



UNIVERSIDADE
ESTADUAL DE LONDRINA

KIZZY SANTOS FERNANDES

**AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA CLÍNICA DO USO DE LASER DE
BAIXA POTÊNCIA, VITAMINA E (ALFA-TOCOFEROL) E
PROTOCOLO FARMACOLÓGICO NO MANEJO DA
MUCOSITE ORAL RADIOINDUZIDA**

KIZZY SANTOS FERNANDES

**AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA CLÍNICA DO USO DE LASER DE
BAIXA POTÊNCIA, VITAMINA E (ALFA-TOCOFEROL) E
PROTOCOLO FARMACOLÓGICO NO MANEJO DA
MUCOSITE ORAL RADIOINDUZIDA.**

Trabalho de Dissertação de Mestrado
apresentado ao Programa de Pós-Graduação
Strictu Sensu em Odontologia, Mestrado em
Odontologia, da Universidade Estadual de
Londrina.

Orientador: Prof. Dr. Fabio Augusto Ito

Londrina
2012

**Catálogo elaborado pela Divisão de Processos Técnicos da Biblioteca Central da
Universidade Estadual de Londrina.**

Dados Internacionais de Catalogação-na-Publicação (CIP)

F363a Fernandes, Kizzy Santos.,
Avaliação da eficácia clínica do uso de laser de baixa potência, vitamina E
(alfa-tocoferol) e protocolo farmacológico no manejo da mucosite oral radioinduzida /
Kizzy Santos Fernandes. – Londrina, 2012.
92 f. : il.

Orientador: Fabio Augusto Ito.
Dissertação (Mestrado em Odontologia) – Universidade Estadual de Londrina,
Centro de Ciências da Saúde, Programa de Pós-Graduação em Odontologia, 2012.
Inclui bibliografia.

1. Boca – Câncer – Teses. 2. Mucosite – Tratamento – Teses. 3. Mucosite –
Tratamento – Uso do laser – Teses. 4. Vitamina E – Teses. 5. Radioterapia – Teses.
I. Ito, Fabio Augusto. II. Universidade Estadual de Londrina. Centro de Ciências
da Saúde. Programa de Pós-Graduação em Odontologia. III. Título.

CDU 616.31-006

KIZZY SANTOS FERNANDES

**AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA CLÍNICA DO USO DE LASER DE BAIXA
POTÊNCIA, VITAMINA E (ALFA-TOCOFEROL) E PROTOCOLO
FARMACOLÓGICO NO MANEJO DA MUCOSITE ORAL
RADIOINDUZIDA**

Trabalho de Dissertação de Mestrado
apresentado ao Programa de Pós-Graduação
Strictu Sensu em Odontologia, Mestrado em
Odontologia, da Universidade Estadual de
Londrina.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Fabio Augusto Ito
UEL – Londrina - Pr

Prof. Dra. Solange de Paula Ramos
UEL – Londrina - Pr

Prof. Dra. Ana Lúcia Carrinho Ayroza Rangel
UNIOESTE – Francisco Beltrão - Pr

Londrina, 13 de Fevereiro de 2012.

Dedico este trabalho a Deus, pela oportunidade e por poder ver no sorriso desses
pacientes a esperança e vontade de viver;
Aos meus pais e irmãos, pelo amor incondicional, por serem meus maiores
exemplos de vida e por me darem asas para voar e raízes para voltar,
Ao Daniel, pelo amor, risadas, carinho e por estar sempre ao meu lado mesmo que
alguns quilômetros de distância,
A minha vózinha, que sempre me incentivou e que agora está presente em minha
lembrança, com muita saudade.

AGRADECIMENTOS

Agradeço aos pacientes do ICL que mesmo diante de tantas incertezas, confiaram em mim e só assim pude realizar esse trabalho, obrigada pelo carinho;

Ao meu orientador e amigo Prof. Dr. Fabio Augusto Ito, pela amizade, por acreditar no trabalho proposto e me conduzir nessa tarefa árdua, porém gratificante na qual me sinto muito feliz por ter realizado;

Aos Professores Dr. Paulo Rogério Ferreti Bonan e Dr. Maria Betânia Pires da UNIMONTES pela iniciativa desse projeto e parceria há quase dois anos, obrigada pela confiança e oportunidade;

Ao Ms. Edimilson, colega da UNIMONTES, pela paciência e pela disposição em sempre ajudar e a responder meus e-mails quase que diários;

A Professora Dra. Cássia Cilene Dezan Garbelini, pela dedicação a coordenação do mestrado e por propiciar essa oportunidade para a pesquisa na Odontologia da UEL;

Ao Professores Dr. Márcio Grama Hoepfner, Dr. Edwin Fernando Ruiz Contreras e Dra. Elisa Emi Tanaka por serem exemplos de compromisso com a ética e pelo desenvolvimento de uma odontologia renovadora;

Aos Professores Dra. Ana Maria Pires Soubhia e Dr. Éder Ricardo Biazola da UNESP Araçatuba e Professor Dr. Fábio de Abreu Alves do Hospital A^C Camargo por terem despertado em mim a paixão pela área da Oncologia e por servirem de exemplos a serem seguidos;

À equipe de plantão do Pronto Socorro Odontológico da UEL, por me acolherem nos finais de semana, cedendo espaço para que pudesse atender os pacientes, obrigada pela colaboração; Aos radioterapeutas, físicos e funcionários do ICL, por fazerem parte do meu aprendizado, pela paciência e oportunidade de desenvolver este trabalho;

À equipe de TMO do HU, por me fazerem sentir parte dessa grande equipe, pelas amizades conquistadas e pelos sonhos a serem realizados;

Aos colegas do mestrado, pela companhia, crescimento, momentos de alegria e angústia divididos e pela nossa conquista;

Aos amigos-irmãos Natália, Paula, Danielzinho, Raquel, Zane e Fernanda pela amizade e palavras de carinho;

As amigas que se tornam cada dia mais especiais Mariana, Polyane e Marcinha que através de incentivos e atitudes, me ajudaram e fazem parte desse trabalho;

Aos alunos da graduação que me acompanharam no atendimento aos pacientes sempre com disposição e interesse pelo conhecimento;

Ao Dilson e Elena, por terem se tornado minha família aqui em Londrina, me acolhendo e tratando como filha, obrigada pelo carinho;

A Josi, que se mostrou amiga quando mais precisei me auxiliando nas análises estatísticas;

A CAPES pela concessão de bolsa de mestrado;

Desde já, agradeço a todos que de forma direta ou indireta estiveram presentes durante o desenvolvimento deste trabalho, e àqueles a quem este trabalho possa ser útil.

*"Conheça todas as teorias, domine todas as técnicas, mas
ao tocar uma alma humana, seja apenas outra alma
humana."*

(Carl Gustav Jung)

FERNANDES, Kizzy Santos. **Avaliação da eficácia clínica do uso de laser de baixa potência, Vitamina E (alfa-tocoferol) e protocolo farmacológico no manejo da mucosite oral radioinduzida.** 2012. 92 f. Dissertação (Mestrado em Odontologia) – Universidade Estadual de Londrina, Londrina, 2012.

RESUMO

A mucosite oral é o efeito colateral agudo mais importante decorrente do tratamento radioterápico em região de cabeça e pescoço. O objetivo do presente estudo foi avaliar a eficácia clínica do laser de baixa potência, da Vitamina E (alfa-tocoferol) e do protocolo farmacológico (nistatina, tetraciclina, hidrocortisona e vitamina E) como formas de tratamento para a mucosite oral em graus 2 e 3. Este estudo consiste em um ensaio clínico randomizado realizado com 41 pacientes tratados no período de Setembro de 2010 a Janeiro de 2012 e divididos em três grupos de tratamento, sendo: A- laserterapia de baixa potência; B- bochechos com Vitamina E; e C- bochechos com o protocolo farmacológico. A mucosite oral foi avaliada de acordo com os critérios da Organização Mundial de Saúde (OMS) e a avaliação de sintomas subjetivos como xerostomia, alteração no fluxo salivar, paladar, olfato, movimentação muscular e dor foi realizada através da escala visual analógica. Após os tratamentos, não houve redução significativa em relação ao grau da mucosite ($P=0,34$), porém, os pacientes que realizaram o tratamento com o laser de baixa potência apresentaram menor severidade no grau da mucosite quando comparado aos outros grupos, enquanto os pacientes que utilizaram bochechos com Vitamina E não demonstraram redução no grau da mucosite ($P=0,05$). Quanto aos sintomas relatados pelo paciente, os tratamentos realizados com laser de baixa potência e protocolo farmacológico, auxiliaram de forma significativa na redução da intensidade da dor, porém a laserterapia, se mostrou mais eficaz durante todo o período do tratamento, apresentando maior redução da dor nos pacientes irradiados em região de cabeça e pescoço. Portanto neste estudo, não houve tratamento mais eficaz para o manejo da mucosite oral, embora o laser de baixa potência tenha diminuído a severidade do grau da mucosite em relação aos outros tratamentos. Para a sintomatologia dolorosa, o laser de baixa potência e o protocolo farmacológico auxiliaram na sua redução, assim, minimizando os efeitos negativos do tratamento oncológico na qualidade de vida dos pacientes.

Palavras-chave: Radioterapia. Mucosite. Neoplasias bucais. Efeitos adversos.

FERNANDES, Kizzy Santos. **Evaluation of clinical effectiveness of low-level laser, vitamin E (tocopherol-alpha) and pharmacological protocol on oral mucositis radiation induced handling.** 2012. 92 p. Dissertação (Mestrado em Odontologia) - Dentistry Master's Thesis - State University of Londrina, Londrina, 2012.

ABSTRACT

Oral mucositis is the most important acute side effect due to radiotherapy treatment on head and neck region. The aim of this study was to assess the clinical effectiveness of low-level laser therapy, vitamin E (tocopherol-alpha) and pharmacological protocol (nystatin, tetracycline, hydrocortisone and vitamin E) as forms of treatment for radiation-induced oral mucositis on grades 2 and 3. This study is a randomized clinical trial performed with 41 patients treated from September 2010 to January 2012 and divided into three treatment groups, being: A- low-level laser therapy; B- mouth washing with vitamin E; C- mouthwash with pharmacological protocol. Oral mucositis was evaluated according to the World Health Organization (WHO) criteria and subjective symptoms such as dry mouth, salivary flow changes, taste, smell, muscle movement and pain was performed by visual analogue scale. After treatments, there was no significant decline regarding the mucositis grade ($P=0,34$), however, patients submitted to treatment with low-level laser had greater reduction in the severity of mucositis when compared to other groups, while patients that used mouthwash with Vitamin E did not demonstrated reduction of the oral mucositis grade ($P=0,05$). Concerning the symptoms reported by patients, low-level laser therapy and pharmacological protocol, aided significantly in reducing pain intensity, however laser therapy, proved to be more effective throughout treatment period, with higher pain reduction in patients irradiated in the head and neck region. Thus, in this study, there was not a more effective treatment for the management of oral mucositis, although low-level laser therapy decreased the degree of oral mucositis in relation to other treatments options. Regarding the pain, low-level laser therapy and pharmacological protocol helped its reduction, therefore minimizing the negative effects of cancer treatment on patient's quality of life.

Key words: Radiotherapy. Mucositis. Mouth neoplasms. Adverse effects.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - A - Mucosite Oral Grau 1; B - Mucosite Oral Grau 2; C- Mucosite Oral Grau 3; D - Mucosite Oral Grau 4	36
Figura 2 - Escala Visual Analógica0.....	36
Figura 3 - A - Imagem realizada no primeiro dia de acompanhamento; B- Imagem realizada no terceiro dia de tratamento; C- Imagem realizada no quinto dia de tratamento	38
Figura 4 - Avaliação da comparação das médias dos grupos de tratamento para o desfecho xerostomia no 5o dia através da Escala Visual Analógica	45
Figura 5 - Avaliação da comparação das medianas dos grupos de tratamento para o desfecho diminuição da salivação no 5o dia através da Escala Visual Analógica	46
Figura 6 - Avaliação da comparação das médias dos grupos de tratamento para o desfecho alteração no paladar no 5o dia através da Escala Visual Analógica	47
Figura 7 - Avaliação da comparação das medianas dos grupos de tratamento para o desfecho perda dos movimentos bucais no 5o dia através da Escala Visual Analógica	48
Figura 8 - Avaliação da comparação das medianas dos grupos de tratamento para o desfecho dor no 5o dia através da Escala Visual Analógica.....	49
Figura 9 - Avaliação da comparação das medianas dos grupos de tratamento para o desfecho odor no 5o dia através da Escala Visual Analógica.....	50
Figura 10 - Sintoma de dor, avaliado ao longo do tempo, no grupo A	52
Figura 11 - Sintoma de dor, avaliado ao longo do tempo, no grupo B	53
Figura 12 - Sintoma de dor, avaliado ao longo do tempo, no grupo C	54

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Classificação da mucosite oral de acordo com a Organização Mundial de Saúde.....	35
Tabela 2 - Características demográficas da população selecionada para o presente trabalho.....	42
Tabela 3 - Localização dos tumores da população selecionada para o presente estudo.....	43
Tabela 4 - Tipo de tratamento oncológico empregado nos pacientes dos diferentes grupos avaliados.....	43
Tabela 5 - Frequência relativa e absoluta dos sintomas relatados pelos pacientes no primeiro dia de atendimento.....	44
Tabela 6 - Avaliação dos sintomas de xerostomia, diminuição da salivação, alteração no paladar, perda dos movimentos bucais e odor, relatados pelos pacientes através da EVA, ao longo do tempo, dentro de cada grupo (A, B e C).....	51
Tabela 7 - Impacto da saúde bucal na qualidade de vida dos pacientes ao longo do tratamento.....	55
Tabela 8 - Frequência de Infecção oral no primeiro dia de tratamento	55
Tabela 9 - Avaliação da associação entre o tipo de tratamento utilizado e a melhora da infecção	56
Tabela 10 - Graus de mucosite oral (OMS) nos diferentes grupos durante o tratamento	58
Tabela 11 - Associação entre o tipo de tratamento utilizado e a frequência de melhora, permanência e piora do grau da mucosite oral no dia 5.....	59
Tabela 12 - Associação entre a melhora e não melhora do grau da mucosite no quinto dia de tratamento no Grupo A	59
Tabela 13 - Associação entre a melhora e não melhora do grau da mucosite no quinto dia de tratamento no Grupo B	60
Tabela 14 - Associação entre a melhora e não melhora do grau da mucosite no quinto dia de tratamento no Grupo C	60
Tabela 15 - Associação entre o Grupo A e a melhora ou não melhora da mucosite	61

Tabela 16 - Associação entre o Grupo B e a melhora ou não melhora da mucosite	61
Tabela 17 - Associação entre o Grupo C e a melhora ou não melhora da mucosite	61
Tabela 18 - Associação entre o tipo de tratamento antineoplásico e o grau da mucosite no primeiro dia de tratamento	62
Tabela 19 - Avaliação da associação entre a dose radioterápica e a severidade do grau da mucosite oral.....	62

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ATP-	Trifosfato de adenosina
COX-2-	Ciclooxigenase-2
Co ⁶⁰ -	Cobalto 60
cm ² -	Centímetro quadrado
cGy-	<i>Centigray</i>
DNA-	Ácido desoxirribonucleico
3D-	Radioterapia tridimensional
5-FU-	5- Fluorouracil
EGF-	<i>Epidermal growth factor</i>
GM-CSF-	<i>(Granulocyte-macrophage colony stimulating factor)</i>
G-CSF-	<i>(Granulocyte colony stimulating factor)</i>
ICL-	Instituto de câncer de Londrina
IL-1-	Interleucina 1
IL-6-	Interleucina 6
ISOO-	<i>(International society of oral oncology)</i>
IMRT-	Radioterapia de intensidade modulada do feixe
InGaAlP-	Índio, Gálio, Alumínio e Fósforo
J-	Joule
KGF-	<i>(Keratinocyte growth factor)</i>
MASCC-	<i>(Multinational association on supportive care cancer)</i>
MMPs-	Metaloproteinase da matriz
mW-	Miliwatt
NCI-CTC	<i>(National cancer institute-common toxicity criteria)</i>
NF-κB-	<i>(Factor nuclear kappa B)</i>
nm-	nanômetro
OMS-	Organização mundial de saúde
ORN-	Osteorradionecrose
PAF-	<i>(Plaquetary activating factor)</i>
ROS-	<i>(Reactive oxygen species)</i>
RTOG/EORTC-	<i>(Radiation therapy oncology group/European Organisation for research and treatment of cancer</i> s- Segundo
TCTH-	Transplante de células tronco hematopóéticas
TMO-	Transplante de medula óssea
TNF-	<i>(Tumor factor necrosis)</i>

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	15
2 OBJETIVOS	19
3 REVISÃO DA LITERATURA	20
3.1 COMPLICAÇÕES DO TRATAMENTO ONCOLÓGICO ANTINEOPLÁSICO	20
3.2 INCIDÊNCIA DA MUCOSITE ORAL E CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	21
3.3 PATOGENIA DA MUCOSITE ORAL	24
3.4 TRATAMENTOS DA MUCOSITE ORAL	26
3.4.1 Características Gerais	26
3.4.2 Fármacos	28
3.4.3 Laser de Baixa Potência	29
3.4.4 Vitamina E	32
4 METODOLOGIA	34
4.1 PACIENTES E MÉTODOS	34
4.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	34
4.3 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	34
4.4 RECRUTAMENTO E AVALIAÇÃO	35
4.5 TRATAMENTOS	38
4.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA	39
5 RESULTADOS	41
5.1 PERFIL DOS PACIENTES	41
5.2 SINTOMAS AVALIADOS ATRAVÉS DA ESCALA VISUAL ANALÓGICA (EVA)	44
5.3 AVALIAÇÃO DO IMPACTO DAS ALTERAÇÕES ORAIS DECORRENTES DO TRATAMENTO ONCOLÓGICO NA QUALIDADE DE VIDA	54
5.4 INFECÇÃO	55
5.5 MUCOSITE ORAL	57
6 DISCUSSÃO	63

7 CONCLUSÕES	74
REFERÊNCIAS	75
ANEXOS	82
ANEXO A - Termo de Consentimento Informado.....	83
ANEXO B - Ficha Clínica.....	84
ANEXO C - Ficha de Controle do Grupo	89
ANEXO D - Questionário OHIP-14	90
ANEXO E - Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa.....	91

1 INTRODUÇÃO

A radioterapia exclusiva, adjuvante à cirurgia, quimioterapia ou ambas, é freqüentemente utilizada como forma de tratamento e controle das neoplasias de cabeça e pescoço (SCULLY; PORTER, 2001; FISCHER; EPSTEIN, 2008). As opções de tratamento radioterápico se dividem em duas modalidades: telerradioterapia (radioterapia com fonte à distância) e a braquiterapia (radioterapia por meio do implante, através de aplicadores intra-luminais ou endocavitários e contato direto de radioisótopos). Para tumores localizados em região de cabeça e pescoço, a telerradioterapia é a modalidade radioterápica mais utilizada e pode ser feita com equipamentos de cobaltoterapia ou aceleradores lineares onde técnicas de planejamento convencionais, tridimensionais ou conformacionais são empregadas (ZAKRZEWSKA, 1999; SANNOMIYA; FURUKAWA, 2000; VINEBERG *et al.*, 2002).

Embora a teleterapia seja muito utilizada, seus efeitos colaterais afetam particularmente a mucosa oral, desde os lábios ao esôfago (PERNOT *et al.*, 1997; EPSTEIN *et al.*, 1999; ZAKRZEWSKA, 1999; SCULLY; PORTER, 2000; SANNOMIYA; FURUKAWA, 2000), devido aos radicais livres, provenientes da radiação ionizante, que danificam as moléculas de DNA, comprometendo a replicação da célula tumoral, assim como a divisão celular dos tecidos sadios. O ciclo celular contém duas fases: a Intérfase (G1, S, G2) e a Mitose (Prófase, Metáfase, Anáfase e Telófase). Durante a fase S da Intérfase o DNA é duplicado e durante a mitose ocorre a divisão do conteúdo anteriormente duplicado. As células em G2 e em mitose são mais radiosensíveis que células em G1 ou na fase S. Uma dose única de radiação eliminará de maneira selecionada células em divisão, na fase G2 ou em mitose. Assim, a radioterapia tem como objetivo danificar células em fases do ciclo vulneráveis à radiação. Portanto, terá maiores efeitos em grupos celulares que estão em constante divisão, como o epitélio da mucosa oral (DUNCAN; GRANT, 2003; GOYAL *et al.*, 2009).

Xerostomia, disgeusia, trismo, cárie por radiação, infecções oportunistas, osteorradionecrose, hiperpigmentações em mucosa e mucosite são os principais efeitos colaterais da radioterapia em cavidade bucal (SCHUBERT; IZUTSU, 1987; SCULLY; PORTER, 2000; SCULLY; PORTER, 2001; SANNOMIYA; FURUKAWA, 2000; BONAN *et al.*, 2003). Devido a alta taxa de renovação celular e baixa radiorresistência, as células da mucosa da cavidade oral, faringe e laringe são

acometidas pelos efeitos tóxicos da radiação ao qual estão expostas, predispondo o indivíduo a mucosite oral (SCULLY; SONIS; DIZ, 2006), que é a complicação aguda mais importante da radioterapia em cavidade bucal (SPIJKERVET *et al.*, 1989; DORR *et al.*, 2001). Além disso, a mucosite oral grave pode exigir interrupção parcial ou completa da radioterapia antes do regime planejado ser completado, aumentando o risco de proliferação das células tumorais e dificultando o controle do câncer (DORR *et al.* 2001; ROSENTHAL; TROTTI, 2009).

Clinicamente, a mucosite oral se caracteriza pela ulceração da mucosa, gerando dor, desconforto, dificuldade na mastigação e deglutição de alimentos sólidos e, às vezes líquidos, pode limitar a fala, além de expor o paciente a infecções por microorganismos oportunistas, resultando na diminuição da qualidade de vida do paciente irradiado (SPIJKERVET *et al.*, 1989; LEUNG *et al.*, 2000; SCULLY; PORTER, 2001; KÖSTLER *et al.*, 2001; SONIS, 2004; ROSENTHAL; TROTTI, 2009). Handschel *et al.* 2001, acompanharam 13 pacientes irradiados em cabeça e pescoço, reportaram que todos os pacientes desenvolveram mucosite oral a partir da segunda semana do início da radioterapia apresentando ardência e eritema na faixa de 3000 cGy até ulcerações confluentes e extensas por volta de 6000 cGy.

A mucosite em paciente em tratamento radioterápico, tem curso crônico e com aproximadamente 3000 cGy, ocorre a ulceração, geralmente recoberta por pseudomembrana, e perduram por 3 a 4 semanas após o término do tratamento (SONIS, 2009).

A frequência e a severidade de mucosite oral têm aumentado nos últimos 5 a 10 anos devido a protocolos radioterápicos intensos e de novas medicações quimioterápicas (ROSENTHAL; TROTTI, 2009). Trotti *et al.* (2003), em um estudo metanalítico, sobre mucosite oral, que 97% de 2875 pacientes desenvolveram mucosite devido à radioterapia convencional. A associação entre radioterapia e quimioterapia, resultou em mucosite oral em 89% de 1505 pacientes irradiados, comparados apenas a 22% de 318 pacientes que desenvolveram mucosite oral pela realização de quimioterapia exclusiva. A insuficiência de dados e sua heterogenicidade impediram a análise da severidade da mucosite e a maior incidência de mucosite esteve diretamente associada com o uso de doses hiperfracionadas, que são aquelas em que a radioterapia é aplicada no paciente, pelo menos duas vezes ao dia.

O desenvolvimento da mucosite oral envolve características da mucosa oral, citocinas pró-inflamatórias e fatores locais como a saliva e a microbiota em sua patogênese (PICO *et al.*, 1998; SONIS, 1998). A mucosite induzida por radioterapia é o resultado da lesão da mucosa oral. A radiação ionizante promove a morte ou a incapacidade de proliferação celular, devido aos danos no DNA, por ação direta ou indireta da radiação. Na ação direta, a radiação provoca ruptura das cadeias de dupla fita do DNA, resultando na morte das células basais do epitélio. Na ação indireta, as formações de espécies reativas de oxigênio (ROS) causam danos aos tecidos lesionados. A mucosite oral ocorre em cascata de eventos, não é um processo simples restrito ao epitélio, sendo a sua patobiologia descrita em cinco fases: fase de iniciação, fase de resposta ao dano primário, amplificação de sinal, fase ulcerativa e cicatrização (SONIS, 2004).

A fase ulcerativa é a fase de maior preocupação da mucosite. As úlceras são rapidamente colonizadas por bactérias orais e ocorrem principalmente em cavidade bucal, hipofaringe e esôfago, tornando difícil o manejo e o acesso. Dessa forma, a fase ulcerativa da mucosite oral, torna-se a maior limitação para o tratamento antineoplásico contínuo (SONIS, 2004).

Os tratamentos empregados para a mucosite oral induzida por radioterapia são paliativos e diversificados e envolvem terapêuticas profiláticas e tentativas de atenuar a sintomatologia dolorosa, diminuir os riscos de infecção e de utilização de sondas para alimentação, reduzir o número de internações hospitalares e diminuir os riscos de interrupção do tratamento antineoplásico (SCULLY; PORTER, 2001; KÖSTLER *et al.*, 2001).

O tratamento para a mucosite radioinduzida é baseado em estratégias que incluem cuidados orais básicos e medicamentos de suporte, pois não há agente citoprotetor eficaz para prevenção e tratamento. As terapias ainda são essencialmente paliativas e incluem abordagens como conscientização para a melhoria na higiene oral, cuidados com os alimentos ácidos, condimentados e picantes, evitar o uso do tabaco, uso de fatores de crescimento EGF (fator de crescimento epidérmico), GM-CSF (fator estimulante de colônia granulocítico macrófago), KGF (fator de crescimento para ceratinócitos), sais de alumínio (sucralfato e Maalox®), citocinas (interleucina-11), vitamina E, glutamina, agentes citoprotetores e antioxidantes (Amifostina) e sintomáticas como o uso da camomila, betametasona, benzidamida, ácido acetilsalicílico, lidocaína, polimixina E, lozenges,

tobramicina, lasers de baixa potência e crioterapia (WRIGHT *et al.*, 1985; SONIS *et al.*, 1992; SCULLY; EPSTEIN, 1996; COWEN *et al.*, 1997; PLEVOVÁ, 1999; BIRON *et al.*, 2000; HUANG *et al.*, 2000; SONIS *et al.*, 2000; MAKKONEN *et al.*, 2000; NICOLATOU-GALITIS *et al.* 2001; SCULLY; PORTER 2001; DORR *et al.*, 2002; NICOLATOU-GALITIS *et al.*, 2003; SUNTHARALINGAM, 2004; SONIS, 2009).

Uma alternativa para o tratamento da mucosite é a laserterapia. A palavra LASER, de origem da língua inglesa, significa Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation (Amplificação da Luz por Emissão Estimulada de Radiação) é uma forma de radiação não-ionizante concentrada, que em contato com os tecidos resulta em efeitos fotoquímicos, fotofísicos, fotobiológicos, térmico e não-linear. Além de ser uma radiação não invasiva e bem tolerada pelos tecidos, não possui efeitos mutagênicos e pode ser usada, sem riscos, repetidamente (KARU, 1989; KELNER; LISBOA de CASTRO, 2007). A luz laser interage com as células e tecidos e certas funções celulares poderão ser estimuladas tais como: a estimulação de linfócitos, ativação de mastócitos, aumento da produção de ATP mitocondrial e a proliferação de vários tipos de células (KARU, 1989).

O laser de baixa intensidade pode ser usado para o alívio da dor (pois altera o período de latência das fibras nervosas somatosensoriais (YAN; CHOW; ARMATI, 2011) e aumenta a concentração de beta endorfina no liquor cefalorraquidiano), na reparação tecidual (estimula a proliferação de fibroblastos, a síntese de componentes da matriz extracelular, acelera a mitose nos tecidos irradiados) e no controle da inflamação (acelera a microcirculação, originando as alterações na pressão hidrostática capilar, com reabsorção do edema e eliminação do acúmulo de catabólitos intermediários) (KARU, 1989).

Não existe consenso quanto a terapêutica utilizada na prevenção e tratamento da mucosite oral induzida pela radioterapia, isolada ou concomitante com a quimioterapia, para tratamento de tumores em região de cabeça e pescoço (RUBENSTEIN *et al.*, 2004).

Nossa proposta consiste na avaliação da eficácia clínica do uso do laser de baixa potência, bochechos utilizando a Vitamina E e bochechos compostos por um conjunto de fármacos, para a amenização da severidade e dor provocados pela mucosite oral e seus efeitos secundários em pacientes submetidos ao tratamento radioterápico em região de cabeça e pescoço.

2 OBJETIVOS

OBJETIVO GERAL

Avaliar a eficácia clínica do uso de laser de baixa potência, Vitamina E (alfa-tocoferol) e protocolo farmacológico no manejo da mucosite oral radioinduzida em graus 2 e 3 (OMS).

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Avaliar a ação dos diferentes tipos de tratamentos quanto a redução dos parâmetros de severidade da mucosite oral, dor, xerostomia, alteração no fluxo salivar, paladar e olfato, perda dos movimentos musculares e articulares e infecção.

Através da aplicação de um questionário, avaliar o impacto das alterações orais decorrentes do tratamento antineoplásico na qualidade de vida dos pacientes.

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 COMPLICAÇÕES DO TRATAMENTO ONCOLÓGICO ANTINEOPLÁSTICO

A radioterapia, isolada ou adjuvante ao tratamento cirúrgico e/ou quimioterápico, é uma modalidade de tratamento utilizada frequentemente em neoplasias em região de cabeça e pescoço (FISCHER; EPSTEIN, 2008). A radiação ionizante sensibiliza a área irradiada gerando danos tanto na área planejada, que é a região tumoral, quanto nas células sadias próximas a ela (DENHAM *et al.*, 1999).

As complicações agudas decorrentes da radioterapia incluem mucosite, dor, xerostomia e alteração no paladar, enquanto as complicações tardias incluem cáries por radiação, doença periodontal, fibrose muscular, trismo, redução da microvascularização e osteorradionecrose (ORN) (SCULLY; EPSTEIN, 1996; SONIS *et al.*, 1998; CARDOSO *et al.*, 2005; FISCHER; EPSTEIN, 2008).

Como forma de avaliação das complicações da radioterapia em cavidade oral, Epstein *et al.* (1999) aplicaram um questionário de qualidade de vida e alterações orais a pacientes em controle pós-radioterápico em região de cabeça e pescoço, entre 6 e 12 meses. Dos 65 pacientes que responderam, 53 haviam realizado radioterapia exclusiva e 12 radioterapia associada a cirurgia e relataram que o sintoma de boca seca (91,8%), alterações no paladar (75,4%), disfagia (63,1%) e dor (58,4%), interferiam diretamente em suas atividades diárias, assim como em 30,8% dos casos, foram apontados como sendo os principais sintomas encontrados em decorrência do tratamento radioterápico.

A mucosite oral é uma das complicações mais comuns e dolorosas em pacientes em tratamento de radioterapia e/ou quimioterapia, observado com frequência em pacientes submetidos à quimioterapia mielosupressora para Transplante de Medula Óssea (TMO) e à radioterapia cérvico-facial. É considerada o efeito colateral agudo mais importante (SPIJKERVET *et al.*, 1989; RUBENSTEIN *et al.*, 2004) pois pode gerar complicações na qualidade de vida do paciente como o aumento da suscetibilidade a infecções sistêmicas, odinofagia, dor ao falar e dor intensa ao mastigar, dificultando a alimentação e muitas vezes, resultando na interrupção do tratamento antineoplásico e necessitando de internação com o suporte da nutrição enteral ou parenteral (BARASH *et al.*, 1995). A interrupção não planejada no tratamento radioterápico, em consequência da mucosite oral,

representa redução no controle loco-regional do tumor. Alguns autores estimam que para cada dia de radioterapia interrompida, ocorre uma diminuição de 1% na taxa de controle do tumor (RUSSO *et al.*, 2008).

3.2 INCIDÊNCIA DA MUCOSITE ORAL E CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

A mensuração da intensidade da mucosite oral pode ser feita através de escalas descritos pela Organização Mundial da Saúde (OMS) (HANDSCHEL *et al.*, 2001), pelo método de Hickey (SPIJKERVET *et al.*, 1989), método de Van Der Schuren (SPIJKERVET *et al.*, 1989), método de Spijkervet (SPIJKERVET *et al.*, 1989; SUR *et al.* 1994), critérios comuns de toxicidade NCI-CTC (National Cancer Institute) (SONIS *et al.*, 2004) e classificação RTOG/EORTC (Radiation Therapy Oncology Group/ European Organization for Research and Treatment of Cancer) (SPIJKERVET *et al.*, 1989). Os estudos mais recentes sobre mucosite oral utilizaram principalmente a classificação proposta pela OMS, que faz a graduação da mucosite em quatro níveis (1 - ardência, eritema; 2 - eritema, úlceras e é possível a alimentação através de dieta sólida; 3 - confluência de úlceras e tolera somente alimentação líquida; 4 - alimentação via oral não é possível) (TROTTI *et al.*, 2003; SONIS *et al.*, 2004).

A mucosite oral ocorre com maior frequência em pacientes sob condicionamento para transplante de células tronco hematopoéticas (TCTH), terapia de infusão quimioterápica contínua para câncer de mama e cólon e em terapia para tumores de cabeça e pescoço. Toda a mucosa oral pode ser afetada pela mucosite oral, porém o epitélio não queratinizado, como em mucosa jugal, labial, assoalho de boca, ventre de língua e palato mole são os mais acometidos (PARULEKAR, 1998).

A mucosite oral induzida por radioterapia acomete praticamente 100% dos pacientes submetidos à radiação em região de cabeça e pescoço (SPIJKERVET *et al.*, 1989).

A incidência e severidade da mucosite oral têm aumentado devido à combinação da radioterapia com a quimioterapia (ROSENTHAL; TROTTI, 2009; SCULLY *et al.*, 2006). O planejamento da redução do campo de radiação pode limitar o dano tecidual. No entanto, protocolos radioterápicos com hiperfracionamento de dose, a associação com a quimioterapia, o uso de álcool e

tabaco e má higiene oral, resultaram em um aumento da intensidade, severidade e duração da mucosite oral (TROTTI *et al.*, 2003; EPSTEIN; SCHUBERT, 2004).

Pacientes submetidos à radioterapia com hiperfracionamento de dose apresentaram maiores incidências de mucosite (100%) do que os pacientes que fizeram radioterapia convencional (97%), associada à quimioterapia (90%) ou que fizeram quimioterapia exclusiva (22%) (TROTTI *et al.*, 2003). Aproximadamente, 50% ou mais dos pacientes submetidos à radioterapia em região de cabeça e pescoço, desenvolvem mucosite oral em graus III ou IV (RUBENSTEIN *et al.*, 2004).

A frequência e intensidade dos efeitos colaterais dependem do tipo de radiação ionizante (elétrons ou Co^{60}) empregada na área irradiada, taxa de distribuição, dose total empregada, conjugação com agentes quimioterápicos como Metotrexato, 5-Fluorouracil, Bleomicina e Cisplatina, resposta individual do paciente a terapia, o uso do tabaco e do álcool e níveis de fator de crescimento epitelial (EGF, epidermal growth factor) e fator de ativação plaquetária (PAF, plaquetary activating factor) presentes na saliva (HLAVATY *et al.*, 1996; EPSTEIN *et al.*, 2000; KÖSTLER *et al.*, 2001; TROTTI *et al.*, 2003).

Um estudo realizado por Denham *et al.* (1999) com 191 pacientes irradiados em cabeça e pescoço, evidenciou a importância da resposta individual à terapia na manifestação da mucosite oral ulcerativa confluyente assim como idade, sítio anatômico, tabagismo, consumo de álcool, infecções dentais, estado nutricional e má higiene oral. Níveis elevados de PAF na saliva de pacientes em tratamento radioterápico em cabeça e pescoço podem estar associados a episódios mais severos de mucosite oral, devido à predisposição a inflamação já existente na mucosite oral, e por induzir vasodilatação local e aumento da permeabilidade vascular (HLAVATY *et al.*, 1996).

Em contrapartida, níveis baixos de EGF salivar (Fator de crescimento epidérmico) estão diretamente associados à intensidade da mucosite oral, resultando na deficiência na reparação da mucosa irradiada, pois esse fator possui ampla ação biológica, induzindo o crescimento epitelial, angiogênese e aceleração cicatricial (EPSTEIN, 2000).

Outro fator agravante para a mucosite oral é a suscetibilidade à infecção por microorganismos oportunistas normalmente presentes na cavidade oral. Leveduras do gênero *Candida* aumentam a colonização durante a radioterapia e

podem se tornar responsáveis por infecções disseminadas (SCULLY; EPSTEIN, 1996).

Geralmente os primeiros sinais da mucosite oral, são detectados na primeira semana de quimioterapia com remissão total em aproximadamente 21 dias (SONIS, 2004). No tratamento radioterápico, a mucosite oral se manifesta durante as duas primeiras semanas, com 3000 cGy, quando há perda de espessura da mucosa e ocorrem as ulcerações recobertas por fibrina, que podem perdurar durante todo o tratamento (SCULLY; SONIS; DIZ, 2006). Para a maioria dos pacientes, 10 a 14 dias são suficientes para o reparo do tecido lesado pela radiação, porém alguns pacientes que receberam doses acima de 6.500 cGy, esse período pode variar de 3 a 4 semanas após o término da radioterapia (SCULLY; PORTER, 2000; SCULLY; PORTER, 2001; SONIS, 2009).

Aproximadamente 9 a 19% dos casos de interrupção e modificação do regime de tratamento radioterápico ocorrem devido a mucosite oral severa, sendo necessário o replanejamento do tratamento e em algumas situações clínicas, a internação do paciente, atrapalhando o controle tumoral, aumentando os gastos com a hospitalização e medicação para o controle da dor, sendo necessários analgésicos opióides, controle das infecções e desnutrição, pois devido a dificuldade de ingestão de alimentos, principalmente pela dor, é necessário suporte parenteral, interferindo diretamente na qualidade de vida do paciente (EPSTEIN *et al.*, 1998; SONIS, 1998; SCULLY; PORTER, 2000; TROTTI *et al.*, 2003; RUBENSTEIN *et al.*, 2004; ELTING *et al.*, 2008).

A qualidade de vida do paciente é afetada por sentimentos de satisfação ou insatisfação com sua saúde bucal. As alterações decorrentes do tratamento antineoplásico, podem interferir na estabilidade psicológica do paciente e na sua adesão ao tratamento. As principais queixas relatadas são relacionadas ao conforto, à função e à estética bucal, resultando em ansiedade, insegurança, diminuição da auto-estima e introversão (BARBIERI; RAPOPORT, 2009).

Diversas formas de tratamentos são propostas, como tentativa de amenização dos efeitos colaterais oncológicos e conseqüentemente, para auxiliar na melhoria da qualidade de vida nesses pacientes (DUNCAN; GRANT, 2003; RUBENSTEIN *et al.*, 2004; ELTING *et al.*, 2008).

Através de um estudo multicêntrico realizado por Elting *et al.* (2008), com o objetivo de avaliar a influência do tratamento radioterápico na qualidade de

vida em 191 pacientes, com neoplasias em região de cabeça e pescoço, foi aplicado um questionário, Oral Mucositis Daily Questionnaire (OMDQ), diariamente, antes de cada sessão de radioterapia. Os autores concluíram que a mucosite oral ocorre em todos os pacientes submetidos a radiação em cabeça e pescoço e que os efeitos colaterais desse tratamento afetam negativamente na qualidade de vida.

Muitos instrumentos foram desenvolvidos nos últimos anos, capazes de mensurar a relação entre a saúde bucal e qualidade de vida (OLIVEIRA; NADANOVSKY, 2005). A autopercepção em saúde bucal, apesar de subjetiva, é uma medida que contribui para a avaliação dos cuidados em saúde (ALMEIDA; LOUREIRO; ARAÚJO, 2004).

O Oral Health Impact Profile (OHIP), é um questionário que foi originalmente desenvolvido no idioma inglês e em contexto cultural diferente, contendo 49 questões, para a tradução, adaptação ao contexto cultural brasileiro, Almeida, Loureiro e Araújo (2001) realizaram a sua modificação, simplificando-o em 14 questões. O OHIP-14 é um instrumento utilizado para captar percepções e sentimentos dos indivíduos sobre sua própria saúde bucal, assim como suas expectativas em relação ao tratamento que está sendo submetido. O questionário pode auxiliar na escolha da melhor forma de tratamento para determinada alteração e conseqüentemente melhorar a sua qualidade de vida (ALMEIDA; LOUREIRO; ARAÚJO, 2004; OLIVEIRA; NADANOVSKY, 2005; BARBIERI; RAPOPORT, 2009).

3.3 PATOGENIA DA MUCOSITE ORAL

De acordo com Sonis (2004), a mucosite oral pode ser descrita em cinco estágios biológicos: iniciação, resposta ao dano primário, amplificação do sinal, ulceração e cicatrização:

1- Iniciação

Ocorre rapidamente após a administração quimio e/ou radioterápica, acarretando dano ou não ao DNA celular. O dano no DNA pode ser direto, pela agressão às células basais da mucosa ou submucosa ou de forma indireta, pela ação dos tratamentos antineoplásicos que produzem em maior escala a produção de radicais livres que podem causar a quebra dos

filamentos do DNA por estresse oxidativo. Mesmo que a superfície da mucosa apresente aspecto normal, nesse estágio, inicia-se uma cascata de eventos nos tecidos da submucosa que resultarão na destruição da mucosa.

2- Resposta ao dano primário

O dano no DNA celular irá ativar algumas vias de transduções de sinais que promovem a transcrição de genes como o p53 e o fator nuclear Kappa- B (NF-κB). O NF-κB é ativado em resposta à radiação ou quimioterápicos, este fator está relacionado com a regulação de genes envolvidos na toxicidade da mucosa e moléculas de adesão celular. Assim, resulta na produção de citocinas pró-inflamatórias, incluindo o fator de necrose tumoral α (TNF- α), interleucina 1 β (IL-1 β) e interleucina 6 (IL-6). A presença dessas substâncias iniciam uma resposta inflamatória local que agride o epitélio e o tecido conjuntivo.

3- Sinal de amplificação

As citocinas pró-inflamatórias além de provocar danos nos tecidos, promovem um *feedback* positivo para a amplificação dos danos iniciais causados pela quimio e radioterapia. Como por exemplo, O TNF- α é um eficiente ativador do NF-κB, que através do feedback positivo, resulta na transcrição de genes codificadores, que podem induzir a ativação de MMPs (Metaloproteinases da matriz) potencializando a lesão tecidual.

4- Ulceração.

A partir de 3000 cGy da radioterapia, e aproximadamente 10 dias após a administração da quimioterapia, ocorre a ruptura do epitélio, levando a ulceração. A perda da integridade da mucosa oral resulta em dor intensa e a colonização por bactérias comuns da cavidade oral, estas estimulam a nova produção de citocinas pró-inflamatórias com potencialização da injúria tecidual. A úlcera pode conter fibrina e exsudato com bactérias, denominada pseudomebrana.

5- Cicatrização

Os sinais da matriz extracelular e a proliferação celular das células mesenquimais governam a proliferação e diferenciação do tecido. A cicatrização espontânea ocorre geralmente em até três semanas após o término da radio e/ou quimioterapia.

A mucosite oral não é um evento restrito ao epitélio, ocorrendo também injúrias no endotélio e no tecido conjuntivo (RUBENSTEIN *et al.*, 2004).

Histopatologicamente, no tecido conjuntivo, a mucosite induzida pela radioterapia não é uma resposta inflamatória aguda ou uma forma agressiva de inflamação crônica. Representa um processo semelhante a fase de reparação da inflamação (HANDSCHEL *et al.*, 2001). É caracterizado por não demonstrar alterações significativas nas contagens dos linfócitos T e granulócitos, comparada ao tecido não irradiado, e pelo aumento da subpopulação de macrófagos reativos para o anticorpo RM3/1 (macrófagos encontrados em fases tardias de desordens inflamatórias) (ZWADLO *et al.*, 1987; HANDSCHEL *et al.*, 2001;). Os vasos sangüíneos se apresentam com calibres aumentados e há evidência do aumento da permeabilidade vascular e migração de leucócitos (HANDSCHEL *et al.*, 1999; ETIZ *et al.*, 2000). Entre as conseqüências tardias encontradas após a radioterapia em mucosa, observa-se a diminuição no número dos vasos sangüíneos e o aumento no diâmetro do lúmen dos vasos remanescentes, além da predominância de macrófagos RM3/1 positivos (HANDSCHEL *et al.* 2001).

3.4 TRATAMENTOS DA MUCOSITE ORAL

3.4.1 Características Gerais

Embora existam inúmeros estudos para se estabelecer uma terapêutica profilática e curativa para a mucosite oral, ainda permanece o consenso na literatura de que não há uma terapia definitiva. As alternativas profiláticas e curativas propostas para a mucosite oral consistem de reforço na manutenção da higiene oral, administrações tópicas e sistêmicas de terapias paliativas (RUBENSTEIN *et al.*, 2004; DUNCAN; GRANT, 2003).

Atualmente, as formas de tratamento utilizadas para a mucosite oral, incluem fatores de crescimento celular (DORR *et al.*, 2002), citoprotetores como a amisfostina (PLEVOVÁ, 1999), vitamina E (WADLEIGH *et al.*, 1992; SUNG *et al.*, 2002), antibióticos (SPIJKERVET *et al.*, 1989), antimicrobianos (DONNELLY *et al.*, 2003), agentes lubrificantes (EPSTEIN *et al.*, 1999), antiinflamatórios (PLEVOVÁ, 1999; EPSTEIN *et al.*, 2004) e laser de baixa potência (RUBENSTEIN *et al.*, 2004; ARUN MAIYA; SAGAR; FERNANDES, 2006; JAGUAR *et al.*, 2007; CARVALHO *et al.*, 2011; BJORDAL *et al.*, 2011).

Recentemente, o Palifermin (Kepivance®), fator de crescimento de queratinócitos (KGF), agente citoprotetor, tem sido utilizado em pacientes submetidos à TCTH. O KGF é uma proteína que atua nas células epiteliais através da ligação a receptores específicos da superfície celular, estimulando a proliferação, diferenciação e a regulação positiva de mecanismos citoprotetores como na indução de enzimas antioxidantes. Os estudos produzem resultados clínicos favoráveis, porém a sua ação ainda é questionável (DORR *et al.*, 2002).

Em 2001, Köstler *et al.* realizaram uma revisão da literatura com o objetivo de determinar através do suporte científico, a eficácia dos tratamentos para a prevenção e tratamento da mucosite oral. Dos 139 artigos, concluiu-se que não há evidência científica para a utilização do misoprosol, sucralfato, uridina, pentoxifilina e alopurinol.

Muitas abordagens terapêuticas utilizadas na mucosite oral, seja na prevenção ou tratamento, parecem estar baseadas em empirismo e não em evidências clínicas.

Com esse objetivo, Rubenstein (2004) e mais 35 especialistas da área da saúde, junto a *Multinational Association on Supportive Care Cancer (MASCC)* através da *International Society of Oral Oncology (ISOO)*, realizaram uma revisão sistemática referente ao período de Janeiro de 1966 a Maio de 2002, com o intuito de avaliar a evidência científica de tratamento, patogênese e escalas de avaliação para a mucosite oral e recomendaram tratamentos com níveis de evidência e embasamento científico. Os autores concluíram que não há evidências suficientes para o uso de algumas soluções tópicas utilizadas de forma paliativa como forma de prevenção e tratamento da mucosite oral e para a atenuação da dor com a lidocaína, benzocaína, leite de magnésia, kaolin, difenidramina, clorexidina, camomila, fatores de crescimento como GM-CSF, G-CSF, imunoglobulinas entre

outros. Os antissépticos tópicos, entre eles a clorexidina, devem ser usados como parte do protocolo de higiene oral pré e durante o tratamento antineoplásico e não como tratamento para a mucosite oral. A equipe de pesquisadores, concluiu ainda que a benzidamina que é um antiinflamatório não esteroidal, quando utilizada na forma de bochechos pode ser indicada como prevenção de mucosite oral em pacientes em tratamento radioterápico em região de cabeça e pescoço. A crioterapia pode ser utilizada de forma eficaz em pacientes submetidos à quimioterapia com 5-FU em bólus e o laser de baixa potência pode ser utilizado com sucesso para a prevenção de mucosite oral em pacientes submetidos a Quimioterapia, inclusive mielossupressora pré TCTH.

3.4.2 Fármacos

Tendo em vista a toxicidade provocada pela mucosite oral e não havendo nenhum tratamento padronizado, alguns centros, utilizam de forma empírica, medicamentos de aplicação tópica para a prevenção e tratamento da mucosite oral (KÖSTLER *et al.*, 2001; RUBENSTEIN *et al.*, 2004; KHOURI *et al.*, 2009).

A utilização dos fármacos de forma empírica, foi analisada através de uma revisão da literatura, realizada por Köstler *et al.* (2001), em que os autores observaram que as formas de tratamento preventivo e terapêutico para a mucosite oral, nos ensaios clínicos analisados, incluíam soluções de aplicação tópica, entre eles, antiinflamatórios esteroidais (Betametasona, Benzidamina), antifúngicos associados a solução salina e antisépticos (Nistatina, Fluconazol, clorexidina, povidine), antibióticos (Tobramicina, Polimixina) e soluções compostas por multiagentes (Hidrocortisona, Nistatina, Tetraciclina e Difenidramina). Embora existam inúmeras alternativas de terapêutica para a mucosite oral, são necessários mais estudos, para avaliar a eficácia e a padronização dos medicamentos.

Khouri *et al.* (2009), realizaram um estudo envolvendo 22 pacientes em regime de tratamento de quimioterapia mielossupressora para transplante alogênico de medula óssea. Todos os pacientes realizaram o tratamento preventivo instituído no hospital, iniciando no primeiro dia de quimioterapia até o início das manifestações clínicas da mucosite oral, composto por higiene oral com escovas dentais macias e bochechos de solução salina 0,9%, 4 vezes ao dia, após as

refeições, seguidas por bochechos com antiséptico de digluconato de clorexidina 0,12% sem álcool. Os pacientes foram divididos em dois grupos e a fase de tratamento se iniciou para ambos os grupos, a partir dos primeiros sinais clínicos da mucosite, até o 15º dia após o transplante de medula óssea. O grupo I constituía de bochechos do colutório “Fórmula da Mucosite”, padronizado e desenvolvido no próprio Hospital, em sua composição, inclui, Benzidamina, Nistatina, Neututocaína e água destilada. A Benzidamina é um antiinflamatório que pode auxiliar na redução de citocinas pró-inflamatórias e radicais livres, a Nistatina é um agente antifúngico tópico utilizado para o tratamento de candidose oral e a Neututocaína é um anestésico local, utilizado para redução da dor no local. Os pacientes também recebiam aplicações de laserterapia de baixa potência diárias, intercalando as aplicações com o laser de baixa potência no comprimento de onda vermelho (InGaAlP, 660nm, 25mW, 6,3 J/cm² por 10 segundos) e o comprimento de onda infravermelho (GaAlAs, 780nm, 25mW, 6,3 J/cm² por 10 segundos). Os pacientes do Grupo II, recebiam o mesmo colutório do grupo I, “Fórmula da Mucosite”. Ao final do tratamento, o Grupo I, apresentou significativamente, menor frequência e severidade da mucosite oral (OMS) quando comparado ao grupo II. Os resultados deste estudo demonstram que o laser de baixa potência pode ser uma opção eficaz para o tratamento da mucosite oral, com ausência de efeitos adversos ou desconforto.

3.4.3 Laser de Baixa Potência

A utilização do laser de baixa potência como tentativa de redução da dor, incidência, severidade e duração da mucosite oral, sem apresentar efeitos colaterais, tem aumentado devido aos novos estudos laboratoriais e clínicos (BENSADOUN *et al.*, 1999; RUBENSTEIN *et al.*, 2004; ARUN MAIYA; SAGAR; FERNANDES, 2006; JAGUAR *et al.*, 2007; CARVALHO *et al.*, 2011; BJORDAL *et al.*, 2011). Os efeitos biológicos resultantes da luz dependem de parâmetros como comprimento de onda, dose, intensidade, tempo de aplicação, assim como das propriedades do tecido que irá receber a irradiação (KARU, 1999).

A ação da luz laser de baixa potência é obtida pela conversão fotoquímica e da absorção de energia pelos fotorreceptores celulares que absorvem a luz e transferem esta energia para outra molécula, ativando a célula e provocando

reações químicas no tecido adjacente (KARU, 1999). A luz afeta primeiramente as mitocôndrias e os lisossomos celulares (KARU, 1989).

Os mecanismos de ação do laser de baixa potência e a padronização de protocolos de utilização ainda não estão muito bem esclarecidos (KARU, 1999; JAGUAR *et al.*, 2007; BJORDAL *et al.*, 2011). Acredita-se que a luz absorvida pelas enzimas mitocondriais é convertida em energia eletromagnética, aumentando assim a concentração de cálcio (Ca^{++}) no citoplasma e assim, induz a mitose celular. Nas mitocôndrias, ocorre à ativação da enzima citocromo C oxidase, que com modificações enzimáticas, aumentam o consumo de glicose pela célula, resultando em estímulo da cadeia respiratória, aumento de síntese de ATP e de proteínas (KARU, 1987).

O laser de baixa potência não tem potencial fototérmico e sim ação biomoduladora, os lasers situados na região do vermelho e do infravermelho próximo ao espectro eletromagnético são os mais utilizados na biomodulação celular (KARU, 1989; ARORA *et al.* 2008.)

Bjordal *et al.* (2011), realizaram uma revisão sistemática com metanálise da literatura de artigos que revelaram evidência da eficácia do laser de baixa potência no manejo da mucosite oral como efeito colateral do tratamento oncológico. Através da análise de 11 ensaios clínicos randomizados placebo controlados, durante o período de 1997 até 2009, totalizando 415 pacientes, concluiu-se que o laser de baixa potência no comprimento de onda vermelho e infravermelho são os mais utilizados e estão na faixa do vermelho (633 a 685nm) (82%) e infravermelho (780 a 830nm) (18,2%) e podem colaborar na prevenção da mucosite oral, além de reduzir significativamente a intensidade e duração da dor decorrente da terapia antineoplásica, porém não foi encontrada diferença significativa nos comprimentos de onda vermelho e infravermelho quanto aos riscos relativos de desenvolvimento de mucosite oral. Devido a falta de padronização nas especificações da laserterapia, os autores recomendaram parâmetros de protocolos, sendo na faixa do vermelho: comprimento de onda 633 a 685nm, potência de 10 a 60mW, área do feixe de 0,1 a 1,0 cm^2 , energia de 3J, tempo mínimo de 30s por ponto, 6 pontos no mínimo de aplicação, com no mínimo de 3 sessões semanais durante o tratamento oncológico, para o tratamento preventivo de mucosite oral, iniciar a laserterapia 7 dias antes do início da terapia oncológica. Para a laserterapia na faixa do infra-vermelho, indicam: comprimento de onda 780 a 830nm, potência de

50 a 100, área do feixe de 0,1 a 0,5 cm², energia de 6J, tempo mínimo de aplicação de 30s por ponto, 6 pontos no mínimo de aplicação, o mínimo de 3 sessões semanais durante o tratamento oncológico, para o tratamento preventivo de mucosite oral, iniciar a laserterapia 7 dias antes do início da terapia oncológica.

Diversos estudos têm demonstrado efeito benéfico do laser (BARASCH *et al.*, 1995; COWEN *et al.*, 1997; BENSADOUN *et al.*, 1999; ARUN MAIYA; SAGAR; FERNANDES, 2006; JAGUAR *et al.*, 2007; ARORA *et al.*, 2008; CARVALHO *et al.*, 2011; YAN; CHOW; ARMATI, 2011). Bensadoun *et al.* (1999) realizaram um estudo com 30 pacientes irradiados em região de boca, orofaringe e hipofaringe e avaliaram a manifestação da mucosite oral. Foi realizada a aplicação de laser de baixa potência He-Ne (632,8nm) com densidade de energia por ponto de 2J/cm² diariamente, por cinco dias consecutivos, desde o início do tratamento radioterápico, em nove pontos distintos da cavidade oral, durante o tratamento radioterápico em 15 pacientes, enquanto os outros 15 receberam luz placebo. Os pacientes não sabiam se estavam recebendo ou não o laser e a avaliação do grau da mucosite (OMS) foi feita semanalmente por um avaliador que desconhecia o tratamento que o paciente estava recebendo. O tratamento com laserterapia diminuiu a severidade e duração da mucosite oral. Do grupo dos pacientes que receberam o laser, cinco (33,3%) apresentaram mucosite oral grau 2 na segunda semana de tratamento radioterápico e 13 (86,6%) pacientes do grupo placebo apresentaram mucosite oral grau 3 na segunda semana de radioterapia e permaneceu até a quinta semana.

Arun Maiya; Sagar; Fernandes (2006), realizaram um estudo para a avaliação da eficácia do laser de baixa potência (He-Ne 632,8nm, 10mW e 1,8 J/cm²) comparado ao grupo controle tratado com soluções anestésicas locais, povidine e analgésicos orais na prevenção e tratamento da mucosite oral em 50 pacientes irradiados em cabeça e pescoço. A aplicação do laser de baixa potência foi realizada diariamente, por três minutos, cinco dias por semana desde o primeiro dia da radioterapia até o último. Todos os pacientes apresentaram algum grau de mucosite (OMS), porém as análises estatísticas mostraram diferenças significativas para a dor (escala visual analógica) e o grau da mucosite entre os grupos. No grupo tratado com o laser, 18 (72%) pacientes desenvolveram mucosite oral grau 1 e 7 (28%) grau 2 e no grupo controle, 14 (56%) pacientes desenvolveram mucosite oral grau 3 e 11 (44%) grau 4.

Carvalho *et al.* (2011), realizaram um ensaio clínico randomizado, duplo cego e avaliaram a eficácia do laser de baixa potência como medida profilática para a mucosite oral em 70 pacientes com tumores em região de cavidade oral e orofaringe. As aplicações profiláticas do laser de baixa potência foram realizadas em 35 pacientes do Grupo 1 (InGaAIP, 660nm, 15mW, 3,8J/cm², 10s) e em 35 pacientes do grupo 2 (InGaAIP, 660nm, 5mW, 1,3J/cm², 10s) diariamente, cinco vezes por semana, antes das sessões de radioterapia, durante todo o período do tratamento radioterápico. O laser de baixa potência se mostrou eficaz para o controle da intensidade da mucosite oral e da dor. A mucosite oral grau 2 ocorreu mais tardiamente nos pacientes do Grupo 1 (média de 13,5 dias), enquanto no grupo 2 ocorreu mais precocemente (9,8 dias). Além disso, o grupo 1 apresentou menor severidade no grau da mucosite oral pela OMS e NCI (National Cancer Institute) e da dor (escala visual analógica) quando comparado ao grupo 2.

3.4.4 Vitamina E

Estudos demonstram que a Vitamina E pode ser utilizada associada ou não a outras drogas, e concomitante com tratamento quimio/radioterápico, como forma de prevenção e minimização dos danos provocados pela mucosite oral, por ter ação citoprotetora eficiente na mucosa (FERREIRA *et al.*, 2004).

O Alfa-tocoferol é o componente mais potente da Vitamina E e é considerado um importante antioxidante natural encontrado no sangue humano. Está presente em muitos alimentos como no germe de trigo, gema de ovos, castanhas, óleos como o de girassol, soja, milho, folhas de vegetais. Possui fácil acesso na forma laboratorial devido a abundância na natureza, sendo assim, se encontra com pronta disponibilidade (THURNHAM, 1990).

A Vitamina E atua como moduladora no sistema imunológico por remover os radicais livres que podem ser produzidos em situação de estresse oxidativo decorrente de uma inflamação. A Vitamina E é lipofílica e tem maior afinidade pelas membranas celulares, lipoproteínas circulantes e pelos depósitos de gordura, onde reage com os radicais livres e o oxigênio molecular (ORIANI *et al.*, 2001).

A terapêutica utilizando a vitamina E pode ser eficaz no combate aos danos causados pelo estresse oxidativo celular em vários processos biológicos,

porém na prevenção da mucosite oral, são necessários mais trabalhos para verificar a sua eficácia (FERREIRA *et al.*, 2004; SUNG *et al.*, 2007).

Wadleigh *et al.* (1992) realizaram um estudo com 18 pacientes em tratamento quimioterápico, divididos em grupo tratamento com aplicação direta sobre as lesões com Vitamina E 400mg e grupo placebo (óleo de coco e soja e 1mg de Vitamina E). As aplicações foram realizadas 2 vezes ao dia, durante 5 dias. Todos os pacientes evoluíram com mucosite oral, porém o grupo tratamento apresentou maior resolução da mucosite oral, ocorrendo em 6 (66,7%) pacientes enquanto somente em 1 (11,1%) paciente do grupo placebo, houve a remissão total da mucosite.

Köstler *et al.* (2001) relataram que a Vitamina E por apresentar propriedades antioxidantes e estabilizadora da membrana, quando utilizada de forma tópica em cavidade oral, proporciona melhora na resposta inflamatória provocada pelos ROS produzidos durante os tratamentos quimio e radioterápico.

Sung *et al.* (2007), realizaram um estudo com 16 crianças em tratamento quimioterápico. As crianças foram divididas em grupo de tratamento (Vitamina E Alfa-tocoferol 800mg) e placebo (óleo de milho). Eles iniciaram bochechos com Placebo e Vitamina E diluídas em óleo de milho (2ml) (grupo tratamento) 24 horas após a infusão da quimioterapia, 1 vez ao dia, por 30 segundos, durante 2 semanas. Não foi encontrada diferença entre o tratamento tópico da Vitamina E e o placebo quanto a prevenção da mucosite induzida pela quimioterapia. Porém deve-se ressaltar a influência da medicação quimioterápica e quantidade de dose utilizada nesses pacientes e variação de idade.

Ferreira *et al.* (2004), em um estudo duplo-cego controlado, no período de Dezembro de 1997 a Dezembro de 1999, com 54 pacientes em tratamento radioterápico exclusivo ou após cirurgia em região oral ou orofaríngea, utilizou vitamina E e placebo tópicos. A Vitamina E 400mg e o placebo 500mg, foram administradas na forma de cápsulas, com coloração, cheiro e consistência idênticas. Foram realizados bochechos durante 5 minutos, logo após a sessão de radioterapia, 8 e 12 horas após, 5 vezes por semana, por 5 a 7 semanas durante o tratamento radioterápico. A avaliação foi realizada 1 vez por semana através da escala RTOG/EORTC para a mucosite e OMS para dados subjetivos. Os autores concluíram que a Vitamina E foi eficaz para a diminuição da incidência dos sintomas da mucosite radioinduzida, sendo uma opção para seu tratamento.

4 METODOLOGIA

4.1 PACIENTES E MÉTODOS

Trata-se de um ensaio clínico randomizado, cego (laser de baixa potência) e duplo-cego (medicamentos), sobre o uso do laser de baixa potência, Vitamina E e bochechos através de um protocolo farmacológico utilizado rotineiramente no Hospital da Santa Casa de Misericórdia de Montes Claros, como tratamento de mucosite radioinduzida, envolvendo indivíduos submetidos a tratamento radioterápico cérvico-facial no Hospital do Câncer de Londrina, Paraná.

4.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

- 1- Pacientes com neoplasias malignas em região de cabeça e pescoço submetidos à radioterapia convencional cobaltoterapia, em caráter exclusivo ou associado à quimioterapia e/ou cirurgia.
- 2- Pacientes que desenvolveram mucosite oral em graus 2 e 3 (OMS).
- 3- Todos os pacientes que assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido e aceitaram participar da pesquisa.

4.3 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

- 1- Pacientes com neoplasias malignas em região de cabeça e pescoço que já haviam sido submetidos a tratamento radioterápico convencional por acelerador linear, 3D ou IMRT.
- 2- Pacientes que estavam em uso de citoprotetores;
- 3- Pacientes que desenvolveram mucosite inicial graus 1 ou 4.
- 4- Pacientes que não puderam comparecer nos dias de avaliação clínica de controle.

4.4 RECRUTAMENTO E AVALIAÇÃO

Entre Setembro de 2010 a Janeiro de 2012, os pacientes em tratamento radioterápico cérvico-facial, foram orientados quanto aos possíveis efeitos colaterais do tratamento antineoplásico como xerostomia, diminuição do fluxo salivar, dor devido a mucosite, alteração no paladar, olfato e disfunção muscular. Os pacientes receberam orientação de higiene oral com escovação e bochechos com colutórios sem álcool, evitar alimentos condimentados, ácidos e picantes, ingerirem maior quantidade de líquidos, assim como instruídos a procurar imediatamente o serviço odontológico (avaliador 1) assim que úlceras orais decorrentes da radioterapia aparecessem. Todos os pacientes dentados relataram ter realizado consulta odontológica prévia ao início da radioterapia, por odontólogos do próprio hospital ou de outras instituições para a adequação do meio bucal, eliminando focos infecciosos.

Na primeira consulta, os pacientes foram convidados a participar da pesquisa e assinaram o termo de consentimento (Anexo A), sorteados e alocados em um dos grupos de estudo (A, B e C) e preenchido seu prontuário de pesquisa (Anexo B).

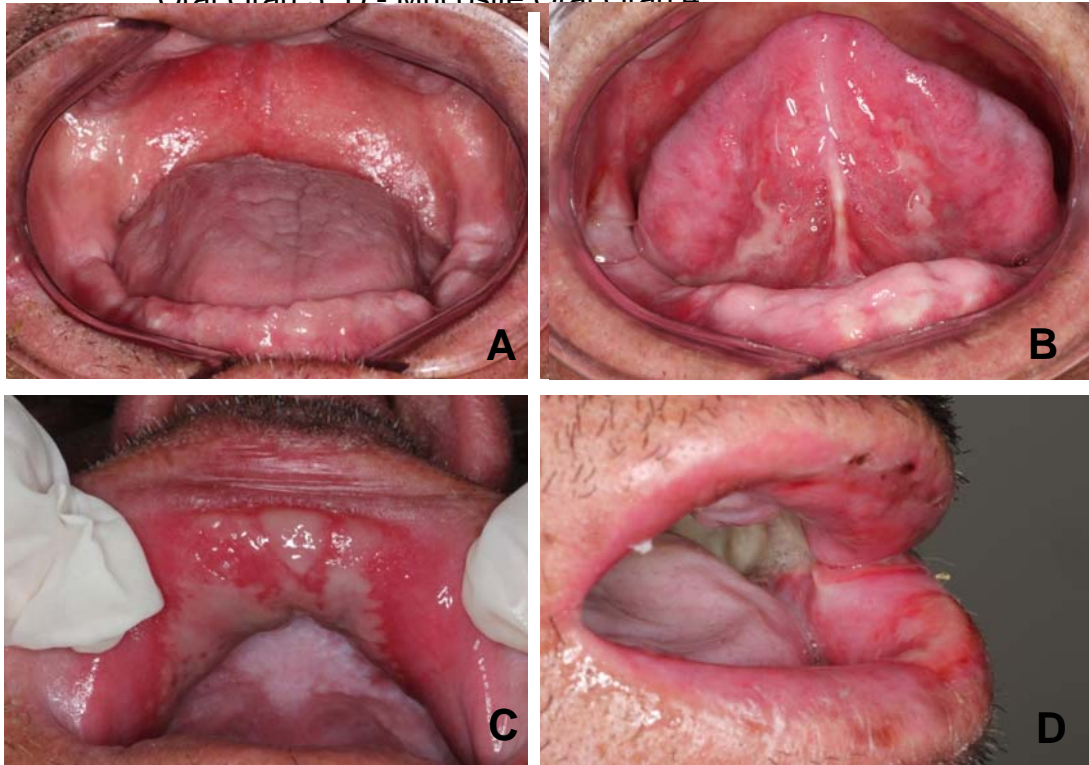
A seguir, a área com maior grau de mucosite foi fotografada. Estas áreas foram novamente fotografadas no terceiro e quinto dias de tratamento e assim, classificadas pelos avaliadores 2 e 3 quanto ao grau da mucosite oral utilizando o índice proposto pela OMS (Tabela 1) (Figura 1).

Tabela 1 - Classificação da mucosite oral de acordo com a Organização Mundial de Saúde

Escala	0	1	2	3	4
	Nenhuma	Sensibilidade e eritema	Eritema, úlcera, consegue deglutir alimentos sólidos	Úlcera, eritema extenso, não consegue deglutir dieta sólida	Úlceras, extensas, não é possível deglutição

Fonte: Knox *et al.* (2000)

Figura 1 - A - Mucosite Oral Grau 1; B - Mucosite Oral Grau 2; C- Mucosite Oral Grau 3; D - Mucosite Oral Grau 4

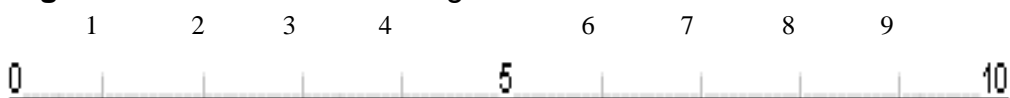


Fonte: Próprio Autor. Imagens obtidas dos pacientes em estudo no Instituto de Câncer de Londrina.

Os tratamentos A, B e C foram realizados e os pacientes avaliados clinicamente por um único avaliador (avaliador 1) durante cinco dias.

Durante o primeiro, terceiro e quinto dias de acompanhamento, os sintomas de xerostomia, diminuição da saliva, alteração do paladar, perda dos movimentos musculares e articulares, dor e alteração no olfato foram registrados pelo avaliador 1 através das respostas dos pacientes considerando presença ou ausência e por meio da escala visual analógica em que o paciente quantificava seus sintomas através de escores (Figura 2). A presença ou ausência de infecção em cavidade oral, também foi analisada pelo avaliador 1 e anotado no prontuário durante esse período.

Figura 2 - Escala Visual Analógica.



Fonte: Souza (2002)

Foi aplicado o questionário Oral Health Impact Profile (OHIP), o OHIP-14 (ALMEIDA; LOUREIRO; ARAÚJO, 2004) na primeira e quinta consultas (Anexo D), pois assim, este instrumento que é considerado um indicador subjetivo por revelar a percepção do paciente sobre as desordens bucais na sua qualidade de vida, pode auxiliar na escolha da melhor forma de tratamento para a mucosite oral e conseqüentemente melhorar a qualidade de vida do paciente em tratamento antineoplásico.

O impacto das alterações orais decorrentes do tratamento oncológico na qualidade de vida foi calculado utilizando as pontuações originais do OHIP-14 para cada questão de acordo com a resposta apresentada no primeiro e quinto dias de tratamento, os valores podem variar entre 0 e 28 pontos, sendo que quanto maior a pontuação obtida, maior a percepção do impacto pelo indivíduo:

Nunca – 0; Raramente – 1; Às vezes – 2; Frequentemente – 3; Sempre –4; Não sabe – exclusão (de todo o formulário).

O valor obtido foi multiplicado pelo peso de cada questão:

Pergunta 1: peso = 0,51; Pergunta 2: peso = 0,49; Pergunta 3: peso = 0,34; Pergunta 4: peso = 0,66; Pergunta 5: peso = 0,45; Pergunta 6: peso = 0,55; Pergunta 7: peso = 0,52; Pergunta 8: peso = 0,48; Pergunta 9: peso = 0,60; Pergunta 10: peso = 0,40; Pergunta 11: peso = 0,62; Pergunta 12: peso = 0,38; Pergunta 13: peso = 0,59; Pergunta 14: peso = 0,41.

Após o término da terapia de manejo e análise clínica, foi feita a avaliação do grau da mucosite (pelas fotografias previamente obtidas nos sítios estabelecidos) pelos avaliadores 2 e 3, que desconheciam quais foram as terapêuticas empregadas (Figura 3). Estes examinadores foram submetidos à análise de concordância inter-examinador e os dados foram testados pelo Teste de Kappa com concordância média de 0,68.

Figura 3 – A- Imagem realizada no primeiro dia de acompanhamento; B- Imagem realizada no terceiro dia de tratamento; C- Imagem realizada no quinto dia de tratamento.



Fonte: Próprio Autor. Imagens obtidas dos pacientes em estudo no Instituto de Câncer de Londrina.

4.5 TRATAMENTOS

A população do estudo foi composta de 41 indivíduos divididos de forma estratificada em 3 grupos sendo:

- A- 15 indivíduos com mucosite oral grau 2 ou 3 (OMS) submetidos à laserterapia de baixa potência com meio ativo de InGaAlP (aplicações por ponto por 3 dias), utilizando o comprimento de onda de 660nm, densidade de energia por ponto de $3,8 \text{ J/cm}^2$, área do feixe de $0,4\text{cm}^2$, potência de 15mW, durante 10 segundos (CARVALHO *et al.*, 2011). As aplicações foram realizadas com o aparelho de laser TWIN LASER – número de série TFL 528, Reg. ANVISA/MS nº80051420007 – MM OPTICS LTDA- São Carlos, as aplicações foram realizadas em todas as áreas ulceradas, evitando a área tumoral ou a área operada referente a área tumoral, cada ponto de aplicação de laser foi coincidente a úlcera bucal, com pontos eqüidistantes a um centímetro. A quantidade de pontos de aplicação de laser variou de acordo com a quantidade de lesões ulceradas em cada paciente.
- B- 13 indivíduos com mucosite oral grau 2 ou 3 submetidos a bochechos de 5ml de Vitamina E (Alfa-Tocoferol), 800 mg/12mL, 100ml, 4 vezes ao dia, durante 5 minutos, pelo período de 5 dias.

- C- 13 indivíduos com mucosite oral grau 2 ou 3 submetidos a bochechos de 5ml do protocolo clínico-farmacológico empregado pelo Hospital de Santa Casa de Misericórdia de Montes Claros composto por nistatina 20.000 UI/ml, tetraciclina 10 mg/ml, hidrocortisona 1mg/ml, vitamina E 100 mg/ml, 100ml, 4 vezes ao dia, durante 5 minutos , pelo período de 5 dias.

Todos os medicamentos foram manipulados na Farmácia Minas-Brasil ISSO 9001 situada na Rua Camilo Prates, 44, Montes Claros, Minas Gerais CNPJ 16.928.871/0006-14 sob responsabilidade do farmacêutico Luciano Frederico Paixão Guedes, CRF 10.245.

Esse projeto foi executado de acordo com os preceitos determinados pela resolução 196/88 do Conselho Nacional de Saúde do Ministério da Saúde, e pela resolução CFO 179/93 do Código de Ética Profissional Odontológico e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Estadual de Montes Claros – (UNIMONTES), Montes Claros, Minas Gerais, Brasil (nº. 3123/11). Os resultados encontrados têm interesse estritamente científico, sem exposição de qualquer indivíduo inserido na população estudada (Anexo E).

4.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados foram apresentados de maneira descritiva, quando categóricos, em frequência relativa e absoluta; os dados numéricos foram avaliados quanto a distribuição de normalidade pelo teste de Shapiro-Wilk e apresentados em médias e Desvio Padrão quando atenderam ao pressuposto de normalidade e mediana e seus quartis quando violaram este pressuposto. Para se avaliar a associação entre a severidade da mucosite e o tipo de tratamento antineoplásico e dose do tratamento radioterápico foram utilizados os testes do X^2 para tabelas de contingência 2X2 e rXc respectivamente. Para se verificar as diferenças nas medidas das Escalas Visuais Analógicas para os sintomas associados entre os três tipos de tratamentos, foi utilizado a análise de variância de um fator (One-Way ANOVA). O teste de homogeneidade das variâncias de Levine foi aplicado e, quando este foi violado o teste de Kruskal Wallis foi utilizado. Quando o teste F foi significativo, a análise pelo teste de comparações múltiplas de Tukey foi aplicado. A

análise de variância de medidas repetidas foi utilizada para comparação das medidas das Escalas Visuais Analógicas dos sintomas associados ao longo do tempo. O teste de esfericidade de Mauchly W. foi aplicado e quando este foi violado, correções técnicas foram realizadas utilizando o teste de Greenhouse-Geisser. Da mesma forma, quando o teste F foi significativo, a análise pelo teste de comparações múltiplas de Bonferroni foi aplicado. Para comparação das médias do questionário de qualidade de vida antes e depois dentro de cada grupo foi utilizado o teste T para amostras dependentes.

Para avaliar a associação entre os três tipos de tratamentos realizados e o desfecho “melhora do grau da mucosite” foi utilizado o teste do X^2 rXc. Para se avaliar a associação entre a frequência na melhora da mucosite e o tipo de tratamento, dentro de cada grupo, ao final do tratamento foi utilizado o teste do X^2 de aderência. A regressão logística binária foi utilizada para se avaliar a magnitude da associação entre o desfecho melhora da mucosite e o tipo de tratamento. Apenas as variáveis com associação encontrada na análise univariada seriam incluídas no modelo multivariado. A significância estatística foi adotada em 5% ($P \leq 0,05$). O programa estatístico utilizado foi o Statistical Package for the Social Science (SPSS) 15.0.

5 RESULTADOS

5.1 PERFIL DOS PACIENTES

Os dados das idades seguem uma distribuição normal ($P=0,552$), no grupo A, a média das idades dos pacientes foi de 62,9 anos e desvio padrão de 11,4, no grupo B, a média das idades foi de 68,2 anos e desvio padrão de 13,1 e no grupo C a média das idades foi de 59,2 e desvio padrão de 14,1. A idade dos pacientes está homogênea em relação aos grupos. A média das idades dos pacientes dos três grupos não diferiu estatisticamente ($P=0,212$) (Tabela 2).

Em relação ao gênero, 28 (68,3%) eram do gênero masculino e 13 (31,7%) eram do gênero feminino. No grupo A, 11 (73,3%) pacientes eram do gênero masculino e 4 (26,7%) eram do gênero feminino, no grupo B, 10 (76,9%) eram do gênero masculino e 3 (23,1%) eram do gênero feminino e no grupo protocolo farmacológico, 7 (53,8%) eram do gênero masculino e 6 (46,2%) eram do gênero feminino. Não houve diferença de distribuição entre os grupos ($P=0,391$) (Tabela 2).

A maioria dos pacientes 31 (75,6%) era leucoderma sendo que 14 (93,3%) pacientes se encontraram no grupo A, 7 (53,8%) pacientes no grupo B e 10 (76,9%) pacientes no grupo C, dos 5 (12,2%) pacientes feodermas, o grupo A apresentou 1 (6,7%) paciente, o grupo B apresentou 3 (23,1%) pacientes e o grupo C, 1 (7,7%) paciente e quanto aos 5 (12,2%) pacientes melanodermas, 3 (23,1%) eram do grupo B e 2 (15,4%) eram do grupo C, também não houve diferença de distribuição entre os grupos ($P=0,065$) (Tabela 2).

Tabela 2 - Características demográficas da população selecionada para o presente trabalho.

	GRUPO			P
	A	B	C	
Gênero (n, %)				
Masculino	11 (73,3%)	10 (76,9%)	7 (53,8%)	0,391
Feminino	4 (26,7%)	3 (23,1%)	6 (46,2%)	
Cor (n, %)				
Leucoderma	14 (93,3%)	7 (53,8%)	10 (76,9%)	0,065
Feoderma	1 (6,7%)	3 (23,1%)	1 (7,7%)	
Melanoderma	0 (0,0%)	3 (23,1%)	2 (15,4%)	
Idade (\bar{X}, DP)	62,9 (11,4)	68,2 (13,1)	59,2 (14,1)	0,212

X- Média; DP- Desvio Padrão

Grupo A- laser de baixa potência; grupo B- Vitamina E; grupo C- protocolo farmacológico.

Fonte: Próprio autor

Quanto a localização do tumor primário, a maioria dos pacientes, 22 (53,7%) apresentou tumores em cavidade oral, sendo no grupo A com 6 (40%) pacientes, grupo B com 10 (76,9%) pacientes e grupo C com 6 (46,2%) pacientes. O segundo sítio anatômico mais acometido (8, 19,5%) foi o classificado como “em outros sítios” como os que ocorreram em região cervical, faringe, rinofaringe e cordas vocais, o grupo A apresentou 5 (33,3%) pacientes, grupo B com 1 (7,7%) paciente e o grupo C com 2 (15,4%) (Tabela 3).

Tabela 3 - Localização dos tumores da população selecionada para o presente estudo.

	Grupos			
	A (n, %)	B (n, %)	C (n, %)	Total (n, %)
Cavidade oral	6 (40,0%)	10 (76,9%)	6 (46,1%)	22 (53,7%)
Laringe	1 (6,7%)	0 (0,0%)	1 (7,7%)	2 (4,9%)
Cavidade nasal e seios paranasais	1 (6,7%)	1 (7,7%)	2 (15,4%)	4 (9,7%)
Glândulas salivares	2 (13,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	2 (4,9%)
Mais de 1 sítio de acometimento	0 (0,0%)	1 (7,7%)	2 (15,4%)	3 (7,3%)
Outro sítio	5 (33,3%)	1 (7,7%)	2 (15,4%)	8 (19,5%)
Total	15 (100,0%)	13 (100,0%)	13 (100,0%)	41(100,0%)

Grupo A- laser de baixa potência; grupo B- Vitamina E; grupo C- protocolo farmacológico

Fonte: Próprio autor

A maioria dos pacientes recebeu como tratamento a combinação de radioterapia e quimioterapia, totalizando 20 pacientes (48,8%), sendo que o grupo A foi composto por 9 (60,0%) pacientes, grupo B por 5 (38,4%) pacientes e grupo C por 6 (46,2%) pacientes (Tabela 4).

Tabela 4 - Tipo de tratamento oncológico empregado nos pacientes dos diferentes grupos avaliados.

	GRUPO			
	A (n, %)	B (n, %)	C (n, %)	Total (n, %)
Radioterápico	2 (13,3%)	4 (30,8%)	5 (38,4%)	11 (26,8%)
Radioterápico e cirúrgico	3 (20,0%)	3 (23,1%)	1 (7,7%)	7 (17,1%)
Radioterápico e quimioterápico	9 (60,0%)	5 (38,4%)	6 (46,2%)	20 (48,8%)
Radioterápico quimioterápico e cirúrgico	1 (6,7%)	1 (7,7%)	1 (7,7%)	3 (7,3%)
Total	15 (100,0%)	13 (100,0%)	13 (100,0%)	41(100,0%)

Grupo A- laser de baixa potência; grupo B- Vitamina E; grupo C- protocolo farmacológico.

Fonte: Próprio autor

5.2 SINTOMAS AVALIADOS ATRAVÉS DA ESCALA VISUAL ANALÓGICA (EVA)

Através da Escala Visual Analógica, o paciente relatou a frequência dos sintomas apresentados no primeiro dia de atendimento, decorrentes do tratamento antineoplásico, sendo que dos 41 (100%) pacientes deste estudo, 40 (97,6%) relataram a dor como o sintoma mais freqüente, 39 (95,1%) apresentaram diminuição na salivação e alteração do paladar, 38 (92,6%) relataram xerostomia, 21 (51,2%) apresentaram alteração no olfato e somente 18 (43,9%) relataram algum grau de perda dos movimentos bucais (Tabela 5).

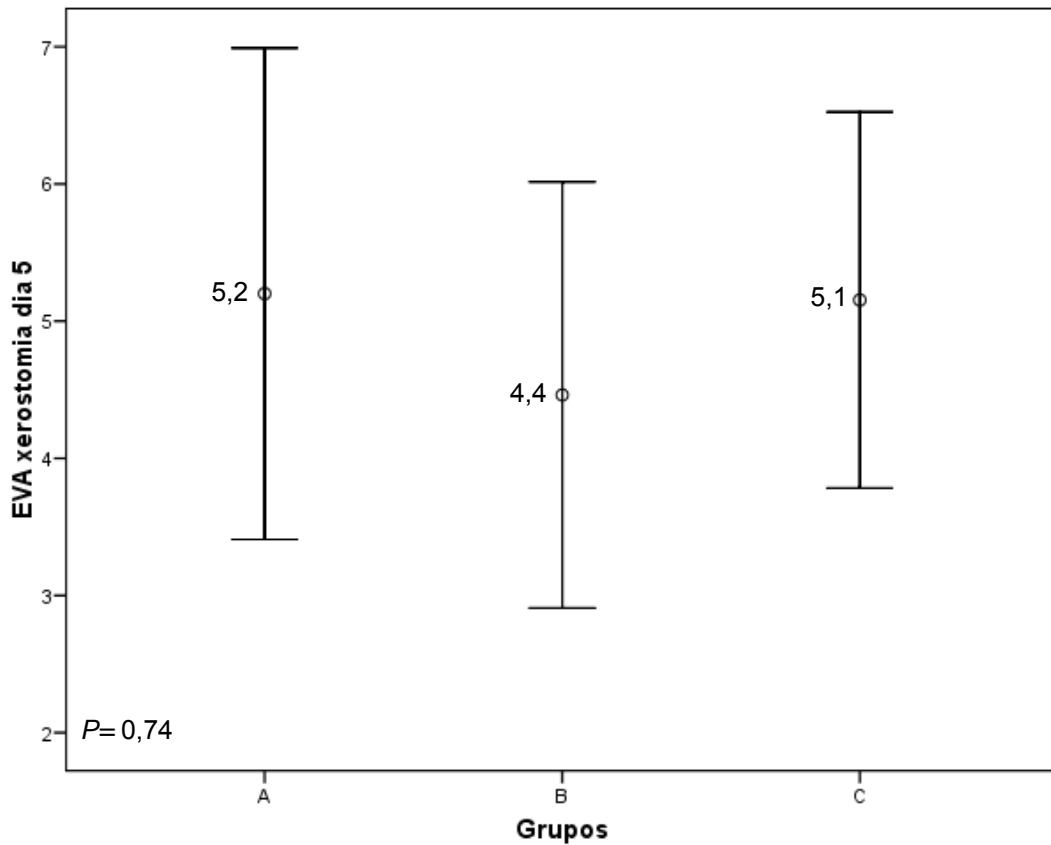
Tabela 5 - Frequência relativa e absoluta dos sintomas relatados pelos pacientes no primeiro dia de atendimento.

	Frequência absoluta (n)	Frequência relativa (%)
Dor	40	97,6
Diminuição na salivação	39	95,1
Alteração no paladar	39	95,1
Xerostomia	38	92,7
Alteração no olfato	21	51,2
Perda dos movimentos bucais	18	43,9
Total	41	100

Fonte: Próprio autor

Através da Escala Visual Analógica, os pacientes relataram a intensidade do sintoma apresentado, no primeiro, terceiro e quinto dias de tratamento, sendo que ao final do tratamento, no quinto dia, para o desfecho xerostomia, não houve associação significativa entre a redução da sintomatologia e os três grupos de tratamento ($P=0,74$) (Figura 4).

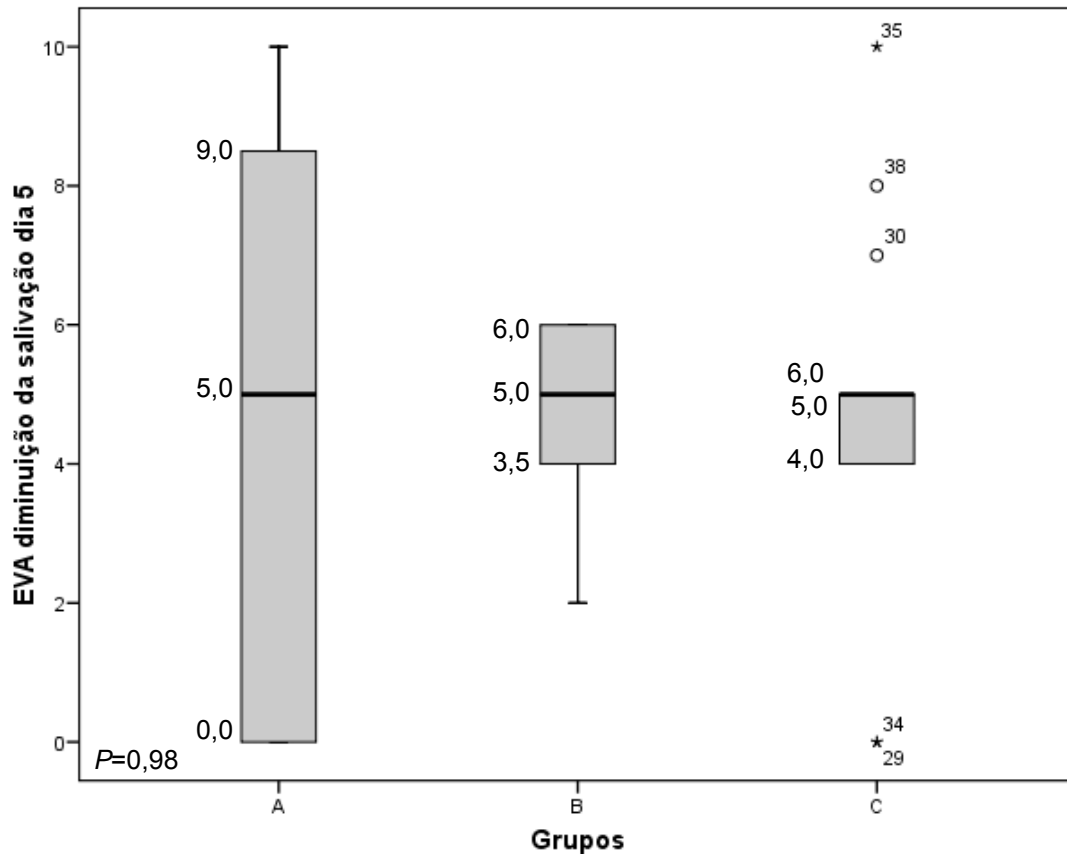
Figura 4 - Avaliação da comparação das médias dos grupos de tratamento para o desfecho xerostomia no 5º dia através da Escala Visual Analógica. Grupo A- laser de baixa potência; grupo B- Vitamina E; grupo C- protocolo farmacológico



Fonte: Próprio autor.

Na avaliação, para o desfecho diminuição da salivagem no quinto dia de tratamento, não houve associação significativa entre a redução da sintomatologia e os três grupos de tratamento ($P=0,98$) (Figura 5).

Figura 5 - Avaliação da comparação das medianas dos grupos de tratamento para o desfecho diminuição da salivação no 5º dia através da Escala Visual Analógica.

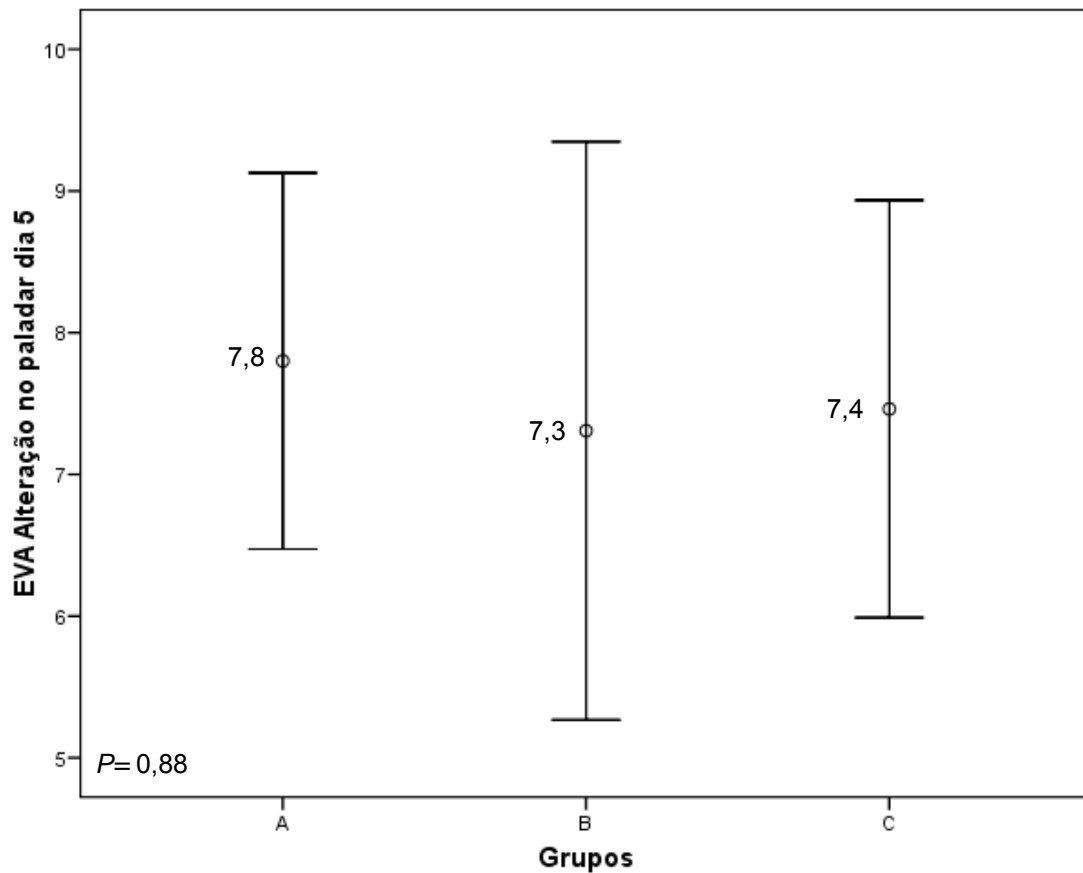


Grupo A- laser de baixa potência; grupo B- Vitamina E; grupo C- protocolo farmacológico

Fonte: Próprio autor.

Na avaliação, para o desfecho alteração no paladar no quinto dia de tratamento, não houve associação significativa entre a sintomatologia e os três grupos de tratamento ($P=0,88$) (Figura 6).

Figura 6 - Avaliação da comparação das médias dos grupos de tratamento para o desfecho alteração no paladar no 5º dia através da Escala Visual Analógica.

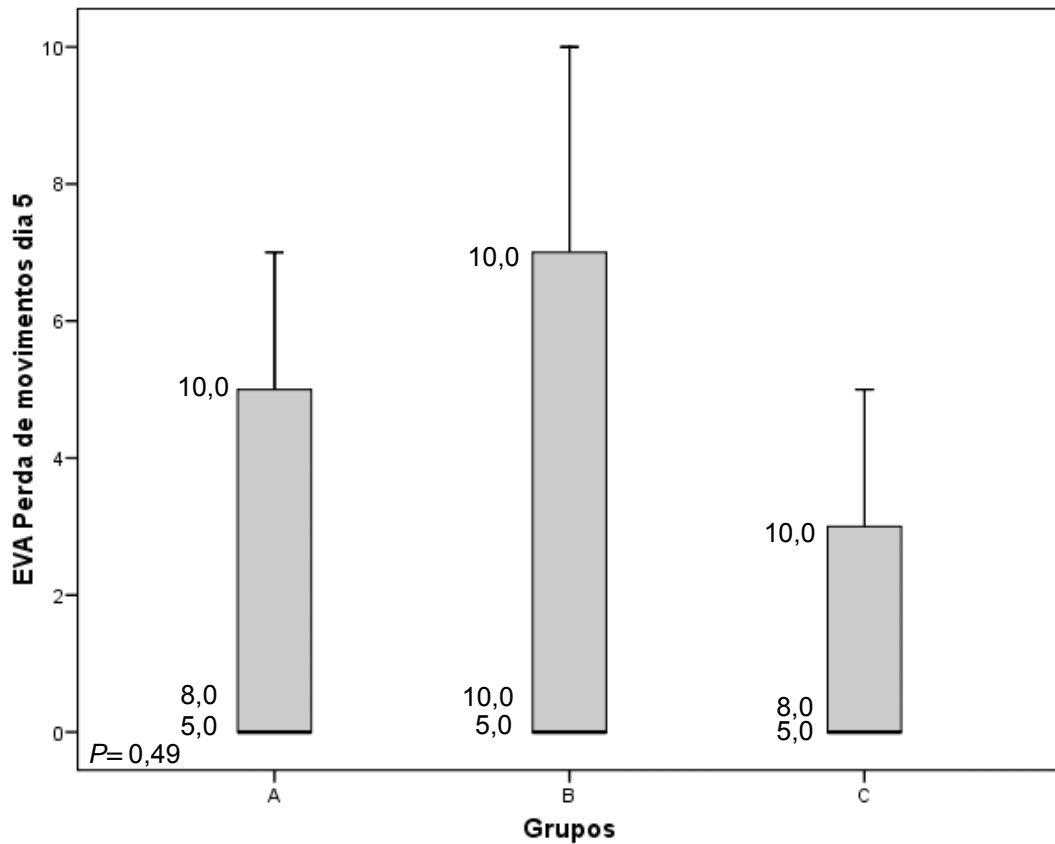


Grupo A- laser de baixa potência; grupo B- Vitamina E; grupo C- protocolo farmacológico

Fonte: Próprio autor.

Na avaliação, para o desfecho perda dos movimentos bucais no quinto dia de tratamento, não houve associação significativa entre a sintomatologia e os três grupos de tratamento ($P= 0,49$) (Figura 7).

Figura 7 - Avaliação da comparação das medianas dos grupos de tratamento para o desfecho perda dos movimentos bucais no 5º dia através da Escala Visual Analógica.

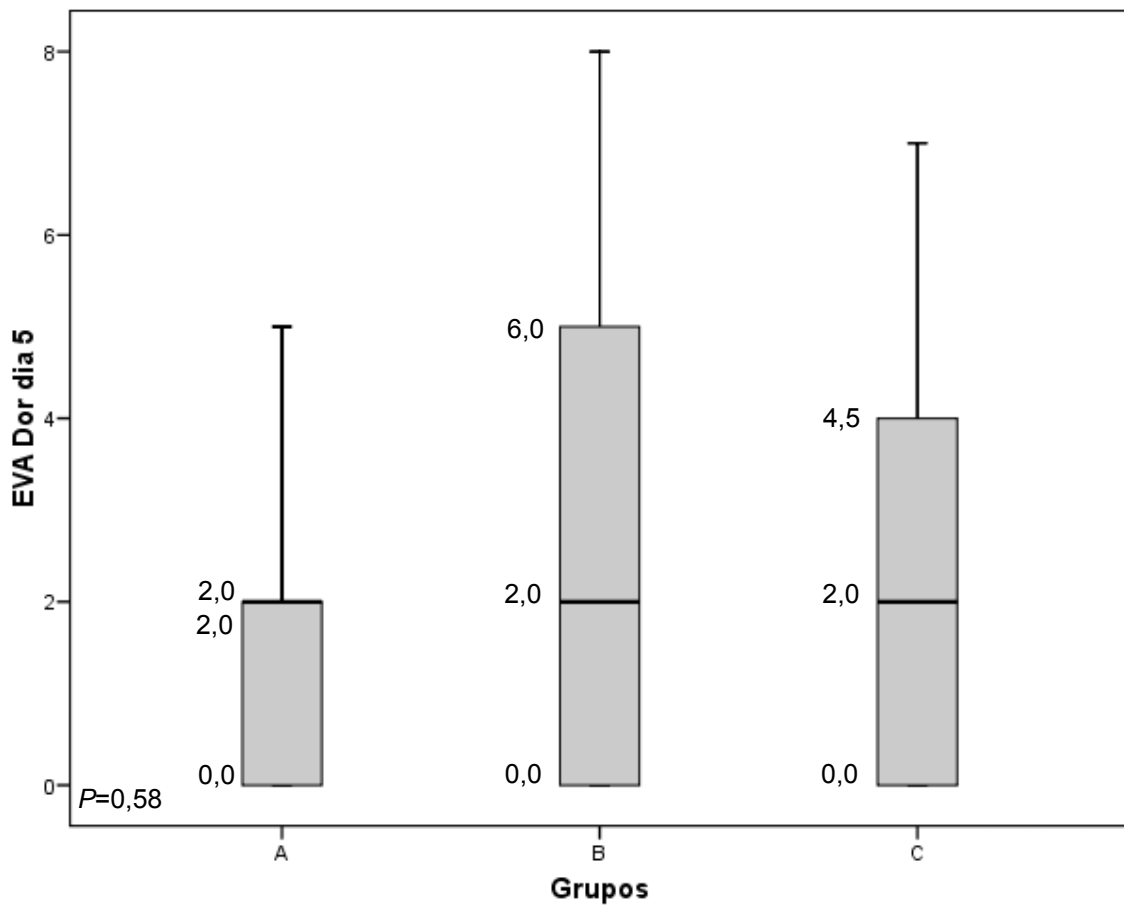


Grupo A- laser de baixa potência; grupo B- Vitamina E; grupo C- protocolo farmacológico

Fonte: Próprio autor.

Na avaliação, para o desfecho dor no quinto dia de tratamento, não houve associação significativa entre a redução da sintomatologia e os três grupos de tratamento ($P=0,58$) (Figura 8).

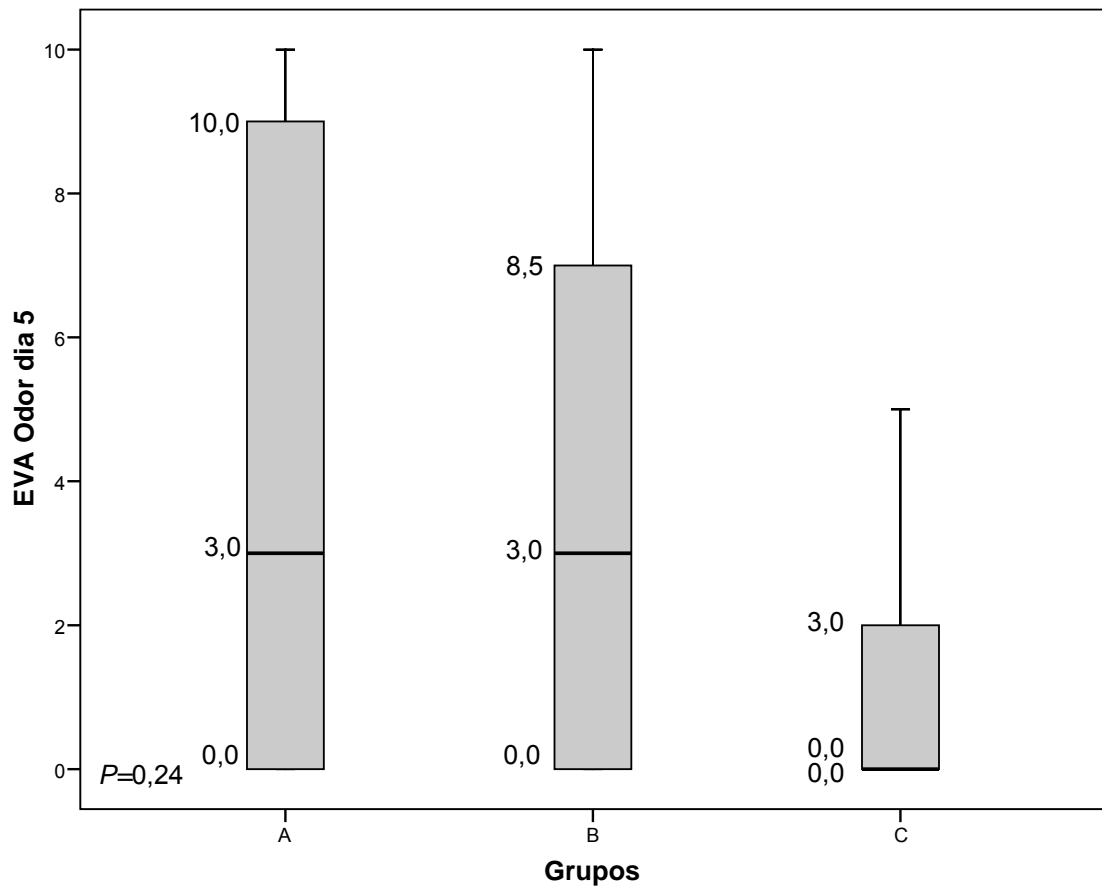
Figura 8 - Avaliação da comparação das medianas dos grupos de tratamento para o desfecho dor no 5º dia através da Escala Visual Analógica.



Grupo A- laser de baixa potência; grupo B- Vitamina E; grupo C- protocolo farmacológico
Fonte: Próprio autor.

Na avaliação, para o desfecho dor no quinto dia de tratamento, não houve associação significativa entre a redução da sintomatologia e os três grupos de tratamento ($P=0,24$) (Figura 9).

Figura 9 - Avaliação da comparação das medianas dos grupos de tratamento para o desfecho odor no 5º dia através da Escala Visual Analógica:



Grupo A- laser de baixa potência; grupo B- Vitamina E; grupo C- protocolo farmacológico

Fonte: Próprio autor.

Os sintomas de xerostomia, diminuição da salivação, alteração no paladar, perda dos movimentos bucais, dor e odor, relatados pelos pacientes através da EVA ao longo do tempo de tratamento, foram avaliados em cada grupo (A, B e C) separadamente. Os tratamentos utilizados não reduziram significativamente os sintomas, ao longo do tempo (Tabela 6) exceto para o desfecho dor (Figuras 10, 11 e 12).

Tabela 6 - Avaliação dos sintomas de xerostomia, diminuição da salivação, alteração no paladar, perda dos movimentos bucais e odor, relatados pelos pacientes através da EVA, ao longo do tempo, dentro de cada grupo (A, B e C).

Sintomas	Grupos					
	A	P=	B	P=	C	P=
Xerostomia [(x), (DP)]	(5,2) (3,23)	0,20	(4,4) (2,5)	0,31	(5,1) (2,2)	0,24
Diminuição da saliva [(Md) (1° quartil, 3° quartil)]	(5,0) (0,0; 9,0)	0,61	(5,0) (3,5; 6,0)	0,50	(5,0) (4,0; 6,0)	0,58
Alteração no paladar [(x), (DP)]	(7,8) (2,3)	0,29	(7,31) (3,3)	0,31	(7,4) (2,4)	0,36
Perda dos movimentos [(Md) (1° quartil, 3° quartil)]	(8,0) (5,0; 10,0)	0,75	(10,0) (5,0; 10,0)	0,52	(8,0) (5,0; 10,0)	0,06
Odor [(Md) (1° quartil, 3° quartil)]	(3,0) (0,0; 10,0)	0,57	(3,0) (0,0; 8,5)	0,94	(0,0) (0,0; 3,0)	0,09

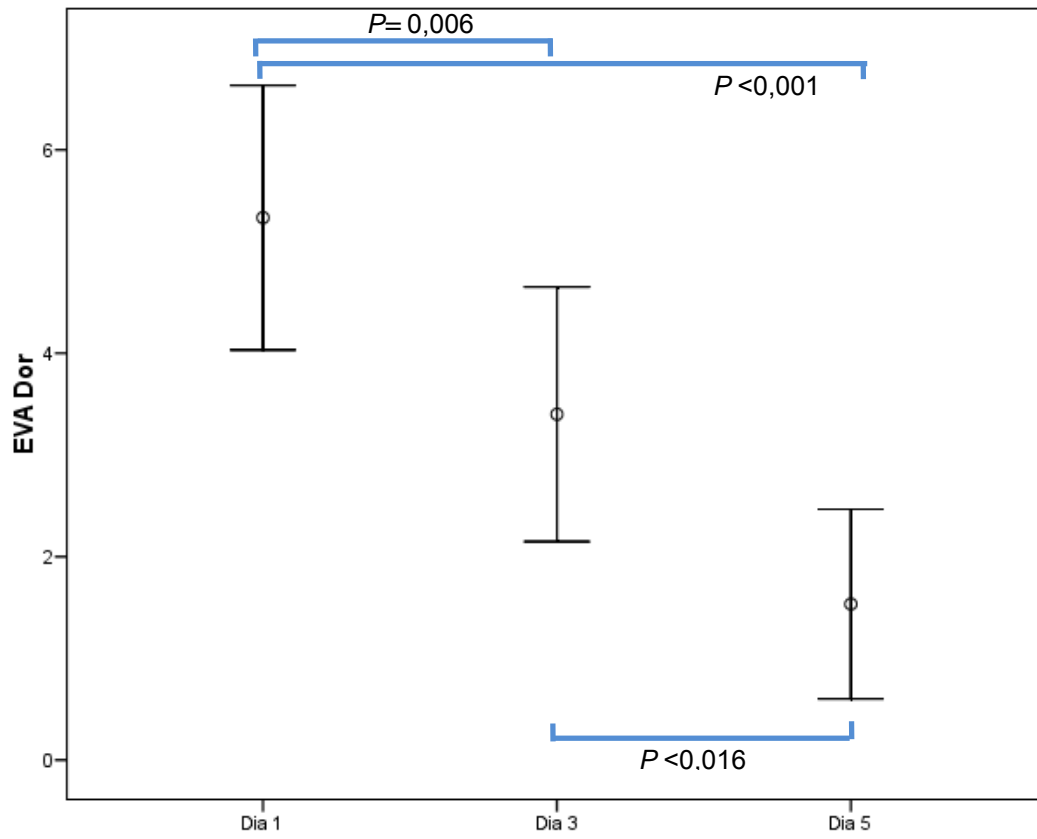
\bar{x} - média; DP- Desvio Padrão, Md- mediana.

Grupo A- laser de baixa potência; grupo B- Vitamina E; grupo C- protocolo farmacológico

Fonte: Próprio autor.

Para a sintomatologia dolorosa referida pelo paciente durante o tratamento no Grupo A, houve redução significativa em todos os dias avaliados, na comparação do 1º dia para o 3º dia ($P=0,006$), na comparação do 1º para o 5º dia ($P<0,001$) e na comparação do dia 3º para o 5º dia ($P=0,016$) (Figura 10).

Figura 10 - Sintoma de dor, avaliado ao longo do tempo, no grupo A.

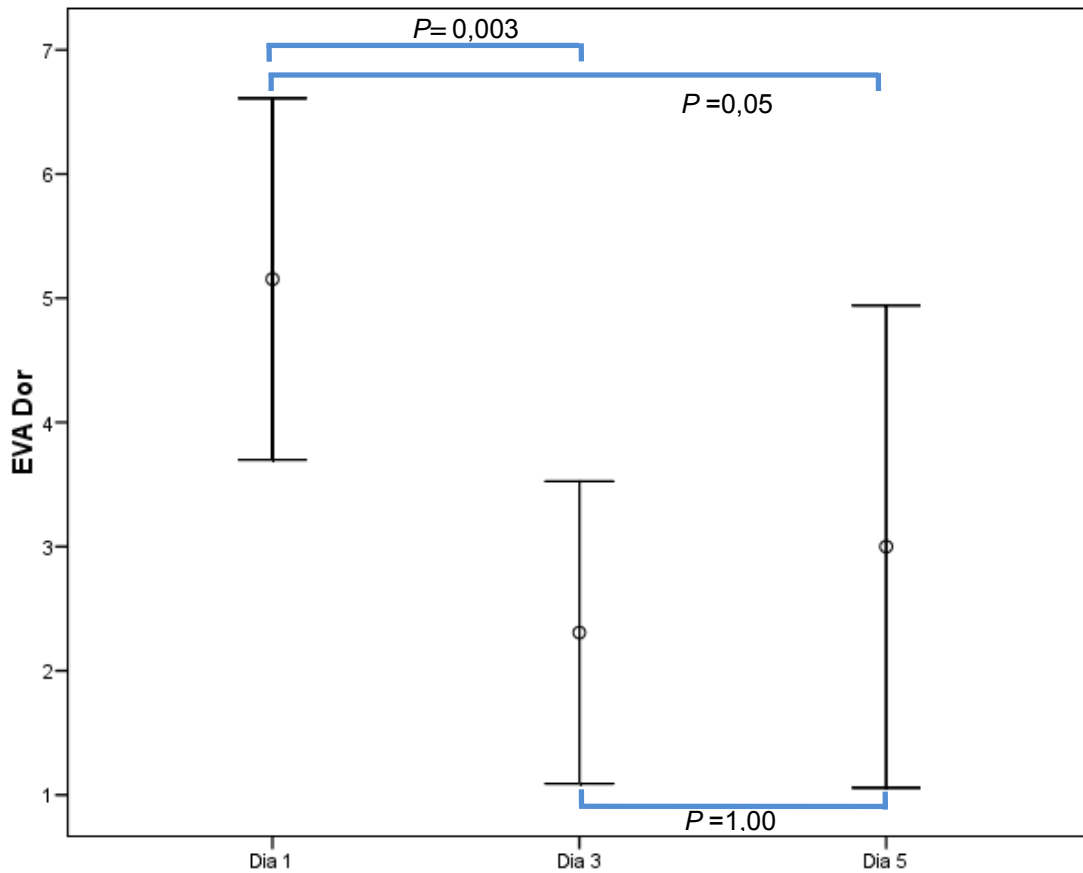


Grupo A- laser de baixa potência.

Fonte: Próprio autor.

Para a sintomatologia dolorosa referida pelo paciente durante o tratamento no Grupo B, houve redução significativa na comparação do 1º dia para o 3º dia ($P=0,003$), porém o tratamento não foi eficaz para a redução significativa da dor do 1º para o 5º dia ($P=0,05$) e na comparação do 3º para o 5º dia ($P=1,00$) (Figura 11).

Figura 11 - Sintoma de dor, avaliado ao longo do tempo, no grupo B.

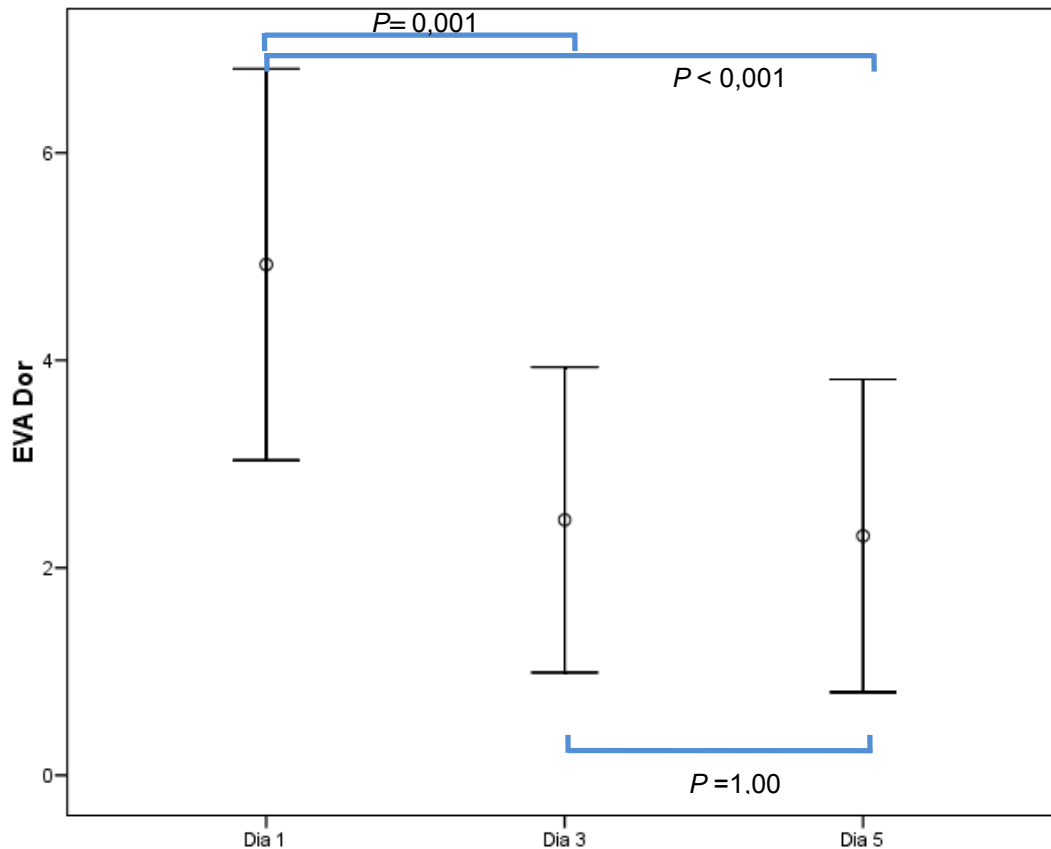


Grupo B- Vitamina E.

Fonte: Próprio autor.

Para a sintomatologia dolorosa referida pelo paciente durante o tratamento no Grupo C, houve redução significativa na comparação do 1º dia para o 3º dia ($P=0,001$) e na comparação do 1º para o 5º dia ($P<0,001$), não houve redução significativa na comparação do 3º para o 5º dia ($P=1,00$) (Figura 12).

Figura 12 - Sintoma de dor, avaliado ao longo do tempo, no grupo C.



Grupo C- Protocolo farmacológico.

Fonte: Próprio autor.

5.3 AVALIAÇÃO DO IMPACTO DAS ALTERAÇÕES ORAIS DECORRENTES DO TRATAMENTO ONCOLÓGICO NA QUALIDADE DE VIDA

Os dados dos questionários OHIP-14 aplicados aos 41 pacientes seguem distribuição normal em todos os grupos, sendo no grupo A ($P=0,06$), B ($P=0,71$) e C ($P=0,15$). Houve uma discreta redução na média dos escores do questionário OHIP aplicado no quinto dia em relação ao primeiro dia de tratamento em todos os grupos, porém, essa redução não foi significativa para o impacto das alterações orais na qualidade de vida dos pacientes após os tratamentos utilizados, sendo no Grupo A ($P=0,62$), Grupo B ($P=0,84$) e Grupo C ($P=0,29$) (Tabela 7).

Tabela 7 - Impacto da saúde bucal na qualidade de vida dos pacientes ao longo do tratamento.

Questionário OHIP-14	\bar{x}	DP	P
Grupo A dia 1	12,7	2,9	0,62
Grupo A dia 5	12,0	5,2	
Grupo B dia 1	11,7	4,8	0,84
Grupo B dia 5	11,5	6,2	
Grupo C dia 1	12,9	4,3	0,29
Grupo C dia 5	11,7	4,7	

\bar{x} - média; DP- Desvio Padrão

Grupo A- laser de baixa potência; grupo B- Vitamina E; grupo C- protocolo farmacológico

Fonte: Próprio autor.

5.4 INFECÇÃO

A presença de infecção oral no primeiro dia de tratamento ocorreu em 11 (26,8%) dos pacientes, destes, 2 (4,9%) pacientes estavam no Grupo A, 4 (9,8%) no Grupo B e 5 (12,2%) no Grupo C (Tabela 8).

Tabela 8 - Frequência de Infecção oral no primeiro dia de tratamento.

		Infecção oral dia 1		
		Sim (n, %)	Não (n, %)	Total (n, %)
Grupos	A	2 (4,9)	13 (31,7)	15 (36,6)
	B	4 (9,8)	9 (21,9)	13 (31,7)
	C	5 (12,2)	8 (19,5)	13 (31,7)
Total		11 (26,8)	30 (73,2)	41 (100%)

Grupo A- laser de baixa potência; grupo B- Vitamina E; grupo C- protocolo farmacológico

Fonte: Próprio autor.

No quinto dia de tratamento, a infecção foi avaliada quanto a sua melhora, permanecer igual ao primeiro dia de tratamento ou piora, ou seja, se o paciente adquiriu infecção oral. No Grupo A, após o tratamento, somente 1 (6,7%) paciente melhorou da infecção oral, 12 (80%) mantiveram o mesmo quadro apresentado no primeiro dia de avaliação e 2 (13,3%) pacientes adquiriram infecção oral. No grupo B, 2 (15,4%) pacientes melhoraram a infecção oral, 11 (84,6%) mantiveram o mesmo quadro apresentado no primeiro dia de avaliação e nenhum paciente apresentou nova infecção em cavidade oral e no Grupo C, 4 (30,8%) pacientes melhoraram a infecção oral, 9 (69,2%) mantiveram o mesmo quadro apresentado no primeiro dia de avaliação e nenhum paciente apresentou nova infecção em cavidade oral. Embora os pacientes pertencentes ao Grupo C, terem apresentados a maior quantidade de pacientes que melhoraram o quadro infeccioso ou que permaneceram iguais ao primeiro dia de tratamento. Não houve associação entre a melhora, permanecer igual ao dia 1 ou piora da infecção oral e o tipo de tratamento utilizado (A, B ou C) ($P=0,87$). (Tabela 9).

Tabela 9 - Avaliação da associação entre o tipo de tratamento utilizado e a melhora da infecção.

		Infecção			Total (n, %)	P
		Melhorou (n, %)	Manteve (n, %)	Piorou (n, %)		
Grupo	A	1 (6,7)	12 (80)	2 (13,3)	15 (100)	0,87
	B	2 (15,4)	11 (84,6)	0	13 (100)	
	C	4 (30,8)	9 (69,2)	0	13 (100)	
Total		7 (17,1)	32 (78)	2 (4,9)	41 (100)	

Grupo A- laser de baixa potência; grupo B- Vitamina E; grupo C- protocolo farmacológico

Fonte: Próprio autor.

5.5 MUCOSITE ORAL

No primeiro dia de tratamento, o grupo A teve 10 (66,7%) pacientes com mucosite oral grau 2 e 5 (33,3%) pacientes com mucosite oral grau 3, o grupo B teve 12 (92,3%) com mucosite oral grau 2 e 1 (7,7%) paciente com mucosite oral grau 3 e o grupo C teve 11 (84,6%) pacientes com mucosite oral grau 2 e 2 (15,4%) pacientes com mucosite oral grau 3.

No terceiro dia de tratamento, o grupo A teve 1 (6,7%) paciente com mucosite oral grau 1, 11 (73,3%) pacientes com mucosite oral grau 2 e 3 (20,0%) pacientes com mucosite oral grau 3, o grupo B teve 1 (7,7%) paciente com mucosite oral grau 1, 11 (84,6%) pacientes com mucosite oral grau 2 e 1 (7,7%) paciente com mucosite oral grau 3 e o grupo C teve 1 (7,7%) pacientes ausente de mucosite oral, 2 (15,4%) pacientes com mucosite oral grau 1, 9 (69,2%) pacientes com mucosite oral grau 2 e 1 (7,7%) paciente com mucosite oral grau 3.

No quinto dia de tratamento, o grupo A teve 6 (40,0%) pacientes com mucosite oral grau 1, 7 (46,7%) pacientes com mucosite oral grau 2 e 2 (13,3%) pacientes com mucosite oral grau 3, o grupo B teve 3 (23,1%) pacientes com mucosite oral grau 1, 8 (61,5%) pacientes com mucosite oral grau 2 e 2 (15,4%) pacientes com mucosite oral grau 3 e o grupo C, teve 2 (15,4%) pacientes ausentes de mucosite oral, 3 (23,1%) pacientes com mucosite oral grau 1, 7 (53,8%) pacientes com mucosite oral grau 2 e 1 (7,7%) paciente com mucosite oral grau 3 (Tabela 10).

Tabela 10 - Graus de mucosite oral (OMS) nos diferentes grupos durante o tratamento.

Tempo	Grau	Grupo		
		A (n, %)	B (n, %)	C (n, %)
1º dia	2	10 (66,7%)	12 (92,3%)	11 (84,6%)
	3	5 (33,3%)	1 (7,7%)	2 (15,4%)
3º dia	0	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (7,7%)
	1	1 (6,7%)	1 (7,7%)	2 (15,4%)
	2	11 (73,3%)	11 (84,6%)	9 (69,2%)
	3	3 (20,0%)	1(7,7%)	1 (7,7%)
5º dia	0	0 (0,0%)	0 (0,0%)	2 (15,4%)
	1	6 (40,0%)	3(23,1%)	3 (23,1%)
	2	7 (46,7%)	8(61,5%)	7 (53,8%)
	3	2 (13,3%)	2(15,4%)	1 (7,7%)

Grupo A- laser de baixa potência; grupo B- Vitamina E; grupo C- protocolo farmacológico

Fonte: Próprio autor.

No quinto dia de tratamento, os pacientes foram avaliados quanto à frequência de melhora, permanência do mesmo grau de mucosite do primeiro dia de tratamento ou piora no grau da mucosite, no grupo A, do total de 15 (100%), 8 (53,3%) melhoraram o grau da mucosite, 6 (40%) mantiveram o mesmo grau de mucosite oral inicial e somente 1 (6,7%) paciente piorou o grau da mucosite oral.

No grupo B, do total de 13 (100%) pacientes, 3 (23,1%) pacientes melhoraram o grau da mucosite, 9 (69,2%) mantiveram o mesmo grau de mucosite oral inicial e somente 1 (7,7%) paciente piorou o grau da mucosite oral.

No grupo C, do total de 13 (100%) pacientes, 6 (46,2%) pacientes melhoraram o grau da mucosite, 7 (53,8%) pacientes mantiveram o mesmo grau de mucosite oral inicial e nenhum paciente piorou o grau da mucosite oral. Porém não houve associação entre o tipo de tratamento utilizado e a alteração da severidade da mucosite oral ($P=0,34$) (Tabela 11).

Tabela 11 - Associação entre o tipo de tratamento utilizado e a frequência de melhora, permanência e piora do grau da mucosite oral no dia 5.

		Grupos			Total	P
		A	B	C		
Grau da Mucosite Dia 5	Melhorou	8	3	6	17	0,34
	Manteve	6	9	7	22	
	Piorou	1	1	0	2	
Total		15	13	13	41	

Grupo A- laser de baixa potência; grupo B- Vitamina E; grupo C- protocolo farmacológico

Fonte: Próprio autor.

Em cada grupo (A, B e C) separadamente, foi realizada, no quinto dia de tratamento, a avaliação quanto a frequência da melhora ou não melhora no grau da mucosite.

No Grupo A, no quinto dia de tratamento, observou-se que dos 15 pacientes incluídos nesse grupo, 8 (53,3%) melhoraram o grau da mucosite oral após o tratamento e 7 (46,7%) não melhoraram com o tratamento, sendo esse o único grupo em que a melhora no grau da mucosite foi maior que a não melhora no grau da mucosite, porém não houve associação entre o tratamento e a melhora ou não melhora no grau da mucosite ($P=0,79$) (Tabela 12).

Tabela 12 - Associação entre a melhora e não melhora do grau da mucosite no quinto dia de tratamento no Grupo A.

		Grupo A	P
Grau da Mucosite	Melhorou	8	0,79
	Não melhorou	7	
Total		15	

Grupo A- laser de baixa potência

Fonte: Próprio autor.

No Grupo B, no quinto dia de tratamento, houve associação entre o tratamento utilizado e os pacientes que não melhoraram o grau da mucosite ($P=0,05$), sendo que do total de 13 pacientes, 10 (76,9%) pacientes ao final do tratamento não melhoraram o grau da mucosite oral (Tabela 13).

Tabela 13 - Associação entre a melhora e não melhora do grau da mucosite no quinto dia de tratamento no Grupo B.

		Grupo B	P
Grau da mucosite	Melhorou	3	0,05
	Não melhorou	10	
Total		13	

Grupo B- Vitamina E

Fonte: Próprio autor.

No Grupo C, no quinto dia de tratamento, do total de 13 pacientes, 6 (46,2%) melhoraram o grau da mucosite oral, porém não houve associação entre o tratamento e a melhora ou não melhora no grau da mucosite ($P=0,78$) (Tabela 14).

Tabela 14 - Associação entre a melhora e não melhora do grau da mucosite no quinto dia de tratamento no Grupo C.

		Grupo C	P
Grau da mucosite	Melhorou	6	0,78
	Não melhorou	7	
Total		13	

Grupo C- protocolo farmacológico

Fonte: Próprio autor.

Não foi possível avaliar a magnitude da associação entre os tratamentos (Grupos A, B e C) e a melhora ou não da mucosite oral através da regressão logística binária, pois na análise univariada não houve associação entre o tipo de tratamento e o grau da mucosite oral, no Grupo A ($P=0,32$), Grupo B ($P=0,17$) e no Grupo C ($P=0,74$) (Tabelas 15, 16 e 17).

Tabela 15 - Associação entre o Grupo A e a melhora ou não melhora da mucosite.

	<u>Mucosite Risco relativo</u>			<i>P</i>
	<u>Não melhorou</u>	<u>Melhorou</u>	<u>Total</u>	
Não pertence ao Grupo A	17	9	26	0,32
Pertence ao Grupo A	7	8	15	
Total	24	17	41	

Grupo A- laser de baixa potência

Fonte: Próprio autor.

Tabela 16 - Associação entre o Grupo B e a melhora ou não melhora da mucosite.

	<u>Mucosite Risco relativo</u>			<i>P</i>
	<u>Não melhorou</u>	<u>Melhorou</u>	<u>Total</u>	
Não pertence ao Grupo B	14	14	28	0,17
Pertence ao Grupo B	10	3	13	
Total	24	17	41	

Grupo B- Vitamina E

Fonte: Próprio autor.

Tabela 17 - Associação entre o Grupo C e a melhora ou não melhora da mucosite.

		<u>Mucosite Risco relativo</u>			<i>P</i>
		<u>Não melhorou</u>	<u>Melhorou</u>	<u>Total</u>	
Não pertence ao Grupo C	Não	17	11	28	0,74
Pertence ao Grupo C	Sim	7	6	13	
Total		24	17	41	

Grupo C- protocolo farmacológico

Fonte: Próprio autor.

A forma de tratamento antineoplásica empregue, radioterapia (radioterapia exclusiva ou radioterapia e cirurgia) ou radio e quimioterapia (radioterapia e quimioterapia ou radioterapia, quimioterapia e cirurgia) não

influenciou no grau da mucosite oral dos pacientes no primeiro dia de tratamento ($P=0,43$), apesar de 6 pacientes terem desenvolvido mucosite oral grau 3 submetidos ao tratamento radio e quimioterápico e somente 2 pacientes terem desenvolvido mucosite oral grau 3 submetidos ao tratamento radioterápico (Tabela 18).

Tabela 18 - Associação entre o tipo de tratamento antineoplásico e o grau da mucosite no primeiro dia de tratamento.

		Grau da Mucosite dia 1			<i>P</i>
		2	3	Total	
Tipo de tratamento	Radioterapia	16	2	18	0,43
	Radio e quimioterapia	17	6	23	
Total		33	8	41	

Fonte: Próprio autor.

A dose de radioterapia total que o paciente recebeu, avaliado no primeiro dia de tratamento, não influenciou no grau da mucosite oral ($P=0,21$) (Tabela 19).

Tabela 19 - Avaliação da associação entre a dose radioterápica e a severidade do grau da mucosite oral.

		Grau da Mucosite dia 1			<i>P</i>
		2	3	Total	
Dose de irradiação	Menor que 3000 cGy	20	3	23	0,21
	3000 a 5000 cGy	9	3	12	
	Maior que 5000 cGy	4	2	6	
Total		33	8	41	

Fonte: Próprio autor.

6 DISCUSSÃO

A radioterapia é eficaz como forma de tratamento para tumores em região de cabeça e pescoço, porém pode provocar efeitos colaterais importantes como a mucosite oral, xerostomia, alteração no paladar, trismo, dor, perda de movimentos bucais e candidose em cavidade oral (SCHUBERT; IZUTSU, 1987; SCULLY; PORTER, 2000; SANNOMIYA; FURUKAWA, 2000; SCULLY; PORTER, 2001; BONAN *et al.*, 2003; FISCHER; EPSTEIN, 2008).

A mucosite oral radioinduzida é o efeito colateral agudo mais importante e o seu desenvolvimento está associado a dor, comprometimento nutricional e maior suscetibilidade a infecções que podem levar a interrupção do tratamento antineoplásico dificultando o controle do tumor (ROSENTHAL; TROTTI, 2009; RUSSO *et al.*, 2008) além de interferir negativamente na qualidade de vida do paciente (EPSTEIN *et al.*, 1999; ELTING *et al.*, 2008).

Todos os pacientes que estavam sendo submetidos ao tratamento radioterápico foram orientados quanto a possibilidade de tratamento da mucosite oral através da pesquisa, porém durante o período de Setembro de 2010 a Janeiro de 2012, somente 41 pacientes foram incluídos neste estudo, pois muitos pacientes apresentaram a impossibilidade de comparecerem aos dias de avaliação aos finais de semana pela dificuldade de transporte de suas cidades e alguns pacientes evoluíram ao óbito ou internação hospitalar por alterações sistêmicas antes de desenvolverem a mucosite oral, limitando a nossa população do estudo.

Os pacientes dentados deste estudo receberam tratamento odontológico prévio pelos odontólogos do próprio hospital ou de outras instituições com a finalidade de adequação bucal com remoção de possíveis focos infecciosos, além de receberem instruções do avaliador 1 quanto a adequada higiene oral e a sua importância durante o tratamento oncológico. O reforço na manutenção da higiene oral é uma terapêutica profilática muito utilizada e possibilita a prevenção e minimização de possíveis complicações como infecções, cáries, alterações periodontais e diminuição da incidência de mucosite (SONIS, 1998; KÖSTLER *et al.*, 2001; RUSSO *et al.*, 2008; FISCHER; EPSTEIN, 2008).

Os dados demográficos deste trabalho corroboram com os dados achados por Brener *et al.* (2007) que relatam maior incidência de tumores em região cérvico-facial em homens a partir da 4^a década de vida, assim como o sítio de

localização do tumor em região de cabeça e pescoço mais acometido em nosso trabalho sendo a cavidade oral (53,7%) (DOBROSSY, 2005).

Foi orientado também a todos os pacientes deste estudo a importância da boa alimentação, assim como a remoção de alimentos picantes, ácidos e duros, pois podem exacerbar o desconforto e a dor provocados pela mucosite oral (KÖSTLER *et al.*, 2001; SCULLY; EPSTEIN; SONIS, 2004).

Muitas terapias são utilizadas como profilaxia e tratamento da mucosite oral, porém na literatura ainda não há consenso de terapia mais eficaz (RUBENSTEIN *et al.*, 2004). O laser de baixa potência tem sido utilizado atualmente como uma nova opção efetiva na prevenção e terapêutica da mucosite oral (BARASCH *et al.*, 1995; BENSADOUN *et al.*, 1999; ARUN MAIYA; SAGAR; FERNANDES, 2006; ARORA *et al.*, 2008).

Os tratamentos (Grupos A, B e C) foram realizados nos pacientes que no primeiro dia de acompanhamento apresentaram mucosite oral grau 2 ou 3, sendo que 33 (80,5%) apresentaram mucosite oral grau 2 e 8 (19,5%) apresentaram grau 3. Nesses graus, a mucosite se encontra ulcerada, sendo a fase de maior preocupação, causam desconforto e dor, podem limitar a nutrição adequada, sendo muitas vezes, necessário a instalação de sonda naso-enteral ou alimentação parenteral (mucosite oral grau 4), levando à interrupção do tratamento anti-neoplásico e internação hospitalar (ROSENTHAL; TROTTI, 2009; SONIS, 2004; RUBENSTEIN *et al.*, 2004; FISHER; EPSTEIN, 2008; RUSSO *et al.*, 2008). Em alguns pacientes, as úlceras são rapidamente colonizadas por bactérias levando a infecções sistêmicas com risco de morte consideráveis (SCULLY; EPSTEIN, 1996; EPSTEIN *et al.*, 2001; BONAN *et al.*, 2005; FISHER; EPSTEIN, 2008). Essas condições podem elevar os custos do tratamento oncológico, colocar em risco a sobrevivência do paciente e alterar a sua qualidade de vida e a de suas famílias (BENSADOUN *et al.*, 2001; ELTING *et al.*, 2008; RUSSO *et al.*, 2008).

Em nosso estudo, três formas diferentes de tratamento foram utilizadas de forma aleatória aos pacientes, o Grupo A (Laser de baixa potência), Grupo B (bochechos com Vitamina E Alfatocoferol) e o Grupo C (bochechos com protocolo clínico farmacológico), sendo que nenhum dos tratamentos utilizados se mostrou significativamente mais eficaz em relação a diminuição do grau da mucosite.

Cada tipo de tratamento foi analisado individualmente, ao longo do tempo, quanto a melhora ou não melhora no grau da mucosite oral. No Grupo A, na avaliação realizada no quinto dia de tratamento, não houve redução significativa no grau da mucosite oral ($P=0,79$), porém, foi o único grupo em que a melhora no grau da mucosite foi maior que a não melhora no grau da mucosite oral.

Bensadoun *et al.* (1999) realizaram um estudo duplo-cego para a avaliação de mucosite oral através da laserterapia profilática em 30 pacientes irradiados em região de boca e hipofaringe. Foi utilizado laser de baixa potência (He-Ne, 632,8nm, 60mW, $2\text{J}/\text{cm}^2$), em 9 pontos da cavidade oral por 33s cada ponto, por 5 dias da semana durante as 7 semanas de radioterapia, em 15 pacientes, enquanto os outros 15 receberam placebo (o aparelho não emite luz). Os autores relataram que a severidade da mucosite oral e a intensidade da dor foram significativamente menores no grupo tratado com a luz laser.

Assim como no estudo prospectivo de Arun Maiya; Sagar; Fernandes, (2006), em que foram realizados 2 tipos de tratamentos para a prevenção e terapêutica da mucosite oral em 50 pacientes que estavam recebendo tratamento radioterápico em região de cabeça e pescoço, iniciando no primeiro dia de radioterapia, 5 vezes por semana, até o final do tratamento radioterápico. Foi utilizado o laser de baixa potência (He-Ne 632,8nm, 10mW e $1,8\text{ J}/\text{cm}^2$, total de 3 minutos) e no grupo controle, foi utilizado soluções anestésicas locais, povidine e analgésicos orais. Todos os pacientes desenvolveram algum grau de mucosite (OMS), porém o grupo tratado com laser evidenciou diferenças significativas para a dor e redução no grau da mucosite.

Os pacientes em nosso estudo que receberam o tratamento do Grupo B, foram avaliados no quinto dia de tratamento quanto ao grau da mucosite, porém como resultado, a mucosite oral não melhorou em 10 (76,9%) dos pacientes, sendo assim, os bochechos com Vitamina E não foram eficazes significativamente na redução da mucosite oral ($P=0,05$).

Avaliando a eficácia da aplicação tópica na forma de bochechos de Vitamina E 400mg na prevenção da mucosite oral induzida por quimioterapia em 16 crianças, Sung *et al.* (2007) encontraram resultados semelhantes aos nossos, entretanto, no trabalho de Wadleigh *et al.* (1992) todos os pacientes em tratamento quimioterápico evoluíram com mucosite oral, porém o grupo tratado com aplicações diretas de vitamina E 400mg apresentou resolução significativamente mais rápida da

mucosite oral, ocorrendo em 6 (66,7%) pacientes comparado a 1 (11,1%) dos pacientes do grupo placebo.

Em nosso estudo, os pacientes que receberam o tratamento do Grupo C, na avaliação do quinto dia de tratamento, não regrediram de forma significativa o grau da mucosite, portanto não houve associação entre os bochechos com o protocolo farmacológico e a redução no grau da mucosite oral.

Em uma comparação entre dois tipos de tratamento para mucosite oral induzida por quimioterapia em pacientes de transplante de medula óssea, Khouri *et al* (2009), obtiveram resultados semelhantes ao nosso estudo, concluíram que a utilização do bochecho “Fórmula Mucosite” contendo Benzidamina, Nistatina, Neututocaína e água destilada não auxiliou na minimização da severidade e frequência da mucosite oral.

Tratamentos de aplicação local formam um grande arsenal de fármacos, que são rotineiramente estudados e utilizados na mucosite, o que reflete a necessidade de criação de protocolos para o tratamento das mesmas (SPIJKERVET *et al.*, 1992; PLEVOVÁ, 1999; KÖSTLER *et al.*, 2001; RUBENSTEIN *et al.*, 2004).

Por meio de uma revisão da literatura, de 139 artigos, Köstler *et al.* (2001), analisaram as formas de tratamentos para a prevenção e tratamento da mucosite oral, concluiu-se que a utilização de bochechos compostos por Hidrocortisona, Nistatina, tetraciclina e Difenidramina obtiveram significativa redução na incidência da mucosite oral quando comparada ao grupo placebo. A utilização da Nistatina deve ser para a sua função antifúngica e não para prevenir a mucosite oral (RUBENSTEIN, *et al.*, 2004).

O tratamento do Grupo C foi composto por antibiótico (Tetraciclina 10mg/ml), anti-inflamatório esteroideal (Hidrocortisona 1mg/ml), anti-fúngico (nistatina 20.000 UI/ml) e um antioxidante (Vitamina E 100mg/ml), porém não há evidência científica comprovada quanto a efetividade desses medicamentos na terapêutica da mucosite oral, assim como em muitos estudos, em que autores utilizam terapêuticas que incluem citoprotetores como a Amifostina (PLEVOVÁ, 1999), antioxidantes (SUNG *et al.*, 2002; FERREIRA *et al.*, 2004), antibióticos (SPIJKERVET *et al.*, 1989), antiinflamatórios (PLEVOVÁ, 1999; EPSTEIN *et al.*, 2004), sendo assim, é necessário a realização de mais estudos, para a elaboração de um protocolo medicamentoso eficaz (RUBENSTEIN *et al.*, 2004), levando em consideração que para o sucesso da prevenção e tratamento da mucosite oral, é necessário ressaltar

a importância da resposta individual de cada paciente à terapia, assim como idade, tabagismo, consumo de álcool, infecções orais e condição sistêmica do paciente (DENHAM *et al.*, 1999).

A severidade da mucosite oral tem aumentado devido a combinação de tratamento quimioterápico e radioterápico (SCULLY; SONIS; DIZ, 2006), em uma revisão da literatura, 89% de um total de 1505 pacientes que receberam a associação dos tratamentos quimio e radioterápico apresentaram mucosite oral, comparados a 22% do total de 318 pacientes que apresentaram mucosite oral, que receberam tratamento quimioterápico exclusivo (TROTTI *et al.*, 2003), porém no nosso estudo, 23 pacientes apresentaram essa associação terapêutica, que não influenciou na severidade da mucosite oral no paciente avaliado no primeiro dia de tratamento ($P=0,43$).

A dose radioterápica recebida pelos pacientes está diretamente associada ao aparecimento da mucosite oral (SCULLY; SONIS; DIZ, 2006). Em nossa avaliação, 56,1% dos pacientes receberam doses inferiores a 3000 cGy e apresentavam mucosite oral ulcerada graus 2 e 3 no primeiro dia de avaliação, porém essa associação não foi significativa ($P=0,21$), diferentemente do que ocorreu no estudo realizado por Scully; Sonis; Diz, (2006) em que as ulcerações ocorreram com doses próximas a 3000 cGy assim como em um estudo realizado por Handschel *et al.* (2001), com 13 pacientes em tratamento radioterápico em região de cabeça e pescoço, em que todos os pacientes desenvolveram mucosite oral sendo que o aparecimento dos sinais iniciais de mucosite como ardência e eritema ocorreu na faixa de 3000 cGy e as ulcerações ocorreram após essa dose de irradiação. Portanto, de acordo com os trabalhos encontrados na literatura, podemos comparar e concluir que em nosso estudo, com doses menores que 3000 cGy, houve o aparecimento precoce da mucosite ulcerada.

Outro fator comum em pacientes irradiados em cabeça e pescoço e que pode contribuir para o aumento da severidade da mucosite oral é a susceptibilidade à infecção por microrganismos normalmente comuns na cavidade oral que são oportunistas e invadem os tecidos ulcerados. Leveduras do gênero *Candida* aumentam a sua colonização durante a radioterapia. Os processos infecciosos são mantidos pelo desequilíbrio do sistema imunológico (SCULLY; EPSTEIN, 1996; BONAN *et al.*, 2005).

Quanto a frequência de infecção em cavidade oral, somente 26,8% dos pacientes apresentaram infecção oral na avaliação realizada no primeiro dia de tratamento, esse número reduziu para 14,6% dos pacientes com infecção em exame intraoral realizado no quinto dia de acompanhamento, após os tratamentos estipulados para cada um deles. Os pacientes tratados no Grupo C, que em sua composição apresenta o antifúngico Nistatina, apresentaram a maior redução no quadro infeccioso comparado aos outros grupos, porém essa redução não foi significativa ($P=0,87$), concluindo que não houve tratamento capaz de reduzir de forma significativa a infecção em cavidade oral. Todas as infecções apresentaram diagnóstico clínico de Candidose.

Mucosite oral, dor, xerostomia, alteração do paladar, fibrose muscular e trismo, são efeitos colaterais comuns resultantes da radioterapia em região de cabeça e pescoço, (SONIS *et al.*, 1978; SCHWEIGER, 1987; COOPER *et al.*, 1995; SCULLY; EPSTEIN, 1996; FISHER; EPSTEIN, 2008; RUSSO *et al.*, 2008) e todas elas interferem na qualidade de vida do paciente (BENSADOUN *et al.*, 1999).

A mucosite oral provoca dor intensa e pode dificultar a ingestão de alimentos resultando em uma piora no estado nutricional do paciente e desidratação, podendo ocasionar a interrupção do tratamento oncológico e a necessidade de internação (BARASCH, 1995; RUSSO, *et al.*, 2008). A interrupção do tratamento de neoplasias em região de cabeça e pescoço devido à mucosite oral ocorre em aproximadamente 9 a 19% dos casos (TROTTI *et al.*, 2003; RUBENSTEIN *et al.*, 2004). Medidas adotadas antes e durante o tratamento antineoplásico atuam na redução de incidência e severidade da mucosite oral e da dor, contribuindo assim, com a melhora na qualidade de vida do paciente (BENSADOUN *et al.*, 2001). Neste estudo, não houve a necessidade de interrupção do tratamento radioterápico em nenhum paciente durante os cinco dias que realizamos o tratamento e acompanhamento, isto pode ser justificado pelo pouco tempo de acompanhamento realizado e também pelas formas de tratamento utilizadas neste período para o controle ou diminuição da mucosite oral, assim como o reforço constante da necessidade de manutenção da higiene oral.

As complicações orais mais comuns da terapia oncológica não cirúrgica, são a mucosite oral e a xerostomia (SCULLY; SONIS; DIZ, 2006), porém neste estudo, a complicação mais freqüente após a mucosite oral, foi a dor, relatada

por 97,6% dos pacientes, seguida da diminuição da salivagem e alteração do paladar por 95,1% dos pacientes, xerostomia por 92,7%, alteração no odor por 51,2% e perda de movimentos bucais por 43,9% dos pacientes.

A frequência dos efeitos colaterais encontrados em nosso estudo foi alta, assim como no estudo de, Cardoso *et al.* (2005), em que realizaram um estudo de acompanhamento odontológico com utilização de protocolos para a minimização de efeitos colaterais antes, durante e depois do tratamento radioterápico em 12 pacientes e como manifestações de complicações orais, encontraram em todos os pacientes a mucosite oral, alterações no paladar, disfagia e xerostomia.

A dor em cavidade oral foi relatada em nosso estudo por 40 pacientes, somente um não relatou dor no primeiro dia de tratamento. Essa dor pode atingir níveis significativos e comprometer a nutrição e a qualidade de vida do paciente (BENSADOUN, 1999). Ao final do tratamento, na comparação entre os grupos, não houve diferença significativa na redução da dor. Porém na avaliação realizada, separadamente de cada tipo de tratamento ao longo do tempo, o laser de baixa potência e os bochechos com o protocolo farmacológico foram eficazes para a redução das queixas algicas, sendo que o laser foi o único tratamento que apresentou redução na sintomatologia dolorosa durante todo o período do tratamento, do 1º dia para o 3º dia ($P=0,006$), na comparação do 1º para o 5º dia ($P<0,001$) e na comparação do dia 3º para o 5º dia ($P=0,016$), assim, pode-se dizer que possuiu o efeito mais lento na redução da dor, o que não ocorreu com o protocolo farmacológico, que reduziu rapidamente a sintomatologia dolorosa de forma eficaz na comparação do 1º para o 5º dia de tratamento ($P<0,001$).

Para a minimização da dor, a laserterapia é considerada uma técnica simples e não-traumática, pois altera o período de latência das fibras nervosas somatosensoriais e promove o aumento na concentração de beta endorfinas no líquido cefalorraquidiano. Tem por função, induzir a aceleração no processo de cicatrização de feridas, pois ativa o estímulo da produção de fibroblastos e acelera a mitose na área lesionada, assim como, auxilia no controle da inflamação, pois acelera a microcirculação, originando alterações na pressão hidrostática capilar, com reabsorção do edema e eliminação do acúmulo de catabólitos intermediários (KARU, 1989; BENSADOUN *et al.*, 1999; KELNER; LISBOA de CASTRO, 2007; CARVALHO *et al.*, 2011; YAN; CHOW; ARMATI, 2011).

Assim como em nosso estudo, tratamentos na forma de bochechos contendo antiinflamatórios, antifúngicos e antibióticos, podem auxiliar na redução da dor de pacientes em tratamento com radioterapia (Köstler *et al.* 2001), porém são necessários mais estudos para a sua eficácia ser comprovada (SPIJKERVET *et al.* ,1992; PLEVOVÁ, 1999; RUBENSTEIN, *et al.*, 2004).

Dos pacientes submetidos aos tratamentos com bochechos, 3 relataram ardência intensa no primeiro dia de tratamento e essa cessando ao segundo dia de tratamento, a sensação de ardência não impossibilitou a realização correta do tratamento, sendo 1 pacientes do grupo Vitamina E e 2 pacientes do Protocolo farmacológico, porém não é o sintoma desejado para um tratamento que tem como um dos objetivos, reduzir a dor proveniente do tratamento antineoplásico. Esse sintoma não foi relatado na literatura, porém é importante que a terapia instituída não provoque toxicidade ao tecido afetado ou desconforto ao paciente (WADLEIGH *et al.*, 1992; SUNG *et al.*, 2002; FERREIRA *et al.*, 2004; RUBENSTEIN *et al.*, 2004 JAGUAR *et al.*, 2007; KHOURI *et al.*, 2009; CARVALHO *et al.*, 2011).

Sintomas relatados pelos pacientes de diminuição da salivação e alteração no paladar ocorreram em 95,1% dos pacientes deste estudo e o sintoma de xerostomia, ocorreu em 92,7% destes, porém nenhuma forma de tratamento utilizada reduziu esses sintomas de maneira significativa.

Quando as glândulas salivares estão inclusas no campo de radiação, ocorre a hiposalivação e alteração da viscosidade da saliva. Devido à atrofia dos ácinos secretores, substituição do tecido glandular por tecido conjuntivo fibroso, degeneração adiposa e necrose celular, a secreção salivar pode reduzir em aproximadamente 80% dos pacientes que receberam doses de 4000 cGy a 6000 cGy e em 100% dos pacientes quando recebem doses maiores que 6000 cGy. A saliva residual torna-se viscosa, com menor poder de lubrificação e proteção, devido a redução da quantidade de mucina. A duração da xerostomia e da diminuição salivar varia em cada paciente e depende da dose total recebida, campo de irradiação e das diferenças biológicas individuais (SILVERMAN; CHIERICI, 1965; DIB *et al.*, 2000). Os danos geralmente são irreversíveis quando as doses totais variam de 2000 a 3000 cGy, porém a maioria dos pacientes apresentam danos irreversíveis com doses totais acima de 5000 cGy (FISCHER; EPSTEIN, 2008).

As alterações no paladar ocorrem em praticamente 100% dos pacientes submetidos à radioterapia em cabeça e pescoço e os graus variam para

cada paciente. Geralmente atingem alteração máxima no paladar por volta da sexta semana de radioterapia e com o término do tratamento há progressivamente a recuperação das papilas gustativas (CARDOSO *et al.*, 2005) já que as células gustativas estão sempre sendo substituídas através de células epiteliais vizinhas, portanto em pouco tempo, há a repopulação das células gustativas (SILVERMAN; CHIERICI, 1965).

Assim como na alteração no paladar que células gustativas são afetadas, as alterações olfatórias também ocorrem. A radiação afeta as células olfatórias, podendo alterar os odores, diminuir ou desaparecer totalmente. A alteração no odor é relatada com frequência pelos pacientes que recebem radioterapia por tumores em cabeça e pescoço (HO *et al.*, 2002; HOLSCHER *et al.*, 2005).

Neste estudo, 51,2% dos pacientes relataram alteração nos odores. Em um trabalho realizado por Holscher *et al.*(2005), foram avaliados 44 pacientes com tumores de cabeça e pescoço. As avaliações quanto às alterações no olfato foram realizadas antes da radioterapia, durante e após. Os pacientes foram divididos em dois grupos, um que receberia radiação em epitélio olfatório e o outro que receberia uma dose menor em epitélio olfatório. Todos os pacientes apresentaram alterações olfatórias e analisados seis meses após o término da terapia, foi observado que o grupo que recebeu radiação diretamente no epitélio olfatório apresentava mais alterações quanto aos odores que o grupo que recebeu dose menor.

Há a necessidade de mais estudos sobre alterações olfatórias, pois doses de radiação em epitélio olfatório são inevitáveis e é necessário o estabelecimento de terapêuticas e protocolos com a finalidade de redução dos efeitos colaterais (HUA *et al.*, 1999; HOLSCHER *et al.*, 2005).

O tratamento cirúrgico pode produzir tecido cicatricial que reduz a abertura da boca, devido a contração cicatricial e fibrose muscular, o trismo pode ocorrer nos músculos da mastigação ou na articulação temporomandibular, por fibrose e atrofia, e geralmente tem o aparecimento tardio, de 3 a 6 meses após o tratamento radioterápico (FISCHER; EPSTEIN, 2008). Em nosso estudo, 43,9% dos pacientes apresentaram alterações quanto a perda de movimentos bucais já no primeiro dia de tratamento. Tais alterações foram freqüentemente relacionadas além

do tratamento cirúrgico prévio à dor provocada por queilite angular e ao trismo muscular.

A qualidade de vida dos pacientes submetidos a tratamento oncológico é comprometida devido aos inúmeros efeitos colaterais decorrentes dos procedimentos cirúrgicos, radioterapia e/ou quimioterapia. Aplicamos aos 41 pacientes no primeiro, terceiro e quinto dias de tratamento, o questionário sobre o impacto da saúde bucal na qualidade de vida (OHIP 14 Português), para que através deste instrumento revelar a percepção do paciente sobre as desordens bucais na sua qualidade de vida e também orientar ao cirurgião dentista a melhor forma de tratamento para a mucosite oral e conseqüentemente melhorar a sua qualidade de vida. O instrumento OHIP-14 é considerado um bom indicador para avaliar as percepções e sentimentos dos pacientes sobre sua própria saúde bucal, tornando-se uma metodologia de escolha em avaliações com essa finalidade e assim direcionando a melhor forma terapêutica aliada com a melhora da qualidade de vida do mesmo (BARBIERI; RAPOPORT, 2009).

Após Epstein *et al.* (1999) aplicarem o questionário de qualidade de vida para 65 pacientes que haviam recebido tratamento radioterápico em região de cabeça e pescoço, concluíram que os efeitos colaterais da radioterapia são comuns e que afetam a qualidade de vida e que é necessário escalas específicas para mensurar os resultados da terapia utilizada e as complicações associadas e assim avaliar o impacto na qualidade de vida de cada terapia utilizada.

Foi com esse propósito, que Elting *et al.* (2008), realizaram um estudo multicêntrico em 30 centros (Estados Unidos, Europa, Austrália e Canadá), utilizando um questionário sobre a qualidade de vida e a avaliação funcional das terapias utilizadas no tratamento oncológico, através de escalas com mensurações para dados subjetivos em 191 pacientes com tumores em cavidade oral, orofaringe, laringe e hipofaringe. A avaliação foi realizada antes e diariamente durante todo o tratamento radioterápico. Os autores concluíram através da avaliação do questionário que a mucosite oral ocorre em todos os pacientes submetidos a radiação em cabeça e pescoço e que os efeitos colaterais desse tratamento é prejudicial na qualidade de vida e que a tentativa de aliviar os sintomas da mucosite com analgésico opióides são insatisfatórias, portanto, medidas preventivas são necessárias para a tentativa de melhora de vida nesses pacientes.

Nos últimos anos, foram desenvolvidos vários instrumentos capazes de mensurar a relação entre saúde bucal e qualidade de vida. Isso retrata o reconhecimento de que a saúde bucal pode provocar impactos na qualidade de vida do paciente (SLADE *et al.*, 1996).

Após a aplicação do questionário OHIP-14 aos pacientes deste estudo, foi observado que a maioria dos pacientes tem alguma queixa quanto à piora na qualidade de vida global, referente aos últimos seis meses. Perguntas realizadas aos pacientes quanto ao sentimento de vergonha devido problemas com seus dentes, boca ou dentadura, irritação com as outras pessoas e alimentação prejudicada, foram respondidas demonstrando alta frequência.

O instrumento foi aplicado antes do início do tratamento, em todos os grupos e após o tratamento. Houve uma pequena redução no impacto das alterações bucais na qualidade de vida dos pacientes, porém, essa redução não se mostrou significativa, portanto, nenhum grupo de tratamento, foi capaz de reduzir o impacto da saúde bucal na qualidade de vida do paciente em tratamento antineoplásico.

7 CONCLUSÕES

Não houve tipo de tratamento mais eficaz para o manejo da mucosite oral, porém os pacientes que realizaram o tratamento com o laser de baixa potência, apresentaram maior redução da severidade no grau da mucosite quando comparado aos outros grupos, enquanto os bochechos com Vitamina E não foram eficazes para a melhora do grau da mucosite.

O laser de baixa potência e o protocolo farmacológico auxiliaram na redução da intensidade da dor, o laser de baixa potência se mostrou eficaz durante todo o período do tratamento, enquanto os pacientes que realizaram bochechos com o protocolo farmacológico, reduziram os sintomas de dor mais rapidamente.

Os bochechos com Vitamina E não auxiliaram de maneira efetiva na redução da dor dos pacientes.

Não houve redução no impacto da saúde bucal na qualidade de vida do paciente em tratamento antineoplásico, após os tratamentos realizados, isso confirma que é necessário o desenvolvimento de terapias eficazes para o tratamento da mucosite oral, que minimizem os efeitos negativos do tratamento oncológico na qualidade de vida desses pacientes.

REFERÊNCIAS

- ALBERS, B. *et al.* **Biologia molecular da célula**. 3 ed. Porto Alegre: Artes Médicas, 1997.
- ALMEIDA, A. M.; LOUREIRO, C. A.; ARAÚJO, V. E. Um estudo transcultural de valores de saúde bucal utilizando o instrumento OHIP-14 (Oral health impact profile) na forma simplificada. Parte I: Adaptação cultural e lingüística. **UFES Rev Odontol.**, Vitória, v.6, n.1, p.6-15, 2004.
- ARORA, H. *et al.* Efficacy of He-Ne Laser in the prevention and treatment of radiotherapy-induced oral mucositis in oral cancer patients. **Oral Surg. Oral med. Oral pathol. Oral radiol. Endod.**, St. Louis, v.105, n.2, p.180-86, 2008.
- ARUN MAIYA, G; SAGAR, M.S.;FERNANDES, D. Effect of low level helium-neon (He-Ne) laser therapy in the prevention & treatment of radiation induced mucositis in head & neck cancer patients. **Indian j. Med. Res.**, New Delhi, v.124, n.4; p.399-402, 2006.
- BARASCH, A. *et al.* He-Ne laser effects on conditioning-induced oral mucositis in bone marrow transplantation patients. **Cancer**, Georgia, v.76, n.12, p.2550-2556, 1995.
- BJORDAL, J. M. *et al.* A systematic review with meta-analysis of the effect of low-level laser therapy (LLLT) in cancer therapy-induced oral mucositis. **Support. Care Cancer**, Berlin, v.19, n.8, p.1069-1077, 2011.
- BARBIERI, C. H.; Rapoport, A. Avaliação da qualidade de vida dos pacientes reabilitados com próteses implanto-muco-suportadas versus próteses totais convencionais. **Rev. Bras. Cir. Cabeça Pescoço**, São Paulo, v.38, n.2, p.84-87, 2009.
- BENSADOUN, R. J. *et al.*, Low-energy He/Ne laser in the prevention of radiation-induced mucositis. A multicenter phase III randomized study in patients with head and neck cancer. **Support. Care Cancer**, Berlin, v. 7, n. 4, p. 244-252, 1999.
- BIRON, P. *et al.* Research controversies in management of oral mucositis. **Support. Care Cancer**, Berlin, v.8, n.1, p.68-71, 2000.
- BLOZIS, G. G., Robinson J. E. Oral tissue changes caused by radiation therapy and their management. **Dent. Clin. North am.**, Philadelphia, p.643-656, 1968.
- BONAN, P. R. F., *et al.* Aspectos clínicos, biológicos, histopatológicos e tratamentos propostos para a mucosite oral induzida por radioterapia: revisão da literatura. **Rev. Bras. Cancerol.**, Rio de Janeiro, v.51, n.3, p.235-242, 2005.
- BONAN, P. R. F. *et al.* Evaluation of salivary flow in patients during head and neck radiotherapy. **Pesqui. Odontol. Bras.**, São Paulo, v.17, n.2, p.156-160, 2003.

BRINER, S. *et al.* Carcinoma de células escamosas bucal: uma revisão da literature entre o perfil do paciente, estadiamento clinic e Tratamento proposto. **Rev. Bras. Cancerol.**, Rio de Janeiro, v.53, n.1, p.63-69, 2007.

CARDOSO, M. F. A. *et al.* Prevenção e controle das seqüelas bucais em pacientes irradiados por tumores em cabeça e pescoço. **Radiol Bras.**, Rio de Janeiro, v.38, n.2, p.107-115, 2005.

CARVALHO, P. A. G. *et al.* Evaluation of low-level laser therapy in the prevention and treatment of radiation-induced mucositis: A double-blind randomized study in head and neck cancer patients. **Oral Oncol.** Oxford, v.47, n.12, p.1176-1181, 2011.

COHEN, S. The epidermal growth factor (EGF). **Cancer**, Georgia, v.12, n.51, p.178-191, 1983.

COWEN, D. *et al.* Low energy helium-neon laser in the prevention of oral mucositis in patients undergoing bone marrow transplant: results of a double blind randomized trial. **Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.**, Elmsford, v.38, n.4, p.697-703, 1997.

DENHAM, J. W. *et al.* Do acute mucosal reactions lead to consequential late reactions in patients with head and neck cancer? **Radiother. Oncol.**, Amsterdam, v.52, n.2, p.157-164, 1999.

DIB, L. L. *et al.* Abordagem multidisciplinar das complicações orais da radioterapia. **Rev. Assoc. Paul. Cir. Dent.**, São Paulo, v.54, n.5, p.391-396, 2000.

DOBROSSY, L. Epidemiology of head and neck câncer: magnitude of the problem. **Cancer Metastasis Rev.**, Hague, v.24, n.1, p.9-17, 2005.

DONNELLY, J. P. *et al.* Antimicrobial therapy to prevent or treat oral mucositis. **Lancet Infect. Dis.**, New York, v.3, n.7, p.405-412, 2003.

DÖRR, W. *et al.* Radiation-induced changes in cellularity and proliferation in human oral mucosa. **Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.**, Elmsford, v.52, n.4, p.911-917, 2000.

DÖRR, W.; SPEKL, K.; FARRELL, C.L. Amelioration of acute oral mucositis by keratinocyte growth factor: fractioned irradiation. **Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.**, Elmsford, v.54, n.1, p.245-251, 2002.

DUNCAM, M.; GRANT, G. Oral and intestinal mucositis causes and possible treatments. **Aliment. Pharmacol. Ther.**, Oxford, v.18, n.9, p.853-874, 2003.

ELTING, L. S. *et al.* Patient-Reported measurements of oral mucositis in head and neck cancer patients treated with radiotherapy with or without chemotherapy. **Cancer**, Georgia, v.113, n.10, p.2704-2712, 2008.

EPSTEIN, J. B. *et al.* Quality of life and oral function following radiotherapy for head and neck cancer. **Head Neck Surg.**, Boston, v.21, n.1, p.1-19, 1999.

EPSTEIN, J. B. *et al.* The correlation between epidermal growth factor levels in saliva and the severity of oral mucositis during oropharyngeal radiation therapy. **Cancer**, Georgia, v.89, n.11, p.2258-2265, 2000.

EPSTEIN, J. B. *et al.* Oral topical doxepin rinse: analgesic effect in patients with oral mucosal pain due to cancer or cancer therapy. **Oral Oncol.** Oxford, v.37, n.8, p.632-637, 2001.

EPSTEIN, J. B.; SCHUBERT, M. M. Managing pain in mucositis. **Semin. Oncol Nurs.**, Orlando, v.20, n.1, 2004.

ETIZ, D. *et al.* Clinical and histopathological evaluation of sucralfate in prevention of oral mucositis induced by radiation therapy in patients with head and neck malignancies. **Oral Oncol.**, Oxford, v.36, n.1, p.116-120, 2000.

FERREIRA, P. R. *et al.* Protective effect of alpha-tocopherol in head and neck cancer radiation-induced mucositis: a double-blind randomized Trial. **Head Neck Surg.**, Boston, v.26, n.4, p.313-321, 2004.

FISCHER, D. J.; EPSTEIN, J. B. Management of Patients Who Have Undergone Head and Neck Cancer Therapy. **Dent. Clin. North Am.**, Philadelphia, v.5, p.39-60, 2008.

GIRDLER, N. M. *et al.* The effect of epidermal growth factor mouthwash on cytotoxic-induced oral ulceration. A Phase I clinical trial. **Am. J Clin. Oncol.**, New York, v.18, n.5, p.403-406, 1995.

GOYAL, M. Oral mucositis in morning vs. evening irradiated patients: a randomised prospective study. **Int. J. Radiat. Biol.**, London, v.85, n.6, p.504-509, 2009.

HANDSCHEL, J. Late effects of radiotherapy on oral mucosa in humans. **Eur. J. Oral sci.**, Copenhagen; v.109, n.2, p.95-102, 2001.

HLAVATY, T. E. *et al.* Radiotherapy for head and neck malignancies is associated with increased salivary platelet-activating factor content. **Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.**, Elmsford, v.36, p. (1-Suppl 1):236, 1996.

HO, W. K., *et al.* Change in olfaction after radiotherapy for nasopharyngeal cancer—a prospective study. **Am. J. Otolaryngol.**, Philadelphia, v.23, n.4, p.209-214, 2002.

HÖLSCHER, T. *et al.* Effects of radiotherapy on olfactory function. **Radiother. Oncol.**, Amsterdam, v.77, n.2, p.157-163, 2005.

HUA M. S., *et al.* Olfactory function in patients with nasopharyngeal carcinoma following radiotherapy. **Brain Inj.** London, v.13, n.11, p.905-915, 1999.

HUANG, E. Y. *et al.* Oral glutamine to alleviate radiation-induced oral mucositis: a pilot randomized trial. **Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.**, Elmsford, v.46, n.3, p.535-539, 2000.

- JAGUAR, G. C. *et al.* Low-energy laser therapy for prevention of oral mucositis in hematopoietic stem cell transplantation. **Oral Dis.**, Houndmills, v.13, n.6, p.538-543, 2007.
- KARU, T.I. Photobiological Fundamentals of low-power laser therapy. **IEEE J Quantum Elec.**, New Jersey, v.23, n.10, p.1703-1717.
- KARU, T.I. Molecular mechanism of the therapeutic effect of low-intensity laser radiation. **Lasers Life Sci.**, New Jersey, v.2, n.1, p.53-74, 1988.
- KARU, T.I. Photobiology of lower laser effects. **Health Phys.**, New York, v.56, n.5, p.691-704, 1989.
- KARU, T.I. Primary and secondary mechanisms of action of visible to near-IR radiation on cells. **J. Photochem. Photobiol. B.**, Lausanne, v.49, n.1, p.1-17, 1999.
- KARU, T.I.; PYATIBRAT, L. V.; KALENDU, G. S. Photobiological modulation of cell attachment via cytochrome c oxidase. **J. Photochem. Photobiol. B.**, Lausanne, v.3, n.2, p.211-216, 2004.
- KELNER, N; LISBOA DE CASTRO, J F. Low-energy laser in the management of radiation-induced oral mucositis: report of two cases. **Rev. Bras. Cancerol.**, Rio de Janeiro, v.53, n,1, p.29-33, 2007.
- KNOX, J. J.; PUODZIUNAS, A. L. V., FELD, R. Chemotherapy-induced oral mucositis: prevention and management. **Drugs Aging.**, Auckland, v.17, n.4, p.257-267, 2000.
- KÖSTLER, W. J. *et al.* Oral mucositis complicating chemotherapy and/or radiotherapy: options for prevention and treatment. **CA Cancer J. Clin.**, New York, v.51, n.5, p.290-315, 2001.
- KHOURI, V. Y. *et al.* Use of the therapeutic laser for prevention and treatment of oral mucositis. **Braz. Dent. J.** Ribeirão Preto, v.20, n.3, p.215-220, 2009.
- LEUNG, W. K. Oral colonization, phenotypic, and genotypic profiles of *Candida* species in irradiated, dentate, xerostomic nasopharyngeal carcinoma survivors. **J Clin Microbiol.** Washington, v.38, n.6. p.2219-2226, 2000.
- MAKKONEN T. A. *et al.* Granulocyte macrophage-colony stimulating factor (GM-CSF) and sucralfate in prevention of radiation-induced mucositis: a prospective randomized study. **Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.**, v.46, n.3, p.525-534, 2000.
- NICOLATOU-GALITIS, O. *et al.* Oral pseudomembranous candidiasis, herpes simplex virus-1 infection, and oral mucositis in head and neck cancer patients receiving radiotherapy and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) mouthwash. **J. Oral Pathol. Med.**, Copenhagen, v.30, n.8, p.471-480, 2001.
- NICOLATOU-GALITIS, O. *et al.* Oral candidiasis in head and neck cancer patients receiving radiotherapy with amifostine cytoprotection. **Oral Oncol.**, Oxford, v. 39, n.4, p. 397-401, 2003.

OLIVEIRA, B. H., NADANOVSKY, P. Psychometric properties of the Brazilian version of the Oral Health Impact Profile –Short form. **Community Dent. Oral Epidemiol.** Copenhagen, v.33, n.4, p.307-314, 2005.

ORIANI, G. *et al.* Oxidative status of plasma on muscle in rabbits supplemented with dietary vitamin E. **Biochemistry**, Washington, v.12, v.3, p.138-143, 2001.

PICO, J. L; AVILA-GARAVITO, A.; NACCACHE, P. Mucositis: Its occurrence, Consequences, and Treatment in the Oncology setting. **Oncologist.**, Dayton, v.3, n.6, p.446-451, 1998.

PARULEKAR, W. *et al.* Scoring oral mucositis. **Oral Oncol.**, Oxford, v. 34, n.1, p. 63-71, 1998.

PLEVOVÁ, P. Prevention and treatment of chemotherapy- and radiotherapy-induced oral mucositis: a review. **Oral Oncol.**, Oxford, v.35, n.5, p.453-470, 1999.

POURREAU-SCHNEIDER, N. *et al.* Helium-neon laser treatment transforms fibroblasts into myofibroblasts. **Am. J. Pathol.**, New York, v.137, n.1, p.171-178, 1990.

ROSENTHAL, D. I.; TROTTI, A. Strategies for managing radiation-induced mucositis in head and neck cancer. **Semin. Radiat. Oncol.**, Philadelphia, v.19, n.1, p.29-34, 2009.

RUBENSTEIN, E. B. *et al.* Clinical Practice Guidelines for the prevention and treatment of cancer therapy-induced oral and gastrointestinal mucositis. **Cancer**, Georgia, v.100, n. (9 suppl.), p.2026-2046, 2004.

RUSSO, G. *et al.* Radiation treatment breaks and ulcerative mucositis in head and neck cancer. **The Oncol.**, Boston, v.13, n.8, p.886-898, 2008.

SANNOMIYA, E. K.; FURUKAWA, S. Different methods of radiotherapy in oral cancer and its complications. **Rev. Bras. Odontol.** Rio de Janeiro, v.57, n.5, p.336-338, 2000.

SCHUBERT, M. M.; IZUTSU, K. T. Iatrogenic causes of salivary gland dysfunction. **J. Dent. Res.**, Washington, v.66, n.(Spec No), p.680-688, 1987.

SCULLY, C.; EPSTEIN, J. B. Oral health for the cancer patient. **Eur J. Cancer Part B, Oral Oncol.**, London, v.32B, n.5, p.281-292, 1996.

SCULLY, C.; EPSTEIN, J. B.; SONIS, S.T. Oral mucositis: a challenging complication of radiotherapy, chemotherapy and radiochemotherapy. Part.2: diagnosis and management of mucositis. **Head Neck Surg.**, Boston, v.26, n.1, p.77-84, 2004.

SCULLY, C.; PORTER, S. ABC of Oral Health: Oral Cancer. **BMJ**, London, v.321, n.7253, p.97-100, 2000.

SCULLY, C.; PORTER, S. Oral Cancer. **West. J. Med.**, San Francisco, v.174, n.5, p.348-351, 2001.

- SCULLY, C.; SONIS, S. T.; DIZ, P. D. Mucosal diseases series oral mucositis. **Oral Dis.**, Houndmills, v.12, n.3, p.229-241, 2006.
- SILVERMAN, S JR.; CHIERICI, G. Radiation therapy of oral carcinoma. I. Effects on oral tissues and management of the periodontium. **J. Periodontol.**, Indianapolis, v.36, n.6, p.478-484, 1965.
- SLADE, G. D., HOSKIN G. W., SPENCER, A. J. Trends and fluctuations in the impact of oral conditions among older adults during a one year period. **Community Dent. Oral Epidemiol.** Copenhagen, v.24, n.5, p.317-321, 1996.
- SONIS S. T. *et al.* Epidermal growth factor on ulcerative mucositis in hamsters that receive cancer chemotherapy. **Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.** v.76, n.6, p.749-755, 1992.
- SONIS, S. T. Mucositis as a biological process: a new hypothesis for the development of chemotherapy-induced stomatotoxicity. **Oral Oncol.**, Oxford, v.34, n.1, p.39-43, 1998.
- SONIS, S. T. *et al.* Defining mechanisms of action of interleukin-11 on the progression of radiation-induced oral mucositis in hamsters. **Oral Oncol.**, Oxford, v.36, n.4, p.373-381, 2000.
- SONIS, S. T. The pathobiology of mucositis. **Nat. Rev. Cancer**, London, v.4, n.4, p.277-284, 2004.
- SONIS, S. T. Mucositis: The impact, biology and therapeutic opportunities of oral mucositis. **Oral Oncol.**, Oxford, v.45, n.15, p.1015-1020, 2009.
- SOUSA, F. A. E. F. Dor: o quinto sinal vital. **Rev. Latinoam. Enferm.**, Ribeirão Preto, v.10, n. 3, p. 446-447, 2002.
- SPIJKERVET, F. K. *et al.* Scoring irradiation mucositis in head and neck cancer patients. **J. Oral Pathol. Med.**, Copenhagen, v. 18, n.3, p.167-171, 1989.
- STOKMAN, M. A. *et al.* Quantification of oral mucositis due to radiotherapy by determining viability and maturation of epithelial cells. **J. Oral Pathol. Med.**, Copenhagen, v.31, n.3, p.153-157, 2002.
- SUNTHARALINGAN, M. *et al.* The evaluation of amifostine for mucosal protection in patients with advanced loco-regional squamous cell carcinomas of the head and neck (SCCHN) treated with concurrent weekly carboplatin, paclitaxel and daily radiotherapy (RT). **Semin. Oncol.**, New York, v. 31, n.6 suppl 18, p.2-7, 2004.
- SUNG, L. *et al.* Serial controlled N-of-1 trials of topical Vitamin E as prophylaxis for chemotherapy-induced oral mucositis in pediatric patients. **Eur. J. C.**, Oxford, v.43, n.8, p.1269-1275, 2007.
- SUR, R. K.; KOCHHAR, R.; SINGH, D. P. Oral sucralfate in acute radiation oesophagitis. **Acta Oncol.**, Solna, v.33, n.1, p.61-63, 1994.

THURNHAM, D. I. Antioxidants and prooxidants in malnourished populations. **Proc. Nutr. Soc.** v.49, n.2, p.247-259, 1990

TROTTI, A. *et al.* Mucositis incidence, severity and associated outcomes in patients with head and neck cancer receiving radiotherapy with or without chemotherapy: a systematic literature review. **Radiother. Oncol.**, Oxford, v.66, n.3, p.253-262, 2003.

VINEBERG, K. A. *et al.* Is uniform target dose possible in IMRT plans in the head and neck ? **Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.**, Elmsford, v.52, n.5, p.1159-1172, 2002.

WADLEIGH, R.G. *et al.* Vitamin E in the treatment of chemotherapy-Induced mucositis. **Am. J. Med.**, Arizona, v.22, n.5, p.481-484, 1992.

WRIGHT, W. E. *et al.* An oral disease prevention program for patients receiving radiation and chemotherapy. **J. Am. Dent. Assoc.**, Chicago, v.110, n.1, p.43-47, 1985.

YAN, W.; CHOW, R.; ARMATI, P. J. Inhibitory effects of visible 650-nm and infrared 808-nm laser irradiation on somatosensory and compound muscle action potentials in rat sciatic nerve: implications for laser-induced analgesia. **J. Peripher. Nerv. Syst.**, v.16, n.2, p.130-135, 2011.

ZAKRZEWSKA, J. M . Oral Cancer. **BMJ.**, London, v.318, n.7190, p.1051-1054, 1999.

ZWADLO, G. *et al.* A monoclonal antibody to a novel differentiation antigen on human macrophages associated with the down-regulatory phase of the inflammatory process. **Exp. Cell. Biol.**, Basel, v.55, n.6, p.295-297, 1987

ANEXOS

ANEXO A
Termo de Consentimento Informado

Termo de Consentimento Informado

Li e entendi as informações precedentes. Tive oportunidade de fazer perguntas e todas as minhas dúvidas foram respondidas a contento. Este formulário está sendo assinado voluntariamente por mim, indicando meu consentimento para participar nesta pesquisa, até que eu decida o contrário. Receberei uma cópia assinada deste consentimento. Em se tratando de pesquisa a ser realizada com menores de idade, responsabilizarei pela divulgação dos dados.

Nome do participante

Data:

Assinatura do participante

Data:

Nome da testemunha

Data:

Assinatura da testemunha

Data:

Nome do Coordenador da pesquisa

Data:

Assinatura do coordenador da pesquisa

Data:

ANEXO B
Ficha Clínica

Ficha Clínica - GRUPO A QUE PERTENCE A B C

Avaliação da eficácia clínica do uso de laser de baixa potência, Vitamina E (alfa-tocoferol) e protocolo farmacológico no manejo da mucosite oral radioinduzida

1. Identificação

- 1.1. Nome: _____
 1.2. Data: ___/___/___; Nº de registro: _____; Telefone: _____
 1.3. Nacionalidade: _____; Naturalidade: _____
 1.4. Endereço: Rua, Av. Logradouro: _____
 Número: ___ Bairro: _____; Cidade: _____: Estado: ___
 1.5. Data de nascimento: ___/___/___; Idade: _____
 1.6. Gênero: 1- () Masculino; 2- () Feminino;
 1.7. Cor: 1- () Leucoderma; 2- () Feoderma; 3- () Melanoderma;

Assinatura do pai ou responsável:

2. Historia médica

1. TUMORES DA CABEÇA E DO PESCOÇO

Lábio e Cavidade Oral, Faringe, Laringe, Cavidade Nasal e Seios Paranasais, Glândulas Salivares, Glândula Tireóide

2. TUMORES DO APARELHO DIGESTIVO

Esôfago, Estômago, Intestino Delgado, Cólon e Reto, Canal Anal, Fígado, Vesícula Biliar, Vias Biliares Extra Hepáticas, Ampola de Vater, Pâncreas

3. TUMORES DO PULMÃO E DA PLEURA

Pulmão, Mesotelioma Pleural

4. TUMORES DOS ÓSSOS E DE PARTES MOLES

Óssos e Partes Moles

5. TUMORES DA PELE

Carcinoma da Pele, Melanoma maligno da pele

6. TUMORES DE MAMA

7. TUMORES GINECOLÓGICOS

Vulva, Vagina, Colo de útero, Corpo do útero, Ovário, Trompa de Falópio, Tumores Trofoblásticos Gestacionais

8. TUMORES UROLÓGICOS

Pênis, Próstata, Testículo, Rim, Pelve renal e Ureter, Bexiga, Uretra

9. TUMORES OFTÁLMICOS

Carcinoma de pálpebra, carcinoma de conjuntiva, melanoma maligno da conjuntiva, melanoma maligno da úvea, retinoblastoma, sarcoma de órbita, carcinoma de glândula lacrimal

10. LINFOMA DE HODGKIN

11. LINFOMA NÃO-HODGKIN

3. Tratamento Oncológico:

3.1. Início do tratamento: __/__/__; Duração (em meses): _____

3.2. Tipo de tratamento:

3.2.1. Cirúrgico: 0- Não (); 1- Sim ();

3.2.2. Quimioterapia: 0- Não (); 1- Sim ();

3.2.2.1. Ciclos de quimioterapia: _____

3.2.2.2. Tipos de quimioterápicos: _____

3.2.3. Radioterapia: 0- Não (); 1- Sim ();

3.2.3.1. Número de aplicações de radioterapia: _____

3.2.3.2. Quantidade de radiação (em cGy): _____

3.2.4. Associações entre os tratamentos: 0- Não (); 1- Sim ();

Observação: _____

4. Exame físico intra-oral

4.1. Presença de Mucosite: 0- () Não; 1- () Sim;

0- () Grau 0; 1- () Grau 1; 2- () Grau 2; 3- () Grau 3; 4- () Grau 4;

4.2. Especificar a (s) região (ões):

1- () lábio superior

5- () mucosa jugal

9- () palato duro

2- () lábio inferior

6- () área retromolar

10- () sup. dorsal da língua

3- () comissuras

7- () vestibulo

11- () sup. ventral da língua

4- () mucosa do lábio

8- () gengiva sup. e inf.

12- () assoalho lingual

4.3. Sítio de escolha para a fotografia:

1- () lábio superior

5- () mucosa jugal

9- () palato duro

2- () lábio inferior

6- () área retromolar

10- () sup. dorsal da língua

3- () comissuras

7- () vestibulo

11- () sup. ventral da língua

4- () mucosa do lábio

8- () gengiva sup. e inf.

12- () assoalho lingual

5. Grupo da pesquisa ao qual pertence este paciente:

1- () A;

2- () B;

3- () C;

6. Historia odontológica:

Consulta	Data	Procedimentos que devem ser realizados nesta consulta	Tudo feito?	N da fotografia	Assinatura do cd
1 ^a		<ol style="list-style-type: none"> 1. Diagnóstico da mucosite 2. Assinatura do termo de consentimento 3. Aplicação do OHIP-14 4. Fotografia do sítio de maior grau de mucosite 5. Anotação na ficha controle do grupo de paciente 6. Swabs estéreis de células epiteliais. A coleta será realizada no mesmo sítio estabelecido para fotografia 7. Terapêutica 			
2 ^a		<ol style="list-style-type: none"> 1. Terapêutica 2. Anotação na ficha controle do grupo de paciente 			
3 ^a		<ol style="list-style-type: none"> 1. Diagnóstico da mucosite 2. Aplicação do OHIP-14 3. Fotografia do sítio de maior grau de mucosite 4. Anotação na ficha controle do grupo de paciente 5. Terapêutica 			
4 ^a		<ol style="list-style-type: none"> 1. Terapêutica 2. Anotação na ficha controle do grupo de paciente 			
5 ^a		<ol style="list-style-type: none"> 1. Diagnóstico da mucosite 2. Aplicação do OHIP-14 3. Fotografia do sítio de maior grau de mucosite 4. Anotação na ficha controle do grupo de paciente 5. Swabs estéreis de células epiteliais. A coleta será realizada no mesmo sítio estabelecido para fotografia 6. Terapêutica 			

7. Perda de função (Uso da Visual Analogue Scale):

7.1. Xerostomia: () Sim; Não ()

Data: __/__/__ 0 5 10

Data: __/__/__ 0 5 10

Data: __/__/__ 0 5 10

7.2. Diminuição da saliva: Sim () ; Não () ;

Data: __/__/__ 0 5 10

Data: __/__/__ 0 5 10

Data: __/__/__ 0 5 10

7.3. Gosto diferente na saliva: () Sim; () Não;

Data: __/__/__ 0 5 10

Data: __/__/__ 0 5 10

Data: __/__/__ 0 5 10

7.4. Perda de movimentos Musculares e articulares: () Sim; () Não;

Data: __/__/__ 0 5 10

Data: __/__/__ 0 5 10

Data: __/__/__ 0 5 10

7.5. Sintoma de dor: () Sim; () Não;

Data: __/__/__ 0 5 10

Data: __/__/__ 0 5 10

Data: __/__/__ 0 5 10

7.6. Sensação de odor fétido e desconforto: () Sim; () Não;

Data: __/__/__ 0 5 10

Data: __/__/__ 0 5 10

Data: __/__/__ 0 5 10

7.7. Outras alterações:

—

8. Exame físico intra-oral

8.1. Presença de Mucosite: () Sim; () Não;

Caso sim especificar:

Grau 0 (); Grau 1 (); Grau () 2; Grau 3 (); Grau 4 ();

Especificar a região: _____

8.2. Infecção associada: () Sim; () Não;

Se a resposta foi sim:

Especificar: _____

8.3. Uso de medicação para alívio de mucosite: () Sim; () Não;

Especificar: _____

9. Exame de retorno:

9.1. Presença de Mucosite: () Sim; () Não;

Caso sim especificar:

Grau 0 (); Grau 1 (); Grau 2 (); Grau 3 (); Grau 4 ();

Especificar a região: _____

10.2. Infecção associada: () Sim; () Não;

Se a resposta foi sim:

Especificar: _____

Observação:

Graduação Clínica da Mucosite Bucal: _____

Nenhuma alteração.

1 Sensibilidade, eritemas.

2 Eritemas, úlceras; alimentação sólida possível.

3 Úlceras; requer dieta líquida, somente.

4 Impossibilidade de alimentação, requer suporte enteral ou parenteral

ANEXO C

Ficha de Controle do Grupo

Pesquisa: Avaliação da eficácia clínica do uso de lasers de baixa potência, GM-CSF e Vitamina E (alfa-tocoferol) no manejo da mucosite oral radioinduzida.

FICHA DE CONTROLE DO GRUPO : _____

Número do paciente	Data / Horário	Dia da semana	Nome do paciente	Número do atendimento	Foram feitos todos os procedimentos?	Assinatura do odontólogo
1º				1		
				2		
				3		
				4		
				5		
2º				1		
				2		
				3		
				4		
				5		
3º				1		
				2		
				3		
				4		
				5		
4º				1		
				2		
				3		
				4		
				5		
5º				1		
				2		
				3		
				4		
				5		
6º				1		
				2		
				3		
				4		
				5		
7º				1		
				2		
				3		
				4		
				5		

ANEXO D
Questionário OHIP-14

OHIP 14 - Versão em português *

Agora gostaríamos de fazer algumas perguntas sobre a situação da sua boca e dos seus dentes, nos últimos 6 meses.	Nunca	Raramente	As vezes	Repetidamente	Sempre
Você teve problemas para falar alguma palavra por causa de problemas com seus dentes, sua boca ou dentadura ?					
Você sentiu que o sabor dos alimentos tem piorado por causa de problemas com seus dentes, sua boca ou dentadura ?					
Você já sentiu dores em sua boca ou nos seus dentes ? **					
Você se sentiu incomodada ao comer algum alimento por causa de problemas com seus dentes, sua boca ou dentadura ?					
Você ficou preocupada por causa de problemas com seus dentes, sua boca ou dentadura ?					
Você se sentiu estressada por causa de problemas com seus dentes, sua boca ou dentadura?					
Sua alimentação ficou prejudicada por causa de problemas com seus dentes, sua boca ou sua dentadura?					
Você teve que parar suas refeições por causa de problemas com seus dentes, sua boca ou dentadura?					
Você encontrou dificuldade em relaxar por causa de problemas com seus dentes, sua boca ou dentadura?					
Você se sentiu envergonhada por causa de problemas com seus dentes, sua boca ou dentadura?					
Você ficou irritada com outras pessoas por causa de problemas com seus dentes, sua boca ou dentadura ?					
Você teve dificuldade para realizar suas atividades diárias por causa de problemas com seus dentes, sua boca ou dentadura?					
Você sentiu que a vida em geral ficou pior por causa de problemas com seus dentes, sua boca ou dentadura?					
Você ficou totalmente sem poder fazer suas atividades diárias por causa de problemas com seus dentes, sua boca ou dentadura?					

** nos seus dentes - a expressão foi acrescentada depois do estudo piloto durante o qual foi observado que muitas pessoas não consideravam as dores nos dentes quando se perguntava sobre dores na boca.

* Fonte: Oliveira, B.H. - Prevalência e impacto da dor de dente em uma população de mulheres grávidas, no Rio de Janeiro, Brasil. Paulo Nadanovsky (Orientador). Projeto de pesquisa apresentado ao Instituto de Medicina Social/UERJ como parte dos requisitos para obtenção do título de Doutor em Saúde Coletiva - área de concentração Epidemiologia.

Modificado da versão do instrumento do instrumento original feita para o português por Almeida et al. (Almeida, A. M.; Loureiro, C. A. ; de Araújo, V. E. – Um estudo transcultural de valores de saúde utilizando o instrumento OHIP-14 (Oral Health Impact Profile) na forma simplificada. Parte I: adaptação cultural e lingüística. Aceito para publicação na Revista do CRO-MG.)

ANEXO E
Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE MONTES CLAROS
COMITÊ DE ÉTICA
PARECER CONSUBSTANCIADO



Montes Claros, 18 de novembro de 2011.

Processo N. 3123

Título do Projeto: Avaliação da eficácia clínica do uso de laser de baixa potência, do EGF e vitamina E (alfa tocoferol) no manejo da mucosite oral radioinduzida.

Pesquisador Responsável: Prof.ª Maria Betânia de Oliveira Pires

Equipe Técnica: Prof. Mário Rodrigues de Melo Filho, Prof.ª Lucianne Maria Costa Lima, Prof. Fábio Augusto Ito, Prof. Alberto Kaziki Fuzioka, Prof.ª Kizzy Santos Fernandes, Prof. Edmilson Martins de Freitas, Prof. Bruno Rocha Amarel, Cêlsea Adriana Dias, Debórah Maíra de Queiroz.

Histórico

O projeto deu entrada no Comitê de Ética em 01/11/2011.

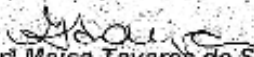
Mérito

A mucosite oral é um dos principais efeitos colaterais agudos induzidos pelo tratamento radioterápico em cabeça e pescoço, surgindo a partir da segunda semana de tratamento e é caracterizada por ardência bucal até sintomatologia dolorosa intensa exigindo em algumas situações a interrupção do tratamento radioterápico. Poucos estudos descreveram os aspectos histopatológicos da mucosite oral e apenas recentemente os mecanismos biológicos começaram a ser desvendados. Embora diversas modalidades terapêuticas sejam indicadas para a prevenção e tratamento da mucosite oral, não existe consenso sobre o tratamento mais indicado. Existe necessidade de haver melhor compreensão a indicação de terapias eficazes na prevenção e manejo da mucosite oral. A pesquisa tem por objetivo avaliar a eficácia clínica do uso de lasers de baixa potência, EGF Vitamina E (alfa-tocoferol) no manejo da mucosite oral radioinduzida em graus 2 e 3 (OMS). Trata-se de um estudo analítico, experimental e longitudinal, randomizado e microscópico envolvendo indivíduos submetidos a tratamento radioterápico cérvico-facial exclusivo no Hospital de Londrina juntamente com análises na Santa Casa de Misericórdia de Montes Claros, Minas Gerais e na Universidade Estadual de Montes Claros. A população do estudo foi composta de 26 indivíduos divididos em 4 grupos sendo: Grupo A: 15 indivíduos com mucosite graus 2 e 3 (OMS) que serão submetidos à laserterapia de baixa potência (aplicações por ponto por 5 dias), as aplicações foram realizadas com um aparelho de laser TWIN LASER – Reg. ANVISA/MS nº80051420007 – MM OPTICS LTDA; Grupo B: 15 indivíduos com mucosite graus 2 e 3 (OMS) submetidos a bochechos de EGF (37,5 microgramas) Bochechos, 4 vezes ao dia por 5 dias; Grupo C: 15 indivíduos submetidos a bochechos de Vitamina E (800 mg/12mL) Bochechos, 4 vezes ao dia por 5 dias; Grupo D (grupo controle): 15 indivíduos submetidos ao protocolo clínico-farmacológico empregado pelo Hospital que envolve uso oral do coquetel de nistatina 20.000 ul/ml, tetraciclina 10 mg/ml, hidrocortisona 1mg/ml, vitamina E 100 mg/ml. Os pacientes foram alocados nos grupos (A, B, C e D) aleatoriamente, uma vez que a

seqüência do grupo foi obtida por sorteio realizado por um indivíduo alheio ao estudo. Todos os pacientes foram avaliados e fotografados em três cortes do estudo (no primeiro, no terceiro e no quinto dia) por cirurgião dentista do mesmo hospital. A fotografia é realizada no sítio de maior grau de mucosite, em caso de mais de um grau de mucosite no mesmo paciente. Todos os profissionais foram calibrados quanto à análise clínica, fotografias e grau de mucosite. Após o término da terapia de manejo e análise clínica, é feita a avaliação do grau da mucosite (pelas fotografias previamente obtidas nos cortes estabelecidos) por três outros cirurgiões dentistas, também calibrados, que desconhecem quais foram as terapêuticas empregadas. Para o sítio de mucosite selecionado foi realizado exame de citologia esfoliativa no primeiro e no quinto dia do tratamento. As coletas seguiram para análise microscópica em HE e para imunohistoquímica. Foram empregados o RFGF, EGF e Ki67 como anticorpos primários. Foi realizada a concordância intra e/ou inter-examinador para o índice de mucosite oral para avaliar previamente a condição da confiabilidade diagnóstica utilizando o teste Kappa. O projeto não apresenta risco, desconforto mínimo e nenhum procedimento invasivo, não havendo nenhum tipo de dano aos sujeitos.

Paroer

O Comitê de Ética em Pesquisa da Unimontes analisou o processo 3123, e entende que o mesmo está completo e dentro das normas do Comitê e das Resoluções do Conselho Nacional da Saúde/Ministério da Saúde. Sendo assim, somos pela **APROVAÇÃO** do projeto de pesquisa.


Prof. Dr. Maisa Tavares de Souza Leite

Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa da Unimontes