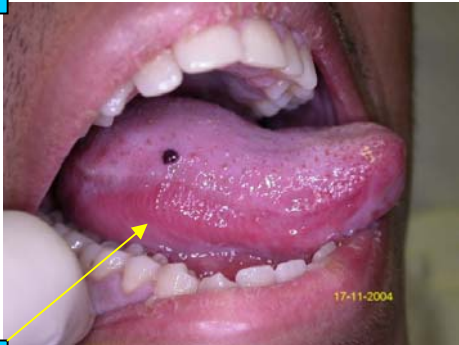
Mucosite Grau 0

Mucosite Grau I

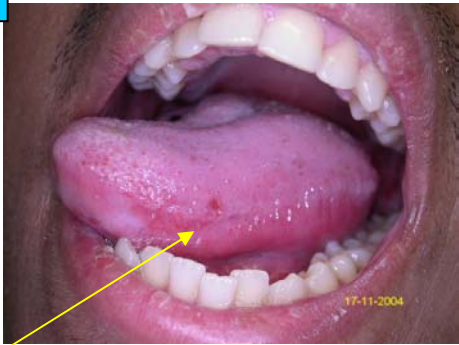




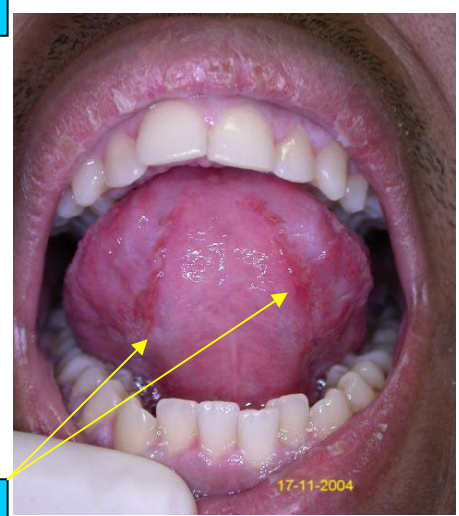
**ERITEMA**



**ERITEMA**



**ERITEMA**



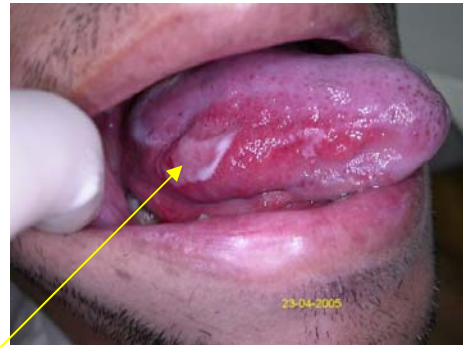
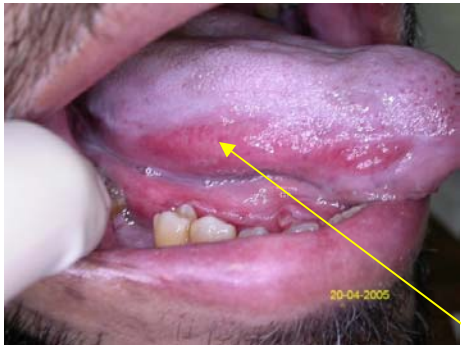
**ERITEMA**

### ANEXO J

Paciente: Registro 1421818

Mucosite Grau I

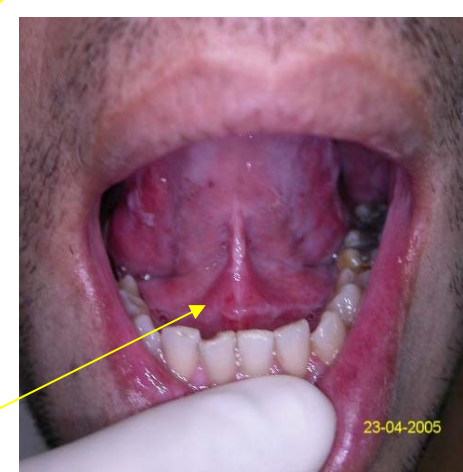
Mucosite Grau II



ERITEMA  
ÚLCERAS



ERITEMA  
ÚLCERAS

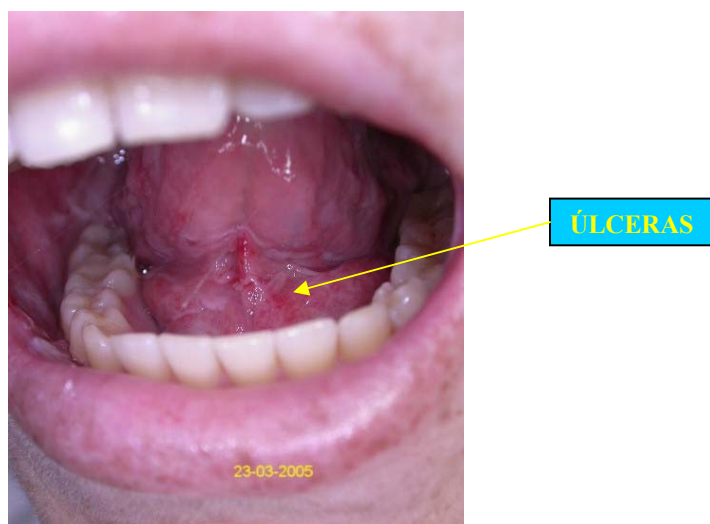
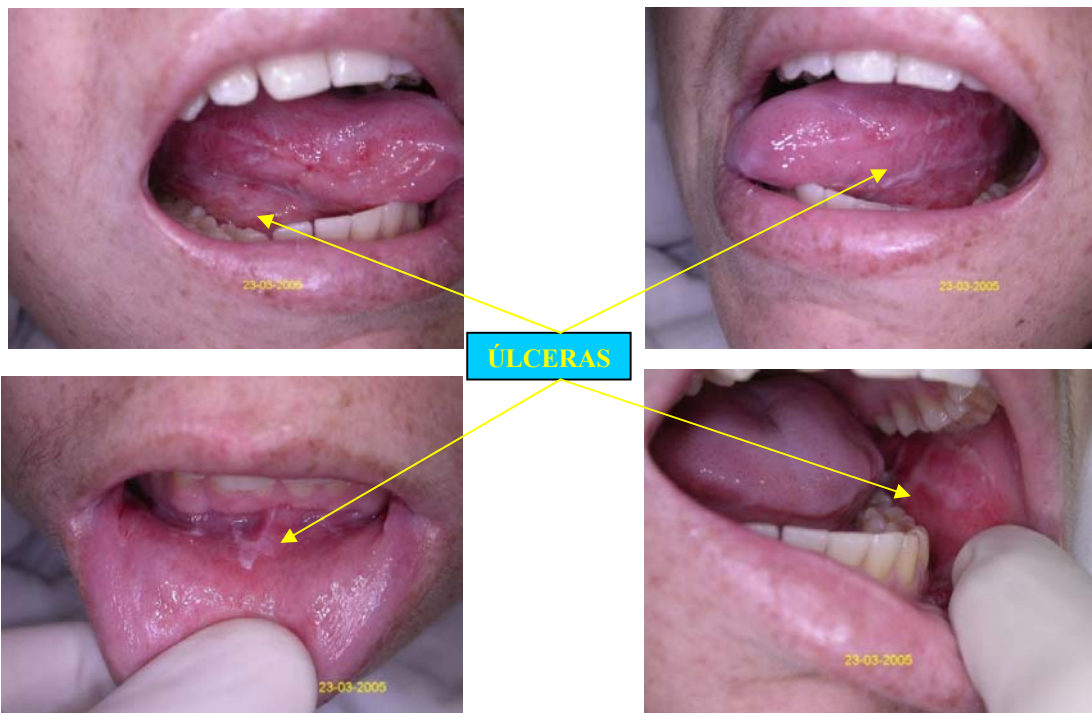


ERITEMA  
ÚLCERAS

## ANEXO K

Paciente: Registro 1400815

Mucosite Grau III e Grau IV



## ANEXO L

### Relação de pacientes do grupo laser.

Prontuário	Idade	Diagnóstico	TMO	Condicionamento	Escala-OMS
1387931	43	LMC	ALO-AP	BU + CY	G2
1406409	43	LMC	ALO-AP	BU + CY	G4
1406477	43	LMC	ALO-AP	BU + CY	G1
1381247	38	LMC	ALO-AP	BU + CY	G1
1386400	25	LH	AUTO	CY+BU+VP	G2
1376247	21	LH	ALO-AP	BU + CY	G2
1405776	43	LMC	ALO-AP	CY+BU	G1
1411670	37	LMC	ALO-AP	BU + CY	G2
1416110	37	LMA	ALO-AP	BU + CY	G2
1417953	50	LMA	ALO-N/ AP-C	TBI+CY+ATG	G0
2079014	26	LH	AUTO	CY+BU+VP	G1
1417893	19	LLA	ALO-N/ AP	TBI+CY+ATG	G1
1414357	45	LMC	ALO -AP	BU + CY	G1
1422937	42	LMA	ALO-AP	BU + CY	G1
1397769	36	LH	AUTO	CY+BU+VP	G0
1397602	40	LMC	ALO AP	BU + CY	G2
1424969	26	LH	ALO-N/AP	TBI+CY+ATG	G1
1393997	46	LH	AUTO	CY+BU+VP	G1
1376845	33	LNH	AUTO	CY+BU+VP	G0

## ANEXO M

### Relação de pacientes do grupo controle

Prontuário	Idade	Diagnóstico	TMO	Condicionamento	Escala-OMS
1402483	36	LMC	ALO-AP	BU + CY	G4
1410139	38	SMD	ALO-AP	BU + CY	G4
1209108	39	LNH	AUTO	CY+BU+VP	G4
1408548	39	SMD	ALO-AP	BU + CY	G4
1410690	45	LMC	ALO-AP	BU + CY	G2
1400845	29	LH	AUTO	CY+BU+VP	G1
1419032	36	LMC	ALO-N/ AP	TBI+CY+ATG	G4
1397046	30	LMA	ALO-AP	TBI+CY+ATG	G2
1418479	21	LMC	ALO-N/ AP	TBI+CY+ATG	G4
1416153	25	SMD	ALO-AP	BU + CY	G4
1417870	46	LMA	AUTO	CY+BU+VP	G1
1417253	56	LMC	ALO-AP	BU + CY	G3
1359870	44	LMC	ALO-N/AP	TBI+CY+ATG	G3
1400815	26	LH	AUTO	CY+BU+VP	G4
1415462	28	LMC	ALO AP	BU+CY	G3
1425304	35	LMA	ALO-AP	BU+CY	G4
1421818	39	LMC	ALO-AP	BU+CY	G4
1424543	33	LNH	AUTO	CY+BU+VP	G2
1411614	55	LNH	ALO-AP	CY+TBI+ATG	G2

## ANEXO N

### Cronograma

Nº de etapas e ações	Mai 2003	Jun 2003	Jul 2003	Ago 2003	Set 2003	Out 2003	Nov 2003	Dez 2003
I.	x							
II.	x	x	x	x	x	x	x	x
III.								

Nº de etapas e ações	Jan 2004	Fev 2004	Mar 2004	Abr 2004	Mai 2004	Jun 2004	Jul 2004	Ago 2004	Set 2004	Out 2004	Nov 2004	Dez 2004
III	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x

Nº de etapas e ações	Jan 2005	Fev 2005	Mar 2005	Abr 2005	Mai 2005
III	x	x	x	x	x
IV					x

- I. Início do planejamento em maio de 2003.
- II. Levantamento de material permanente e de consumo
- III. Início e duração da pesquisa
- IV. Término da pesquisa em maio de 2005.