JANAINA XAVIER CAVALCANTI

AVALIAÇÃO DO LASER DE BAIXA INTENSIDADE NA PREVENÇÃO E TRATAMENTO DAS MUCOSITES ORAIS: ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO DUPLO-CEGO

Recife

2018

JANAINA XAVIER CAVALCANTI

AVALIAÇÃO DO LASER DE BAIXA INTENSIDADE NA PREVENÇÃO E TRATAMENTO DAS MUCOSITES ORAIS: ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO DUPLO-CEGO

Dissertação Apresentada ao Colegiado do Programa Pós-Graduação em Odontologia do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre em odontologia área de concentração em Clínica Integrada

Orientadora: Profa. Dra. Jurema Freire Lisboa de Castro

Recife

2018

Catalogação na Fonte

Bibliotecária: Mônica Uchôa, CRB4-1010

C376a Cavalcanti, Janaina Xavier.

Avaliação do laser de baixa intensidade na prevenção e tratamento das mucosites orais: ensaio clínico randomizado duplo-cego / Janaina Xavier Cavalcanti. – 2017.

64 f.: il.; 30 cm.

Orientadora: Jurema Freire Lisboa de Castro.

Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco, CCS. Pós-graduação em Odontologia. Recife, 2017.

Inclui referências, apêndices e anexos.

1. Fluoruracila. 2. Mucosite. 3. Quimioterapia. 4. Terapia com luz de baixa intensidade. I. Castro, Jurema Freire Lisboa de (Orientadora). II. Titulo.

617.6 CDD (22.ed.) UFPE (CCS2018-164)

JANAINA XAVIER CAVALCANTI

AVALIAÇÃO DO LASER DE BAIXA INTENSIDADE NA PREVENÇÃO E TRATAMENTO DAS MUCOSITES ORAIS: ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO DUPLO-CEGO

Dissertação Apresentada ao Colegiado do Programa Pós-Graduação em Odontologia do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre em odontologia área de concentração em Clínica Integrada

Aprovado em 23 de agosto de 2017

Banca Examinadora:

_____

Prof. Dr. LUIZ ALCINO MONTEIRO GUEIROS

(Examinador interno)

Universidade Federal de Pernambuco

_____

Profa. Dra. FABIANA MOURA DA MOTTA SILVEIRA

(Examinador Externo)

Universidade Federal de Pernambuco

_____

ELAINE JIDITE DE AMORIM CARVALHO

(Examinador Externo)

Universidade Federal de Pernambuco

AGRADECIMENTOS

À Universidade Federal de Pernambuco pelo esforço em manter os cursos de pós-graduação funcionando com qualidade de ensino, pesquisa e boa estrutura para seus alunos.

Ao Programa Pós-graduação em Odontologia da Universidade Federal de Pernambuco e seus professores pelo empenho no processo de formação de alunos cada vez mais qualificados no campo do ensino e pesquisa, contribuindo para uma odontologia embasada cientificamente.

A Capes pela concessão de bolsas de estudo, fundamenteis para o custeio e desenvolvimento de pesquisas.

À Propesq pela concessão de recursos financeiros de incentivo à participação dos alunos em eventos científicos, que tanto contribuem para o seu crescimento acadêmico.

À Profa. Dra. Jurema Freire Lisboa de Castro, que nestes 2 anos de orientação, muito me ensinou, contribuindo para meu crescimento científico e intelectual.

Aos professores da disciplina Oncologia Oral, Prof. Dr. Danyel Elias da Cruz Perez e Profa. Dra.Elaine Judite de Amorim Carvalho, com os quais pude aprender mais sobre a prática do ensino, durante o meu período de estágio de docência.

Ao Dr. Luiz Alberto Mattos, que disponibilizou todo o suporte necessário para a realização desta pesquisa no ambulatório de oncologia do Hospital das Clínicas de Recife- PE.

Aos pacientes voluntários para esta pesquisa, que apesar de muitas vezes estarem debilitados pela condição sistêmica, valorizaram a relevância deste estudo para sua qualidade de vida.

À gerência de apoio odontológico do Tribunal de Justiça do Estado de Pernambuco, por flexibilizar meus horários de trabalho, proporcionando a realização deste curso.

Aos alunos da graduação, que participaram com tanto empenho da realização deste projeto: Daniela Mendes Bandeira, Emmanoel Matheus de Oliveira Matos, Geórgya Mayara Travasso Torres Alves, Isabela Coelho Araújo, Isabella Pereira Santos Amaral, Jéssica Milena de Souza Lopes, Louise Luciane Silva Duarte, Monicky Suellen Ferreira de Oliveira, Rinaldo Ramos de Barros, Roberta Neto Gomes e Victórya Stephany Batista Cabral.

À minha família, por proporcionar todo o suporte afetivo e emocional, necessário para as minhas realizações pessoais e profissionais.

Aos meus colegas de turma, mas em especial, às melhores amigas que um mestrado poderia me proporcionar: Ana, Kelly e Thaís. A amizade é uma dádiva que nos ajuda a superar as adversidades de maneira mais leve, divertida e serena.

RESUMO

A Mucosite Oral (MO) é uma estomatite resultante do tratamento oncológico (radioterapia e/ou quimioterapia). Com prevalência variando entre 10% e 100%, esta condição mórbida representa um problema significativo nesta área. Este Ensaio clínico randomizado duplo-cego, avaliou a eficácia da fotobiomodulação na prevenção e tratamento da MO em 32 pacientes com neoplasias gastrointestinais em tratamento quimioterápico com a Fluoruracila no ambulatório de oncologia Hospital das Clínicas de Recife, Pernambuco, Brasil, entre agosto de 2016 e maio de 2017. No grupo experimental, foi instituindo um protocolo profilático com Laser vermelho visível (laser semicondutor-GaAlAs/InGaAlP, 660nm-100mW-1J-33J/cm^2) e no grupo controle um placebo. Os pacientes que desenvolveram MO grau II, cessaram o protocolo profilático ou placebo e iniciaram o protocolo terapêutico com Laser Infravermelho (laser semicondutor-GaAlAs/InGaAlP, 808nm-100mW-1J-33J/cm^2). A incidência casos da MO no grupo controle (25%) foi o dobro da encontrada no grupo experimental (12,5%), mas a MO não se mostrou associada a nenhuma das variáveis estudadas (gênero, idade, comorbidades, hábitos, uso de próteses mal adaptadas e fatores relacionados à administração da droga). A fotobiomodulação mostrou-se eficaz na prevenção da MO grave e da dor intensa em pacientes submetidos a quimioterapia com a Fluoruracila.

PALAVRAS-CHAVE: Fluoruracila. Mucosite. Quimioterapia. Terapia com Luz de Baixa Intensidade.

ABSTRACT

Oral Mucositis (OM) is a stomatitis resulting from anticancer therapy radiotherapy and/or chemotherapy). With prevalence ranging from 10% to 100%, this morbid condition represents a significant problem in this area. This double-blind randomized clinical trial evaluated the efficacy of photobiomodulation in the prevention and treatment of OM in 32 patients with gastrointestinal neoplasms undergoing chemotherapy (Fluorouracil) at the oncology clinic of the Hospital das Clínicas,Recife, Pernambuco, Brazil, between August 2016 and May 2017. For the experimental group, was established a prophylactic protocol with visible red laser (GaAIAs / InGaAIP, 660nm-100mW-1J-33J / cm^2) and for the control group a placebo. Patients who developed OM grade II, finished the prophylactic protocol or placebo and initiated the therapeutic protocol with Laser Infrared (GaAIAs / InGaAIP, 808nm-100mW-1J-33J / cm^2). Although the incidence of OM in the control group (25%) was twice the found in the experimental group (12.5%), this difference was not statistically significant ($p = 0.65$) and OM was not associated with none of the variables researched (gender, age, comorbidities, habits, use of maladaptive prostheses and factors related to drug administration). Photobiomodulation has been shown to be effective in the prevention of severe OM and pain in patients undergoing chemotherapy with Fluorouracil.

KEYWORDS: Chemotherapy. Fluorouracil. Low-Level Ligth Theraphy. Mucositis

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

BIC	**Bomba de Infusão Contínua**
CEP	**Comitê de Ética em Pesquisa**
CCS	**Centro de Ciências da Saúde**
CTC	**Common Toxicity Criteria**
DNA	**Deoxyribonucleic Acid**
EORTC	**European Organization for Research and Treatment of Cancer**
EVA	**Escala Visual Analógica**
ISOO	**International Society of Oral Oncology**
MASCC	**Multinational Association of Supportive Care in Cancer**
MO	**Mucosite Oral**
NAALT	**North American Association of Laser Therapy**
NCI	**National Cancer Institute**
OM	**Oral Mucositis**
OMS	**Organização Mundial da Saúde**
RNA	**Ribonucleic Acid**
RTOG	**Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group**
TCLE	**Termo de Consentimento Livre e Esclarecido**
TLBI	**Terapia a Laser de Baixa Intensidade**
UFPE	**Universidade Federal de Pernambuco**
WALT	**World Association of Laser Therapy**

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....10

2 REVISÃO DA LITERATURA.....13

3 METODOLOGIA.....17

4 RESULTADOS.....26

5 ARTIGO 1- AVALIAÇÃO DA FOTOBIOMODULAÇÃO NA PREVENÇÃO E TRATAMENTO DA MUCOSITE ORAL INDUZIDA PELA FLUORURACILA: ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO DUPLO-CEGO.....32

6 CONCLUSÃO.....51

REFERÊNCIAS.....52

APÊNDICE A- PRONTUÁRIO DO PACIENTE.....54

APÊNDICE B- ANÁLISE DE CONCORDÂNCIA.....58

ANEXO A- NORMAS DA REVISTA.....59

1 INTRODUÇÃO

A Mucosite Oral (MO) é uma estomatite resultante da terapia contra o câncer (radioterapia e/ou quimioterapia) na qual a mucosa oral apresenta manifestações típicas como: atrofia, edema, eritema e ulceração. Com prevalência variando entre 10% e 100%, esta condição mórbida representa um problema significativo na área oncológica. A frequência de MO induzida pela quimioterapia variou de 20% a 40% entre os estudos,[1,2,3] mas os pacientes relatam a lesão como um dos mais debilitantes efeitos adversos deste tratamento, interferindo na deglutição dos alimentos e consequentemente na sua qualidade de vida.[4]

Além do seu impacto sintomático significativo, as MO estão associadas à interrupção de alguns tratamentos quimioterápicos, gerando piora no prognóstico e maiores despesas financeiras. A prevalência e a severidade das lesões dependem de fatores relacionados tanto à terapia quanto às características do paciente, tais como: Tipo, dose e posologia de medicamentos citotóxicos; Tratamento concomitante de radioterapia e quimioterapia; Dose e campo de aplicação da radiação; Idade do paciente; Índice de massa corporal; Sexo; Fluxo salivar; Qualidade da saúde bucal; Trauma da mucosa e Condição sistêmica do paciente, incluindo doenças co-existentes.[4]

Em virtude do seu rápido ciclo mitótico, as células da mucosa oral são facilmente atingidas pelas terapias citotóxicas, tornando a MO um efeito adverso muito comum nestes tratamentos. São descritos por Sonis[5], em 1998, cinco estágios para explicar o desenvolvimento biopatológico das lesões: Iniciação, sobre-regulação, geração de mensagem, ulceração e cura. Após os estágios iniciais dos danos provocados, no momento em que as bactérias orais colonizam o tecido conjuntivo exposto, ativam os macrófagos a produzirem citocinas inflamatórias adicionais, ocasionando dor e desconforto nos pacientes. Uma das complicações mais comuns da quimioterapia é a neutropenia, com maior predisposição a bacteremia, septicemia e fungemia, podendo colocar a vida do paciente em risco.[4]

A cinética dos eventos celulares na MO induzida pela quimioterapia apresenta algumas diferenças da induzida pela radioterapia. A quimioterapia administrada sistemicamente em um curto período de tempo, tende a ocasionar lesões agudas,

enquanto a radioterapia que afeta uma área específica do corpo em pequenas frações, administradas ao longo de semanas, tende a gerar lesões mais graduais. A MO induzida por quimioterapia geralmente se desenvolve dentro 4-7 dias após o início do tratamento, com picos em 2 semanas. Já a induzida por radiação normalmente começa após doses cumulativas de cerca de 15 Gy e, normalmente, atinge maior gravidade em 30 Gy. Após cessar a terapia citotóxica, ocorre a reparação das lesões e o epitélio volta ao normal após algumas semanas.[6]

Foi demonstrado que Fluoruracila administrada por via parenteral inibe o crescimento de tumores em humanos, e estes efeitos terapêuticos são maiores sobre as células da medula óssea, determinados tumores de mama, mucosa intestinal, reto e cólon. É um medicamento antineoplásico, análogo da pirimidina, seu metabolismo bloqueia a reação de metilação do ácido desoxiuridílico a ácido timidílico, interferindo na síntese de DNA e, em menor extensão, inibindo a formação de RNA. Os efeitos da redução da síntese de DNA e RNA ocorrem principalmente naquelas células que se proliferam mais rapidamente e, portanto, captam mais a droga. A sua meia-vida de eliminação do plasma é de aproximadamente 16 minutos (com uma variação entre 8 - 20 minutos) e é dose-dependente. O composto desaparece do plasma em cerca de 3 horas. A conversão da Fluoruracila em metabólitos ativos se dá dentro de células específicas. Cerca de 7% a 20% da dose total injetada é excretada inalterada na urina, em aproximadamente 6 horas. O restante é metabolizado principalmente no fígado e catabolizado como dióxido de carbono respiratório, ureia e a-fluoro-ß-alanina. [7]

A Fluoruracila é um fármaco de alta toxicidade, com uma pequena margem de segurança, necessitando de acompanhamento laboratorial com contagens de células da série branca do sangue durante o tratamento. A trombocitopenia é geralmente máxima em 7 a 17 dias após a primeira dose. Náuseas, vômitos, anorexia, pigmentação, alopecia, queda de unhas, estomatites, diarreia, ulceração gastrintestinal, ataxia, febre, epistaxe e outros sangramentos, ou hemorragias, também podem ocorrer. Os efeitos depressores da Fluoruracila sobre a medula óssea podem resultar no aumento da incidência de infecções microbianas, demora na cicatrização e hemorragia gengival. Sempre que possível o tratamento dentário deve ser completado anteriormente ao início da terapêutica, ou ser postergado até que o hemograma retorne aos valores normais.[7]

Nas neoplasias do trato gastrointestinal, o esquema terapêutico da Fluoruracila pode utilizar o medicamento isoladamente ou em combinação com outros agentes. Muitos efeitos adversos da terapêutica antineoplásica são inevitáveis, representam a ação farmacológica da medicação e auxiliam na titulação individual das doses. O paciente deve receber acompanhamento odontológico e orientações para uma adequada higiene oral durante o tratamento com Fluoruracila, pois a medicação pode produzir MO,[7] tornando necessário a realização de medidas para a prevenção e controle destas lesões.

Algumas técnicas profiláticas e terapêuticas para o combate das MO ganharam impulso clínico e científico por demonstrarem bons resultados: Qualidade na higiene bucal; Crioterapia; Terapia a Laser de Baixa Intensidade (TLBI); Administração sistêmica de fatores de crescimento de queratinócitos. Mas, enquanto estas abordagens ainda demonstrarem limitações, os cuidados de suporte ainda serão majoritariamente paliativos.[8]

De acordo com o Grupo de Estudos sobre Mucosite da Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC) e da International Society of Oral Oncology (ISOO), TLBI para a prevenção da MO em pacientes que receberam altas doses de quimioterapia prévios ao transplante de células tronco, com ou sem irradiação total do corpo e para a prevenção de MO em pacientes que receberam exclusivamente radioterapia na região de cabeça e pescoço. Mas, faltam evidências desta terapia em outros grupos, tornando necessário o desenvolvimento de mais estudos não só na prevenção, mas também no tratamento destas lesões em pacientes submetidos a tratamentos quimioterápicos combinados ou não à radioterapia.[9]

O objetivo geral deste Ensaio clínico randomizado, foi avaliar a eficácia da terapia a laser de baixa intensidade na prevenção e tratamento da MO em 32 pacientes portadores de neoplasias gastrointestinais em tratamento quimioterápico com a Fluoruracila associada ou não à outras drogas, no ambulatório de oncologia Hospital das Clínicas de Recife, Pernambuco, Brasil, entre agosto de 2016 e maio de 2017. Estes pacientes continuaram sendo avaliados no que se refere a severidade e a dor MO até a regressão da lesão.

2 REVISÃO DA LITERATURA

A Mucosite Oral (MO) é o resultado de uma série de alterações inflamatórias das células epiteliais e subepiteliais da mucosa oral causada por radiação direta ou quimioterapia nos tratamentos oncológicos. Este é um problema sério que leva a transtornos no progresso destas terapias, que muitas vezes tem de ser adiadas ou descontinuadas, comprometendo a resposta do paciente. Muitos estudos mostram que o abandono ou interrupção do tratamento aumenta significativamente o risco de proliferação de células tumorais residuais. Além disso, pode exigir modificações de planejamento, com necessidade de analgésicos opióides e nutrição parenteral, impactando na sobrevida do paciente e no custo adicional do tratamento.[10]

A incidência das lesões orais varia de acordo com a patogênese, tipo de tratamento utilizado e condição oral prévia. Os pacientes mais jovens parecem estar sob maior risco de desenvolver estas lesões induzidas pela quimioterapia. Correntes protocolos de radioterapia e quimioterapia mostram que a MO tem uma incidência de 85% a 100%, mas depende de três fatores: Da dose de radiação recebida; Do tipo de medicamento de quimioterapia administrada e Do plano de administração (seja fracionado ou não).[11]

A MO induzida por quimioterapia geralmente é mais agressiva do que a induzida pela radioterapia. O eritema é observado em torno do quinto ao oitavo dia de tratamento e nos dias subsequentes o edema e a ulceração são notáveis, dura por cerca de uma semana e geralmente cicatriza espontaneamente 21 dias após o fim da administração da medicação.[12] As lesões são visíveis na mucosa não-queratinizada: mucosa bucal e labial, ventral e a superfície lateral da língua, do assoalho bucal e palato mole. O palato duro e gengivas parecem ser menos suscetíveis aos efeitos da quimioterapia. Úlceras graves que duram de 5 a 7 semanas após o término do tratamento não são incomuns em pacientes que tenham recebido concomitante quimioterapia e radioterapia para Neoplasias de cabeça e pescoço. MO crônicas após a radiação são descritas em poucos casos.[5]

É necessário estabelecer um correto diagnóstico diferencial com outras condições patológicas. Às vezes isso pode ser complicado pelo fato de que é a MO um local predisponente para bactérias, vírus e fungos. Infecções virais diferem clinicamente da MO devido à sua localização. Elas geralmente afetam a mucosa queratinizada de

palato duro, gengiva, e terço posterior da língua. Muitas vezes o paciente tem uma febre e uma citologia esfoliativa ou cultura microbiológica é necessário para o diagnóstico definitivo. A MO também pode ser o ponto de partida para uma infecção micótica, geralmente por Cândida albicans.[5]

O emprego de Fluoruracila se dá em vários tipos de tumores, entre eles tumores malignos de mama, do trato gastrointestinal e da pele. O esquema terapêutico pode utilizar o medicamento isoladamente, ou em combinação com outros agentes, inibindo a divisão celular mediante bloqueio de síntese do DNA e, em menor extensão, do RNA. Muitos efeitos adversos da terapêutica antineoplásica são inevitáveis, representam a ação farmacológica da medicação e auxiliam na titulação individual das doses. A leucopenia é o efeito tóxico mais comum, podendo não ser significante até que ocorra uma estomatite, a queda na contagem de leucócitos é maior entre o 9° e o 20° dia e retorna ao normal por volta do 30° dia.[7]

O mecanismo de ação exato de Fluoruracila não está bem determinado, mas se acredita que a substância aja como antimetabólico mediante de pelo menos três vias diferentes. As ações bioquímicas que podem explicar a citotoxicidade do composto são as seguintes: a Fluoruracila é convertida à sua correspondente ribosefosfato (5-FUTP), que por sua vez é incorporada ao RNA, inibindo o processamento e a função deste último; um segundo metabólito, o 5-FdUMP, liga-se à timidilato sintetase, inibindo a formação de dTTP, um dos quatro precursores necessários para a síntese do DNA. Assim, o composto interfere com a síntese dos dois ácidos nucleicos, o que explica a sua citotoxicidade. Em terceiro lugar, a Fluoruracila inibe a utilização da uracila preformada na síntese do RNA, bloqueando a uracila fosfatase. A degradação catabólica do composto ocorre em células normais, porém não em células cancerosas, explicando assim sua ação antineoplásica.[7]

O grau de severidade da MO é classificado de acordo com critérios de avaliação clínica que incluem as diferentes etapas de evolução das lesões. Várias escalas são utilizadas para avaliação da toxidade oral: National Cancer Institute (NCI); Common Toxicity Criteria (CTC); Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG); European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC); Organização Mundial da Saúde (OMS). Na escala da OMS estão preconizados critérios como presença de eritema, ulceração, dor local e capacidade de deglutição. Quando uma pontuação 0 é encontrada na escala, significa ausência de anormalidade

detectada; a presença de eritema sem tratamento necessário caracteriza uma pontuação 1; pontuação 2 é assinalada quando há quadro doloroso sem necessidade de analgésicos, com dificuldade na alimentação; no caso de pontuação 3, há presença de ulceração dolorosa exigindo o uso analgésicos e impossibilitando a alimentação; por fim, caracteriza-se um grau 4 a presença de necrose com necessidade de nutrição parenteral.[13,14]

Há na literatura o registro do emprego de várias medidas profiláticas para a MO provocada por oncoterapia: crioterapia, gluconato de clorexedina, higiene oral, glutamina, benzidamida, sucralfato, vitamina E, enxague bucal com bicarbonato de sódio, laser de baixa intensidade, fatores de crescimento, zinco, entre outras.[8] Em 2014, o Grupo de Estudos sobre Mucosites da Multinational Association of Supportive Care in Cancer e da International Society of Oral Oncology (MASCC/ ISOO), após a revisão sistemática de 570 artigos científicos, atualizou suas diretrizes de recomendações, sugestões e restrições para a prevenção e tratamento das MO decorrentes da oncoterapia, contribuindo para uma prática clínica baseada na evidência científica. Dentre as orientações do grupo destacam-se: Sugere-se que protocolos de higiene oral sejam utilizados para prevenir a MO em todas as faixas etárias e em todas as modalidades de tratamento contra o câncer; Recomenda-se que 30 minutos de crioterapia seja utilizada via oral para prevenir a MO em pacientes que recebem quimioterapia com a Fluoracila; Recomenda-se a Terapia a Laser de Baixa Intensidade (TLBI) para a prevenção da MO em pacientes que receberam altas doses de quimioterapia prévios ao transplante de células tronco, com ou sem irradiação total do corpo e para a prevenção de MO em pacientes que receberam exclusivamente radioterapia na região de cabeça e pescoço; Recomenda-se que o fator de crescimento de queratinócitos -1 (KGF-1 / Palifermin®) seja utilizado para prevenir a MO (a uma dose de 60 µG / kg por dia, 3 dias antes e 3 dias após o tratamento de condicionamento , em pacientes que receberam quimioterapia de dose elevada e irradiação corporal total, para transplante de medula óssea.[15]

Vários parâmetros do laser podem alterar a biologia dos tecidos: comprimento de onda (nm), potência (mW), quantidade de energia fornecida aos tecidos (J/cm^2), o tempo (segundos) e a taxa de energia entregue nos tecidos (mW/cm^2). A utilização destes parâmetros do laser tem deve ser ajustada com base no processo biológico visando a modulação.[16]

A Terapia a Laser de Baixa Intensidade (TLBI) tem conhecida habilidade de fomentar efeitos biológicos, a exemplo da abolição da dor e da ação moduladora da inflamação. A capacidade de modular uma gama de eventos metabólicos por meio de processos fotofísicos e bioquímicos explica os efeitos dessa modalidade terapêutica.[17] A energia do laser é absorvida apenas por uma fina camada de tecido adjacente além do ponto atingido pela radiação. Por essa razão, hoje é recomendado que sejam utilizados lasers de baixo poder de penetração, com comprimentos de onda entre 640-940nm, e que essa aplicação seja realizada de modo pontual à lesão. Comparativamente, o díodo que emite luz vermelha visível tem menor poder de penetração, sendo mais indicado para reparação tecidual, enquanto o díodo com maior comprimento de onda e que, portanto, emite laser infravermelho, tem maior capacidade de penetração, com maior indicação para analgesia. A TLBI aumenta o metabolismo celular, estimulando a atividade mitocondrial, atuando como analgésicos, anti-inflamatórios e reparadores da lesão mucosa. Eles provocam diversos eventos biológicos, a exemplo da proliferação epitelial e de fibroblastos, bem como a maturação, locomoção e transformação dos mesmos em miofibroblastos. Há, também, alterações celulares e vasculares que dependem, dentre outros fatores, do comprimento de onda do laser. Ainda ocorre produção de colágeno, elastina e proteoglicanos, revascularização, contração da ferida, aumento da fagocitose pelos macrófagos, aumento da proliferação e ativação dos linfócitos e da força de tensão, acelerando o processo cicatricial.[18]

Na conferência de 2014, a Associação Norte-Americana de Terapia a Laser (NAALT) e a Associação Mundial de Terapia a Laser (WALT), recomendaram a utilização do termo Fotobiomodulação, definida como: "A utilização terapêutica da luz (visível, próxima ao infravermelho e infravermelho) absorvida por cromóforos endógenos, provocando reações biológicas não térmicas e não citotóxicas, através de eventos fotoquímicos ou fotofísicos, levando a mudanças fisiológicas ".[19]

3 METODOLOGIA

Caracterização do Estudo

É um estudo epidemiológico analítico experimental: Ensaio clínico randomizado, duplo-cego.

Critérios de inclusão

Pacientes portadores de neoplasias gastrointestinais em tratamento quimioterápico (Fluoruracila).

Critérios de exclusão

- Pacientes menores de 18 anos;

- Presença de ulcerações ou erosões orais prévias;

- Deficiência cognitiva;

- Participação simultânea em outro estudo clínico;

- Em tratamento a longo prazo com agentes fotossensibilizantes.

- Dificuldade em abrir a boca, como trismo ou bloqueio maxilo-mandibular.

Desenho do Estudo

Participaram do estudo 32 pacientes portadores de neoplasias gastrointestinais em tratamento quimioterápico (Fluoruracila) no ambulatório de oncologia Hospital das Clínicas de Recife, Pernambuco, Brasil, entre agosto de 2016 e maio de 2017. Os pacientes foram alocados em dois grupos (Grupo experimental e Grupo controle), através de um processo de randomização em blocos. A randomização foi realizada em 8 blocos de 4 pacientes, para garantir o mesmo número de pacientes nos grupos. Foram criadas 6 sequências possíveis de 4 pacientes, uma tabela de números aleatórios designou a sequência a ser seguida e um indivíduo não diretamente envolvido no estudo, preparou os envelopes opacos. Todos os pacientes participantes do estudo receberam orientações e kits de higiene oral (escova, creme e fio dental), prévias ao início do tratamento quimioterápico.

Protocolo de Intervenção

No grupo experimental, foi instituindo um protocolo profilático com Laser vermelho visível intra-oral em emissão contínua (laser semicondutor-GaAIAs/InGaAIP, 660nm-100mW-1J-33J/cm^2, ponta ativa com 3mm^2, Laser DUO, MMOptics Ltda.®, São Carlos, São Paulo, Brasil) e no grupo controle um placebo, que simulou todo o protocolo instituído para o experimento, mas sem aplicação do laser, apenas a emissão dos sinais sonoros. As áreas anatômicas da mucosa oral foram irradiadas em 7 sítios bilateralmente (face lateral e ventral da língua, mucosa labial superior, mucosa labial inferior, mucosa jugal, assoalho da boca e palato mole) por 10 segundos em cada um dos 14 pontos e com distância entre a ponteira do laser e os tecidos < 1 cm, conforme descrito por Gautam *et al*., 2015.[20] Nos dois grupos, as aplicações foram realizadas de acordo com a frequência de tratamento (diário, semanal ou quinzenal), começando no primeiro dia da quimioterapia e utilizando a fórmula E=P x t, é possível calcular uma dose total de energia recebida de 14J por dia. Os pacientes que desenvolveram MO grau II, tanto no grupo experimental quanto no grupo controle (por razões éticas) cessaram o protocolo profilático ou placebo e iniciaram apenas no local da lesão, o protocolo terapêutico diário (5 dias por semana) até a regressão da lesão, com Laser Infravermelho intra-oral com emissão contínua (laser semicondutor-GaAIAs/InGaAIP, 808nm-100mW-1J-33J/cm^2, ponta ativa com 3mm^2, Laser DUO, MMOptics Ltda.®, São Carlos, São Paulo, Brasil) por 10 segundos em um, dois ou três pontos, dependendo da extensão da MO, recebendo uma dose total de energia vaiando de 1J a 3J por dia. Estes pacientes continuaram sendo avaliados no que se refere a severidade da MO e da dor provocada pelas lesões até sua completa remissão.

Foram tomadas medidas quanto a biossegurança e risco de infecção cruzada. O equipamento foi desinfectado a cada paciente com álcool à 70% e coberto com filme plástico, evitando o contato direto com a mucosa e tanto os pacientes quanto os interventores, utilizaram os óculos de proteção fornecidos pelo fabricante do equipamento, específico para cada comprimento de onda, também higienizados com água e sabão neutro a cada troca de usuário.

A calibração do equipamento foi realizada de acordo com as instruções do fabricante.

Avaliação dos pacientes

As avaliações foram realizadas de acordo com a frenquência de tratamento (diário, semanal ou quinzenal), começando no primeiro dia da quimioterapia. A severidade da MO foi avaliada de acordo com os critérios de classificação da Organização Mundial de Saúde (OMS), ilustrada no **quadro 4**. Em relação à dor oral, os pacientes foram avaliados diariamente (5 dias por semana) e subjetivamente de acordo com uma Escala Visual Analógica (EVA), pois atribuíram uma pontuação para o nível de dor provocado pelas lesões, em que " 0 " era a ausência de dor e " 10 " era a dor máxima.

Análise de Concordância

Todas aplicações do laser ou placebo foram realizadas por 6 intenventores (profissionais treinados) e as avaliações, realizadas por 6 avaliadores em concordância substancial (Coeficiente Kappa geral=0,789, p-valor<0,001, intervalo de confiança de 95%, sup: 0,894 e inf: 0,685). Cada dia da semana uma dupla (composta por um interventor e um avaliador), acompanhavam os pacientes. Os avaliadores desconheciam o grupo avaliado (experimental ou controle), assim como os pacientes participantes do estudo. **(Quadros 1, 2 e 3)**

Quadro 1. Freqüência das categorias por juízes

	Juízes					
	1	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**
Cat. 1 - 0	1	1	1	1	1	1
Cat. 2 - 1	1	1	1	1	2	1
Cat. 3 - 2	2	2	2	2	1	1
Cat. 4 - 3	1	1	1	1	1	1
Cat. 5 - 4	1	1	1	1	1	2
Total	6	6	6	6	6	6

Quadro 2. Frequência com os coeficientes Kappas de acordo com as categorias

	Cat. 1 **0**	**Cat. 2** **1**	**Cat. 3** **2**	**Cat. 4** **3**	**Cat. 5** **4**
Kappa da categoria	1.0	0.823	0.723	0.6	0.823
P-valor do Kappa da categoria	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001
Intervalo de 95% de confiança	**sup:** 1.0 **inf:** 0.793	**sup:** 1.0 **inf:** 0.616	**sup:** 0.93 **inf:** 0.516	**sup:** 0.807 **inf:** 0.393	**sup:** 1.0 **inf:** 0.616

Quadro 3. Kappa Geral

Kappa geral	0.789
P-valor geral	< 0.001
Intervalo de 95% de confiança do Kappa	**sup:** 0.894 **inf:** 0.685

Aspectos Éticos

O projeto foi iniciado após a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco (**Número do Parecer:** 1.401.750/ **CAAE:** 51891915.0.0000.5208, com a autorização do Hospital das Clínicas, mediante carta de anuência e após os pacientes voluntários assinarem o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE/ elaborado seguindo os preceitos da norma 466/12 do Conselho Nacional de Saúde, bem como das normas complementares). Também foi publicado no Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos /Registro:RBR-92md93.

Os RISCOS oferecidos pela pesquisa foram mínimos, pois foram seguidas todas as normas de esterilização e desinfecção dos instrumentais e equipamentos utilizados, além da utilização dos equipamentos de proteção necessários para garantir a

integridade do paciente. Em caso de problemas decorrentes da pesquisa, foi garantida assistência gratuita.

Os BENEFÍCIOS oferecidos aos participantes foram: Menor incidência, severidade e dor das Mucosites orais, evitando que o tratamento contra o câncer fosse interrompido devido à dificuldade de alimentação e ao desconforto que estas lesões provocam. Garantindo uma melhor qualidade de vida a estes pacientes.

Todas as informações desta pesquisa são confidenciais e serão divulgadas apenas em eventos ou publicações científicas, não havendo identificação dos voluntários, a não ser entre os responsáveis pelo estudo, sendo assegurado o sigilo sobre a sua participação. Os dados coletados nesta pesquisa (fichas, fotos, etc.), ficarão armazenados em (pastas de arquivo e computador pessoal), sob a responsabilidade da pesquisadora, no endereço informado no TCLE, pelo período de mínimo 5 anos.

Estudo Piloto

Foram avaliados 18 pacientes no período de agosto a dezembro de 2016. Dos 9 pacientes pertencentes ao grupo controle, 3 desenvolveram Mucosite Oral grau II, enquanto dos 9 pacientes pertencentes ao grupo experimental, nenhum desenvolveu a lesão. **A tabela 1**, ilustra a taxa de incidência encontrada no total e nos grupos, a partir das quais é possível demonstrar a eficácia da terapia a laser de baixa intensidade na prevenção da Mucosite Oral.

Tabela 1. Taxa de incidência da Mucosite Oral Grau II no grupo experimental, no grupo controle e total

	Mucosite Oral Grau II			
Grupos	**Sim**	**Não**	**Total**	**Taxa de incidência (%)**
Experimental	0	9	9	0
Controle	3	6	9	33
Total	3	15	18	16

Eficácia do Laser = [(33-0)/33] x 100= 100%

Risco Relativo = 0/33 = 0

De acordo com as avaliações de tamanho e dor, a terapia a laser de baixa intensidade também demonstrou eficácia no tratamento da Mucosite Oral, reduzindo a severidade e o desconforto provocados pelas lesões, conforme os casos descritos a seguir:

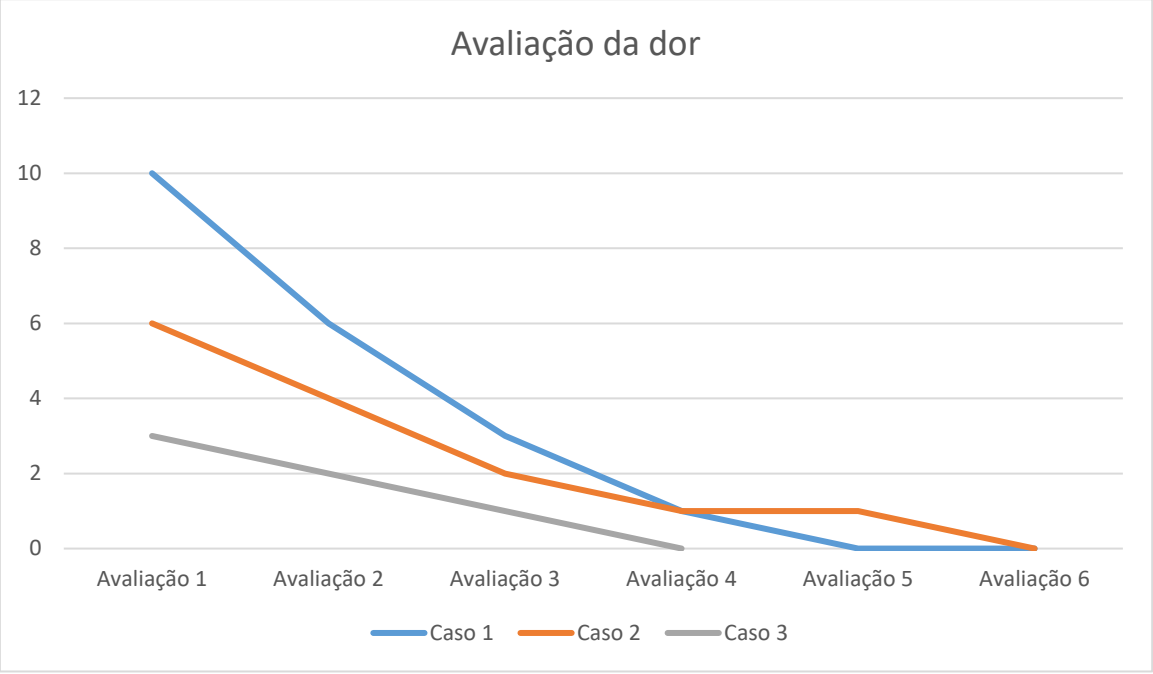
Caso 1: A paciente MDS, 76 anos, sexo feminino, em 2º ciclo de tratamento quimioterápico para tratamento de neoplasia estomacal estádio III, recebeu doses semanais de Fluoruracila, 600mg/m^2 em Bomba de Infusão Contínua (BIC) em 1 hora, desenvolveu Mucosite grau II na região mucosa do lábio inferior a partir do quinto dia de tratamento, com aproximadamente 1 cm e persistência de 4 dias. A dor foi inicialmente classificada em 10, mas reduziu sucessivamente para 6, 3 e 1 após as sessões diárias de fotobiomodulação, conforme demonstra o gráfico 1.

Caso 2: O paciente SPS, 67 anos, sexo masculino, em 1º ciclo de tratamento quimioterápico para tratamento de neoplasia intestinal estádio III, recebeu doses

semanais de Fluoruracila, 810 mg/m^2 em Bomba de Infusão Contínua (BIC) em 1 hora, desenvolveu Mucosite grau II no dorso da língua, com aproximadamente 6 cm, a partir do décimo sétimo dia da quimioterapia, permanecendo com tamanho inalterado nas duas primeiras sessões de fotobiomodulação, mas com redução gradativa a partir da terceira sessão, desaparecedo por completo após a quinta aplicação. Quanto ao nível de dor, inicialmente o paciente classificou nível 6, o que foi reduzido para 4, 2 e 1 nos dias subsequentes, chegando a 0 no sexto dia de aplicação, conforme demonstra o gráfico 1.

Caso 3: O paciente JAA, 52 anos, sexo masculino, em 2º ciclo de tratamento quimioterápico para tratamento de neoplasia de cólon estádio IV, recebeu doses semanais de Fluoruracila, 1000 mg/m^2 em bólus, desenvolveu uma pequena lesão de Mucosite grau II na região mucosa de lábio superior, por volta da quarta semana de tratamento oncológico, com menos de 1 cm, desaparecendo após a terceira sessão de fotobiomodulação. Em relação a dor, inicialmente o escore atribuído foi igual a 3, sofrendo redução gradativa para 2 e 1, chegando a 0 no quarto dia de avaliação, conforme demonstra o **gráfico 1**.

Gráfico 1. Relato do nível de dor (EVA) provocada pela Mucosite Oral a cada avaliação.



Cálculo da Amostra

Para a determinação do tamanho da amostra, com os dados obtidos através da realização do estudo piloto, foi utilizada a equação de cálculo de amostra para duas proporções experimentais:

$$n = \frac{\left[z_{\alpha/2}\sqrt{p_1 \cdot q_1 + p_2 \cdot q_2} + z_{(1-\beta)}\sqrt{p_1 \cdot q_1 + p_2 \cdot q_2}\right]^2}{(p_2 - p_1)^2}$$

Em que

$z_{\alpha/2}$ = quartil da normal padrão (1,96, quando considerado um coeficiente de confiança de 95%);

$z_{(1-\beta)}$ = quartil da normal padrão em função do poder do teste (1,036, quando considerado um poder do teste de 80%);

p_1 = proporção esperada de pacientes com mucosite oral no grupo controle (p = 0,33);

q_1 = proporção esperada de pacientes sem mucosite oral no grupo controle (p = 0,67);

p_2 = proporção esperada de pacientes com mucosite oral no grupo experimental (p = 0,0);

q_2 = proporção esperada de pacientes sem mucosite oral no grupo experimental (p = 1,0);

Considerando um nível de confiança de 95%, o poder do teste de 80% e as prevalências esperadas definidas em cada grupo, tem-se que o tamanho amostral necessário para cada grupo é de 18 observações. Logo, o número total de observações para o estudo é de 36 pacientes. Os pacientes participantes do estudo piloto foram incluídos na amostragem final.

Análise Estatística

Para análise dos dados foi construído um banco no programa EPI INFO, versão 3.5.2, onde foi realizada a validação (dupla digitação para posterior comparação e correções dos dados), o qual foi exportada para o software SPSS, versão 18, onde foi realizada a análise. Para avaliar o perfil sociodemográfico dos pacientes, fatores ligados ao tratamento e fatores inerentes aos pacientes, foram calculadas as frequências percentuais e construídas as distribuições de frequência para as variáveis qualitativas. Para as variáveis quantitativas foram calculadas as estatísticas: mínimo, máximo, média e desvio padrão. A comparação das variáveis entre o grupo experimental e controle foram feitas através do teste Qui-quadrado para homogeneidade e, nos casos em que as suposições do teste não foram satisfeitas, aplicou-se o teste Exato de Fisher, o teste t de Student e o teste de Mann-Whitney.Todas as conclusões foram tiradas considerando o nível de significância de 5% e intervalo de confiança de 95%.

4 RESULTADOS

Dos 32 pacientes incluídos na pesquisa, quase todos eram da zona urbana (96,9%) e a maioria era parda (65,5%), com ensino fundamental (62,5%) e renda familiar de até 1 salário mínimo (71,9%). A idade foi similarmente distribuída entre as faixas de 32 a 49 anos, 50 a 59 anos e 60 a 83 anos, com média de 54,8(±16,3) e 53,8(±12,4) para os grupos controle e experimental, respectivamente. O gênero masculino foi maioria no grupo experimental (75%) e o feminino, no grupo controle (56,3%) **(tabela 2).**

Tabela 2. Características sóciodemográficas de 32 pacientes com neoplasias gastrointestinais em tratamento quimioterápico no Hospital das Clínicas-UFPE, segundo grupos de intervenção

Características		Grupo				Total		p-valor
		Controle		Experimental				
		N	%	N	%	N	%	
Gênero	Masculino	7	43,8	12	75,0	19	59,4	0,07**
	Feminino	9	56,3	4	25,0	13	40,6	
Idade	32-49 anos	6	37,5	5	31,3	11	34,4	0,75**
	50-59 anos	4	25,0	6	37,5	10	31,3	
	60-83	6	37,5	5	31,3	11	34,4	
Zona	Urbana	16	100,0	15	93,8	31	96,9	1,00*
	Rural	0	0	1	6,3	1	3,1	
Raça	Branca	1	6,3	3	18,8	4	12,5	0,57*
	Negra	3	18,8	3	18,8	6	18,8	
	Parda	12	75,0	9	56,3	21	65,6	
	Amarela	0	0	1	6,3	1	3,1	
	Indígena	0	0	0	0	0	0	
Escolaridade	Analfabeto	2	12,5	2	12,5	4	12,5	0,06*
	Ens. fundamental	7	43,8	13	81,3	20	62,5	
	Ens. médio	6	37,5	1	6,3	7	21,9	
	Ens. superior	1	6,3	0	0	1	3,1	
Renda familiar	Até 1 sal min	10	62,5	13	81,3	23	71,9	0,53*
	1-3 sal min	4	25,0	3	18,8	7	21,9	
	3-5 sal min	1	6,3	0	0	1	3,1	
	> 5 sal min	1	6,3	0	0	1	3,1	

* Comparação entre os grupos controle e experimental pelo teste exato de Fisher
** Teste de qui-quadrado

Na **tabela 3** pode ser visto que a neoplasia de cólon (40,6%) e de estômago (25%) foram as mais frequentes e que a maioria dos indivíduos da amostra não

apresentava comorbidades (71,9%) nem histórico de hábitos prejudiciais (68,8%), apresentava condição oral regular (81,2%), não utilizava prótese mal adaptada (71,9%) e não realizou acompanhamento odontológico prévio à quimioterapia (93,8%). Em relação ao estadiamento clínico da neoplasia, houve uma predominância do estádio IV no grupo experimental (50%) enquanto no grupo controle houve uma distribuição similar entre os estádios II, III e IV (31,7%, 37,5 e 31,7%, respectivamente).

Tabela 3. Características clínicas gerais de 32 pacientes com neoplasias gastrointestinais em tratamento quimioterápico no Hospital das Clínicas-UFPE, segundo grupos de intervenção

Características		Grupo				Total		p-valor*
		Controle		Experimental				
		N	%	N	%	N	%	
Local da neoplasia	Pâncreas	0	0	1	6,3	1	3,1	0,52
	Estômago	4	25,0	4	25,0	8	25	
	Intestino	2	12,5	0	0	2	6,2	
	Reto	3	18,8	2	12,5	5	15,6	
	Cólon	5	31,3	8	50,0	13	40,6	
	Duodeno	1	6,3	0	,0	1	3,1	
	Apêndice	0	0	1	6,3	1	3,1	
	Esôfago	1	6,3	0	0	1	3,1	
Estadiamento da neoplasia	II	5	31,3	3	18,8	8	25,0	0,67
	III	6	37,5	5	31,3	11	34,4	
	IV	5	31,3	8	50,0	13	40,6	
Comorbidades	Nenhuma	13	81,3	10	62,5	23	71,9	0,59
	Hipertensão	2	12,5	3	18,8	5	15,6	
	Diabetes	0	0	1	6,3	1	3,1	
	Outras	1	6,3	2	12,5	3	9,4	
Histórico de hábitos	Nenhum	11	68,8	11	68,8	22	68,8	1,00
	Álcoolismo	0	0	1	6,3	1	3,1	
	Tabagismo	2	12,5	1	6,3	3	9,4	
	Àlcoolismo e tabagismo	3	18,8	3	18,8	6	18,8	
Condição oral	Boa	1	6,3	1	6,3	2	6,2	0,79
	Regular	14	87,5	12	75,0	26	81,2	
	Ruim	1	6,3	3	18,8	4	12,5	
Uso de prótese mal adaptada	Não	11	68,8	12	75,0	23	71,9	1,00
	Sim	5	31,3	4	25,0	9	28,1	

Acompanhamento odontológico prévio à quimioterapia	Não	15	93,8	15	93,8	30	93,8	1,00
	Sim	1	6,3	1	6,3	2	6,2	

* Comparação entre os grupos controle e experimental pelo teste exato de Fisher

No que diz respeito à quimioterapia realizada nos pacientes, pode ser visto na **tabela 4** que o esquema e a forma de administração mais utilizados foram Fluoruracila+Ácido folínico+Oxaliplatina (59,4%) e Bomba de Infusão Contínua/BIC (46,9%), respectivamente. Pouco mais da metade dos pacientes do grupo controle estavam no segundo ciclo da quimioterapia enquanto que a mesma proporção do grupo experimental estava no primeiro ciclo, assim como a maioria dos pacientes do grupo controle (68,8%) submetiam-se a doses semanais e os do grupo experimental a doses quinzenais (56,2%). A média da dose de Fluoruracila em Bólus e em BIC foi 715mg/m^2 e 2332mg/m^2, respectivamente; e a média do tempo de administração em BIC foi 1348 minutos.

Tabela 4. Características da quimioterapia de 32 pacientes com neoplasias gastrointestinais no Hospital das Clínicas-UFPE, segundo grupos de intervenção

Características		Grupo				Total		p-valor
		Controle		Experimental				
		N	%	N	%	N	%	
Esquema quimioterápico	A	6	37,5	2	12,5	8	25,0	0,16*
	B	7	43,8	12	75,0	19	59,4	
	C	3	18,8	1	6,2	4	12,5	
	D	0	0	1	6,2	1	3,1	
Ciclo	Primeiro	7	43,8	9	56,2	16	50,0	0,48**
	Segundo	9	56,2	7	43,8	16	50,0	
Frequência das doses	Semanal	11	68,8	6	37,5	17	53,1	0,16*
	Quinzenal	5	31,2	9	56,2	14	43,8	
	21 dias	0	0	1	6,2	1	3,1	
Forma de administração	Bolus	3	18,8	2	12,5	5	15,6	0,80*
	BIC	8	50,0	7	43,8	15	46,9	
	Bolus+BIC	5	31,2	7	43,8	12	37,5	
Dose Fluoruracila em Bolus	(mg/m^2)	Média (DP)		Média (DP)		Média (DP)		0,20&
		776 (129)		661 (207)		715 (179)		
Dose Fluoruracila em BIC	(mg/m^2)	2039 (1781)		2605 (1753)		2332 (1756)		0,57&

Tempo de administração em BIC	Minutos	1083 (1380)	1595 (1396)	1348 (1386)	0,22[#]

A - Fluoruracila+ác.folínico; B - Fluoruracila+ác. folínico+Oxaliplatina; C - Fluoruracila+ác. folínico+Irinotecano; D - Fluoruracila+ác. folínico+Oxaliplatina+Irinotecano
* Comparação entre os grupos placebo e laser pelo teste exato de Fisher
** Teste do qui-quadrado; [&] Teste t de Student; [#] Teste de Mann-Whitney

Ocorreram apenas 6 casos (18,8%) de mucosite oral grau II na amostra estudada **(tabela 5).** A incidência de casos no grupo controle (25%) foi o dobro do grupo experimental (12,5%), mas essa diferença não foi estatisticamente significativa (p=0,65). Dos 4 casos do grupo controle, 1 foi na mucosa do lábio superior, 1 na mucosa do lábio inferior, 1 no dorso da língua e 1 na borda lateral da língua; dos 2 casos do grupo experimental, 1 foi na mucosa jugal e 1 na borda lateral da língua.

Tabela 5. Frequência de mucosite oral grau II em 32 pacientes com neoplasias gastrointestinais em tratamento quimioterápico no Hospital das Clínicas-UFPE, segundo grupos de intervenção

		Grupo				Total		p-valor
		Controle		Experimental				
		N	%	N	%	N	%	
Mucosite Oral Grau II	Não	12	75,0	14	87,5	26	81,2	0,65*
	Sim	4	25,0	2	12,5	6	18,8	

* Comparação entre os grupos controle e experimental pelo teste exato de Fisher

No grupo que recebeu fotobiomodulação profilática, a mucosite oral grau II, em média, demorou mais dias para aparecer, apresentou um menor tamanho inicial, durou menos dias e gerou menor intensidade de dor quando comparado com o grupo placebo**(tabela 6)**. Apesar dessas diferenças não exibirem significância estatística, a **figura 1,** ilustra a regressão da dor entre os dois grupos, mostrando que o grupo laser apresentou menor dor em cada uma das 6 avaliações, não apenas na média geral.

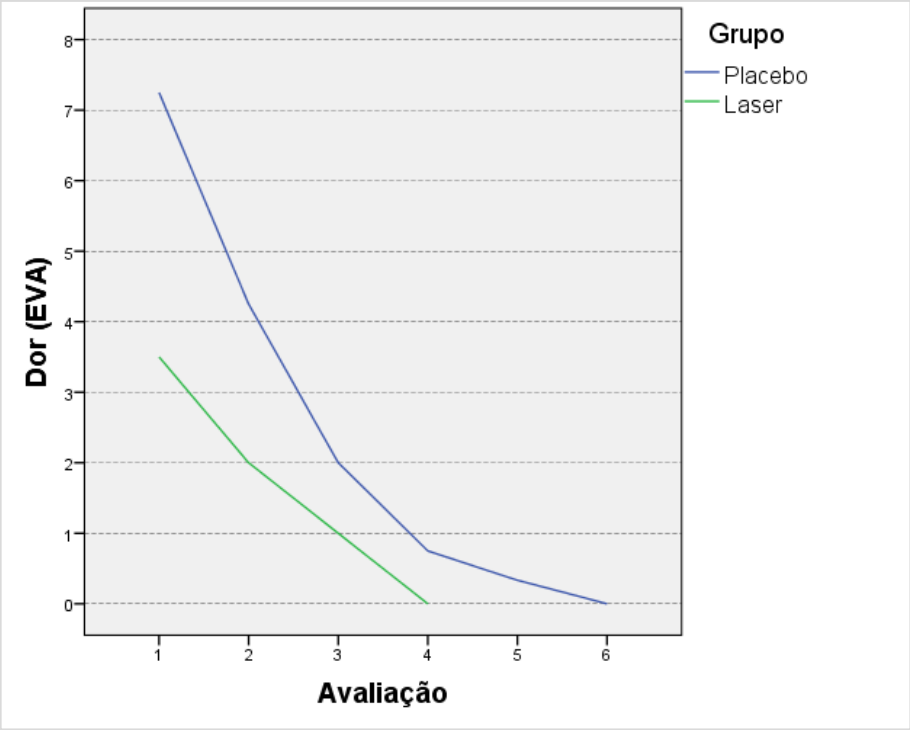


Figura 1. Regressão da intensidade de dor relativa à MO grau II em 6 avaliações do grupo placebo e laser

Tabela 6. Características da mucosite oral grau II em pacientes sob tratamento quimioterápico no Hospital das Clínicas-UFPE, segundo grupos de intervenção

Características	Grupo								p-valor#
	Controle				Experimental				
	N	Min-Max	Média	DP	N	Min-Max	Média	DP	
Dias para aparecimento	4	5-28	14	11	2	15-19	17	3	0,64
Tamanho inicial (mm)	4	5-60	24	25	2	5-10	8	4	0,34
Duração (dias)	4	3-5	4	1	2	3-3	3	0	0,13
Dor média (6 avaliações)	4	1,5-4,0	2,9	1,1	2	1,5-1,7	1,6	0,2	0,24

Comparação entre os grupos controle e experimental pelo teste de Mann-Whitney

O número de pacientes do gênero feminino, que estavam no segundo ciclo de quimioterapia, que usavam prótese mal adaptada e possuíam hábitos prejudiciais foi maior entre aqueles que desenvolveram Mucosite Oral grau II que naqueles que não desenvolveram, entretanto as diferenças não foram estatisticamente significativas. Também a idade e a dose de fluoruracila em

Bólus e em BIC não diferiram estatisticamente entre acometidos ou não pela Mucosite Oral grau II. Ou seja, a Mucosite Oral grau II não se mostrou estatisticamente associada a nenhuma dessas variáveis **(tabela 7).**

Tabela 7. Mucosite oral grau II, segundo características demográficas e clínicas de 32 pacientes submetidos à quimioterapia no Hospital das Clínicas-UFPE.

Características		Mucosite oral grau II				p-valor
		Não		Sim		
		N	%	N	%	
Gênero	Masculino	16	61,5	3	50,0	0,66*
	Feminino	10	38,5	3	50,0	
Ciclo	Primeiro	14	53,8	2	33,3	0,65*
	Segundo	12	46,2	4	66,7	
Frequência das doses	Semanal	14	53,8	3	50,0	1,00*
	Quinzenal	11	42,3	3	50,0	
	21 dias	1	03,8	0	00,0	
Uso de prótese mal adaptada	Não	20	76,9	3	50,0	0,31*
	Sim	6	23,1	3	50,0	
Comorbidade	Não	19	73,1	4	66,7	1,00*
	Sim	7	26,9	2	33,3	
Hábitos	Não	19	73,1	3	50,0	0,35*
	Sim	7	26,9	3	50,0	
Idade	anos	Média (DP) 54 (14)		Média (DP) 56 (16)		0,76&
Dose Fluoruracila em Bolus	(mg/m^2)	718 (176)		705 (216)		0,90&
Dose Fluoruracila em BIC	(mg/m^2)	2289 (1807)		2522 (1685)		0,79&

* Teste exato de Fisher
& Teste t de Student

5 ARTIGO 1- AVALIAÇÃO DA FOTOBIOMODULAÇÃO NA PREVENÇÃO E TRATAMENTO DA MUCOSITE ORAL INDUZIDA PELA FLUORURACILA: ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO DUPLO-CEGO

Avaliação da Fotobiomodulação na Prevenção e Tratamento da Mucosite Oral induzida pela Fluoruracila: Ensaio Clínico Randomizado Duplo-cego

Janaina Xavier Cavalcanti, Jéssica Milena de Souza Lopes, Jurema Freire Lisboa de Castro

Resumo

Objetivo e dados de fundo: A Mucosite Oral (MO) é uma estomatite resultante do tratamento oncológico (quimioterapia e/ ou radioterapia) e representa um problema significativo nesta área. Este estudo avaliou a eficácia da fotobiomodulação na prevenção e tratamento da MO induzida pela Fluoruracila. ***Métodos:*** Foram avaliados 32 pacientes com neoplasias gastrointestinais em tratamento no ambulatório de oncologia Hospital das Clínicas de Recife, Pernambuco, Brasil, entre agosto de 2016 e maio de 2017. No grupo experimental, foi instituindo um protocolo profilático com Laser vermelho visível (laser semicondutor-GaAIAs/InGaAIP, 660nm-100mW-1J-33J/cm^2, 3mm^2, Laser DUO, MMOptics Ltda.®, São Carlos, São Paulo, Brasil) e no grupo controle um placebo. Todos os pacientes que desenvolveram MO grau II, cessaram o protocolo profilático ou placebo e iniciaram o protocolo terapêutico com Laser Infravermelho (laser semicondutor-GaAIAs/InGaAIP, 808nm-100mW-1J-33J/cm^2, 3mm^2, Laser DUO, MMOptics Ltda.®, São Carlos, São Paulo, Brasil). ***Resultados:*** A incidência no grupo controle (25%) foi o dobro da encontrada no grupo experimental (12,5%), mas MO não se mostrou associada a nenhuma das variáveis estudadas (gênero, idade, comorbidades, hábitos, uso de próteses mal adaptadas e fatores relacionados à administração da droga). ***Conclusões:*** A fotobiomodulação mostrou-se eficaz na prevenção da MO grave e da dor intensa em pacientes submetidos a quimioterapia com a Fluoruracila.

PALAVRAS- CHAVE: Fluoruracila. Mucosite. Quimioterapia. Terapia com Luz de Baixa Intensidade.

Introdução

A Mucosite Oral (MO) é uma estomatite resultante da terapia contra o câncer (radioterapia e/ou quimioterapia) na qual a mucosa oral apresenta manifestações típicas como: atrofia, edema, eritema e ulceração. Com prevalência variando entre 10% e 100%, esta condição mórbida representa um problema significativo na área oncológica. A frequência de MO induzida pela quimioterapia variou de 20% a 40% entre os estudos,[1,2,3] mas os pacientes relatam a lesão como um dos mais debilitantes efeitos adversos deste tratamento, interferindo na deglutição dos alimentos e consequentemente na sua qualidade de vida.[4]

Além do seu impacto sintomático significativo, as MO estão associadas à interrupção de alguns tratamentos, gerando piora no prognóstico e maiores despesas financeiras. A prevalência e a severidade das lesões dependem de fatores relacionados tanto à terapia quanto às características do paciente, tais como: Tipo, dose e posologia de medicamentos citotóxicos; Tratamento concomitante de radioterapia e quimioterapia; Dose e campo de aplicação da radiação; Idade do paciente; Índice de massa corporal; Sexo; Fluxo salivar; Qualidade da saúde bucal; Trauma da mucosa e Condição sistêmica do paciente, incluindo doenças co-existentes.[4]

Em virtude do seu rápido ciclo mitótico, as células da mucosa oral são facilmente atingidas pelas terapias citotóxicas, tornando a MO um efeito adverso muito comum nestes tratamentos. Foram descritos por Sonis[5], em 1998, cinco estágios para explicar o desenvolvimento biopatológico das lesões: Iniciação, sobre-regulação, geração de mensagem, ulceração e cura. No momento em que as bactérias orais colonizam o tecido conjuntivo exposto, ativam os macrófagos a produzirem citocinas inflamatórias adicionais, ocasionando dor e desconforto nos pacientes. Uma das complicações mais comuns da quimioterapia é a neutropenia, com maior predisposição a bacteremia, septicemia e fungemia, podendo colocar a vida do paciente em risco.[4]

A cinética dos eventos celulares na MO induzida pela quimioterapia apresenta algumas diferenças da induzida pela radioterapia. A quimioterapia administrada sistemicamente em um curto período de tempo, tende a ocasionar lesões agudas, enquanto a radioterapia que afeta uma área específica do corpo em pequenas

frações, administradas ao longo de semanas, tende a gerar lesões mais graduais. A MO induzida por quimioterapia geralmente se desenvolve dentro 4-7 dias após o início do tratamento, com picos em 2 semanas. Já a induzida por radiação normalmente começa após doses cumulativas de cerca de 15 Gy (após cerca de 10 dias) e, normalmente, atinge maior gravidade em 30 Gy. Após cessar a terapia citotóxica, ocorre a reparação das lesões e o epitélio volta ao normal após algumas semanas.[6]

Foi demonstrado que Fluoruracila administrada por via parenteral inibe o crescimento de tumores em humanos, e estes efeitos terapêuticos são maiores sobre as células da medula óssea, determinados tumores de mama, mucosa intestinal, reto e cólon. É um medicamento antineoplásico, análogo da pirimidina, seu metabolismo bloqueia a reação de metilação do ácido desoxiuridílico a ácido timidílico, interferindo na síntese de DNA e, em menor extensão, inibindo a formação de RNA. Os efeitos da redução da síntese de DNA e RNA ocorrem principalmente naquelas células que se proliferam mais rapidamente e, portanto, captam mais a droga. A sua meia-vida de eliminação do plasma é de aproximadamente 16 minutos (com uma variação entre 8 - 20 minutos) e é dose-dependente. O composto desaparece do plasma em cerca de 3 horas. A conversão da Fluoruracila em metabólitos ativos se dá dentro de células específicas. Cerca de 7% a 20% da dose total injetada é excretada inalterada na urina, em aproximadamente 6 horas. O restante é metabolizado principalmente no fígado e catabolizado como dióxido de carbono respiratório, ureia e a-fluoro-ß-alanina.[7]

A Fluoruracila é um fármaco de alta toxicidade, com uma pequena margem de segurança, necessitando de acompanhamento laboratorial com contagens de células da série branca do sangue durante o tratamento. A trombocitopenia é geralmente máxima em 7 a 17 dias após a primeira dose. Náuseas, vômitos, anorexia, pigmentação, alopecia, queda de unhas, estomatites, diarreia, ulceração gastrintestinal, ataxia, febre, epistaxe e outros sangramentos, ou hemorragias, também podem ocorrer.[7]

Nas neoplasias do trato gastrointestinal, o esquema terapêutico da Fluoruracila pode utilizar o medicamento isoladamente ou em combinação com outros agentes. Muitos efeitos adversos da terapêutica antineoplásica são inevitáveis, representam a ação farmacológica da medicação e auxiliam na titulação individual das doses . O paciente deve receber acompanhamento odontológico e orientações para uma adequada higiene oral durante o tratamento com Fluoruracila, pois a medicação

pode produzir MO,[7] tornando necessário a realização de medidas para a prevenção e controle destas lesões.

Há na literatura o registro do emprego de várias medidas profiláticas para a MO provocada por oncoterapia: crioterapia, gluconato de clorexedina, higiene oral, glutamina, benzidamida, sucralfato, vitamina E, enxague bucal com bicarbonato de sódio, laser de baixa intensidade, fatores de crescimento, zinco, entre outras.[8] Mas algumas técnicas profiláticas e terapêuticas para o combate das MO ganharam impulso clínico e científico por demonstrarem bons resultados: Qualidade na higiene bucal; Crioterapia; Terapia a Laser de Baixa Intensidade (TLBI); Administração sistêmica de fatores de crescimento de queratinócitos. Mas, enquanto estas abordagens ainda demonstrarem limitações, os cuidados de suporte ainda serão majoritariamente paliativos.

De acordo com o Grupo de Estudos sobre Mucosite da Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC) e da International Society of Oral Oncology (ISOO), TLBI para a prevenção da MO em pacientes que receberam altas doses de quimioterapia prévios ao transplante de células tronco, com ou sem irradiação total do corpo e para a prevenção de MO em pacientes que receberam exclusivamente radioterapia na região de cabeça e pescoço. Mas, faltam evidências desta terapia em outros grupos, tornando necessário o desenvolvimento de mais estudos não só na prevenção, mas também no tratamento destas lesões em pacientes submetidos a tratamentos quimioterápicos combinados ou não à radioterapia.[9,10]

Vários parâmetros do laser podem alterar a biologia dos tecidos: comprimento de onda (nm), potência (mW), quantidade de energia fornecida aos tecidos (J/cm^2), o tempo (segundos) e a taxa de energia entregue nos tecidos (mW/cm^2). A utilização destes parâmetros do laser tem deve ser ajustada com base no processo biológico visando a modulação.[11] A TLBI tem conhecida habilidade de fomentar efeitos biológicos, a exemplo da abolição da dor e da ação moduladora da inflamação. A capacidade de modular uma gama de eventos metabólicos por meio de processos fotofísicos e bioquímicos explica os efeitos dessa modalidade terapêutica.[12] A energia do laser é absorvida apenas por uma fina camada de tecido adjacente além do ponto atingido pela radiação. Por essa razão, hoje é recomendado que sejam utilizados lasers de baixo poder de penetração, com comprimentos de onda entre 640-940nm, e que essa aplicação seja realizada de modo pontual à lesão. Comparativamente, o

díodo que emite luz vermelha visível tem menor poder de penetração, sendo mais indicado para reparação tecidual, enquanto o díodo com maior comprimento de onda e que, portanto, emite laser infravermelho, tem maior capacidade de penetração, com maior indicação para analgesia. A TLBI aumenta o metabolismo celular, estimulando a atividade mitocondrial, atuando como analgésicos, anti-inflamatórios e reparadores da lesão mucosa. Eles provocam diversos eventos biológicos, a exemplo da proliferação epitelial e de fibroblastos, bem como a maturação, locomoção e transformação dos mesmos em miofibroblastos. Há, também, alterações celulares e vasculares que dependem, dentre outros fatores, do comprimento de onda do laser. Ainda ocorre produção de colágeno, elastina e proteoglicanos, revascularização, contração da ferida, aumento da fagocitose pelos macrófagos, aumento da proliferação e ativação dos linfócitos e da força de tensão, acelerando o processo cicatricial.[13]

Na conferência de 2014, a Associação Norte-Americana de Terapia a Laser (NAALT) e a Associação Mundial de Terapia a Laser (WALT), recomendaram a utilização do termo Fotobiomodulação, definida como: "A utilização terapêutica da luz (visível, próxima ao infravermelho e infravermelho) absorvida por cromóforos endógenos, provocando reações biológicas não térmicas e não citotóxicas, através de eventos fotoquímicos ou fotofísicos, levando a mudanças fisiológicas ".[14]

O objetivo geral deste ensaio clínico randomizado, foi avaliar a eficácia da terapia a laser de baixa intensidade na prevenção e tratamento da MO em 32 pacientes portadores de neoplasias gastrointestinais em tratamento quimioterápico com a Fluoruracila associada ou não à outras drogas, no ambulatório de oncologia Hospital das Clínicas de Recife, Pernambuco, Brasil, entre agosto de 2016 e maio de 2017. Estes pacientes continuaram sendo avaliados no que se refere a severidade e a dor da MO até a regressão da lesão.

Métodos

Desenho do Estudo

Participaram do estudo 32 pacientes portadores de neoplasias gastrointestinais em tratamento quimioterápico (Fluoruracila) no ambulatório de oncologia Hospital das Clínicas de Recife, Pernambuco, Brasil, entre agosto de 2016 e maio de 2017. Os

pacientes foram alocados em dois grupos (Grupo experimental e Grupo controle), através de um processo de randomização em blocos. A randomização foi realizada em 8 blocos de 4 pacientes, para garantir o mesmo número de pacientes nos grupos. Foram criadas 6 sequências possíveis de 4 pacientes, uma tabela de números aleatórios designou a sequência a ser seguida e um indivíduo não diretamente envolvido no estudo, preparou os envelopes opacos.

Figura 1. Fluxograma dos pacientes incluídos no estudo, com alocação nos grupos experimental e controle (CONSORT, 2010).

Cálculo da Amostra

Para a determinação do tamanho da amostra, com os dados obtidos através da realização do estudo piloto, foi utilizada a equação de cálculo de amostra para duas proporções experimentais.Considerando um nível de confiança de 95%, o poder do teste de 80% e as prevalências esperadas definidas em cada grupo (grupo experimental: 0% e grupo controle: 33 %, tem-se que o tamanho amostral necessário para cada grupo é de 18 observações. Logo, o número total de observações para o estudo é de 36 pacientes. Os pacientes participantes do estudo piloto foram incluídos na amostragem final.

Protocolo de Intervenção

No grupo experimental, foi instituindo um protocolo profilático com Laser vermelho visível intra-oral em emissão contínua (laser semicondutor-GaAIAs/InGaAIP, 660nm-100mW-1J-33J/cm^2, ponta ativa com 3mm^2, Laser DUO, MMOptics Ltda.®, São Carlos, São Paulo, Brasil) e no grupo controle um placebo, que simulou todo o protocolo instituído para o experimento, mas sem aplicação do laser, apenas a emissão dos sinais sonoros. As áreas anatômicas da mucosa oral foram irradiadas em 7 sítios bilateralmente (face lateral e ventral da língua, mucosa labial superior, mucosa labial inferior, mucosa jugal, assoalho da boca e palato mole) por 10 segundos em cada um dos 14 pontos e com distância entre a ponteira do laser e os tecidos < 1 cm, conforme descrito por Gautam *et al*., 2015.[15] Nos dois grupos, as aplicações foram realizadas de acordo com a frequência de tratamento (diário, semanal ou quinzenal), começando no primeiro dia da quimioterapia e utilizando a fórmula E=P x t, é possível calcular uma dose total de energia recebida de 14J por dia. Os pacientes que

desenvolveram MO grau II, tanto no grupo experimental quanto no grupo controle (por razões éticas) cessaram o protocolo profilático ou placebo e iniciaram apenas no local da lesão, o protocolo terapêutico diário (5 dias por semana) até a regressão da lesão, com Laser Infravermelho intra-oral com emissão contínua (laser semicondutor-GaAIAs/InGaAIP, 808nm-100mW-1J-33J/cm^2, ponta ativa com 3mm^2, Laser DUO, MMOptics Ltda.®, São Carlos, São Paulo, Brasil) por 10 segundos em um, dois ou três pontos, dependendo da extensão da MO, recebendo uma dose total de energia vaiando de 1J a 3J por dia. Estes pacientes continuaram sendo avaliados no que se refere a severidade da MO e da dor provocada pelas lesões até o final do tratamento quimioterápico.

Foram tomadas medidas quanto a biossegurança e risco de infecção cruzada. O equipamento foi desinfectado a cada paciente com álcool à 70% e coberto com filme plástico, evitando o contato direto com a mucosa e tanto os pacientes quanto os interventores, utilizaram os óculos de proteção fornecidos pelo fabricante do equipamento, específico para cada comprimento de onda, também higienizados com água e sabão neutro a cada troca de usuário.

A calibração do equipamento foi realizada de acordo com as instruções do fabricante.

Análise de Concordância

Todas aplicações do laser ou placebo foram realizadas por 6 intenventores (profissionais treinados) e as avaliações, realizadas por 6 avaliadores em concordância substancial (Coeficiente Kappa geral=0,789, p-valor<0,001, intervalo de confiança de 95%, sup: 0,894 e inf: 0,685). Cada dia da semana uma dupla (composta por um interventor e um avaliador), acompanhavam os pacientes. Os avaliadores desconheciam o grupo avaliado (experimental ou controle), assim como os pacientes participantes do estudo.

Avaliação dos pacientes

As avaliações foram realizadas de acordo com a frenquência de tratamento (diário, semanal ou quinzenal), começando no primeiro dia da quimioterapia. A severidade da MO foi avaliada de acordo com os critérios de classificação da Organização Mundial de Saúde (OMS).[16] Em relação à dor oral, os pacientes foram avaliados

diariamente (5 dias por semana) e subjetivamente de acordo com uma Escala Visual Analógica (EVA), pois atribuíram uma pontuação para o nível de dor provocado pelas lesões, em que " 0 " era a ausência de dor e " 10 " era a dor máxima.

Aspectos Éticos

O projeto foi iniciado após a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco (**Número do Parecer:** 1.401.750/ **CAAE:** 51891915.0.0000.5208, com a autorização do Hospital das Clínicas, mediante carta de anuência e após os pacientes voluntários assinarem o termo de consentimento livre e esclarecido (elaborado seguindo os preceitos da norma 466/12 do Conselho Nacional de Saúde, bem como das normas complementares). Também foi publicado no Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos/**Registro:**RBR-92md93.

Análise Estatística

Para análise dos dados foi construído um banco no programa EPI INFO, versão 3.5.2, onde foi realizada a validação (dupla digitação para posterior comparação e correções dos dados), o qual foi exportada para o software SPSS, versão 18, onde foi realizada a análise. Para avaliar o perfil sociodemográfico dos pacientes, fatores ligados ao tratamento e fatores inerentes aos pacientes, foram calculadas as frequências percentuais e construídas as distribuições de frequência para as variáveis qualitativas. Para as variáveis quantitativas foram calculadas as estatísticas: mínimo, máximo, média e desvio padrão. A comparação das variáveis entre o grupo experimental e controle foram feitas através do teste Qui-quadrado para homogeneidade e, nos casos em que as suposições do teste não foram satisfeitas, aplicou-se o teste Exato de Fisher, o teste t de Student e o teste de Mann-Whitney. Todas as conclusões foram tiradas considerando o nível de significância de 5% e intervalo de confiança de 95%.

Resultados

Dos 32 pacientes incluídos na pesquisa, quase todos eram da zona urbana (96,9%) e a maioria era parda (65,5%), com ensino fundamental (62,5%) e renda familiar de até 1 salário mínimo (71,9%). A idade foi similarmente distribuída entre as faixas de

32 a 49 anos, 50 a 59 anos e 60 a 83 anos, com média de 54,8(±16,3) e 53,8(±12,4) para os grupos controle e experimental, respectivamente. O gênero masculino foi maioria no grupo experimental (75%) e o feminino, no grupo controle (56,3%).

A neoplasia de cólon (40,6%) e de estômago (25%) foram as mais frequentes e que a maioria dos indivíduos da amostra não apresentava comorbidades (71,9%) nem histórico de hábitos prejudiciais (68,8%), apresentava condição oral regular (81,2%), não utilizava prótese mal adaptada (71,9%) e não realizou acompanhamento odontológico prévio à quimioterapia (93,8%). Em relação ao estadiamento clínico da neoplasia, houve uma predominância do estádio IV no grupo experimental (50%) enquanto no grupo controle houve uma distribuição similar entre os estádios II, III e IV (31,7%, 37,5 e 31,7%, respectivamente).

No que diz respeito à quimioterapia realizada nos pacientes, pode ser visto na tabela 1 que o esquema e a forma de administração mais utilizados foram Fluoruracila+Ácido folínico+Oxaliplatina (59,4%) e Bomba de Infusão Contínua/BIC (46,9%), respectivamente. Pouco mais da metade dos pacientes do grupo controle estavam no segundo ciclo da quimioterapia enquanto que a mesma proporção do grupo experimental estava no primeiro ciclo, assim como a maioria dos pacientes do grupo controle (68,8%) submetiam-se a um ciclo semanal e os do grupo experimental a um ciclo quinzenal (56,2%). A média da dose de Fluoruracila em Bólus e em BIC foi 715mg/m^2 e 2332mg/m^2, respectivamente; e a média do tempo de administração em BIC foi 1348 minutos.

Ocorreram apenas 6 casos (18,8%) de mucosite oral grau II na amostra estudada (tabela 1). A incidência de casos no grupo controle (25%) foi o dobro da encontrada no grupo experimental (12,5%), mas essa diferença não foi estatisticamente significativa (p=0,65). Dos 4 casos do grupo controle, 1 foi na mucosa do lábio superior, 1 na mucosa do lábio inferior, 1 no dorso da língua e 1 na borda lateral da língua; dos 2 casos do grupo experimental, 1 foi na mucosa jugal e 1 na borda lateral da língua.

Tabela 1. Frequência de mucosite oral grau II em 32 pacientes com neoplasias gastrointestinais em tratamento quimioterápico no Hospital das Clínicas-UFPE, segundo grupos de intervenção

		Grupo				Total		p-valor
		Controle		Experimental				
		N	%	N	%	N	%	
Mucosite Oral Grau II	Não	12	75,0	14	87,5	26	81,2	0,65*
	Sim	4	25,0	2	12,5	6	18,8	

* Comparação entre os grupos controle e experimental pelo teste exato de Fisher

No grupo que recebeu fotobiomodulação profilática, a mucosite oral grau II, em média, demorou mais dias para aparecer, apresentou um menor tamanho inicial, durou menos dias e gerou menor intensidade de dor quando comparado com o grupo placebo. Apesar de essas diferenças não exibirem significância estatística (tabela 2), a **figura 2,** ilustra e detalha melhor a regressão da dor entre os dois grupos, mostrando que o grupo laser apresentou menor dor em cada uma das 6 avaliações, não apenas na média geral.

Tabela 2. Características da mucosite oral grau II em pacientes sob tratamento quimioterápico no Hospital das Clínicas-UFPE, segundo grupos de intervenção

Características	Grupo								p-valor#
	Controle				Experimental				
	N	Min-Max	Média	DP	N	Min-Max	Média	DP	
Dias para aparecimento	4	5-28	14	11	2	15-19	17	3	0,64
Tamanho inicial (mm)	4	5-60	24	25	2	5-10	8	4	0,34
Duração (dias)	4	3-5	4	1	2	3-3	3	0	0,13
Dor média (6 avaliações)	4	1,5-4,0	2,9	1,1	2	1,5-1,7	1,6	0,2	0,24

Comparação entre os grupos controle e experimental pelo teste de Mann-Whitney

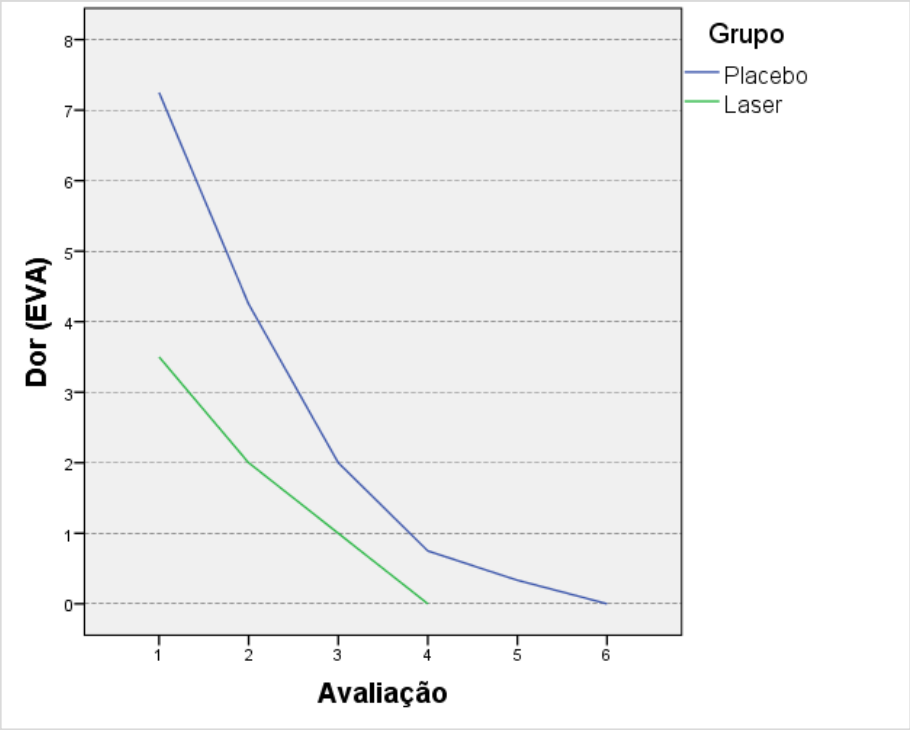


Figura 2. Regressão da intensidade de dor relativa à MO grau II em 6 avaliações do grupo placebo e laser

O número de pacientes do gênero feminino, que estavam no segundo ciclo de quimioterapia, que usavam prótese mal adaptada e possuíam hábitos prejudiciais foi maior entre aqueles que desenvolveram Mucosite Oral grau II que naqueles que não desenvolveram, entretanto as diferenças não foram estatisticamente significativas. Também a idade e a dose de fluoruracila em Bólus e em BIC não diferiram estatisticamente entre acometidos ou não pela Mucosite Oral grau II. Ou seja, a Mucosite Oral grau II não se mostrou estatisticamente associada a nenhuma dessas variáveis (tabela 3).

Tabela 3. Mucosite oral grau II, segundo características demográficas e clínicas de 32 pacientes submetidos à quimioterapia no Hospital das Clínicas-UFPE.

Características		Mucosite oral grau II				p-valor
		Não		Sim		
		N	%	N	%	
Gênero	Masculino	16	61,5	3	50,0	0,66*
	Feminino	10	38,5	3	50,0	
Ciclo	Primeiro	14	53,8	2	33,3	0,65*
	Segundo	12	46,2	4	66,7	
Frequência das doses	Semanal	14	53,8	3	50,0	1,00*
	Quinzenal	11	42,3	3	50,0	
	21 dias	1	03,8	0	00,0	
Uso de prótese mal adaptada	Não	20	76,9	3	50,0	0,31*
	Sim	6	23,1	3	50,0	
Comorbidade	Não	19	73,1	4	66,7	1,00*
	Sim	7	26,9	2	33,3	
Hábitos	Não	19	73,1	3	50,0	0,35*
	Sim	7	26,9	3	50,0	
Idade	anos	Média (DP) 54 (14)		Média (DP) 56 (16)		0,76&
Dose Fluoruracila em Bolus	(mg/m^2)	718 (176)		705 (216)		0,90&
Dose Fluoruracila em BIC	(mg/m^2)	2289 (1807)		2522 (1685)		0,79&

* Teste exato de Fisher
& Teste t de Student

Discussão

Mesmo sendo encontradas algumas divergências entre o grupo experimental e o grupo controle, o teste homogeneidade não foi significativo (p > 0,05), indicando a semelhança do perfil dos pacientes nos dois grupos, que era esperada para o tipo de randomização empregada neste estudo.

A frequência total de MO induzida pela quimioterapia com a Fluoruracila no presente estudo foi de 18,8%, semelhante aos menores valores encontrados em outros estudos com diferentes regimes quimioterápicos, que variaram de 20% a 40%.[1,2,3] Mas apesar da menor incidência nestes pacientes, os mesmos relatam a MO como um dos mais debilitantes efeitos adversos desta terapia, interferindo na deglutição dos alimentos e consequentemente na sua qualidade de vida. Torna-se necessária a realização de intervenções não só no tratamento, mas também na prevenção destas lesões, evitando modificações de planejamento, necessidade de analgésicos opióides e nutrição parenteral, que tanto impactam na sobrevida e no custo do tratamento dos pacientes.[17]

Al-Ansari *et al.,* em 2015[18], tentou explicar os divergentes achados quanto a frequência da MO em pacientes em quimioterapia, observando que a maioria dos estudos acompanharam os pacientes apenas durante o primeiro ciclo de tratamento, enquanto a incidência da MO poderia aumentar significativamente nos ciclos posteriores, devido a efeitos cumulativos. Não observamos tais resultados no presente estudo, pois apesar de termos acompanhado pacientes em primeiro e em segundo ciclo quimioterápico com a Fluoruracila, nenhum paciente desenvolveu MO grave (superior ao grau II).

De acordo com a revisão sistemática de Migliorati *et al*.[9], em 2013, estudos que examinam os efeitos da fotobiomodulação em pacientes tratados exclusivamente com quimioterapia geralmente relataram resultados positivos. No entanto, devido ao baixo nível de evidência e os variáveis parâmetros laser empregados, nenhuma diretriz pode ser lançada para esta categoria de pacientes.

Em uma revisão sistemática e metanálise de 18 estudos, Oberoi *et al*.[19], em 2014, demonstrou que a fotobiomodulação profilática reduz o risco de MO grave e sua duração em pacientes que receberam altas doses de quimioterapia para transplante de medula óssea. A fotobiomodulação também reduziu o risco de dor intensa, média

geral escores de dor, necessidade de analgesia opióide e interrupções não planejadas da radioterapia. Mas sugere que futuras investigações sejam realizadas para identificar as características ideais para a utilização desta terapia.

O estudo publicado por Cruz *et al.*[20], em 2007, não revelou benefícios com o uso preventivo da fotobiomodulação em pacientes submetidos a diferentes regimes de quimioterapia, assim como os resultados de Gouveia *et al*.[21], em 2012, também não foram encorajadores, em pacientes com neoplasias de cabeça e pescoço que receberam quimioterapia e radioterapia combinadas. Nosso estudo, diferentemente dos estudos citados, demonstrou benefícios clínicos aos pacientes, pois a MO no grupo experimental, demorou mais dias para aparecer, apresentou um menor tamanho inicial, durou menos dias e gerou menor intensidade de dor quando comparado ao grupo controle.

Os fatores de risco para o desenvolvimento da MO são normalmente atribuídos às características do tratamento e às características do paciente. O risco aumenta proporcionalmente à intensidade do tratamento, mas os fatores relacionados ao paciente são mais complexos. Apesar das semelhanças no diagnóstico e no tratamento, os pacientes não correm o mesmo risco de desenvolver MO.[12] Os pacientes avaliados receberam diferentes esquemas quimioterápicos: A- Fluoruracila + ácido folínico (doses administradas semanalmente); B- Fluoruracila + ácido folínico + Oxaliplatina (doses administradas semanalmente ou quinzenalmente); C- Fluoruracila + ácido folínico + Irinotecano (doses administradas quinzenalmente ou a cada 21 dias); D-Fluoruracila + ácido folínico + Oxaliplatina + Irinotecano (doses administradas quinzenalmente), com a Fluoruracila administrada em BIC ou em Bólus e doses variando de acordo com as condições clínicas de cada paciente. Mas neste estudo a MO não se mostrou estatisticamente associada a nenhuma das variáveis estudadas (gênero, idade, comorbidades, hábitos, uso de próteses mal adaptadas e fatores relacionados à administração da droga).

Os efeitos depressores da Fluoruracila sobre a medula óssea podem resultar no aumento da incidência de infecções microbianas, demora na cicatrização e hemorragia gengival. Sempre que possível o tratamento dentário deve ser completado anteriormente ao início da terapêutica, ou ser postergado até que o hemograma retorne aos valores normais. O paciente também deve receber acompanhamento odontológico e orientações para uma adequada higiene oral durante o tratamento

com Fluoruracila, pois a medicação pode produzir estomatite ulcerativa.[7] Este trabalho permitiu o acompanhamento odontológico destes pacientes durante os primeiros ciclos da quimioterapia com a Fluoruracila, onde receberam orientações de higiene oral e Kits contendo: escova, creme e fio dentais. A relevância clínica desta pesquisa consistiu em atuar não só com medidas de prevenção às Mucosites Orais, mas também proporcionando o alívio da sintomatologia dololosa provocada pelas lesões, que apesar de não terem demostrado grande severidade, ainda consistiu em um fator de desconforto ao deglutir alimentos sólidos, interferindo consequentemente na qualidade de vida destes pacientes.

Um dado preocupante e que chama a atenção para a precariedade dos serviços públicos oferecidos no Brasil é o fato de que 93,8% dos pacientes não tiveram acompanhamento odontológico prévio ao início do tratamento oncológico. Quando o encaminhamento médico para atendimento odontológico é realizado, o paciente se depara com a dificuldade de acesso ao serviço, já que o Hospital das Clínicas não apresenta serviço odontológico próprio e a marcação para atendimento na Universidade Federal de Pernambuco, instituição a qual o hospital é vinculado, demanda um tempo que muitas vezes o paciente não tem para iniciar a quimioterapia. Os pacientes que conseguiram realizar tratamento odontológico prévio, foi através da rede particular de serviço. A mesma dificuldade ocorre quando o paciente oncológico necessita de atendimento odontológico durante a quimioterapia.

Pelo fato de alguns pacientes receberem o diagnóstico das neoplasias tardiamente, o tratamento quimioterápico foi iniciado em estágios mais avançados da doença e associado a complicações que necessitaram de internação hospitalar. Dois pacientes participantes desta pesquisa necessitaram de internação em outros hospitais e não puderam mais ser acompanhados, assim como outros dois pacientes, que apesar de internados no próprio hospital, estavam debilitados e optaram por não participar mais do estudo. Esta perda de 12,5% da amostra não foi significativa, pois foi menor que a prevista pelo cálculo amostral de 20%.

Conclusão

Do ponto de vista quantitativo, a incidência da Mucosite Oral no grupo controle (25%) foi o dobro da incidência encontrada no grupo experimental (12,5%), mas a lesão não se mostrou associada a nenhuma das variáveis estudadas (gênero, idade, comorbidades, hábitos, uso de próteses mal adaptadas e fatores relacionados à administração da droga).

Apesar deste estudo não conseguir comprovar estatisticamente a eficácia da fotobiomodulação na prevenção e tratamento das MO induzidas pela Fluoruracila, foram observados benefícios clínicos aos pacientes, pois a MO demorou mais dias para aparecer, apresentou um menor tamanho inicial (as lesões não ultrapassaram o grau II), durou menos dias e gerou menor intensidade de dor no grupo experimental, quando comparado ao grupo controle.

Agradecimentos

Agradecemos ao Dr. Luís Alberto Mattos, médico responsável pelo ambulatório de oncologia do Hospital das Clínicas de Recife, Pernambuco, por possibilitar e execução deste pesquisa.

Declaração de Divulgação de Autor

Não existem interesses financeiros concorrentes.

Abstract

Objective and background data: Oral Mucositis (MO) is a stomatitis resulting from anticancer treatment and represents a significant problem in this area. This study evaluated the efficacy of photobiomodulation in the prevention and treatment of OM chemotherapy induced (Fluorouracil). ***Methods:*** Were evaluated thirty-two patients with gastrointestinal neoplasms undergoing treatment at the oncology clinic of the Hospital das Clínicas, Recife, Pernambuco, Brazil, between August 2016 and May 2017. For the experimental group, was established a prophylactic protocol with visible

red laser (GaAIAs / InGaAIP, 660nm-100mW-1J-33J / cm^2, $3mm^2$, Laser DUO, MMOptics Ltda.®, São Carlos, São Paulo, Brazil) and for the control group a placebo. Patients who developed OM grade II, finished the prophylactic protocol or placebo and initiated the therapeutic protocol with Laser Infrared (GaAIAs / InGaAIP, 808nm-100mW-1J-33J / cm^2, $3mm^2$, Laser DUO, MMOptics Ltda.®, São Carlos, São Paulo, Brazil). ***Results****:* The incidence of OM in the control group (25%) was twice the found in the experimental group (12.5%), but OM was not associated with none of the variables researched (gender, age, comorbidities, habits, use of maladaptive prostheses and factors related to drug administration). ***Conclusions:*** Photobiomodulation has been shown to be effective in the prevention of severe OM and pain in patients undergoing chemotherapy with Fluorouracil.

Referências

1. Dodd MJ, Miaskowski C, Dibble SL, Paul SM, MacPhail L, Greenspan D, et al. Factors influencing oral mucositis in patients receiving chemotherapy. Cancer Pract. 2000;8(6):291–7.

2. Raber-Durlacher JE, Weijl NI, Abu Saris M, De Koning B, Zwinderman AH, Osanto S. Oral mucositis in patients treated with chemotherapy for solid tumors: a retrospective analysis of 150 cases. Support Care Cancer. 2000;8(5):366–71.

3. Elting LS, Cooksley C, Chambers M, Cantor SB, Manzullo E, Rubenstein EB. The burdens of cancer therapy. Clinical and economic outcomes of chemotherapy-induced mucositis. Cancer. 2003;98(7):1531–9. doi:10.1002/cncr.11671.

4. Raber-Durlacher JE, Elad S, Barasch A. Oral mucositis. Oral Oncol 2010; 46:452-456.

5. Sonis ST. Mucositis as a biological process: a new hypothesis for the development of chemotherapy-induced stomatotoxicity. Oral Oncol 1998;34(1):39–43.

6. Sonis ST. A biological approach to mucositis. J Support Oncol 2004;2(1):21–36.

7. Fluoruracila. Farm. Resp.: Dra. Sônia Albano Badaró. São Paulo – SP. EUROFARMA LABORATÓRIOS SA. Bula para profissional da saúde.

8. Sonis ST. The impact, biology and therapeutic opportunities of oral mucositis. Oral Oncol 2009;45(12):1015–20.

9. Migliorati C, Hewson I, Lalla RV, Antunes HS, Estilo CL, Hodgson B, et al. Systematic review of laser and other light therapy for the management of oral mucositis in câncer patients. Support Care Cancer 2013; 21:333-341.

10.Lalla RV, Bowen J, Barasch A, Elting L, Epstein J, Dorothy MK, et al. MASCC/ISOO Clinical Practice Guidelines for the Management of Mucositis Secondary to Cancer Therapy. Wiley Online Library, 2014. Disponível em: http://www.wileyonlinelibrary.com. Acesso em:15 mar.2015.

11. Bjordal JM, Bensadoun RJ, Tunèr J, Frigo L, Gjerde K, Lopes-Martins RA. A systematic review with meta-analysis of the effect of low-level laser therapy (LLLT) in câncer-therapy induced oral mucositis. Supportive Care Cancer. 2011;19:1069–77.

12. Pinheiro ALB, Brugnera Júnior A, Zanin FAA. Aplicação do laser na odontologia São Paulo: Santos; 2010.

13. Figueiredo ALP, Lins L, Cattony AC, Falcão AFP. Laser terapia no controle da mucosite oral: um estudo de metanálise. Revista da Associação Médica Brasileira**,** v**.**59, n.5, p.467-474. 2013.

14. WALT/NAALT (September 9–12 2014) Photobiomodulation: mainstream medicine and beyond. WALT Biennial Congress and NAALT Annual Conference, Arlington Virginia USA.

15. Gautam AP, Fernandes DJ, Vidyasagar MS, Maiya AG, Guddattu V. Low level laser therapy against radiation induced oral mucositis in elderly head and neck cancer patients-a randomized placebo controlled trial. J of Photochem and Photobiology B: Biology 2015; 144:51-56.

16. World Health Organization. Handbook for reporting results of cancer treatment. World Health Organization; 1979. pp. 15–22.

17. Hong CH, Napenãs JJ, Hodgson BD, Stokman MA, Mathers-Stauffer V, Elting LS, et al. A systematic review of dental disease in patients undergoing cancer therapy. Supportive Care Cancer. 2010; 18(8): 1007–1021.

18. Al-Ansari S, Zecha JAEM, Barasch A, Lange, Rozema F, Raber-Durlacher JE. Oral Mucositis Induced By Anticancer Therapies. Curr Oral Health Rep. 2015; 2:202–211.

19. Oberoi S, Zamperlini-Netto G, Beyene J, Treister NS, Sung L. Effect of prophylactic low level laser therapy on oral mucositis:a systematic review and meta-analysis. PLoS one. 2014; 9 (9): e 107418. doi:10.1371/journal.pone.0107418

20. Cruz LB, Ribeiro AS, Rech A, Rosa LG, Castro CG Jr, Brunetto AL, et al. Influence of low-energy laser in the prevention of oral mucositis in children with cáncer receiving chemotherapy. Pediatr Blood Cancer. 2007;48(4):435-40.

21. Gouvea de Lima A, Villar RC, De Castro G Jr, Antequera R, Rosalmeida MC, Frederico MHH, et al. Oral mucositis prevention by low-level laser therapy in head-

and-neck cancer patients undergoing concurrent chemoradiotherapy: a phase III randomized study. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2012; 82:270-5.

6 CONCLUSÃO

Do ponto de vista quantitativo, a incidência da Mucosite Oral no grupo controle (25%) foi o dobro da incidência encontrada no grupo experimental (12,5%), mas a lesão não se mostrou associada a nenhuma das variáveis estudadas (gênero, idade, comorbidades, hábitos, uso de próteses mal adaptadas e fatores relacionados à administração da droga).

Apesar deste estudo não conseguir comprovar estatisticamente a eficácia da fotobiomodulação na prevenção e tratamento das MO induzidas pela Fluoruracila, foram observados benefícios clínicos aos pacientes, pois a MO demorou mais dias para aparecer, apresentou um menor tamanho inicial (as lesões não ultrapassaram o grau II), durou menos dias e gerou menor intensidade de dor no grupo experimental, quando comparado ao grupo controle.

REFERÊNCIAS*

1. DODD, M.J. et al. Factors influencing oral mucositis in patients receiving chemotherapy. Cancer Pract. 2000;8(6):291–7.

2. RABER-DURLACHER, J.E. et al. Oral mucositis in patients treated with chemotherapy for solid tumors: a retrospective analysis of 150 cases. Support Care Cancer. 2000;8(5):366–71.

3. ELTING, L.S. et al. The burdens of cancer therapy. Clinical and economic outcomes of chemotherapy-induced mucositis. Cancer. 2003;98(7):1531–9. doi:10.1002/cncr.11671.

4. RABER-DURLACHER, J.E.; ELAD S.; BARASCH, A. Oral mucositis. **Oral Oncology,** v. 46, p.452-456, 2010.

5. SONIS, S.T. Mucositis as a biological process: a new hypothesis for the development of chemotherapy-induced stomatotoxicity. **Oral Oncology**, v. 34. n.1, p.39–43, 1998.

6. SONIS, S.T. A biological approach to mucositis. **Jounal Supportive Oncology**, v.2, n.1, p.21–36, 2004.

7. FLUORURACILA. Farmacêutica Responsável Sônia Albano Badaró. São Paulo: Eurofarma Laboratórios SA. Bula para profissional da saúde.

8. SONIS, S.T. The impact, biology and therapeutic opportunities of oral mucositis. **Oral Oncology**, V.45, n.12, p.1015–20, 2009.

9. MIGLIORATI, C.et al. Systematic review of laser and other light therapy for the management of oral mucositis in câncer patients. **Supportive Care Cancer,** v.21, p.333-341, 2013.

10. HONG, C.H. et al. A systematic review of dental disease in patients undergoing cancer therapy. **Supportive Care Cancer**. 2010; 18(8): 1007–1021.

11.CABALLERO, A.R. et al. Cancer treatment-induced oral mucositis: a critical review. **Internacional Journal Oral & Maxillofacial Surgery,** v.41, p.225–238, 2012.

12. SONIS, S.T. Perspectives on cancer therapy induced mucosal injury: pathogenesis, measurement, epidemiology, andconsequences forpatients. **Cancer**. 2004;100:1995–2025.

13. CANCER THERAPY EVALUATION PROGRAM: Common Toxicity Criteria Version 2.0. DCTD, NCI, NIH, DHHS; 1998.

14. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Handbook for reporting results of cancer treatment. p. 15–22, 1979

15.LALLA, R. et al. MASCC/ISOO Clinical Practice Guidelines for the Management of Mucositis Secondary to Cancer Therapy. Wiley Online Library, 2014. Disponível em: http://www.wileyonlinelibrary.com. Acesso em:15 mar.2015.

16. BJORDAL, J.M. et al. A systematic review with meta-analysis of the effect of low-level laser therapy (LLLT) in câncer-therapy induced oral mucositis. **Supportive Care Cancer**. 2011;19:1069–77.

17. PINHEIRO, A.L.B.; BRUGNERA JÚNIOR, A.; ZANIN, F.A.A. Aplicação do laser na odontologia São Paulo: Santos; 2010.

18. FIGUEIREDO, A.L.P. et al. Laser terapia no controle da mucosite oral: um estudo de metanálise. **Revista da Associação Médica Brasileira,** v.59, n.5, p.467-474. 2013.

19. WALT/NAALT (September 9–12 2014) Photobiomodulation: mainstream medicine and beyond. WALT Biennial Congress and NAALT Annual Conference, Arlington Virginia USA.

20. GAUTAM, A.P. et al.Low level laser therapy against radiation induced oral mucositis in elderly head and neck cancer patients-a randomized placebo controlled trial. **Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology**, v.144, p.51-56, 2015.

*De acordo com a Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT NBR 6023).

APÊNDICE A- PRONTUÁRIO DO PACIENTE

Nº_____

Identificação do Paciente (Prontuário:_____)

1. Nome:_____Contato:_____

2. Sexo: □ Masculino □ Feminino

3.Endereço:_____

_____

□ Zona Urbana □ Zona Rural

4. Raça: □ Branca □ Negra □ Parda □ Amarela □ Indígena

5. Data de nascimento: _____/_____/_____

6.Escolaridade:

□ Analfabeto □ Ensino fundamental □ Ensino médio □ Ensino superior

7.Renda familiar: □ Até 1 salário mínimo

□ Entre 1 e 3 salários mínimos

□ Entre 3 e 5 salários mínimos

□ Acima de 5 salários mínimos

8. Localização da Neoplasia:_____

9. Estadiamento:_____

10. Esquema quimioterápico:_____

10.1.Dose da Fluoruracila em Bólus _____ mg/ m^2

10.2. Dose da Fluoruracila em BIC _____ mg/ m^2 por _____horas

11. Comorbidades:

□ Nenhuma □ Hipertensão □ Diabetes □ Hipertensão e Diabetes □ Outras. Qual?

12. Histórico de hábitos:

□ Nenhum □ Alcoolismo□ Tabagismo □ Alcoolismo e Tabagismo □ Outros. Qual?

13.Condições orais:

□ Boa □ Regular □ Ruim

14. Utilização de prótese mal adaptada

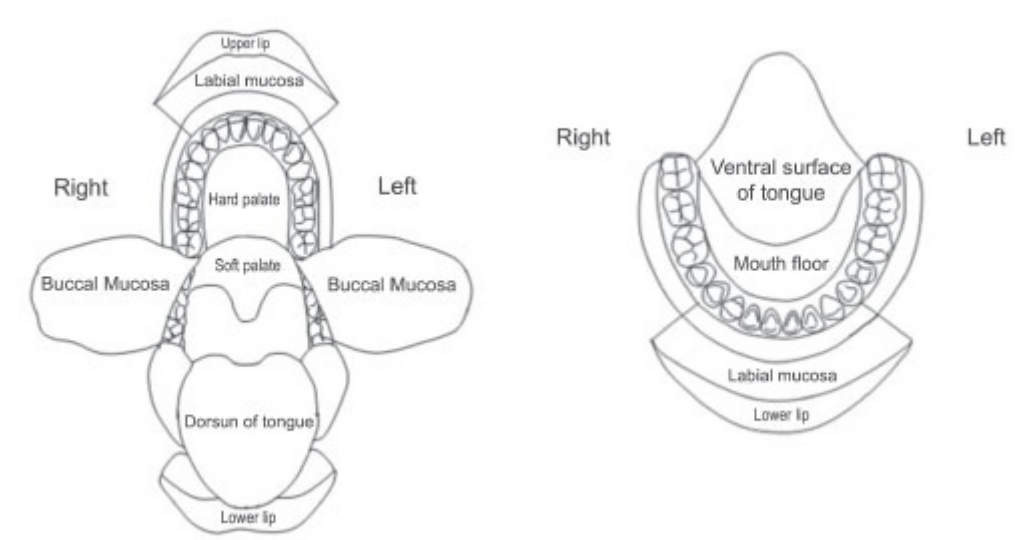
□ Não □ Sim

15. Acompanhamento odontológico prévio à quimioterapia

□ Não □ Sim

Nº_____

Exame Clínico



Normalidade das estruturas:

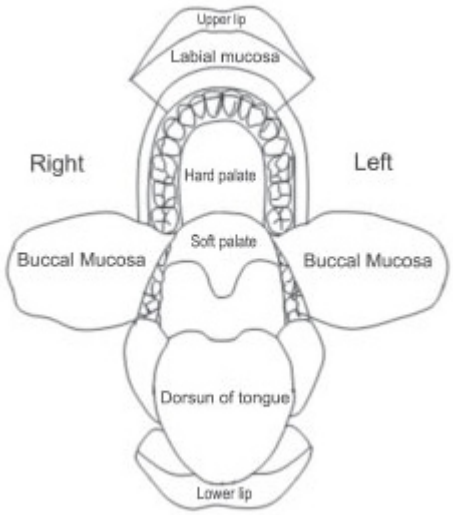
Dias									
01	**02**	**03**	**04**	**05**	**06**	**07**	**08**	**09**	**10**
11	**12**	**13**	**14**	**15**	**16**	**17**	**18**	**19**	**20**
21	**22**	**23**	**24**	**25**	**26**	**27**	**28**	**29**	**30**
31	**32**	**33**	**34**	**35**	**36**	**37**	**38**	**39**	**40**

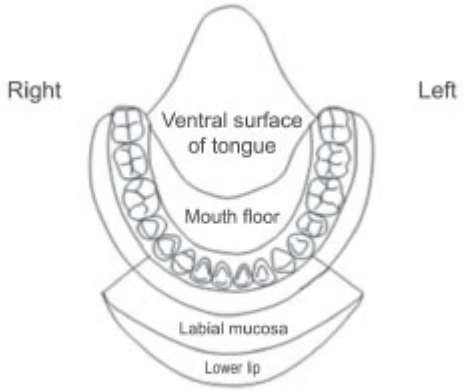
Observações:

_____
_____
_____
_____
_____
_____

Nº_____

Exame Clínico





Alteração	Escala OMS	Grau
Nenhuma	**Grau 0**	
Eritema indolor	**Grau 1**	
Eritema dor leve Sem analgésico Alimentação sólida	**Grau 2**	
Úlcera dor leve Sem analgésico Alimentação sólida	**Grau 2**	
Úlcera dor moderada Analgésico Alimentação líquida	**Grau 3**	
Necrose Opióide Alimentação parenteral	**Grau 4**	

Dia:_____Semana:_____

Localização:_____

Tamanho:_____

DOR										
Leve			Moderada					Intensa		
00	01	02	03	04	05	06	07	08	09	10

Nº_____

Avaliação da dor

Dia:_____Semana:_____

Grau (OMS): | **0** | **1** | **2** | **3** | **4** | Tamanho:_____

DOR										
Leve			**Moderada**					**Intensa**		
00	**01**	**02**	**03**	**04**	**05**	**06**	**07**	**08**	**09**	**10**

Dia:_____Semana:_____

Grau (OMS): | **0** | **1** | **2** | **3** | **4** | Tamanho:_____

DOR										
Leve			**Moderada**					**Intensa**		
00	**01**	**02**	**03**	**04**	**05**	**06**	**07**	**08**	**09**	**10**

Dia:_____Semana:_____

Grau (OMS): | **0** | **1** | **2** | **3** | **4** | Tamanho:_____

DOR										
Leve			**Moderada**					**Intensa**		
00	**01**	**02**	**03**	**04**	**05**	**06**	**07**	**08**	**09**	**10**

Dia:_____Semana:_____

Grau (OMS): | **0** | **1** | **2** | **3** | **4** | Tamanho:_____

DOR										
Leve			**Moderada**					**Intensa**		
00	**01**	**02**	**03**	**04**	**05**	**06**	**07**	**08**	**09**	**10**

Dia:_____Semana:_____

Grau (OMS): | **0** | **1** | **2** | **3** | **4** | Tamanho:_____

DOR										
Leve			**Moderada**					**Intensa**		
00	**01**	**02**	**03**	**04**	**05**	**06**	**07**	**08**	**09**	**10**

APÊNDICE B- ANÁLISE DE CONCORDÂNCIA

Coeficiente Kappa

Avaliador:

	Alteração na mucosa oral	**Escala OMS (Grau da Mucosite)**
1	Nenhuma	
2	Eritema indolor	
3	Eritema dor leve Sem analgésico Alimentação sólida	
4	Úlcera dor leve Sem analgésico Alimentação sólida	
5	Úlcera dor moderada Uso de Analgésico Alimentação líquida	
6	Necrose Uso de Opióide Alimentação parenteral	

ANEXO A- NORMAS DA REVISTA

Mary Ann Liebert, Inc. Submission Benefits Package

Your submission to *Photomedicine and Laser Surgery* provides you with robust tools and support to ensure maximum impact and readership for your work. By submitting your manuscript, you'll receive:

- **Rapid, rigorous peer-review** and editorial attention
- **Immediate deposit to PubMed** and other indexing services upon online publication
- **Exposure to thousands of thought-leaders** in your field, maximizing readers, citations, and downloads
- **Fast Track article publication**
- **Global availability in over 170 countries**
- **Open Access publication options**

INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

Photomedicine and Laser Surgery provides rapid publication of new and cutting-edge techniques and research in phototherapy, low level laser therapy (LLLT), and laser medicine and surgery.
Book reviews are published as space permits.

EXCLUSIVE PUBLICATION

Manuscripts should be submitted with the understanding that they have neither been published, nor are under consideration for publication elsewhere, except in the form of an abstract. Prior abstract publications should be described in the form of a footnote to the title. Published manuscripts become the sole property of the Journal and will be copyrighted by Mary Ann Liebert, Inc. By submitting a manuscript to the Journal, the author(s) agree(s) to each of these conditions. In addition, the author(s) explicitly assign(s) any copyrighted ownership he/she (they) may have in such manuscript to the Journal.

USE OF ENGLISH LANGUAGE

All submissions must be in English. Appropriate use of the English language is a requirement for review and publication in ***Photomedicine and Laser Surgery***. For authors whose native language is not English, we suggest using a service that can aid in the translation and rewriting of material into correct and proper English usage. The Publisher offers this service with a subsidy from the author prior to official submission. It is important to note that employing the use of the Publisher's service does not guarantee acceptance of any paper. All submissions are subject to peer review.

PAGE CHARGES

Page charges for this journal are set at $65.00 USD per typeset page. Nonpayment of page charges may result in a delay in publication.

COLOR FIGURES

There is a small fee for publishing figures in color, to be subsidized by the author(s). Contact AuthorBenefitsProgram@liebertpub.com for details.

PREPARATION OF MANUSCRIPT

Manuscripts must be submitted online at the following URL:

https://mc.manuscriptcentral.com/photomedicine

CREATE AN ACCOUNT IN MANUSCRIPT CENTRAL

If you do not already have an account in Manuscript Central for ***Photomedicine and Laser Surgery***, you will need to create one. Once you create your account, you may log in to the system to begin your submission.

NOTE: Plagiarism Detection

All accepted manuscripts will be processed through plagiarism detection software, and any notice of acceptance is considered conditional, pending the review and verification of the plagiarism detection report. If the report detects a high incidence of overlap in text, the Editor-in-Chief reserves the right to rescind the decision to accept the paper.

Text "Recycling"

Text recycling may be discovered in a submitted manuscript by editors and/or reviewers, or by the use of plagiarism-detection software. If any discovered overlap is considered minor, action may not be necessary, or the authors may be asked to rewrite the overlapping sections and cite their previous article(s) if they have not already done so.

More significant overlap may result in immediate rejection, or rescinding of a decision to accept.

Please follow the requested style to avoid any delays in publication. Consult a current issue of the journal for the exact format.

We endorse the "Uniform Requirements of Manuscripts Submitted to Biomedical Journals."

Prepare manuscripts double spaced throughout. Please submit text of manuscripts in Microsoft Word. The title page should include the title of the manuscript, all authors' names and complete affiliations, the source of a work or study (if any), and a running title of about 45 characters. The corresponding author should also be designated on the title page. The second page should consist of a structured abstract of no more than 250 words which should be self-explanatory without reference to the text. The structured format for the abstract consists of 1) the objective of one or two sentences; 2) the background data is a short paragraph describing the present status of the field; 3) methods is a statement of the plan and/or methods used in the study; 4) the results is a concise summary of the essential features verified by the data; and 5) the conclusions is a brief description of the objective findings of the study. References are not permitted in the abstract.

Manuscripts should follow this format: abstract, introduction, materials and methods, results, discussion, conclusion and summary, acknowledgments, author disclosure(s), and a complete list of cited references, prepared in the proper journal style (see http://endnote.com/downloads/style/photomedicine-and-laser-surgery). Number pages consecutively. At the end of the paper, give the name and address of the individual to whom reprint requests should be directed. Authors are encouraged to suggest the names of appropriate reviewers.

GUIDELINES ON LENGTH

Manuscript length varies according to the type of paper, subject matter and authors' judgment. Original research papers are generally less than 3000 words; review papers may be longer (up to 6000 words and should have a 150-word abstract); only rare, novel, or exceptional Case Reports of up to 1500 words will be considered; Short Reports should be less than 1000 words with no more than one table or illustration and up to 10 references. We are happy to entertain unsolicited editorials of up to 1000 words, which will be externally peer reviewed. Letters to the Editor should be no longer than 500 words with no more than 5 references except in exceptional circumstances when the argument for this should be laid out in an accompanying letter. One table or illustration may accompany letters. Personal view papers, drug/therapy/intervention reports, critical review and debate and reports drawing attention to potential clinical problems are welcomed.

PARAMETERS

All submitted manuscripts must include a detailed description of the treatment (light or energy delivery) as well as the device used in performing such treatment (light or energy delivery). A description of the device must include the name of the manufacturer, the manufacturer's geographical location, the equipment model, power output, the wavelength of the light source, including a description of the source, e.g., solid state, gas, laser diode, light-emitting diode, etc., and the shape, size and type of treatment applicator (delivery system or device) used in delivering treatment. Similarly, a detailed description of treatment parameters is necessary; and should at minimum include:

- The irradiance or power density measured in W/cm^2,
- The dose in the form of energy density or fluence measured in J/cm^2,
- The duration of each treatment session, preferably measured in seconds,
- The frequency of treatment (i.e., the number of times treatment was done per week), and
- The cumulative dose given, i.e., the individual doses multiplied by the number of treatment sessions.

It is highly recommended that the parameters used be provided in the form of a table in addition to their inclusion in the text of the Materials and Methods section of the manuscript.

Please refer to the following references for additional information and guidance in the reporting of parameters prior to submission of manuscripts:

1. Enwemeka CS. Standard parameters in laser phototherapy. Photomed Laser Surg 2008;26:411-412.
2. Enwemeka CS. Intricacies of dose in laser phototherapy for tissue repair and pain relief. Photomed Laser Surg 2009;27:387-393.
3. Huang YY, Chen ACH, Carroll JD, Hamblin MR. Biphasic dose response in low level light therapy. Dose Response 2009;7:358-383.
4. Jenkins PA, Carroll JD. How to report low-level laser therapy (LLLT)/ Photomedicine dose and beam parameters in clinical and laboratory studies. Photomed Laser Surg 2001;29:785-787.
5. WALT. Standards for the design and conduct of systematic reviews with low-level laser therapy for musculoskeletal pain and disorders. Photomed Laser Surg 2006;24:759-760.
6. WALT recommended treatment doses for low level laser therapy: http://waltza.co.za/documentation-links/recommendations/

TABLES

Tables should be submitted in Microsoft Word and provided in one separate file from the main text of the manuscript. Tables should be cited in the text in order and identified as Table 1, Table 2, etc. Along with the table number, each table should have a title.

FIGURES

Please follow these instructions for submitting illustrations:

- Do not embed figures in the Microsoft Word text files.
- Do not prepare any figures in Microsoft Word.
- Prepare figures in either .tiff or .eps format.
- Line illustrations must be submitted at 900 DPI.
- Black and white halftones and color art must be submitted at 300 DPI.
- PowerPoint and Excel files cannot be uploaded.
- Color art must be saved as CMYK—not RGB.
- **Please name your artwork files with the submitting author's name**, followed by the figure number (e.g., SmithFig1).

FIGURE LEGENDS

Legends for illustrations with numbers corresponding to the figures should be uploaded as a separate file.

ABBREVIATIONS

Abbreviations of journal titles should follow the style of *Medline* or the Council of Biology Editors Style Manual (Arlington, VA, American Institute of Biological Sciences). The first time an uncommon abbreviation appears, it should be preceded by the full name for which it stands.

DISCLOSURE STATEMENT

Immediately following the Acknowledgments section, include a section entitled "Author Disclosure Statement." In this portion of the paper, authors must disclose any commercial associations that might create a conflict of interest in connection with submitted manuscripts. This statement should include appropriate information for EACH author, thereby representing that competing financial interests of all authors have been appropriately disclosed according to the policy of the Journal. It is important that all conflicts of interest, whether they are actual or potential, be disclosed. This information will remain confidential while the paper is being reviewed and will not influence the editorial decision. Please see the Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals at http://www.icmje.org for further guidance. If no conflicts exist, the authors must state "No competing financial interests exist."

REFERENCES

The reference section must be typed double spaced and references cited within text should be numbered consecutively as they appear. Those appearing for the first time in tables and figures must be numbered in sequence with those cited in the text where the table or figure is mentioned. All numbered in-text citations should be superscript with no parentheses. List all the authors when there are six or fewer. When there are seven or more, list the first three, then "et al." Sample references are:

1. Lahita R, Liuger J, Drayer DE, Koffler D, Reidenberg MM. Antibodies to nuclear antigens in patients treated with procainamide. J Cardiovasc Ultrason 1982;1:12-20.
2. Bearns AG. Wilson's disease. In: The Metabolic Basis of Inherited Disease. JB Stanbury, JB Wynnegaarden, DS Frederickson (eds.). New York: McGraw-Hill, 1972; pp. 1033–1050.

References to government publications should include the department, bureau or office, title, location of publisher, publisher, year, pages cited, and most important, the publication series, report, or monograph number.

Numbered references to personal communications, unpublished data and manuscripts either "in preparation" or "submitted for publications" are unacceptable. If essential, such material may be incorporated in the appropriate place in the text.

IMPORTANT:

Please upload individual files of all manuscript material — do NOT upload a single PDF file containing all text, figure, and table files of your paper. Once all individual files are uploaded on to Manuscript Central, the system will automatically create a single PDF proof for you and the peer-review process.

COPYRIGHT

Upon acceptance of any manuscript processed through Manuscript Central, all authors will receive a follow-up email with instructions on completing our online Copyright Agreement form. **Each author will receive individualized links to their copyright form. Authors will not be permitted to "share" or forward these individualized links as they are unique to each author. Therefore, it is critical to ensure the accuracy of ALL authors' email addresses when uploading submissions to ensure**

the proper delivery of each copyright form, and any other pertinent email communications.

To complete the pending copyright form, please log on to the system using the author's credentials. Enter your Author Center and complete the forms located under "Manuscripts I Have Coauthored," or "Manuscripts with Decisions" if you are listed as the corresponding author on the paper.

The corresponding author is responsible for communicating with coauthors to ensure they have completed the online copyright form. Authors not permitted to release copyright must still return the form acknowledging the statement of the reason for not releasing the copyright.

Failure by all authors to submit this form will result in a delay in publication.

CORRESPONDING AUTHORSHIP

It is the Journal's policy that **a manuscript has only ONE corresponding author** listed on a paper. This designation should be determined at the time of submission. Additions to corresponding authors are not permitted after acceptance or in page proofs.

PATIENT RELEASE INFORMATION

If applicable, it is incumbent upon the author(s) to obtain patient release statements of permission to reproduce any identifiable images of patients. The submitting author should provide written confirmation of this critical information. Acceptable forms of consent statements are emails or letters. The Journal does not provide a generic patient release form.

The written consent must contain specific information about the patient's name, age, and if pertinent, conservatorship -- as well as stated permission -- granting the Journal the rights to publish the photograph within its pages (which includes the name of the Journal and article title).

PERMISSIONS

Materials taken from other sources must be accompanied by a written statement from both author and publisher giving permission for reproduction. If clearances are required by the author's institution, statements concerning such clearance should be provided in the manuscript. Obtain and submit written permission from authors to cite unpublished data or papers still in press.

PAGE PROOFS

Page proofs will be sent to the (one) corresponding author as designated when the manuscript was uploaded to Manuscript Central. It is the corresponding author's responsibility to share the page proofs with co-authors and to coordinate all authors' corrections into one proof. The Publisher will not accept corrections from multiple authors.

Changes in authorship in page proofs are NOT permitted under any circumstance.

REPRINTS

Reprints may be ordered by following the special instructions that will accompany page proofs, and should be ordered at the time the corresponding author returns the corrected page proofs to the Publisher. Reprints ordered after an issue is printed will be charged at a substantially higher rate.

PUBLISHER

Photomedicine and Laser Surgery is published by Mary Ann Liebert, Inc., 140 Huguenot Street, New Rochelle, NY 10801-5215, Telephone: (914) 740–2100; fax: (914) 740–2108;
Website: www.liebertpub.com/pho