

**EFEITOS DA LASERTERAPIA DE BAIXA POTÊNCIA NA
CAVIDADE ORAL EM PACIENTES COM TUMORES NÃO
HEMATOLÓGICOS EM TRATAMENTO QUIMIOTERÁPICO**

Beatriz Coutens de Menezes

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO EM CIÊNCIAS FISIOLÓGICAS

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FISIOLÓGICAS**

Vitória-ES, julho de 2019

UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO

CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FISIOLÓGICAS

**EFEITOS DA LASERTERAPIA DE BAIXA POTÊNCIA NA
CAVIDADE ORAL EM PACIENTES COM TUMORES NÃO
HEMATOLÓGICOS EM TRATAMENTO QUIMIOTERÁPICO**

Beatriz Coutens de Menezes

Dissertação submetida ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Fisiológicas da Universidade Federal do Espírito Santo como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Ciências Fisiológicas – Fisiologia Cardiovascular.

Aprovada em / /2019 por:

Prof.^a Dr.^a. Sônia Alves Gouvêa – Orientadora - UFES

Prof.^a Dr.^a. Carmen Luiza Sartório – Co-orientadora - UFES

Prof.^a Dr.^a. Nazaré Souza Bissoli – Membro interno - UFES

Prof.^a Dr.^a. Girlanda Brasil – Membro externo – UVV

Vitória-ES, 2019

de Menezes, Beatriz Coutens, 1979

Efeitos da laserterapia de baixa potência na cavidade oral em pacientes com tumores não hematológicos em tratamento quimioterápico. [Vitória] 2019

xiv, 79p., 29,7 cm (UFES, M. Sc., Ciências Fisiológicas, 2019)

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Sônia Alves Gouvêa

Dissertação, Universidade Federal do Espírito Santo - PPGCF.

Dedico este trabalho à minha família,
principalmente esposo e filha por toda a
compreensão, ajuda e sacrifício.

AGRADECIMENTO

Agradeço ao Programa de Pós-graduação em Ciências Fisiológicas da UFES, pela possibilidade de realização profissional mediante à defesa da dissertação do mestrado em uma instituição de renome.

Aos meus pais, Edgard e Laurinda; e minhas irmãs, Fernanda e Larissa, pelo total incentivo e amor incondicional, além de todo o auxílio na minha formação pessoal e profissional.

Em especial ao meu esposo, Marco Homero e à minha filha, Júlia, por toda a compreensão, ajuda e sacrifício para que eu pudesse realizar este sonho.

Agradeço a Professora Doutora Sônia Alves Gouvêa, minha orientadora, por acreditar no meu trabalho, acreditar no meu potencial; além de todo o ensinamento e direcionamento para a confecção deste trabalho.

À professora doutora Carmen Luiza Sartório, minha co-orientadora, pela paciência e colaboração imprescindíveis para a realização deste trabalho.

Aos amigos do Laboratório de Oncologia Clínica e Experimental (LOCE), em especial aos amigos Lucas Bonela, Ytalo e à amiga Karine Gadioli pela essencial colaboração para que este trabalho ocorresse.

Ao CECON (Centro Capixaba de Oncologia) e Grupo Oncoclínicas do Brasil por permitir a realização desta pesquisa em suas dependências; e por toda a colaboração da direção, corpo clínico e dos funcionários, em especial à equipe de enfermagem, por todo o apoio e auxílio nesta empreitada.

Às professoras doutoras Nazaré Souza Bissoli e Girlanda Brasil por aceitarem compor a banca examinadora e por toda a significativa colaboração.

“Conheça todas as teorias, domine todas as técnicas, mas ao tocar uma alma humana, seja apenas outra alma humana”. (Carl Jung)

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	17
2. OBJETIVOS	33
2.1. Objetivo geral.....	33
2.2. Objetivos específicos.....	33
3. MATERIAIS E MÉTODOS	34
3.1. Estudo e seleção de pacientes.....	34
3.2. Dados clínicos epidemiológicos.....	34
3.3. Mucosite Oral e Laserterapia de baixa potência.....	35
3.4. Coleta de Sangue para análise laboratorial.....	36
3.5. Análise laboratorial da SOD a partir do soro processado da coleta de sangue.....	36
3.6. Análise estatística.....	37
4. RESULTADOS	38
5. DISCUSSÃO	55
6. CONCLUSÃO	63
7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	64

LISTA DE FIGURAS

- FIGURA 1:** Evolução de mucosite oral adaptado de SONIS (2004) 23
- FIGURA 2:** Fosforilação oxidativa – LEHNINGER (2003) 28
- FIGURA 3:** Ligação do óxido nítrico ao citocromo C oxidase..... 29
- FIGURA 4:** Efeitos do laser de baixa potência nos tecidos celulares..... 31
- FIGURA 5:** Efeitos adversos aos protocolos de quimioterapia..... 42
- FIGURA 6:** Comparação entre a contagem de leucócitos totais no início do tratamento de quimioterapia, durante o tratamento e ao final 43
- FIGURA 7:** Comparação entre a contagem de neutrófilo no início do tratamento de quimioterapia, durante o tratamento e ao final 43
- FIGURA 8:** Comparação entre desenvolvimento de infecção e internação.....45
- FIGURA 9:** Comparação entre sexo e desenvolvimento de mucosite..... 46
- FIGURA 10:** Comparação de diabetes e desenvolvimento de mucosite..... 47
- FIGURA 11:** Comparação entre contagem de leucócitos e desenvolvimento de mucosite..... 47
- FIGURA 12:** Comparação entre contagem de neutrófilos e desenvolvimento de mucosite..... 48
- FIGURA 13:** Comparação entre desenvolvimento de mucosite oral e laserterapia profilática..... 49

FIGURA 14: Comparação entre o grau de mucosite oral apresentada e laserterapia profilática..... 51

FIGURA 15: Comparação entre contagem de leucócitos, mucosite oral e laserterapia profilática..... 51

FIGURA 16: Comparação entre a atividade da SOD apresentada antes do tratamento de quimioterapia e no último ciclo de quimioterapia..... 52

FIGURA 17: Comparação entre a atividade da SOD apresentada antes do tratamento de quimioterapia e no último ciclo de quimioterapia e o desenvolvimento da mucosite..... 53

FIGURA 18: Comparação entre a atividade da SOD apresentada antes do tratamento de quimioterapia e no último ciclo de quimioterapia e o uso da laserterapia profilática..... 54

LISTA DE TABELAS

TABELA 1: Classificação para mucosite oral	23
TABELA 2: Perfil Clínico-epidemiológico	39
TABELA 3: Localização dos tumores	40
TABELA 4: Protocolos de Quimioterapia	40
TABELA 5: Estadiamento tumoral	41
TABELA 6: Efeitos adversos aos protocolos de quimioterapia	42
TABELA 7: Agentes infecciosos	44
TABELA 8: Localização das infecções	44
TABELA 9: Comparação entre Infecção e Internação	45
TABELA 10: Comparação entre Protocolos de quimioterapia e Mucosite oral.	48
TABELA 11: Comparação entre Mucosite oral e Laserterapia	49
TABELA 12: Comparação entre Gravidade de mucosite e Laserterapia	50

LISTA DE ABREVEATURAS E SIGLAS

5FU: 5 – fluorouracil

a3: heme do citocromo a3

aa: heme do citocromo aa

AC-T: doxorrubicina + ciclofosfamida + paclitaxel

ADP: adenosina trifosfato

ATP: adenosina difosfato

CECON: Centro Capixaba de Oncologia

Cu²⁺: cobre

CuA: centros de cobre A

CuB: centros de cobre B

DNA: ácido desoxirribonucleico

ERN: espécie reativo de nitrogênio

ERO: espécie reativo de oxigênio

EVA: escala visual analógica

FAD: dinucleotídeo de flavina e adenina

FADH₂: flavina adenina dinucleotídeo (oxidada)

FEC: fluorouracil + epirrubicina + ciclofosfamida

FMN: mononucleotídeo de flavina

FOLFIRI: fluorouracil + leucovorin + irinotecano

FOLFOX: fluorouracil + leucovorin + oxaplatina

GP_x ou GSH-P_x: glutationa peroxidase

GSH-Rd: glutationa redutase

H⁺: próton, íons hidrogênio

H₂O₂: peróxido de hidrogênio

HO⁻: hidroxila

IL-1 β : interleucina 1 beta

IL-6: interleucina 6

IMC: índice de massa corporal

LASER: *Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation* (Amplificação da luz por emissão estimulada de radiação)

Mn²⁺: magnésio

NADH: Dinucleotídeo de nicotinamida e adenina

NCI: *National Cancer Institute* (instituto nacional de câncer)

NF- κ B: fator de transcrição nuclear kapa beta

NO: óxido nítrico

O₂: oxigênio

O₂⁻: ânion superóxido

OMS: Organização Mundial de Saúde

PAD: pressão arterial diastólica

PAS: pressão arterial sistólica

pH: potencial Hidrogênico

PLATINA: protocolo em uso de carboplatina ou cisplatina

ROO: peroxila

RTOG: *Radiation Therapy Oncology Group* (grupo de radioncologia)

SOD: enzima superóxido dismutase

TC: docetaxel + ciclofosfamida

TNF α : fator de necrose tumoral α

TNM: T- tamanho do tumor; N- envolvimento linfonodal; M- presença de metástase a distancia

WHO: *World Health Organization* (organização mundial de saúde)

Zn⁺²: zinco

RESUMO

A quimioterapia citotóxica é um dos tratamentos utilizados para câncer não hematológicos (tumores sólidos), associada à radioterapia e ou cirurgia. Por não apresentar especificidade no mecanismo de ação celular, a quimioterapia está associada à vários efeitos adversos como alopecia, alteração da resposta imunológica, náusea, vômito, diarreia, mucosite oral entre outros. A mucosite oral, clinicamente, se apresenta desde eritema até ulcerações em toda a mucosa oral, associado a dor intensa, dificuldade de ingestão alimentar e hídrica. Devido ao agravamento da mucosite oral o paciente pode evoluir para desnutrição, desidratação, infecção, internação, adiamento ou interrupção do tratamento antineoplásico. Ações preventivas e terapêuticas tem sido proposta. A laserterapia de baixa potência na frequência entre 600nm a 650nm (vermelho) e em doses entre 2 e 3 J/cm², se mostra efetiva na prevenção da mucosite oral induzida por radioterapia para tumores na região da cabeça e pescoço, devido à ação anti-inflamatória, analgésica e de reparação tecidual. É escassa a literatura sobre laserterapia de baixa potência em quimioterapia para outros tumores sólidos, é geralmente descrita associada a quimioterapia para cânceres hematológicos, que utilizam quimioterápicos de alta dose, onde a mucosite oral desenvolvida é normalmente de maior gravidade e duração. Diante destas observações propõe-se a avaliação da capacidade de prevenção da laserterapia, na frequência de 630nm, com dose de 2J/cm², para prevenção da mucosite oral induzida por quimioterapia especificamente para tumores não hematológicos. Para este estudo foram analisados 287 prontuários de pacientes em tratamento quimioterápico em diferentes localizações de tumores sólidos, como em mama, no trato gastrintestinal, fígado, pâncreas entre outros. Foram coletados dados epidemiológicos, marcadores de imunidade (leucócitos totais e neutrófilos), efeitos colaterais gerais, desenvolvimento ou não de mucosite oral e o grau, além da realização ou não de laserterapia de baixa potência para prevenção da mucosite oral. Para avaliar o possível envolvimento do estresse oxidativo no desenvolvimento da mucosite oral e na ação da laserterapia, em 35 pacientes foram coletados sangue periférico antes do início do tratamento de quimioterapia e no último ciclo do tratamento. Analisado, através do soro sanguíneo, a enzima superóxido dismutase (SOD), uma importante enzima antioxidante no processo relacionado ao estresse

oxidativo (desbalanço entre a oxidação e ações antioxidantes). De acordo com os resultados apresentados neste estudo, a laserterapia de baixa potência no protocolo proposto se apresenta eficiente para redução do desenvolvimento da mucosite oral nos pacientes em quimioterapia ($p=0,0001$), e capaz de reduzir a gravidade das lesões em mucosa oral, nos pacientes que desenvolveram mucosite após o uso do laser para prevenção

Palavras chaves: Laserterapia de baixa potência, fotobiomodulação, mucosite oral, quimioterapia, tumores sólidos, câncer não hematológico, superóxido dismutase, SOD

ABSTRACT

Cytotoxic chemotherapy is one of the treatments used for solid tumors, associated with radiotherapy or surgery. Chemotherapy is associated with several adverse effects such as alopecia, impaired immune response, nausea, vomiting, diarrhea, oral mucositis and others. Oral mucositis, clinically, ranges from erythema to ulcerations throughout the oral mucosa, associated with severe pain, difficulty in food and water intake. Due to the worsening of oral mucositis the patient may progress to malnutrition, dehydration, infection, hospitalization, postponement or discontinuation of antineoplastic treatment. Preventive and therapeutic actions have been proposed. Low-power laser therapy in the range of 600nm to 650nm (red) and in doses between 2 and 3 J / cm², is effective in preventing oral mucositis induced by radiotherapy for tumors in the head and neck due to the anti-inflammatory, analgesic and tissue repair. There is little literature on low-power laser therapy in chemotherapy for other solid tumors. It is usually described in association with chemotherapy for hematological cancers using high-dose chemotherapy, where oral mucositis is usually more severe and lasting. In view of these observations, it is proposed to evaluate the capacity of prevention of laser therapy, at a frequency of 630nm, with a dose of 2J / cm², for the prevention of oral mucositis induced by chemotherapy specifically for non-haematological tumors. For this study, 287 medical records of patients undergoing chemotherapy treatment were analysed in different locations of solid tumors, such as the breast, gastrointestinal tract, liver, pancreas and others. Epidemiological data, total leukocytes and neutrophils, general side effects, development of oral mucositis and degree, and the performance of low-power laser therapy to prevent oral mucositis were collected. To evaluate the possible involvement of oxidative stress in the development of oral mucositis and in the action of laser therapy, in 35 patients, peripheral blood was collected prior to the start of chemotherapy treatment and in the last treatment cycle. The enzyme superoxide dismutase (SOD), an important antioxidant enzyme in the process related to oxidative stress (imbalance between oxidation and antioxidant actions), was analysed through blood serum. According to the results presented in this study, low power laser therapy in the proposed protocol is efficient in reducing the development of oral mucositis in patients under chemotherapy (p = 0.0001), and able

to reduce the severity of oral mucosal lesions, in patients who developed mucositis after the use of the laser for prevention.

Keywords: Low-power laser therapy, photobiomodulation, oral mucositis, chemotherapy, solid tumors, superoxide dismutase, SOD

1. INTRODUÇÃO

Em 2012, ocorreram 14,1 milhões de casos novos de câncer e 8,2 milhões de óbitos. Com modesto predomínio do sexo masculino tanto na incidência (53%) quanto na mortalidade (57%) (INCA, 2018).

Estima-se no Brasil, para o biênio 2018-2019, a ocorrência de 600 mil casos novos de câncer, para cada ano. Excluindo o câncer de pele não melanoma (+/- 170 mil casos novos), ocorrerão 420 mil casos novos de câncer. O cálculo global corrigido devido ao sub-registro, aponta a ocorrência de 640 mil casos novos. As maiores incidências de cânceres no Brasil são os de próstata, pulmão, mama feminina, cólon e reto, entretanto ainda apresenta altas taxas para os cânceres do colo do útero, estômago e esôfago, relacionados à agentes infecciosos (INCA, 2018).

A história natural da maioria dos tumores malignos pode ser dividida em 4 fases: transformação maligna, crescimento da célula transformada, invasão local e metástase. O processo de transformação maligna ocorre em vários estágios e resulta do acúmulo de alterações genéticas, conhecidas como mutações que podem ocorrer por ação de agentes ambientais como substâncias químicas, radiação ou vírus (CHABNER e CALABRESI, 1995).

Existem três tipos principais de tratamento para o câncer: cirurgia, radioterapia e quimioterapia. Mais recentemente os estudos mostram benefícios diante da imunoterapia, sendo que o objetivo do tratamento é erradicar o câncer, normalmente por meio da terapia combinada, onde é associado mais que um tipo de tratamento. (CHABNER e CALABRESI, 1995; MORAN, 2000; KWON, 2016).

Os quimioterápicos podem ser citotóxicos, causando morte celular, ou citostáticos, promovendo a paralização no processo de divisão celular, atuando diretamente no DNA, através das fases ou interfases do ciclo celular (FOYE e SENGUPTA, 1996).

CHABNER e CALABRESI (1995), descreveram uma classificação dos fármacos antineoplásicos onde o critério classificatório baseia-se no ponto de interferência no mecanismo de ação das diferentes etapas da síntese do DNA, transcrição e transdução.

- Agentes alquilantes :

Adicionam um grupo alquila a diversos grupos eletronegativos do DNA celular (célula neoplásica e sadia), desta maneira alteram ou evitam a duplicação celular. Como exemplo, ciclofosfamida, carboplatina e cisplatina

- Antimetabólito:

São substâncias com estrutura similar ao metabólito necessário para reações bioquímicas normais. O antimetabólito compete com o metabólito e, portanto, inibe a função normal da célula, incluindo a divisão celular. Podem ser de três tipos:

- . Análogos do ácido fólico - Inibe a formação do tetrahydrofolate, essencial para a síntese de purina e pirimidina, pela inibição da dihydrofolate reductase (exemplos: Metotrexato, Trimetoprim e Pirimetamina).

- . Análoga da purina Mercaptopurina, Tioguanina, Fludarabina, Pentostatina.

- . Análogos da pirimidina - 5-Fluorouracil, Gencitabina, Floxuridina e Citarabina

- Inibidores Mitóticos

- . Alcaloides da Vinca são agentes antimitóticos e agem nos microtúbulos. Eles são produzidos sinteticamente e usados como drogas na terapia do câncer e como drogas imunossupressoras. Vimblastina, Vincristina, Vindesina e Vinorelbina.

- . Terpenóides: Extraído da planta *Taxus brevifolia* (ou Teixo do Pacífico), o Taxane é usado para produzir sinteticamente drogas como o Paclitaxel e Docetaxel.

- Antibióticos antitumorais

- . Antibióticos antitumorais ou "antibióticos citotóxicos" são drogas que inibem e combatem o desenvolvimento do tumor.

- . Antraciclina: Daunorrubicina, Doxorrubicina, Epirubicina, Idarubicina, Pixantrona, Valrubicina

- . Streptomyces: Actinomicina, Bleomicina, Mitomicina, Plicamicina

- Inibidores da Topoisomerase

Topoisomerasas são enzimas isomerasas que atuam sobre a topologia do DNA. Inibição das topoisomerasas Tipo I e Tipo II interferem tanto na transcrição quanto na replicação do DNA controlando o superenrolamento do DNA.

Os protocolos de tratamentos quimioterápicos consideram em geral a origem/tipo do tumor, disseminação da neoplasia, o volume tumoral e características

laboratoriais com implicância prognóstica. A quimioterapia é aplicada em ciclos periódicos e as células do tecido hematopoiético (medula óssea), germinativo, do folículo piloso e do trato gastrointestinal, devido à característica comum de apresentarem rápida divisão celular, são particularmente sensíveis à ação destas drogas. Esta característica explica a maior parte dos efeitos adversos da quimioterapia como náuseas, alopecia (perda de cabelo), susceptibilidade maior às infecções devido às alterações da resposta imunológica (KWON, 2016; CSORDAS et al, 2014; LALLA et al, 2014; LIU et al, 2014; SONIS, 2004). Além disto, as células normais apresentam um tempo de recuperação previsível, que varia de cinco a quinze dias, o que não ocorre em células neoplásicas, cujos ciclos celulares são desorganizados. Devido a essas condições a quimioterapia é aplicada em ciclos periódicos, respeitando o tempo de recuperação dos tecidos saudáveis. A fim de que os benefícios sejam confrontados com a toxicidade, procurando-se um índice terapêutico favorável, para que ocorra o maior número de morte das células tumorais possível (LOPES et al, 2009; MIGLIORATI et al, 2006).

Sabe-se que a toxicidade do agente quimioterápico está associada ao modo de ação, à dose e às interações entre estes agentes em um determinado protocolo de medicações, individualizando assim também seus efeitos adversos e suas probabilidades de ocorrência (SURESH et al, 2010)

A quimioterapia e os seus efeitos adversos são considerados estressores, capazes de interferir significativamente no funcionamento psicossocial e na qualidade de vida dos pacientes (ALEXANDRATOU et al, 2002).

Um dos efeitos colaterais mais importantes da quimioterapia é a neutropenia, que também é uma emergência oncológica devido ao aumento da mortalidade. A neutropenia é definida como a detecção de neutrófilos menor que 500 / μl ou de neutrófilos menor que 1000 / μl com queda esperada para 500 / μl nos próximos 2 dias (período do Nadir). A neutropenia distingue entre neutropenia assintomática sem febre ou neutropenia febril com sinais de infecção. Na neutropenia febril ocorre adição à baixa contagem de granulócitos e um aumento de temperatura maior que 37,8 °C (FREIFELD et al, 2011)

A mucosite do trato gastrointestinal é outro importante efeito adverso para pacientes submetidos a tratamento antineoplásico com a quimioterapia. A mucosite ocorre em todo o trato gastrointestinal (KEEFE, 2000; PETERSON et al, 2006) e provoca um espectro de sinais e sintomas clínicos que vão desde a dor oral intratável

e debilitante, como resultado da ulceração (mucosite oral), até sintomas gastrointestinais, como inchaço abdominal, vômito e diarreia. Foi também sugerido que outras superfícies mucosas em todo o corpo, como as mucosas geniturinárias e respiratórias, também podem ser acometidas por inflamação quimioinduzida (mucosite) (KEEFE et al, 2000; PICO et al, 1998).

Êmese (náusea e vômito) induzida por quimioterapia, é um efeito colateral comumente vivido pelos pacientes em tratamento quimioterápico e normalmente é desencadeada por um processo inflamatório no trato gastrointestinal (mucosite do trato gastrointestinal). Embora estas complicações sejam geralmente autolimitadas, os efeitos deletérios na qualidade de vida e estado nutricional são geralmente importantes (ABELOF et al, 2004).

O desenvolvimento de terapia antiemética efetiva durante os últimos anos representa um dos mais importantes avanços nos cuidados de suporte dos pacientes com câncer. Os avanços na medicina e o conseqüente melhor entendimento da fisiologia do reflexo emético tornou possível o desenvolvimento de potentes antieméticos, por isso, são agora relativamente bem administrados, reduzindo frequência e o impacto (CARPENTER,1990). A mucosite oral, no entanto, continua sendo um importante fator limitante da dose no tratamento do câncer, principalmente por serem descritos variadas abordagens, com diferentes prognósticos. Os efeitos deletérios da mucosite oral podem resultar em interrupções de tratamento não planejadas ou até mesmo interrupção prematura do tratamento. O risco de infecções sistêmicas e até a morte aumentam em pacientes com mucosite oral. Para pacientes submetidos a radioterapia, as doses de tratamento são limitadas pela proximidade da boca, a estruturas anatômicas críticas, como o cérebro e a medula espinhal e, portanto, o aumento da dose pode não ser viável. No entanto, em relação à quimioterapia, o tratamento eficaz da mucosite oral pode levar ao aumento das doses máximas toleradas de quimioterapia e melhora da qualidade de vida dos pacientes com câncer durante e após o tratamento antineoplásico. Concebivelmente, isso também se traduziria em uma maior probabilidade de remissão do câncer. (BELLM et al, 2000; PARULEKAR et al, 1998).

Clinicamente, a mucosite oral se manifesta como eritema ou ulcerações em vários graus de intensidade, que podem ser exacerbadas por fatores locais, e essas lesões podem ser acompanhadas ou não de desconforto bucal (SILVA, et al, 2015; RABER-DURLACHER, ELAD e BARASCH, 2010).

Conforme o grau, a mucosite oral pode gerar alterações negativas na qualidade de vida do paciente durante o tratamento, visto que pode comprometer a deglutição, a ingestão hídrica e de alimentos além da capacidade de comunicação (VAYNEBOSSERT et al, 2010; LOGAN et al, 2007).

Historicamente a mucosite oral foi vista como um evento mediado pelo epitélio, causado por efeitos tóxicos não específicos da quimioterapia e radioterapia na divisão celular. Acreditou-se durante muito tempo que somente a agressão direta da quimioterapia e radioterapia na divisão das células epiteliais diminuía a capacidade de renovação celular, resultando na morte celular, atrofia epitelial e conseqüentemente ulceração. Esta linha teórica não foi capaz de explicar os eventos que foram descobertos em outras células e na matriz extracelular da submucosa. Atualmente, entende-se que a mucosite oral não é um processo tão simples e não é limitado ao epitélio (SONIS, 2004). Este estudo de SONIS et al (2004) demonstrou que, ao microscópio eletrônico, ocorrem alterações morfológicas, como danos ao endotélio e ao tecido conjuntivo, antes de serem observados danos epiteliais na mucosa oral, sugerindo que a agressão aos tecidos mais profundos ocorre precocemente no desenvolvimento da mucosite oral.

Neste mesmo estudo, foi descrito que a mucosite oral pode ser dividida em cinco estágios biológicos: iniciação, dano primário, sinal de amplificação, ulceração e cicatrização:

Iniciação: O estágio inicial de agressão aos tecidos ocorre rapidamente com a administração da radioterapia e/ou quimioterapia, ocorrendo a destruição ao nível do DNA ou não. A lesão no DNA pode ocorrer diretamente como resultado da agressão às células da camada basal do epitélio e da submucosa ou indiretamente através das espécies reativas de oxigênio (ERO) que são produzidas simultaneamente. Embora a mucosa pareça estar absolutamente normal nesse estágio, à cascata de eventos iniciada na submucosa resultará em destruição tecidual.

Dano primário: O DNA lesado ativa vias de transduções que inicia a transcrição de fatores como fator nuclear kapa beta (NF- κ B) que regula a produção de citocinas pro-inflamatórias, como fator de necrose tumoral (TNF- α), interleucina 1 β (IL-1 β) e interleucina 6 (IL-6). A presença desses mediadores inflamatórios acelera a agressão

ao tecido conjuntivo, e endotélio e reduz a oxigenação epitelial, culminando na morte das células basais do epitélio e consequente injúria tecidual.

Sinal de amplificação: Em paralelo à ativação do NF- κ B, enzimas como a esfingomielinase e a ceramida sintetase, que catalisam a síntese de ceramida, são ativadas diretamente pela quimio e/ou radioterapia, ou indiretamente, pelas espécies reativas de oxigênio e TNF- α . A via da ceramida induz apoptose tanto em células submucosas, como epiteliais. Adicionalmente, a destruição da fibronectina também ocorre nessa fase da mucosite, resultando na ativação de macrófagos e consequentemente ocorre lesão tecidual, mediada pelas metaloproteinases e produção adicional de TNF- α ., ocorrendo ampliação do sinal, em uma série de feedback positivo, amplificando e prolongando a agressão ao tecido, através de seus efeitos sobre os fatores de transcrição e as vias da ceramida e caspases, resultando em apoptose e liberação de mais mediadores inflamatórios como as citocinas pró-inflamatórias TNF- α , IL-1 β e IL-6.

Ulceração: Ocorre aproximadamente de 5 a 10 dias após a administração de quimioterapia estomatotóxica, ou acúmulo de doses de radioterapia a partir de 30Gy, ocorre a desintegração e a ulceração do epitélio. A colonização das úlceras por bactérias, que habitam a cavidade oral, estimula a produção de outras citocinas pró-inflamatórias. A úlcera pode conter fibrina e exsudato com bactérias, que é referido como uma pseudomembrana.

Cicatrização: A cicatrização espontânea ocorre em aproximadamente três semanas após o término da radioterapia ou do ciclo de quimioterapia. A migração do epitélio para margem da lesão ocorrerá em consequência aos sinais das células mesenquimais e da matriz extracelular, os quais determinarão a proliferação, migração e diferenciação celular.

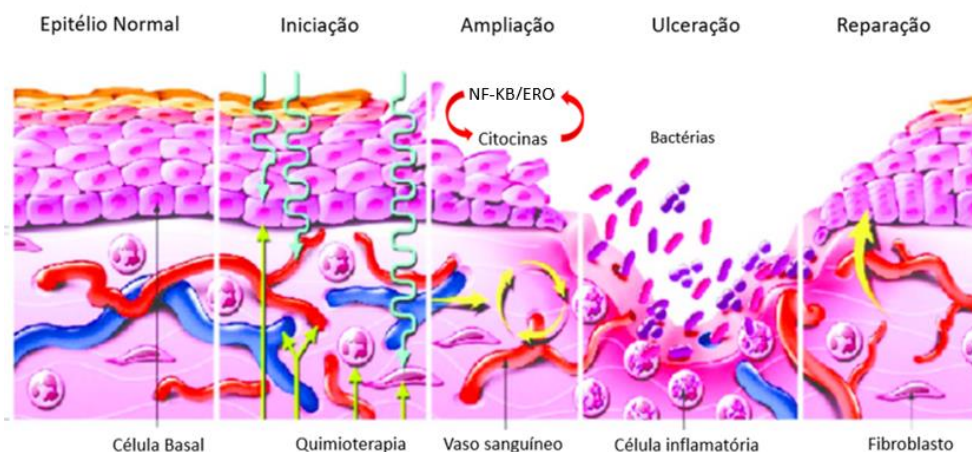


FIGURA 1: Adaptado de SONIS (2004)

O paciente com mucosite oral deve ser avaliado minuciosamente para que possam ser definidos o grau de toxicidade e a terapêutica adequada. As escalas mais utilizadas para avaliação das manifestações clínicas da mucosite oral são a do *World Health Organization (WHO)*, *National Cancer Institute (NCI)* e a do *Radiation Therapy Oncology Group (RTOG)* que foram elaboradas para avaliar, de forma global, a estomatotoxicidade dos diversos tratamentos oncológicos (tabela 1). Essas escalas são de fácil aplicabilidade e podem ser utilizadas na clínica diária e em estudos clínicos (SONIS, 2004).

TABELA 1 - Classificação para mucosite oral

	Grau I	Grau II	Grau III	Grau IV
WHO	Eritema Alimentação sólida	Ulceração Alimentação Pastosa	Ulceração coalescentes Alimentação líquida	Ulceração coalescentes Sem possibilidade de alimentação por via oral
NCI	Eritema / Úlcera indolor	Ulceração Mantem alimentação	Ulceração coalescentes Alimentação pastosa e líquida	Ulceração - Internação Sem alimentação por via oral
RTOG	Úlcera Sem analgesia	Ulceração Necessidade analgesia	Ulceração Necessidade opioides	Úlcera/hemorragia/necrose Necessidade opioides

Fonte: Tabela adaptada: WHO(World Health Organization); NCI (National Cancer Institute); RTOG (Radiation Therapy Oncology

Inúmeros agentes citotóxicos têm sido relacionados ao desenvolvimento de dano à mucosa oral e gastrointestinal, algumas drogas destacam-se por causarem

uma maior ocorrência de mucosite oral, como metotrexato, fluorouracil, doxorrubicina, ciclofosfamida, dactinomicina, bleomicina, e o uso de associações com mitomicina, taxanos (paclitaxel e docetaxel), vincristina e vinorelbina que tendem a potencializar a severidade da toxicidade oral apresentada. Esta toxicidade direta é causada pela ação citotóxica do agente quimioterápico nas células da mucosa bucal (estomatotoxicidade), produzindo inflamação e ulceração do tecido (MORAN, 2000; CURRA et al, 2018). O diagnóstico deve ser correto, uma vez que a severidade da mucosite oral é considerada dose limitante, sendo necessário ajustar as drogas antineoplásicas administradas a fim de evitar desidratação e desnutrição (SONIS et al, 2004; CURRA et al, 2018). Os principais sintomas aparecem em média entre o quinto e sétimo dia após o término da infusão e desaparecem a partir do 21º dia pós-quimioterapia espontaneamente sem tratamento específico, dependendo do estado imunológico do paciente (SONIS, 1998).

A prevalência da mucosite oral é variável e depende do tipo de tratamento administrado (RUBENSTEIN et al, 2004, CURRA et al, 2018). Esses dados variam de acordo com os protocolos quimioterápicos utilizados, frequência, quantidade de ciclos e devem ser individualizados para melhor manejo e prevenção das toxicidades. Dependendo do tratamento quimioterápico utilizado a incidência de mucosite oral em qualquer grau pode variar de 2 até 90% (CURRA et al, 2018). Segundo KEEFE et al (2007), entre de 5 a 15% dos pacientes em quimioterapia podem ser acometidos por mucosite mais grave (graus III e IV).

A mucosite oral aumenta a morbidade dos pacientes em tratamento oncológico, resultando em internações prolongadas e podendo aumentar as taxas de readmissão. A hospitalização de pacientes para tratamento de suporte e manejo da dor devido à mucosite oral tem consequências econômicas significativas (ELTING et al, 2007). Além de ser importante clinicamente e economicamente, as percepções dos pacientes sobre a mucosite oral e seu impacto no tratamento e na qualidade de vida também são importantes. O estudo de BELLM et al (2000) relatou complicações do transplante de medula óssea, onde identificou a mucosite oral como o efeito colateral mais debilitante do tratamento. Além disso, os analgésicos opioides usados no manejo da mucosite oral tiveram efeitos secundários na qualidade de vida dos pacientes devido a reações adversas como diminuição da acuidade mental e alucinações.

A neutropenia associada ao quadro de mucosite oral representa um risco elevado para o desenvolvimento de sepse e óbito devido à presença de denso

infiltrado inflamatório, e bactérias Gram positivas, Gram negativas e organismos anaeróbios que colonizam o local exacerbando o quadro. Fatores de risco para o desenvolvimento de tal condição incluem: higiene oral insatisfatória; presença de infecções bucais prévias ao tratamento, hábitos nocivos como etilismo e tabagismo, imaturidade da resposta imunológica (ANTUNES et al, 2013). O desenvolvimento de mucosite oral está diretamente relacionado a presença de trauma local (como incorreta escovação bucal e presença de prótese mal adaptada); consumo de alimentos quentes e condimentados; emprego de drogas que promovam a xerostomia, reduzindo assim, a capacidade de defesa imunológica local pela baixa produção salivar; campo de irradiação envolvido e tipo de quimioterápico administrado (KHUN et al, 2009).

A manifestação da mucosite oral pode variar entre indivíduos submetidos ao mesmo protocolo quimioterápico. Alguns autores descrevem essa variação associando-a a fatores como higiene bucal; sugerindo que quando satisfatória pode, além de prevenir, acelerar a cicatrização de mucosite oral. Fatores como doença periodontal crônica e xerostomia pré-tratamento oncológico podem contribuir significativamente para o desenvolvimento de mucosite oral (SURESH et al, 2010; WOHLSCHLAEGER et al, 2004).

Têm-se demonstrado a correlação entre mucosite oral e marcadores de imunidade local. Dentre estes marcadores estão o estado nutricional do paciente (refletido por níveis de albumina), taxas de leucócitos totais (SURESH et al, 2010). Este mesmo trabalho evidenciou que taxa de leucócitos abaixo de 3.000 mm^3 aumenta a ocorrência de mucosite oral. Isso pode ser explicado, principalmente, pela contagem de neutrófilos, que uma vez reduzida, diminui a capacidade de resposta inflamatória adequada para os efeitos citotóxicos da quimioterapia na mucosa bucal, alteração a resposta final de reparação tecidual. Contudo, alguns autores, como PATUSSI et al (2014) e BUELTZINGSLOEWEN et al (2006), correlacionam a mucosite oral como efeito indireto do tratamento antineoplásico, assim como o aumento da susceptibilidade de infecções secundárias, o que ocorre concomitante ao período de Nadir (período que representa as menores contagens de plaquetas e de células brancas do sangue).

O controle da mucosite oral está se tornando cada vez mais importante e o desenvolvimento de intervenções efetivas são vistos como de alta prioridade nos protocolos de suporte ao paciente oncológico.

Os cuidados orais essenciais em pacientes que apresentam a mucosite oral ou risco, incluem: dieta não irritativa, uma apropriada higiene oral, produtos de uso tópico como: cremes para os lábios, anestésicos e analgésicos opioides (KARU, 2007; MORAN, 2000). Apresentam benefícios clínicos de comprovada significância estatística o fator de crescimento para queratinócitos (Palifermin®), que estimula a proliferação, migração e diferenciação de células epiteliais, utilizado sobretudo na prevenção de ulcerações (ELTING et al, 2007); a crioterapia, que reduz a infiltração de agentes tóxicos na mucosa oral, em especial para o 5-fluorouracil (5-FU) (SCULLY et al, 2006); a vitamina E por ser um potente antioxidante (CHAITANYA et al, 2017); e o laser de baixa potência utilizado antes e durante a quimioterapia, que atua no controle da dor, redução de citocinas pró inflamatórias e melhora o reparo tecidual (LUBART et al, 2005; STOKMAN et al, 2006; KHOURI et al, 2009). Outras intervenções propostas, porém, com menor relevância, destacam-se: benzidamida, complexos vitamínicos, combinação de antifúngicos e antibióticos e gluconato de clorexidina 0,12%. Este último, embora vastamente utilizado, apresenta resultados científicos variáveis, mostrando-se pouco efetivo na maioria dos estudos (FERRETI et al, 1990; DODD et al, 2000; GABRIEL et al, 2005; POTTING et al, 2006). Estudos utilizando o laser de baixa potência em lesões de mucosite evidenciam redução na severidade das lesões, sendo essa uma técnica atraumática, simples, capaz de promover a ativação da reparação e redução da incidência das lesões (ANTUNES et al, 2007).

A palavra laser significa *Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation* (Amplificação da luz por emissão estimulada de radiação). Possui comprimento de onda específico e encontra-se no espectro de luz que varia do infravermelho ao ultravioleta. Os lasers de baixa potência são lasers que possuem baixa energia, sem potencial fototérmico, sendo utilizados para biomodulação. Os mais usados estão na faixa do vermelho ao infravermelho (632 a 980 nanômetros), com fótons de energia inferior a 2,0 elétron-volt (eV), portanto, inferior à energia da ligação das moléculas biológicas e do DNA, não sendo capazes de induzir mutação e carcinogênese. Evidências clínicas e laboratoriais, têm dado suporte ao uso do laser de baixa potência (fotobiomodulação). O uso terapêutico tem sido eficaz na tentativa de reduzir à incidência da mucosite oral e fatores associados a dor em paciente em tratamento antineoplásico (BRUGNERA et al, 2003).

Os efeitos da fotobiomodulação podem levar a uma aceleração no processo de cicatrização de feridas, os quais são atribuídos ao estímulo de diversos processos metabólicos, mediante a conversão da energia luminosa, por meio de processos bioquímicos e fotofísicos, em energia útil para a célula (FRANÇA et al, 2009)

A primeira lei da fotobiologia postula que, para a luz visível de baixa potência ter qualquer efeito em um sistema biológico vivo, os fótons devem ser absorvidos pelas bandas de absorção eletrônica ou bandas de vibração molecular pertencente a alguma molécula que age como um cromóforo ou fotorreceptor. Moléculas capazes de absorver os fótons e provocar uma variação no metabolismo celular. O mecanismo dos efeitos da laserterapia envolvem mitocôndrias. São geralmente descritas como “usinas de energia celular”, porque convertem moléculas de glicose em energia na forma de adenosina trifosfato (ATP) por meio do processo de fosforilação oxidativa (GARCEZ et al 2012; EILERS e MILLION, 2007)

A cadeia mitocondrial transportadora de elétrons consiste em uma série de metaloproteínas ligadas à membrana interna da mitocôndria. A membrana mitocondrial interna contém cinco complexos de proteínas integrais da membrana: nicotinamida adenina dinucleotídeo (NADH) desidrogenase (complexo I), succinato desidrogenase (complexo II), citocromo C redutase (complexo III), citocromo C oxidase (complexo IV) e ATP sintase (complexo V) e duas moléculas que se difundem livremente, ubiquinona e citocromo c, que transportam elétrons de um complexo ao próximo. (GARCEZ et al 2012; KHUN et al, 2009). A cadeia respiratória realiza gradativamente a transferência de elétrons da NADH e flavina adenina dinucleotídeo (FADH₂) (produzida no ciclo do ácido cítrico ou ciclo de Krebs) a moléculas de oxigênio, para formar (com o auxílio de prótons) moléculas de água, aproveitando a energia liberada por essa transferência para o bombeamento de prótons (H⁺) da matriz para o espaço inter-membranar. O gradiente de prótons formado por meio da membrana interna por esse processo de transporte ativo forma uma reserva energética. Os prótons podem fluir em sentido contrário a esse gradiente, reentrando na matriz somente por meio do complexo ATP sintase na membrana interna formando assim, ATP a partir de ADP (adenosina difosfato) (GARCEZ et al 2012).

Fosforilação Oxidativa

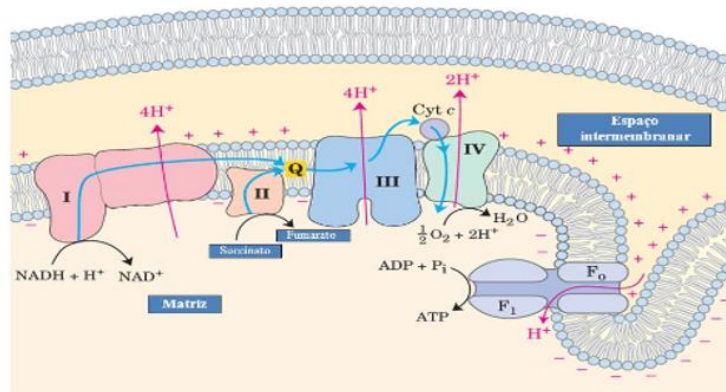


FIGURA 2: Fosforilação Oxidativa- Respiração Celular - LEHNINGER (3ª edição, 2003)

Espectros de absorção obtidos para o citocromo C oxidase em diferentes estados de oxidação se mostra muito similares ao espectro de ação para respostas biológicas à luz. Portanto foi proposto que o citocromo C oxidase seja o fotorreceptor primário para o intervalo do vermelho ao infravermelho em células mamíferas (KHUN et al, 2009).

A enzima citocromo C oxidase contém dois hemes (aa e a3) e dois centros de cobre (CuA e CuB), dos quais o ferro da heme do citocromo a3 junto com CuB, em suas formas reduzidas, forma o sítio de ligação do oxigênio (O₂). O óxido nítrico (NO) se assemelha ao O₂, portanto também pode se ligar a esse sítio. Na metade dos anos 1990, foi demonstrado que o NO inibe a atividade do citocromo C oxidase (CLEETER et al, 1994; SCHWEIZER e RICHTER, 1994). Tem sido proposto que a fotobiomodulação pode funcionar pela dissociação do NO ao citocromo C oxidase, assim revertendo as consequências de sinalização da ligação do NO (inibição). A luz pode, na verdade, reverter a inibição causada pela ligação do NO ao citocromo C oxidase, tanto em mitocôndrias isoladas como em células. A luz também pode proteger células contra a morte celular induzida pelo NO (BORUTAITE, 2000).

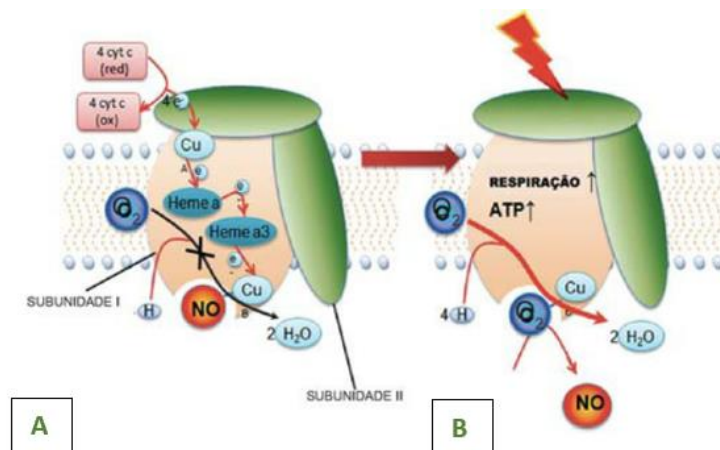


FIGURA 3: A – Ligação do óxido nítrico (NO) ao centro CuB da molécula citocromo C oxidase. B – A luz fotodissociando NO, permitindo o transporte de elétrons e a respiração celular (GARCEZ et al, 2012).

Outra classe de moléculas que podem agir como fotorreceptoras é a das flavoproteínas, proposta pelo grupo de LUBART (2005). Flavoproteínas são proteínas que contêm um derivado de riboflavina: dinucleotídeo de flavina e adenina (FAD) ou mononucleotídeo de flavina (FMN). As flavoproteínas estão envolvidas em vários processos biológicos, incluindo bioluminescência, desativação de espécies reativas de oxigênio (ERO), reduzindo o estresse oxidativo, fotossíntese, reparo de DNA e apoptose. (GARCEZ et al 2012)

A oxidação é parte fundamental da vida aeróbica e do metabolismo celular, produzindo radicais livres (espécimes reativos e oxigênio - ERO e nitrogênio - ERN) de forma natural ou por uma disfunção biológica. Os mecanismos de geração de radicais livres ocorrem, normalmente, nas mitocôndrias, membranas celulares e no citoplasma. A mitocôndria é a principal fonte geradora de radicais livres, por meio da cadeia transportadora de elétrons, durante a produção de energia a partir da glicose e do oxigênio. Outra importante fonte geradora de radicais livres são as enzimas NADPH oxidases, que são proteínas de membrana que tem a função de transferir elétrons através das membranas celulares (BARBOSA et al, 2010). As principais espécies reativas de oxigênio (ERO) são: hidroxila (HO·), superóxido (O₂⁻), peroxila (ROO·), peróxido de hidrogênio (H₂O₂) entre outros. O estresse oxidativo ocorre diante de um desequilíbrio entre a oxidação ocorrida e os agentes antioxidantes, este desequilíbrio é importante causador de danos celulares capazes de gerar danos ao DNA devido à alta capacidade de interagir com outras moléculas. Ações antioxidantes

passam a figurar como ações de alta relevância para a manutenção do estado de saúde, mantendo assim uma homeostase, gerada por redução do estado de oxidação, “Homeostase Redox”, reações de oxirredução. Algumas enzimas são fundamentais no processo antioxidante, a enzima superóxido dismutase (SOD) que catalisa a dismutação do ânion superóxido ($O_2^{\cdot-}$), convertendo-o em oxigênio e peróxido de hidrogênio, existem três formas de SOD no organismo, a primeira contém Cu^{2+} e Zn^{2+} como centros redox e ocorre no citosol, a segunda contém Mn^{2+} como centro redox, ocorre na mitocôndria e sua atividade atua no estresse oxidativo e a terceira está presente no meio extracelular; a enzima catalase que atua na dismutação do peróxido de hidrogênio em oxigênio e água; e a glutathione (GSH) em conjunto com duas enzimas, a glutathione peroxidase (GPx ou GSH-Px) e a glutathione redutase (GR ou GSH-Rd). O sistema da glutathione também catalisa a dismutação do peróxido de hidrogênio em água e oxigênio, sendo que a glutathione opera em ciclos entre a sua forma oxidada e a sua forma reduzida (BARREIROS et al, 2006).

Foi sugerindo que a laserterapia de baixa potência promova a reativação de enzimas antioxidantes como a SOD (superóxido dismutase) e a catalase, que em situações inflamatórias, de baixo pH, são inativadas, mas que na presença da luz se reativam. Sendo as espécies reativas de oxigênio os primeiros a serem liberados no processo inflamatório, e na presença de enzimas antioxidantes ativadas o resultado é a modulação da inflamação acelerando o processo de cicatrização tecidual (VLADIMIROV et al, 2004).

É dito que a fotobiomodulação produz um deslocamento no potencial redox celular total na direção de maior oxidação (STORZ, 2007). LUBART et al (2005) mostrou que a iluminação com luz vermelha aumentou a produção de ERO e também da atividade redox celular (homeostase redox). A ação do laser de baixa potência promove, em curto prazo, aumento das medidas de ERO, porém, seguido por diminuição à medida que os antioxidantes são induzidos (LAVI, 2004; EICHLER, 2007). Esta redução nos espécimes reativos de oxigênio final, provavelmente, é o mecanismo usado à resposta preventiva ao estresse oxidativo, explicando o efeito antioxidante global da laserterapia de baixa potência (fotobiomodulação) modulando a cascata inflamatória decorrente da agressão induzida pela quimioterapia (GARCEZ et al, 2012).

Embora mecanismos básicos da fotobiomodulação não sejam ainda claramente entendidos, experimentos in vitro e ensaios pré-clínicos indicam que a

laserterapia de baixa potência pode também evitar apoptose e aumentar a proliferação, migração e adesão celular, dando suporte à aplicação clínica da terapia (Figura 4) (GARCEZ et al 2012).

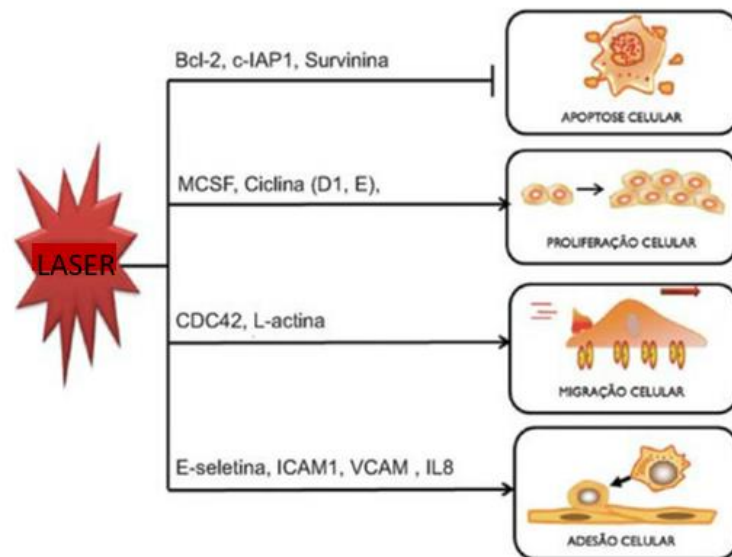


Figura 4: Efeitos da laserterapia de baixa potência nos tecidos celulares (GARCEZ et al 2012).

Assim, a fotobiomodulação via laserterapia produz três importantes efeitos: analgésico, anti-inflamatório e reparação tecidual. O tipo de célula, o comprimento de onda do laser e a dose de energia influenciam significativamente esses resultados. As características peculiares de cada tecido também devem ser observadas, principalmente aquelas que controlam as reações moleculares e bioquímicas (GARCEZ et al 2012).

A utilização da laserterapia de baixa potência com intenção preventiva para o desenvolvimento da mucosite oral nos pacientes em tratamento oncológico está bem documentada com relação à mucosite oral radioinduzida, provocada pela ação citotóxica da radioterapia, realizada em região de cabeça e pescoço, como tratamento para cânceres de boca, orofaringe, nasofaringe e laringe (ANTUNES et al, 2013; ZECHA et al, 2016). A laserterapia profilática é também relatada constantemente em estudos relacionados à transplantes de medula óssea, onde o paciente é submetido à altas doses de quimioterapia citotóxica podendo gerar efeitos adversos de ampla magnitude (SILVA et al, 2015; BEZINELLI et al, 2016; EDUARDO et al, 2015). Em ambos os casos o potencial de desenvolvimento de mucosite oral e a gravidade se apresentam elevados, pois o tempo de exposição ao agente citotóxico, no caso de

quimioterapia de altas doses para transplante de medula óssea e radioterapia em região de cabeça e pescoço, é maior se comparado aos apresentados durante os ciclos de quimioterapia utilizados nos pacientes em tratamento para tumores sólidos como fígado, estômago, mama, próstata entre outros (CURRA et al, 2018).

ZECHA et al (2016), em consenso científico, determinam laserterapia de baixa potência como efetivo para prevenção de mucosite oral em radioterapia na região de cabeça e pescoço, definindo que dose entre 2 a 3 J/cm² demonstra melhor efetividade comparado a outras doses apresentadas em diversos trabalhos, a periodicidade utilizada é diária durante todo o tratamento de radioterapia.

Alguns trabalhos utilizando laserterapia de baixa potência para prevenção de mucosite oral em pacientes que foram submetidos à transplante de medula óssea (hematológicos), que utilizam quimioterapia de altas doses, trazem periodicidade de aplicação e doses de laser variadas, porém normalmente utilizando entre 5 a 10 dias por ciclo de quimioterapia e entre doses que variam normalmente de 2 à 10 J/cm² (SILVA et al, 2015; BEZINELLI et al, 2016; EDUARDO et al, 2015).

Laserterapia especificamente para tumores não hematológicos (sólidos, exceto cabeça e pescoço) não é coesa na literatura, geralmente sendo relatado para tratamento de mucosite e não para prevenção. Quando relacionados à prevenção estão normalmente associados ao termo quimioterapia em geral, isto é, incluindo os hematológicos que utilizam altas doses de quimioterapia e não somente quimioterapia para tratamento de tumores não hematológicos que são geralmente utilizados associados a outros tratamentos como radioterapia e cirurgia.

Neste contexto, o nosso estudo propõe avaliar o potencial de prevenção da laserterapia de baixa potência específica para quimioterapia em tumores não hematológicos, propondo protocolo de dose de 2 J/cm² (que é utilizado para radioterapia em região de cabeça e pescoço) e com periodicidade de apenas uma aplicação do laser a cada ciclo de quimioterapia (menor frequência que a utilizada em pacientes hematológicos) , trazendo maior especificidade ao protocolo preventivo do laser, possibilitando maior adesão ao tratamento por ter maior facilidade e menor custo além da possibilidade de se inserir a técnica no setor público. Sendo avaliados também possíveis influenciadores no desenvolvimento da mucosite oral, como os marcadores imunológicos (leucócitos totais e neutrófilos) e a enzima superóxido dismutase.

2. OBJETIVO

2.1. Objetivo Geral

Avaliar os efeitos da aplicação da laserterapia para prevenção da mucosite oral nos pacientes oncológicos em tratamento quimioterápico adjuvante ou neoadjuvante citotóxico para tumores não hematológicos (sólidos) e possíveis influenciadores.

2.2. Objetivos específicos

- Caracterizar o perfil clínico-epidemiológico da população estudada
- Levantar os efeitos adversos relacionados ao tratamento de diferentes protocolos de quimioterapia citotóxica
- Relacionar dor e o tratamento quimioterápico
- Quantificar leucócitos e neutrófilos no tratamento quimioterápico e compará-los com desenvolvimento ou não de mucosite oral
- Estabelecer fatores relacionados à mucosite oral
- Avaliar resposta da laserterapia de baixa potência com intuito preventivo em relação à mucosite oral e a gravidade
- Estabelecer relação entre enzima superóxido dismutase (enzima antioxidante), mucosite oral e laserterapia de baixa potência

3. MATERIAIS E MÉTODOS

3.1. Estudo e seleção de paciente

Uma parte do estudo ocorreu de forma retrospectiva coletando informações como efeitos adversos incluindo mucosite, realização ou não de laserterapia presença de dor durante o tratamento e motivo de desenvolvê-la, dados clínico epidemiológicos, pressão arterial, presença de comorbidades, valores de leucócitos e neutrófilos durante o tratamento, nos prontuários de pacientes com diagnóstico de câncer (não hematológicos) em variadas localizações, que utilizaram quimioterápicos como forma de tratamento e com elevado potencial citotóxico, em forma de associações de quimioterápicos como, AC-T (doxorrubicina, ciclofosfamida e paclitaxel), TC (docetaxel e ciclofosfamida), 5FU (protocolos que utilizam 5-fluorouracil), PLATINAS (protocolos que utilizam carboplatina ou cisplatina). Foram excluídos pacientes com câncer de boca, orofaringe e pacientes que foram submetidos a radioterapia em região de cabeça e pescoço a menos de 1 ano, pois tais pacientes apresentam maior risco de desenvolvimento de mucosite oral e poderiam influenciar os resultados inferidos aos quimioterápicos. Outra parte do trabalho foi realizada de forma prospectiva no mesmo período de coleta dos dados dos prontuários, para análise laboratorial de possíveis influenciadores do processo de desenvolvimento da mucosite oral, como, a enzima superóxido dismutase (SOD). O trabalho ocorreu no Centro Capixaba de Oncologia (CECON), clínica particular especializada no tratamento de neoplasias malignas, Vitória, ES. Foram analisados pacientes em tratamento entre 2016 e 2018. Este estudo foi desenvolvido sobre a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal Do Espírito Santo (CEP-UFES) - Número do Parecer: 2.186.172 / 2017 (Anexo 1)

3.2. Dados clínico-epidemiológicos

Foram coletados dos prontuários dados relacionados aos efeitos adversos mais comuns como náusea, vômito, diarreia, mucosite, dor e infecção, registrados também marcadores de imunidade, leucócitos totais e neutrófilos no início do tratamento, aproximadamente no meio do tratamento e no fim. Foram obtidos, também dos

prontuários, os dados clínico-epidemiológicos, estadiamento do tumor preconizado pela União Internacional contra o Câncer (UICC), denominado Sistema TNM de Classificação dos Tumores Malignos, localização do tumor, história do consumo de álcool e uso do tabaco, sendo considerado ex-tabagista e ex-etilista após 1 ano sem consumo, além das variáveis, gênero e idade. A massa corporal foi obtida através de uma balança digital e a estatura através do estadiômetro deslizante, para o cálculo do Índice de Massa Corporal (IMC) seguindo as recomendações da Organização Mundial de Saúde (2000) durante todo o tratamento e coletados dos prontuários os dados de antes e após a quimioterapia. A pressão arterial aferida pelo método indireto utilizando um esfigmomanômetro de mercúrio durante todo o tratamento pela equipe de enfermagem do CECON. As pressões sistólica e diastólica registradas de acordo com a 7ª Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial (MALACHIAS et al., 2016). Os valores das pressões artérias antes e após o tratamento de quimioterapia foram coletadas dos prontuários.

3.3. Mucosite Oral e Laserterapia de baixa potência

Os pacientes foram divididos em dois grupos, os que realizaram laserterapia de baixa potência de forma preventiva para o desenvolvimento da mucosite oral (204) e os que não a realizaram (83).

A presença ou não de mucosite oral foi documentada em prontuário médico pelo corpo clínico responsável pelo tratamento de quimioterapia e/ou pela dentista responsável pelo manejo das alterações orais no CECON, seguindo a classificação preconizada pela Organização Mundial de Saúde.

Foi realizada comparação entre mucosite e laserterapia de baixa potência (fotobiomodulação) quando utilizada de forma preventiva a mucosite. Sendo utilizado laser no espectro vermelho (630nm) e dose de $2\text{J}/\text{cm}^2$, de acordo com estudo realizado por ZECHA et al (2016) para prevenção de mucosite oral para pacientes submetidos à radioterapia em região de cabeça e pescoço. Para tal foi utilizado o aparelho DMC / LASER THERAPY XT (100mW), de acordo com o fabricante.

Foi realizado aplicação do laser no dia do ciclo de quimioterapia, um momento de aplicação por infusão do protocolo quimioterápico, em vários pontos, com distância entre pontos de 1 cm., em toda a cavidade oral priorizando regiões intraorais mais

susceptíveis à mucosite, incluindo lábios superiores e inferiores, palato mole, mucosa jugal bilateral, língua, assoalho bucal e região dos vestíbulos maxilares. O acompanhamento e a execução do protocolo de laserterapia foi realizado por dentista capacitada e responsável pelo trabalho.

3.4. Coleta de Sangue para análise laboratorial

Dos 287 pacientes analisados através dos prontuários que estavam em tratamento no CECON, 35 pacientes, por estarem iniciando o tratamento quimioterápico durante o processo de obtenção destes dados, foram submetidos a coleta de 10 ml de sangue periférico, em tubos sem anticoagulante para obtenção de soro. A primeira amostra foi coletada antes do início do tratamento quimioterápico e a segunda amostra no último ciclo do tratamento. Após a coleta, o sangue foi centrifugado a 2.100 g, 4 °C por 15 minutos. O soro coletado foi armazenado a -80 °C para posterior análise laboratorial. Foi aplicado termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE – Anexo 2) conforme resolução CNS 466/12.

3.5. Análise Laboratorial da SOD a partir do soro processado da coleta de sangue

Para análise da atividade da SOD (enzima superóxido dismutase) foi utilizado o kit - colorimetric activity – invitrogen, ThermoFisher scientific. Antes de iniciar o protocolo experimental, o soro foi diluído cinco vezes, e realizado curva com sete concentrações conhecidas de SOD (padrões), resultando em uma curva que foi utilizada para calcular a atividade da SOD. Seguido por preparo de dois reagentes, a xantina oxidase e o substrato, onde foram aplicados em duplicatas, os padrões e as amostras, nos poços. Cada poço com 10 µl de padrão ou amostra, 50 µl de substrato e por último 25 µl de xantina oxidase; a placa, então, ficou incubada por 20 minutos em temperatura de 25°C e pH=7,8; e após a incubação a atividade da SOD foi lida com absorbância à 450 nm por Leitor de Microplacas - Multidetecção Híbrido Synergy (leitorea de microplacas multidetecção flexível com monocromadores) do LABIOM

(laboratório de biologia molecular) da UFES (Universidade Federal do Espírito Santo), Vitória, ES.

3.6. Análise Estatística

O cálculo da amostra foi obtido a partir da estimativa do Instituto Nacional do Câncer (INCA, 2018) que estimou aproximadamente 2550 casos novos de câncer em Vitória/ES para o biênio 2018/2019. Baseado nesses dados de entrada, o número avaliado foi de 287 pacientes, considerando teste de 2-tailed, α de 0,05 com poder estatístico de 95%.

Os dados foram analisados no programa SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*, Chicago, EUA) versão 20.0 e para a construção dos gráficos utilizou-se o software Prisma versão 5. Para a comparação os momentos da contagem dos marcadores imunológicos e entre marcadores imunológicos e mucosite foi utilizado teste Kruskal-Wallis, na comparação da atividade da SOD, mucosite oral e laserterapia de baixa potência utilizou-se teste Mann-Whitney (análise não paramétrica). As variáveis qualitativas, como a comparação entre possíveis fatores influenciadores (sexo, diabetes, laser) e mucosite, foram analisadas pelo teste do qui-quadrado e teste exato de Fisher para amostras menores que 5; e a comparação entre as amostras pareadas, SOD antes da quimioterapia e ao final, foi realizado pelo teste de Wilcoxon. Diferenças foram consideradas significantes com $p \leq 0,05$.

4- RESULTADO

Foram analisados 287 prontuários de pacientes entre 2016 e 2018 em tratamento no Centro Capixaba de Oncologia (CECON), clínica especializada em tratamento oncológicos, particular e planos de saúde . Foi observado na análise o perfil clínico-epidemiológico (tabela 2) uma predominância pelo sexo feminino (79,8%), média de idade de 55,9 anos, maioria de não etilistas nem tabagistas e a maior parte dos pacientes não cita comorbidades associadas, 31% são hipertensos e 16,7% diabéticos. Pacientes estes, com diagnóstico de câncer em localizações variadas (tabela 3) com predomínio em mama e trato gastrointestinal. Os pacientes analisados foram submetidos à quimioterápicos citotóxicos e com alto potencial estomatotóxico (CURRA et al, 2018), como ciclofosfamida, doxorrubicina (adrimicina), paclitaxel, docetaxel, fluorouracil (5FU), cisplatina e carboplatina. Estas drogas são normalmente utilizadas em associações, o que poderia aumentar a toxicidade, desta forma, a análise foi realizada utilizando essas associações (protocolo quimioterápico) como visto na tabela 4, onde AC-T é a associação das drogas doxorrubicina, ciclofosfamida e paclitaxel, TC é a associação entre docetaxel e ciclofosfamida. As associações que utilizaram carboplatina e cisplatina foram caracterizadas como PLATINA e protocolos que utilizaram fluorouracil (FOLFOX, FOLFIRI, FEC entre outros) foram analisados como 5FU. Com o intuito de avaliar possíveis alterações ao longo do tratamento catalogou-se pressão arterial, IMC inicial e final (tabela 2). Não apresentando alteração significativa em relação a estes momentos de análise comparados aos protocolos estudados.

TABELA 2 - Perfil Clínico-Epidemiológico –

Dados dos 287 pacientes avaliados pelo estudo (sexo, idade, diabetes, hipertensão, etilismo e tabagismo, pressão arterial e IMC – índice de massa corpórea). (N) número de paciente, (%) percentual dos pacientes em relação ao total dos pacientes

	N total	(%)
SEXO		
Feminino	229	(79,8%)
Masculino	58	(20,2%)
HÁBITOS		
Tabagista		
Sim	16	(5,6%)
Não	271	(94,4%)
Ex tabagista		
Sim	39	(13,6%)
Não	248	(86,4%)
Etilista		
Sim	36	(12,5%)
Não	251	(87,5%)
Ex etilista		
Sim	10	(3,5%)
Não	277	(96,5%)
COMORBIDADES		
Hipertensão		
Sim	89	(31%)
Não	198	(69%)
Diabetes		
Sim	48	(16,7%)
Não	239	(83,3%)
IDADE		
	de 29 a 89 anos	
média	55,9	
PRESSÃO ARTERIAL		
sistólica inicial	122,74	
sistólica final	119,31	
PRESSÃO ARTERIAL		
diastólica inicial	77,68	
diastólica final	76,45	
IMC		
inicial	25,89	
final	25,75	

TABELA 3 - Localizações dos Tumores –

Divisão das localizações dos tumores dos 287 prontuários dos pacientes avaliados. (N) número de pacientes, (%) percentual relacionado

LOCALIZAÇÃO	N	%
Mama	190	(66,2%)
Trato gastrointestinal	73	(25,4%)
Pâncreas	12	(4,1%)
Útero/ovário	4	(1,4%)
Pulmão	2	(0,6%)
Próstata	2	(0,6%)
Laringe	2	(0,6%)
Fígado	1	(0,3%)
Vesícula	1	(0,3%)

TABELA 4 - Protocolo de Quimioterápicos –

Divisão em protocolos de quimioterápicos dos 287 prontuários dos pacientes analisados. AC-T (doxorrubicina + ciclofosfamida + paclitaxel), TC (docetaxel+ ciclofosfamida), 5-FU (fluorouracil) e PLATINA (cisplatina ou carboplatina) e o desenvolvimento de mucosite oral. (N) número de pacientes; (%) percentual dos pacientes do protocolo

PROTOCOLO	N	%
AC-T	139	(48,4%)
5 FU	95	(33,1%)
TC	43	(15%)
PLATINA	10	(3,5%)

Foram analisados os estadiamentos dos tumores no momento do diagnóstico, através da análise do Sistema TNM de Classificação dos Tumores Malignos, podendo caracterizar entre 1 a 4 os graus de estadio (tabela 5). Não foi demonstrada diferença entre os estadiamentos, ocorrendo uma similaridade entre eles, sendo mais identificado os tumores de grau 2 (35,2%).

TABELA 5 – Estadiamento – Divisão em (T) tamanho do tumor, (N) envolvimento de linfonodos, (M) presença de metástase a distância dos 287 pacientes analisados através dos prontuários. Estádios 1 e 2 – iniciais, Estádios 3 e 4 - avançados

		N	(%)
T	1	68	(26%)
	2	93	(35,5%)
	3	74	(28,2%)
	4	27	(10,3%)
N	0	121	(48%)
	1	101	(40,1%)
	2	26	(10,3%)
	3	4	(1,6%)
M	0	206	(82,1%)
	1	45	(17,9%)
ESTADIO	1	61	(21,6%)
	2	99	(35,2%)
	3	68	(24,1%)
	4	54	(19,1%)

Os protocolos citotóxicos estão relacionados a variados efeitos adversos. Foram avaliadas as principais reações adversas ocorridas durante os ciclos de quimioterapia e sua frequência de acordo com os tipos de protocolo utilizado (tabela 6 e figura 5). Dos 287 pacientes, 277 (96,5%) apresentaram algum efeito adverso durante os ciclos de quimioterapia. Dos sintomas apresentados a náusea (57,4%) foi o mais comum independente do protocolo quimioterápico utilizado. A mucosite oral (30,6%) se apresenta como um efeito de alta ocorrência.

TABELA 6 - Efeitos Adversos aos Protocolos de Quimioterapia – 277 (96,5%)

dos pacientes analisados pelos prontuários desenvolveram efeitos adversos. (N) Número de pacientes que desenvolveram efeitos adversos e os protocolos de quimioterapia AC-T (doxorubicina +ciclofosfamida +paclitaxel), TC (docetaxel+ciclofosfamida), 5-FU (fluorouracil) e PLATINA (cisplatina ou carboplatina). (%) percentual dos efeitos adversos relacionados aos protocolos

	DIARREIA		NÁUSEA		VÔMITO		MUCOSITE	
	N	%	N	%	N	%	N	%
AC-T	17	(12,2%)	97	(69,7%)	25	(18%)	45	(32,3%)
TC	14	(32,5%)	23	(53,5%)	05	(11,6%)	09	(20,9%)
5 FU	39	(41%)	39	(41%)	20	(21%)	32	(33,6%)
PLATINA	02	(20%)	06	(60%)	01	(10%)	02	(20%)

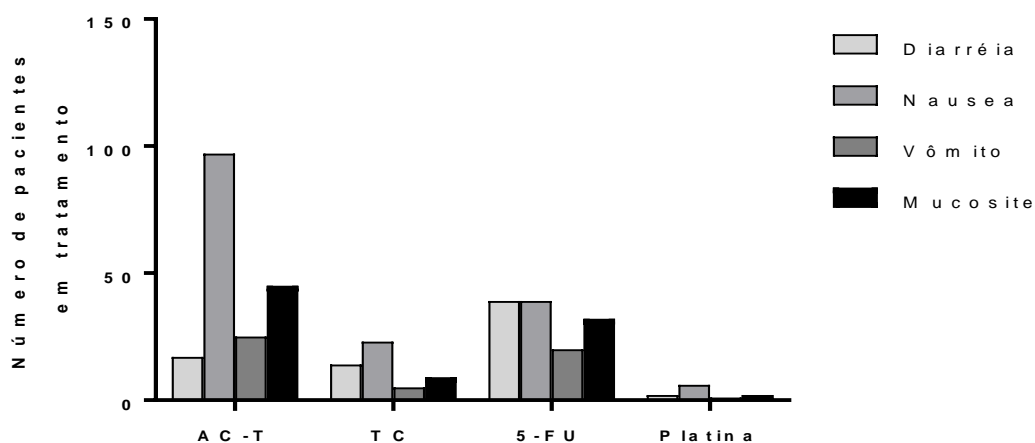


FIGURA 5 – Efeitos Adversos aos Protocolos de Quimioterapia – Divisão dos 277 pacientes que desenvolveram efeitos adversos em tratamento quimioterápico com os protocolos AC-T (doxorubicina + ciclofosfamida + paclitaxel), TC (docetaxel + ciclofosfamida), 5-FU (fluorouracil) e PLATINA (cisplatina ou carboplatina) e os principais efeitos adversos apresentados.

Outro efeito adverso importante a ser analisado, através da análise dos prontuários, é o impacto dos protocolos quimioterápicos aos leucócitos totais (222 pacientes) e neutrófilos (211 pacientes) principalmente devido a expectativa em relação ao desenvolvimento de infecções. Foram analisados três momentos dos protocolos de quimioterapia em relação aos valores de leucócitos totais e neutrófilos, separados em inicial, meio e final (figuras 6 e 7). Ficando bem demonstrado o declínio ocorrido ao longo dos ciclos de quimioterapia (** $p < 0,01$; * $p < 0,05$)

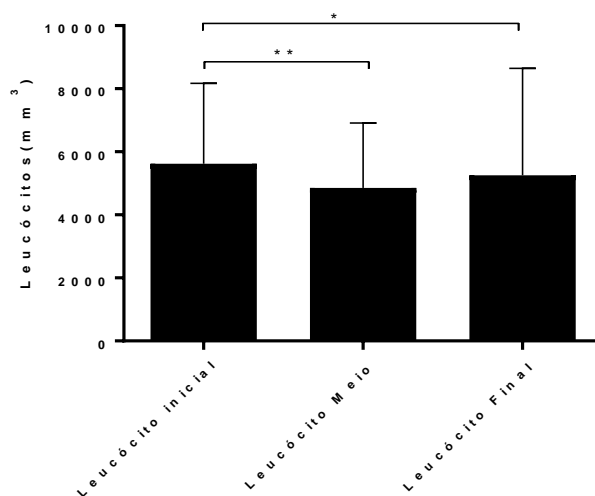


FIGURA 6 – Comparação entre média apresentada de Leucócitos Totais no início do tratamento quimioterápico (Inicial), durante o tratamento (Meio) e ao término do tratamento de quimioterapia citotóxica (Final) de 222 pacientes dos 287 prontuários analisados. Para análise utilizou-se Teste Kruskal-Wallis post hoc de Dunn desvio padrão demonstrando ** $p < 0,01$; * $p < 0,05$

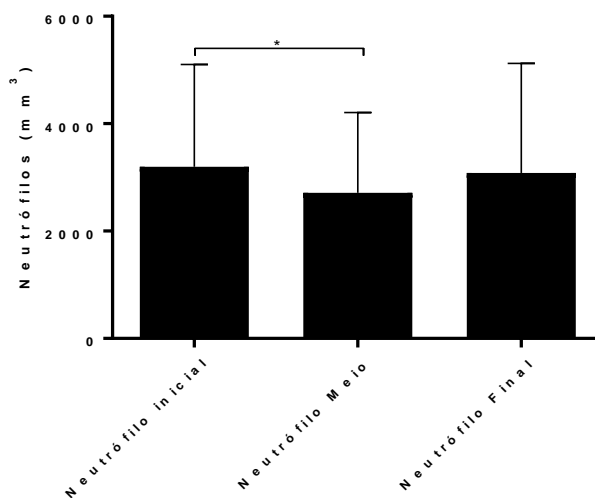


FIGURA 7 – Comparação entre média apresentada de Neutrófilos no início do tratamento quimioterápico (Inicial), durante o tratamento (Meio) e ao término do tratamento de quimioterapia citotóxica (Final) de 211 pacientes dos 287 prontuários analisados. Para análise utilizou-se Teste Kruskal-Wallis post hoc de Dunn desvio padrão demonstrando * $p < 0,05$

As alterações imunológicas estão normalmente relacionadas ao aumento do risco de infecções durante a quimioterapia. Analisando processos infecciosos durante a quimioterapia dos 287 pacientes, 78 (27%) desenvolveram algum tipo de infecção.

Diferentes agentes infecciosos estavam envolvidos (tabela 7) em diferentes localizações (tabela 8), sendo bactéria (74,4%) o principal agente infeccioso desencadeador e boca (31,7%) o principal local dessas infecções.

TABELA 7 - Agentes Infecciosos – (N)

número de pacientes relacionados ao agente infeccioso causador da infecção presente (78 pacientes apresentaram infecção, quando analisados os prontuários). (%) percentual desta relação

AGENTE INFECCIOSO	N (%)
Bactéria	58 (74,3%)
Fungo	8 (10,3%)
Vírus	8 (10,3%)
Bactéria + Fungo	1 (1,3%)
Bactéria + Vírus	1 (1,3%)
Fungo + Vírus	2 (1,3%)

TABELA 8 - Localização da Infecção –

Principais localizações de desenvolvimento de infecções ocorridas durante o tratamento de quimioterapia mielossupressora (78 pacientes que desenvolveram infecção)

LOCALIZAÇÃO	N %
Boca	26 (31,7%)
Pele	21 (25,6%)
Sistêmica	15 (18,3%)
Geniturinário	10 (12,2%)
Respiratório	08 (9,7%)
Intestinal	02 (2,5%)

Dos 287 pacientes 36 (12,5%) foram internados, 28 por infecção (77,8%) e 08 (22,2%) por processos não infecciosos, como trombose, insuficiência cardíaca congestiva, hemorragia digestiva e outros. A correlação entre infecção e internação se mostrou significativa como visto na tabela 9 e figura 8 ($p < 0,0001$)

TABELA 9 – Infecção x Internação - Comparação entre presença de infecção e a evolução para internação dos 287 pacientes analisados através dos prontuários. (N) número de pacientes; (%) percentual dos pacientes internados. Para análise utilizou-se Teste qui-quadrado desvio padrão, resultando $p < 0,001$

	Pac. INTERNADO / SIM		Pac. INTERNADO / NÃO	
	N	%	N	%
Pac. INFECÇÃO / SIM	28	(77,7%)	50	(20%)
Pac. INFECÇÃO / NÃO	08	(22,2%)	201	(80%)

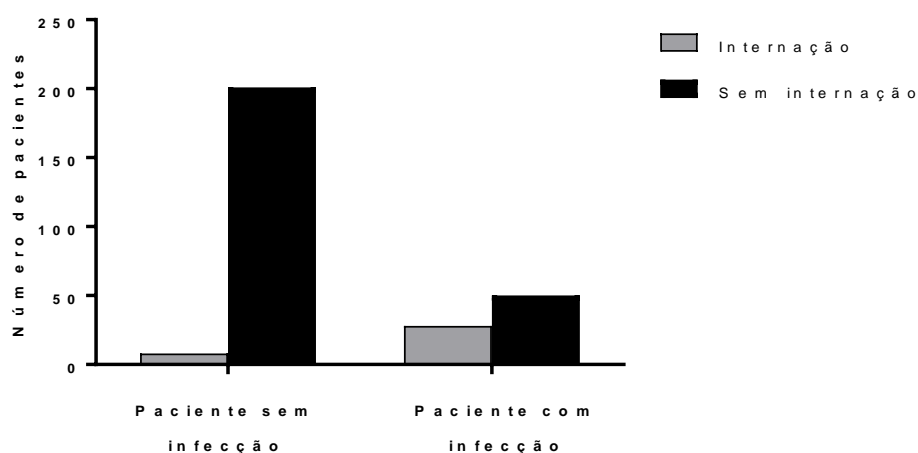


FIGURA 8 – Infecção x Internação - Comparação entre presença ou não de infecção e a evolução para internação dos 287 pacientes analisados através dos prontuários. Para análise utilizou-se Teste qui-quadrado desvio padrão, resultando $p < 0,001$

Destes 28 pacientes internados com infecção, 19 (67,8%) desenvolveram neutropenia febril, processo grave que pode evoluir para condições como sepse e levar a óbito, se trata de uma infecção associada à uma neutropenia severa (neutrófilo entre 500 e 1000 mm^3) e com o desenvolvimento de febre acima de $37,8^\circ\text{C}$. Dos pacientes que apresentaram neutropenia febril, 10 (52,7%) não tiveram a localização da infecção definida, mesmo após investigação médica, 3 (15,8%) a infecção se localizava em boca, 2 (10,5%) por foco pulmonar, 2 (10,5%) em pele e 2 (10,5%) de foco abdominal, sendo que estes evoluíram para sepse.

Um dos efeitos descritos na literatura científica como sendo de alta relevância por ser debilitante e frequente, é a dor. Por se tratar, neste trabalho, de uma análise retrospectiva não foi utilizada escala visual analógica (EVA) para avaliação da dor, apenas quantificou-se presença ou não da dor e a descrição médica de dor severa, moderada ou branda além da sua localização. Diante destes dados, observou-se que

119 (41,5%) pacientes apresentaram dor em algum momento do tratamento, destes 63 (52,9%) relataram dor branda, 37 (31,1%) dor moderada e 19 (16%) dor severa. Em diferentes localizações, sendo o local mais frequente a dor músculo-articular (44,5%), seguida de dor gerada por mucosite oral (26,9%), além de cefaleia (11,7%) e progressão da doença (8,4%) entre outras de menor frequência. Cefaleia e dor por progressão da doença foram as mais citadas como dor severa.

A alta incidência de efeitos adversos relacionados à cavidade bucal, demonstrados nos dados anteriores, se confirmou importante. A mucosite se apresenta como de grande impacto no processo de tratamento do paciente. Sendo assim, foram avaliados dados relacionados à mucosite. Em análise referente aos sexos, não ocorreram diferenças entre sexo feminino e masculino (figura 9). Na comparação mucosite e diabetes surgiu um ponto de atenção, não apresentando diferença estatística ($p= 0,07$), mas por se tratar de uma condição que apresenta quadro de exacerbação da resposta inflamatória, o mérito pode ser relevante (figura 10).

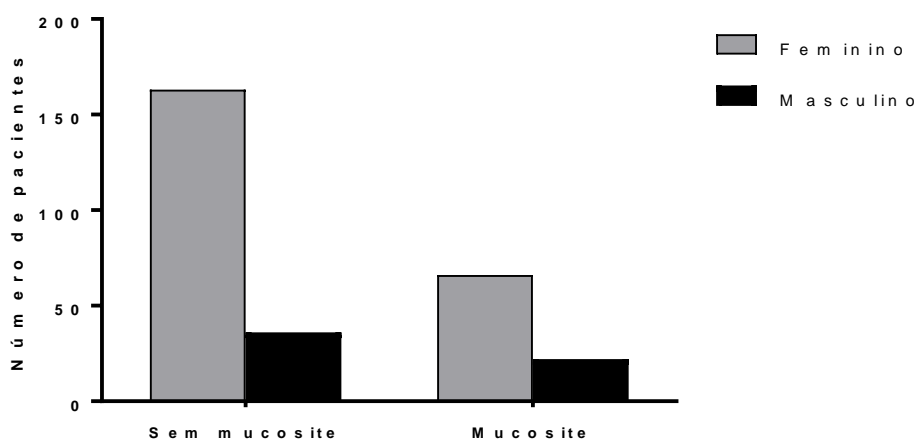


FIGURA 9 – Comparação entre sexo feminino e masculino e o desenvolvimento de mucosite dos 287 pacientes analisados através dos prontuários, não sendo demonstrada diferença, $p=0,178$. Para análise utilizou-se Teste qui-quadrado desvio padrão.

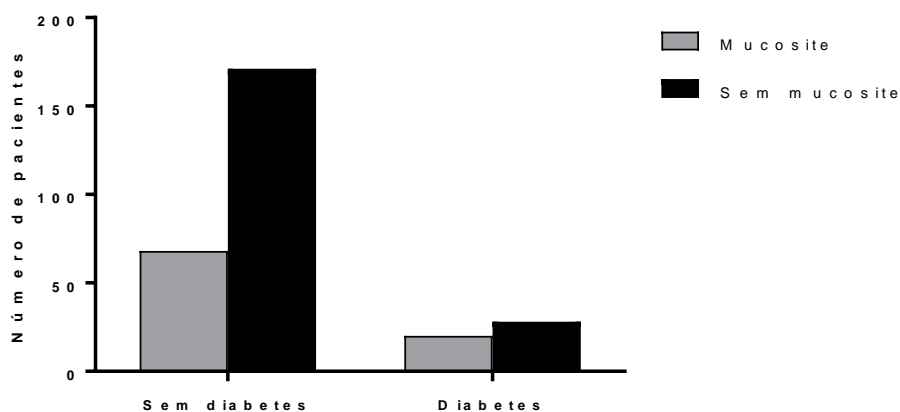


FIGURA 10 – Comparação entre os 287 pacientes analisados nos prontuários apresentando ou não diabetes e o desenvolvimento de mucosite, não sendo demonstrada diferença relevante $p=0,07$. Para análise utilizou-se Teste qui-quadrado desvio padrão.

Como levantado na literatura, existe uma relação entre as taxas sanguíneas referente à resposta imunológica (leucócitos totais e neutrófilos) e o desenvolvimento ou não da mucosite oral. Considerando esta relação, foram avaliados leucócitos totais e neutrófilos associados a mucosite oral (figuras 11 e 12), demonstrando que menores contagem tanto de leucócitos totais quanto de neutrófilos são compatíveis com o desenvolvimento de mucosite oral ($p<0,0001$ e $p=0,0003$ respectivamente).

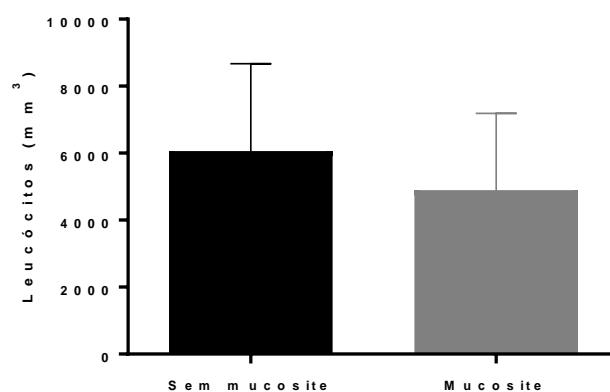


FIGURA 11 – Comparação entre média apresentada de Leucócitos Totais e o desenvolvimento de mucosite oral (252 pacientes analisados através dos prontuários). Para análise utilizou-se Teste Kruskal-Wallis post hoc de Dunn desvio padrão, $p < 0,0001$

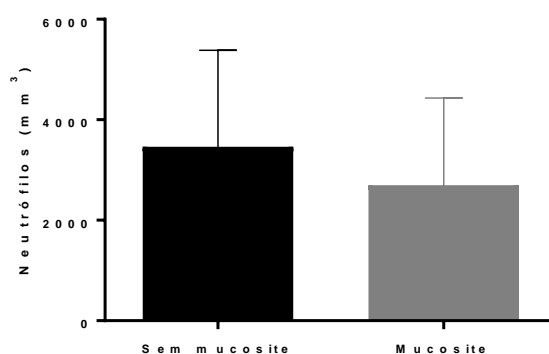


FIGURA 12 – Comparação entre média apresentada de neutrófilos e o desenvolvimento de mucosite oral (247 pacientes analisados através dos prontuários). Para análise utilizou-se Teste Kruskal-Wallis post hoc de Dunn desvio padrão, $p = 0,0003$

Devido às diferenças referentes aos quimioterápicos, foram analisados os diferentes os protocolos de quimioterapia usados neste trabalho e o desenvolvimento ou não da mucosite oral. Não sendo observado diferença relevante entre as associações (AC-T, TC, 5FU e PLATINA) e o desenvolvimento da mucosite oral (tabela 10).

TABELA10 – Protocolos de Quimioterapia x Mucosite Oral - Comparação entre os protocolos de quimioterapia, AC-T (doxorrubicina+ciclofosfamida+paclitaxel), TC (docetaxel+ciclofosfamida), 5-FU (fluorouracil) e PLATINA (cisplatina ou carboplatina) e o desenvolvimento de mucosite oral. (N) número de pacientes; (%) percentual dos pacientes do protocolo que desenvolveram ou não mucosite. Entre os protocolos não ocorreu diferença na ocorrência de mucosite. Para análise utilizou-se Teste qui-quadrado desvio padrão, $p=0,384$

Protocolos	MUCOSITE/SIM		MUCOSITE/NÃO	
	N	%	N	%
AC-T	45	(32,3%)	94	(67,7%)
TC	9	(20,9%)	34	(79,1%)
5 FU	32	(33,6%)	63	(66,4%)
PLATINA	2	(20%)	8	(80%)

Um dos procedimentos estudados para prevenção e tratamento da mucosite oral é a laserterapia de baixa potência, a fotobiomodulação. Muito documentada em relação à mucosite radioinduzida. Avaliou-se, neste estudo, a utilização preventiva do laser de baixa potência (630nm, 2 J/cm²) e a evolução da mucosite oral (figura 13).

Também foram comparados os diferentes protocolos de quimioterapia estudados, como pode ser visualizado na tabela 11.

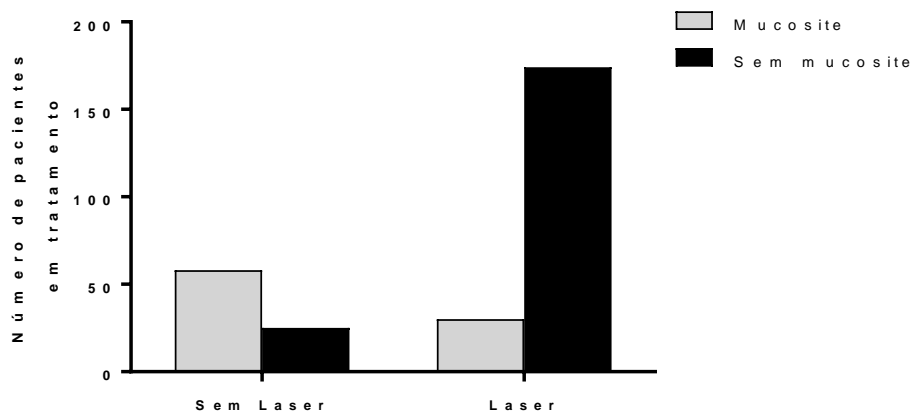


FIGURA 13 – Comparação entre laserterapia preventiva e o desenvolvimento de mucosite oral (287 pacientes avaliados por análise dos prontuários). Os pacientes (todos os protocolos de quimioterapia) submetidos a laserterapia preventiva desenvolveram menos mucosite em comparação aos pacientes que não utilizaram a laserterapia, $p < 0,0001$. Para análise utilizou-se Teste qui-quadrado desvio padrão.

TABELA 11- Mucosite Oral x Laserterapia - Comparação entre laserterapia preventiva e o desenvolvimento de mucosite oral nos diferentes protocolos. Os pacientes submetidos a laserterapia preventiva desenvolveram menos mucosite em comparação aos pacientes que não utilizaram a laserterapia em todos os protocolos. Para análise utilizou-se Teste qui-quadrado (amostras maiores que 5), * Teste exato de Fisher (amostra menor que 5) desvio padrão.

	Laser / sim	Laser / não	P
TODOS PROTOCOLOS			
Mucosite / sim	30 (14,7%)	58 (69,9%)	$p < 0,0001$
Mucosite / não	174 (85,3%)	25 (30,1%)	
AC-T			
Mucosite / sim	16 (16,1%)	29 (72,5%)	$p < 0,0001$
Mucosite / não	83 (83,9%)	11 (27,5%)	
TC			
Mucosite / sim	03 (8,5%)	06 (75%)	$p = 0,0003^*$
Mucosite / não	32 (91,5%)	02 (25%)	
5 FU			
Mucosite / sim	10 (16,1%)	22 (66,7%)	$p < 0,0001$
Mucosite / não	52 (83,9%)	11 (33,3%)	

Todos os protocolos de quimioterapia apresentaram alta relevância quanto ao uso da laserterapia de baixa potência na prevenção da mucosite oral. Mostrou-se alto índice de ocorrência da mucosite oral (69,9%) quando não utilizado o laser de forma preventiva. Não foi demonstrado diferença entre os protocolos AC-T (doxorrubicina, ciclofosfamida e paclitaxel), TC (docetaxel e ciclofosfamida), 5FU (protocolos que utilizaram fluorouracil), descrevendo igual potencial de prevenção.

Outra condição, que tem sido levantada na literatura, é a diminuição da gravidade da mucosite diante da utilização da fotobiomodulação preventiva, mesmo quando se desenvolve mucosite oral na utilização do laser. Avaliou-se nos pacientes que desenvolveram mucosite (88 pacientes), que utilizaram ou não a laserterapia preventiva, a gravidade das lesões. Estas são classificadas de acordo com a Organização Mundial de Saúde entre graus de I a IV, como em nenhum dos momentos ocorreu grau IV de mucosite, este foi subtraído do gráfico (tabela 12 e figura 14).

TABELA 12 – Gravidade de Mucosite x Laserterapia - Comparação entre os graus de mucosite desenvolvida e a utilização da laserterapia profilática (88 pacientes que desenvolveram mucosite). (N) número de pacientes que desenvolveram diferentes graus de mucosite; (%) percentual dos diferentes graus de mucosite desenvolvidos em relação a realização ou não de laserterapia. A utilização de laserterapia apresentou relação com a diminuição do grau da mucosite desenvolvida. Para análise utilizou-se Teste qui-quadrado desvio padrão, $p=0,0007$

	GRAU I MUCOSITE		GRAU II MUCOSITE		GRAU III MUCOSITE	
	N	%	N	%	N	%
LASER / SIM	22	(73,3%)	08	(26,7%)	0	(0%)
LASER / NÃO	19	(32,75%)	30	(51,75%)	09	(15,5%)

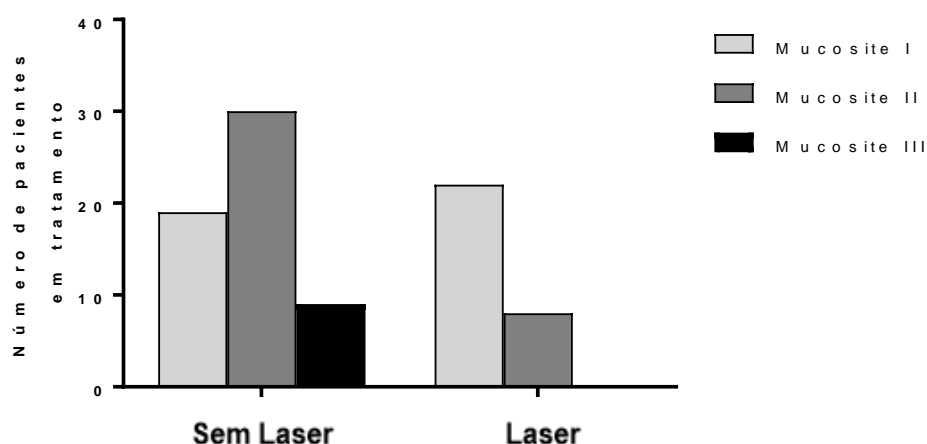


FIGURA 14 – Comparação entre os graus de mucosite desenvolvida (88 pacientes que desenvolveram mucosite) e a utilização ou não da laserterapia profilática. A utilização de laserterapia apresentou relação com a diminuição do grau da mucosite desenvolvida. Para análise utilizou-se Teste qui-quadrado desvio padrão, $p=0,0007$

Demonstrou-se que a gravidade da mucosite oral apresentada no paciente que realizou a laserterapia profilática foi menor que naquele paciente que não foi submetido ao laser preventivo, apresentando importante impacto e relevância ($p=0,0007$) pois, mesmo desenvolvendo mucosite oral após o uso de laser preventivo, esta se mostrou de menor gravidade.

Diante dos resultados apresentados entre a análise de leucócitos e mucosite, mucosite e laserterapia de baixa potência, levantou-se a possibilidade de interação entre leucócitos e laserterapia (figura 16), não sendo demonstrado tal influência.

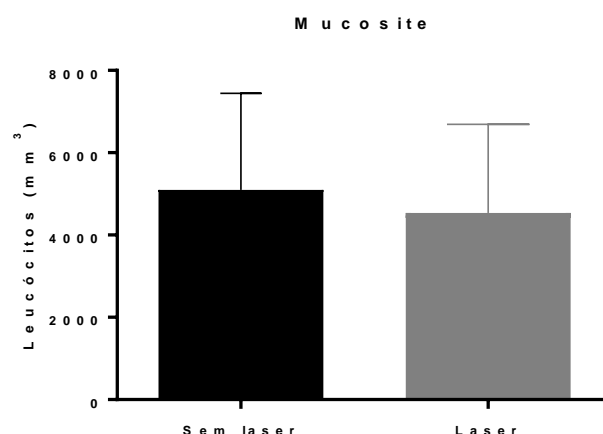


FIGURA 15 – Comparação entre contagem de Leucócitos Totais, desenvolvimento de Mucosite Oral e a utilização ou não da laserterapia preventiva, em 80 pacientes válidos dos 88 pacientes que desenvolveram mucosite analisados pelos prontuários. Não demonstrando diferença entre eles ($p=0,1477$). Para análise utilizou-se teste de Mann-Whitney desvio padrão.

A toxicidade gerada pela quimioterapia, principalmente a mucosite oral e a laserterapia de baixa potência apresentam interação com a produção e controle dos espécimes reativos de oxigênio. Dentro deste contexto foi analisado a enzima superóxido dismutase (SOD), uma enzima antioxidante importante no processo da “Homeostase Redox”, e sua influência com o desenvolvimento ou não de mucosite oral e com a utilização da laserterapia profilática. Foram coletadas amostras de sangue e analisada a SOD de 35 pacientes do total de 287, em dois momentos, antes do primeiro ciclo de quimioterapia e no último ciclo do protocolo. Avaliando os pacientes pareados antes e depois da quimioterapia não ocorreram diferença relevante entre as análises da SOD (figura 16).

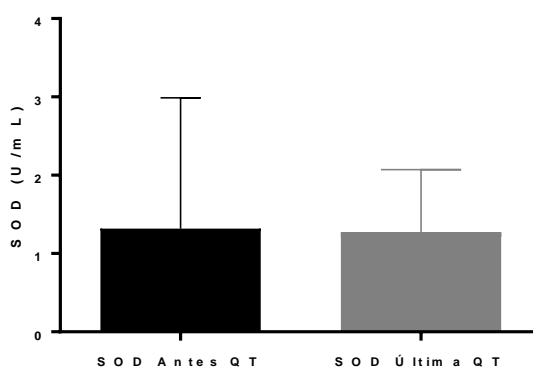


FIGURA 16 – Comparação entre a atividade da enzima superóxido dismutase (SOD) antes do início do tratamento quimioterápico e no último ciclo de quimioterapia dos pacientes pareados, 35 pacientes coletados sangue. Não apresentando diferença entre os dois momentos avaliados. Para a análise utilizou-se Teste de Wilcoxon desvio padrão (amostra pareada), $p=0,349$

Foram comparadas a atividade da SOD e desenvolvimento ou não de mucosite. A figura 17 demonstra a comparação entre valores de SOD antes do tratamento quimioterápico e no último ciclo do protocolo de quimioterapia com o desenvolvimento de mucosite oral. Nos pacientes que não desenvolveram mucosite oral não foi observada diferença na atividade da SOD antes da quimioterapia e da SOD no último ciclo de quimioterapia (figura 17 A), porém nos pacientes que desenvolveram a mucosite oral, observou-se diferença da SOD entre os dois momentos analisados, ocorreu uma diminuição da SOD ao final do tratamento. Demonstrando que a diminuição da SOD influencia no desenvolvimento da mucosite oral (figura 17 B).

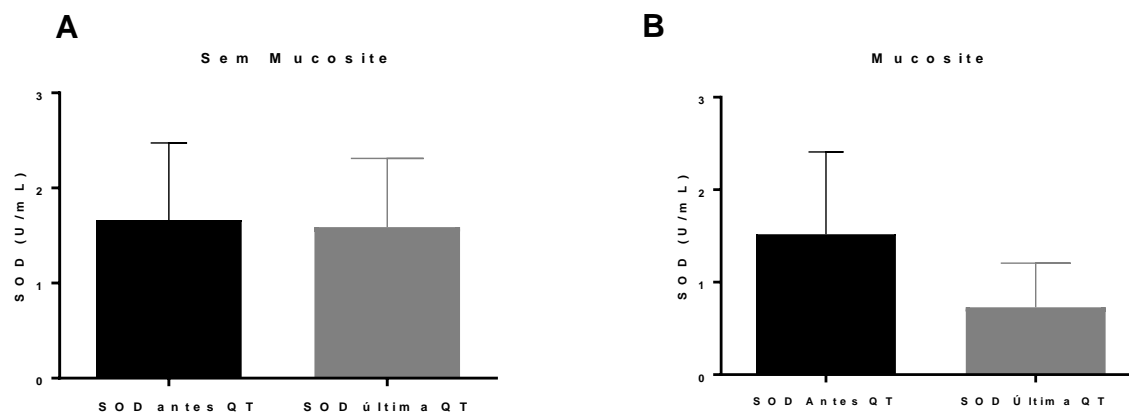


FIGURA 17- Comparação entre a superóxido dismutase (SOD) ao início da quimioterapia e no último ciclo de quimioterapia; e o desenvolvimento da mucosite, dos 35 pacientes coletados sangue **A**-SOD antes quimioterapia X SOD última quimioterapia, SEM MUCOSITE ORAL. **B**-SOD antes quimioterapia X SOD última quimioterapia, COM MUCOSITE ORAL. Nos pacientes que sem mucosite não ocorreu diferença da SOD nos dois momentos ($p=0,693$); nos pacientes com mucosite a comparação entre a SOD antes e ao final ocorre diminuição, $p=0,048$. Para a análise foi utilizado Teste Mann-Whitney desvio padrão.

Para análise de possível interação entre laserterapia de baixa potência e a SOD antes da quimioterapia e no último ciclo de quimioterapia, foram comparados estes dois momentos da atividade da SOD e a utilização ou não de laserterapia preventiva à mucosite (figura 18). Não foi demonstrada diferença entre a SOD antes e no último ciclo da quimioterapia nos pacientes que utilizaram a laserterapia profilática (figura 18 A), entretanto, quando se analisou pacientes que não utilizaram o laser para prevenção da mucosite os valores da SOD no último ciclo diminuíram em comparação com os valores da SOD antes da quimioterapia. Demonstra-se a possibilidade de interação da laserterapia de baixa potência e a manutenção dos valores de SOD durante o tratamento de quimioterapia, influenciando na prevenção da mucosite oral.

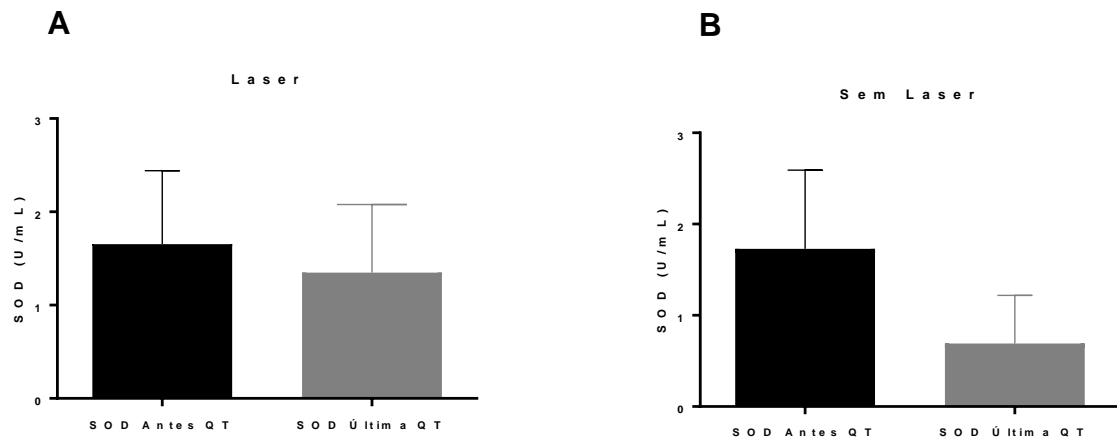


FIGURA 18 – Comparação entre a superóxido dismutase (SOD) antes da quimioterapia e no último ciclo de quimioterapia e o uso da laserterapia profilática dos 35 pacientes coletados sangue **A-** SOD antes da quimioterapia X SOD na última quimioterapia, COM o uso do LASER. **B-** SOD antes da quimioterapia X SOD na última quimioterapia, SEM o uso do LASER. Não demonstrada diferença relevante entre SOD antes da quimioterapia e no término com o uso do laser ($p=0,158$); porém a SOD no último ciclo de quimioterapia diminuiu em relação a inicial sem a utilização do laser, $p=0,023$. Para a análise foi utilizado Teste Mann-Whitney desvio padrão.

5 – DISCUSSÃO

A partir dos resultados apresentados neste trabalho observa-se a efetividade da laserterapia de baixa potência ($p < 0,0001$), no protocolo proposto ($2\text{J}/\text{cm}^2$, no ciclo de quimioterapia), para a prevenção da mucosite oral nos diferentes protocolos de quimioterapia (AC-T, TC, 5 FU, PLATINAS) em tumores não hematológicos, se mostrando relevante no contexto global dos efeitos adversos, além de uma influência dos marcadores de imunidade (leucócitos totais e neutrófilos) e dos níveis apresentados da enzima superóxido dismutase.

Ocorreu no estudo uma predominância do sexo feminino (79,8%) sobre o sexo masculino, na estimativa bienal levantada pelo Instituto Nacional do Câncer (INCA) ocorre predomínio do sexo masculino no diagnóstico de câncer. Uma alta prevalência de câncer de mama (66,2%) foi apresentada na amostra, contrastando com o levantamento realizado pelo INCA onde o câncer de próstata é o mais prevalente em números absolutos (33,7%), e o câncer de mama é o segundo câncer mais comum sem considerar o sexo (29,5%) do total de cânceres diagnosticados. Estes resultados, tanto maioria feminina quanto maioria mama, provavelmente se devem pelos dados terem sido coletados em uma clínica privada (CECON) referência no estado do Espírito Santo em câncer de mama, mas não exclusiva deste câncer.

Não foram demonstradas alterações quanto aos parâmetros de pressão arterial e nem de massa corpórea. Estudos mostram alterações nestes padrões, porém conflitantes, trabalhos como o do grupo de AZEVEDO e BOSCO (2011) mostraram perda ponderal durante o tratamento quimioterápico, principalmente depleção proteica. A pesquisa realizada por SOARES et al (2013), apontou ganho ponderal de 42,9% em pacientes com diferentes localizações de tumores, com maioria em mama, se assemelhando a amostra do nosso trabalho em questão. O CECON apresenta em seu corpo clínico uma nutricionista atuante na tentativa de manutenção ponderal e ganho de qualidade de vida, o que pode explicar o resultado de manutenção do IMC (média). Além da presença no corpo clínico de uma odontóloga (dentista), mantendo preventivamente a saúde bucal, diretamente relacionado ao suporte de ingestão oral da alimentação.

O estadiamento no momento do diagnóstico é variável e influencia na escolha do tratamento além de alterar o prognóstico de resposta a este tratamento. A maior incidência encontrada no nosso trabalho foi de estadio 2 (35,2%), este é considerado

em conjunto com o estadio 1, estadiamentos iniciais (56,8%). E os estadios 3 e 4 (43,2%), considerados estadiamentos avançados. Nos estudos de referência, historicamente, relatam que os estadios 3 e 4 são mais comumente encontrados no momento do diagnóstico no Brasil (INCA, 2018). Com as campanhas de conscientização, acredita-se que o diagnóstico passe a acontecer precocemente ao longo do tempo, associado a isto, por ser o CECON uma clínica particular, onde o acesso é de certa forma facilitado, provavelmente favorece para a ocorrência da maior incidência do estadiamento 2, um estadiamento considerado inicial.

Entre os efeitos adversos relatados na literatura, relacionados a alto impacto na qualidade de vida, estão náusea e vômito (GOZZO et al, 2013). Diante dos resultados apresentados no nosso levantamento, 96,5% dos pacientes apresentaram algum efeito adverso gastrointestinal, destes 75,2% foram náusea e vômito. NICOLUSSI e SAWADA (2011), relataram que 57,1% dos pacientes analisados apresentaram sintomas gastrintestinais (náusea, vômito e diarreia) durante o tratamento de quimioterapia, já GOZZO et al (2013) descreveram 93% dos pacientes informando náusea e 87% relatando episódios de vômito. Os índices se mostram alto apesar do melhor controle com a utilização de antieméticos durante o tratamento antineoplásico. Mas concomitante, já apresentado, não ocorreu perda ponderal, mostrando que o controle dos sintomas evitou a intensificação das sequelas relacionadas aos eventos gastrointestinais.

Além dos efeitos gastrointestinais presentes durante o tratamento antineoplásico, os efeitos sobre as taxas sanguíneas são de alta relevância, principalmente os relacionados à resposta imunológica do paciente (leucócitos totais e neutrófilos). Os quimioterápicos se apresentam como mielossupressores (LYMAN et al, 2014) aumentando o risco de desenvolvimento e gravidade de infecções. Foi demonstrado neste estudo a ocorrência de queda significativa tanto de leucócitos totais, quanto de neutrófilos ($p < 0,01$ e $p < 0,05$ respectivamente) ao longo do tratamento quimioterápico.

Associado a este fato, observou-se a ocorrência de infecções no período do tratamento quimioterápico, dos 287 pacientes analisados 78 pacientes apresentaram infecções (27%) e destes 36 evoluíram com internações (77,7%), evidenciando relevância, onde na presença de infecção há um elevado risco da necessidade de internação ($p < 0,0001$). A maior criticidade se apresenta no paciente que desenvolve neutropenia febril, onde existe o risco de evolução para sepse e óbito (FREUFELD et

al 2011). O presente estudo apresenta 19 pacientes com neutropenia febril (6,6% do total de pacientes avaliados). As diretrizes sobre o assunto evidenciam que protocolos que evoluem com mais que 20% dos pacientes em neutropenia febril são de alto risco (LYMAN et 2014). O baixo índice apresentado provavelmente ocorreu devido os cuidados prévios ao início do tratamento quimioterápico como a orientação ao paciente quanto aos riscos, cuidados de higiene corpórea e bucal, pois os pacientes dispõem de consulta prévia com a enfermagem e farmácia clínica promovendo orientação com os cuidados gerais, consulta com a odontologia para orientações e recomendações orais e consulta com a nutrição para a atenção nutricional, além de atendimento com a psicologia para adesão ao tratamento e conforto psicossocial.

A atenção ao cuidado com a cavidade bucal se deve ao alto risco para desenvolvimento de infecção por se tratar de um ambiente altamente contaminado e sujeito a mucosite oral (LINDHE et al, 2018). No nosso estudo a boca foi a localização de maior ocorrência de infecção (31,7%) e o segundo local mais frequente relacionado ao desenvolvimento de neutropenia febril (15,8%). Segundo FREUFELD et al (2011), os principais fatores relacionados ao desenvolvimento da neutropenia febril são os efeitos direto da quimioterapia no sistema imunológico e nas barreiras mucosas além das falhas nas defesas do doente em relação com a doença oncológica. A mucosite induzida por quimioterapia ocorre por todo o trato gastrointestinal e a proliferação associada a flora endógena já foi proposta como um mecanismo frequente no desenvolvimento de episódios de neutropenia febril.

A mucosite oral no contexto dos efeitos adversos relacionados a quimioterapia se mostrou importante, principalmente sua prevenção. CURRA et al (2018) realizaram uma revisão integrativa objetivando quantificar os índices de mucosite oral em diferentes protocolos de quimioterapia. Este trabalho se posicionou como um divisor no que diz respeito a estudos que relacionam mucosite e quimioterapia. Pois em estudos anteriores se posicionava quimioterapia como um tratamento global e único não importando quais os protocolos administrados nem em quais tipos de câncer estariam sendo utilizados. Ficou bem documentado no trabalho de CURRA et al (2018) que existem diferenças importantes entre protocolos quimioterápicos e a radioterapia em região de cabeça e pescoço e as suas utilizações para tumores sólidos e tumores hematológicos, promovendo frequência, intensidade e gravidade diferentes para mucosite oral. Neste mesmo trabalho observou-se que os pacientes que utilizaram fluorouracil (5FU) variaram em ocorrência de mucosite oral de 62% a

93%, protocolo AC (doxorubicina e ciclofosfamida) apresentação uma variação entre 15% a 90%, já protocolos em uso de platina variaram entre 15% a 35%. IBRAHEEMI e SHAMOUN (2016) mostraram um índice de 89,3% de ocorrência de mucosite oral, independente da gravidade, para protocolo AC-T, sem ações preventivas. Na nossa amostra, AC-T foi o protocolo mais utilizado (48,4%) e apresentaram 32,3% de mucosite usando ou não laserterapia profilática. Estes dados são diferentes dos apresentados em trabalhos anteriores que posicionavam quimioterapia de forma única e que traziam a frequência de mucosite em torno de 40%, estes trabalhos citam EPSTEIN e SCHUBERT (1999), que foi o primeiro trabalho que relacionou exclusivamente quimioterapia e mucosite oral. O índice menor do estudo de EPSTEIN e SCHUBERT (1999) em relação a CURRA et al (2018) e IBRAHEEMI e SHAMOUN (2016) se deve à inclusão de vários quimioterápicos que apresentam incidência de mucosite oral bem menor do que os protocolos apresentados no nosso trabalho.

Uma revisão sistemática realizada pelo grupo de KEEFE et al (2007) abordaram os índices de mucosite graus III e IV (maior gravidade e impacto), onde os dados dos protocolos similares aos estudados neste levantamento (5FU, AC-T, TC, PLATINA), variaram entre 2,3% e 13,64% de incidência de mucosite oral de graus III e IV. Foi documentado no nosso trabalho um índice geral de mucosite oral de 30,6%, com e sem ação preventiva. No momento em que se analisou os pacientes que não realizaram ações preventivas e desenvolveram mucosite este número passou a ser relevantemente maior (69,9%), já os pacientes que realizaram a prevenção e desenvolveram mucosite a ocorrência foi de apenas 14,7%, não havendo diferença quando avaliados os protocolos de quimioterapia separadamente. A prevenção constituiu-se da associação de orientações com os cuidados orais e a aplicação de laser de baixa potência no espectro do vermelho (630nm, 2J/cm²) em todos os ciclos da quimioterapia. A ação preventiva proposta se mostrou de alta relevância apresentando $p < 0,0001$. Além disso, foi demonstrado que o uso da terapia com laser de baixa potência profilática também reduziu significativamente a gravidade da mucosite oral dos pacientes que ainda sim as desenvolveram, quando comparado com os pacientes que apresentaram as lesões na mucosa e não haviam sido submetidos à laserterapia na forma preventiva ($p < 0,0007$).

Na literatura é bem documentado a utilização da laserterapia de forma preventiva e terapêutica relacionado à pacientes em tratamento para neoplasia maligna em região de cabeça e pescoço submetida à radioterapia, inclusive já tendo

sido descrito consenso científico neste âmbito (ZECHA et al, 2016), por se tratar de uma condição de alta ocorrência e gravidade para mucosite oral (aproximadamente 95% dos pacientes desenvolvem). Também é bem documentado a utilização da fotobiomodulação nos casos dos pacientes em tratamento para neoplasias malignas hematológicas, principalmente os tratamentos envolvendo transplante de medula óssea, onde é alta a incidência e a gravidade da mucosite, pois se utiliza quimioterapia de altas doses (SILVA et al, 2015; BEZINELLI et al, 2016; EDUARDO et al, 2015). Porém as doses usadas e a periodicidade do tratamento com o laser de baixa potência se apresentam muito variada nestes protocolos, pois se tratam de cânceres com características e comportamento diferentes. Os tumores sólidos em cabeça e pescoço utilizam radioterapia como principal tratamento e quando é utilizada a quimioterapia está é principalmente concomitante à radioterapia, diferente de tumores sólidos em outras localizações que podem utilizar a quimioterapia como forma de tratamento adjuvante ou neoadjuvante apresentando maior impacto no resultado final do tratamento, é também diferente de tumores hematológicos (não sólidos) que administram quimioterápicos em periodicidades e doses diversas (altas doses). Apresentando assim gravidade e periodicidade de mucosite também diferentes.

Estudos específicos para a utilização de laserterapia para biomodulação em pacientes portadores de tumores sólidos em uso de protocolos de quimioterapia citotóxicos não se apresentam coesos, doses e frequências extremamente variadas, que podem variar de 7 a 10 dias de aplicação de laser e em doses que variam de 2 a 10J/cm² (ANSCHAU et al, 2019; DAUGELAITE et al, 2019). Dois trabalhos discutiram laserterapia profilática em quimioterapia para tumores sólidos, com periodicidade de aplicação do laser e doses diferentes da nossa proposta. NETO e WESTPLALEN (2018) realizaram estudo para avaliação da utilização de laserterapia de baixa potência para reduzir severidade da mucosite oral apresentada em pacientes portadores de câncer de mama na utilização de protocolo de quimioterapia FAC (fluorouracil + doxorubicina + ciclofosfamida), analisaram 24 paciente em 3 grupos de 8, o primeiro grupo utilizou laser 660nm (vermelho), 4J/cm²; o segundo laser 808nm (infravermelho) 4J/cm²; e o terceiro apenas higiene oral e clorexidina 0,12%, em um frequência de 7 dias consecutivos; diante dos resultados demonstraram diminuição da gravidade da mucosite entre os protocolos com laserterapia e o grupo que não utilizou o laser, sem diferença entre os grupos das diferentes doses de laser, porém nenhum resultado foi relevante estatisticamente e a não ocorrência de mucosite foi de

29% da amostra; diferente dos nossos resultados onde a não ocorrência de mucosite foi de 85,3% na vigência de laserterapia, uma aplicação por infusão de quimioterapia em dose de $2\text{J}/\text{cm}^2$. ROZZA-DE-MENEZES et al (2018) avaliaram 48 pacientes em tratamento com fluorouracil ou doxorrubicina para tumores sólidos, que foram divididos em 4 grupos com ações preventivas para mucosite oral. O primeiro grupo foi realizado instrução higiene oral como ação preventiva, o segundo grupo utilizou antisséptico clorexidina 0,12%, o terceiro grupo antisséptico triclosan e o quarto grupo utilizaram laserterapia de baixa potência; a incidência de mucosite se apresentou alta (64,5%) e o grupo que utilizou o laser apresentou menor incidência de mucosite comparado com os demais (50%), porém não com resultados estatísticos. Foi utilizado dose de $4\text{J}/\text{cm}^2$ uma aplicação por momento de infusão do quimioterápico, este resultado apresentado se mostra bem diferente do encontrado pelo nosso estudo que a ocorrência de mucosite no grupo que utilizou o laser foi de apenas 14,7%.

Outro ponto importante é a ligação apresentada entre o desenvolvimento da mucosite e a leucopenia, principalmente neutropenia, por diminuir a capacidade de resposta inflamatória adequada para os efeitos citotóxicos da quimioterapia na mucosa bucal e podendo alterar a resposta final de reparação tecidual (SURESH et al, 2010; BUELTZINGSLOEWEN et al, 2006; PATUSSI et al, 2014, IBRAHEEMI et al, 2016). Ainda não bem definido se a neutropenia é predisponente à mucosite ou se interage por ação indireta. Segundo SURESH et al (2010), os níveis de leucócitos abaixo de $3.000 / \text{mm}^3$ aumentam o risco de ocorrência de mucosite oral. No nosso estudo foi demonstrado a relação mucosite oral, leucócitos totais e neutrófilos. A menor contagens de leucócitos totais e neutrófilos apresentou influência no desenvolvimento da mucosite oral ($p < 0,0001$ e $p = 0,0003$ respectivamente), e não sendo caracterizada a interrelação direta com a utilização da laserterapia de baixa potência ($p = 0,1477$), mas sem ainda responder qual o nível desta interação, necessitando ser melhor detalhado. Acreditamos que essa influência exista pois, para que a reparação tecidual aconteça após um trauma, seja ele de que natureza for (físico, biológico ou químico), necessita de uma prévia resposta inflamatória no tecido lesado. Esta resposta inflamatória inicia-se mediada pelas células imunológicas, primeiramente por neutrófilos, macrófagos e sequencialmente linfócitos, chamada fase inflamatória da cicatrização. Seguida das fases proliferativa (mediada por fibroblastos com produção de colágeno e angiogênese) e de remodelamento (reorganização e maturação do tecido) (MARTIN e LEIBOVICH, 2005). Na vigência

da quimioterapia e da mielossupressão ocorre o dano químico à mucosa pela ação direta da quimioterapia e, ao mesmo tempo, a não atividade inicial pra reparação deste dano, sendo necessário mecanismos de ativação dessas atividades, como ocorre na utilização da laserterapia de baixa potência.

Diante das análises referentes à atividade da SOD (superóxido dismutase), mucosite oral e laserterapia de baixa potência, fica claro a conexão existente entre o desenvolvimento da mucosite e o estresse oxidativo, já bem descrito por SONIS et al (2004), onde a formação dos espécimes reativos de oxigênio (ERO) mantém a ocorrência de danos celulares, causados inicialmente pela citotoxicidade dos protocolos quimioterápicos. Quando comparadas as análises das amostras de SOD antes do início do tratamento e no último ciclo (pareados os pacientes), não ocorreu alteração entre os dois momentos ($p=0,797$) o que nos chama a atenção se de forma geral a ação da SOD foi diretamente influenciada pelo quimioterápico, sendo difícil correlação pois a Homeostase Redox é ampla e dependente de várias etapas e enzimas atuantes. Segundo a revisão realizada por SAKANYAN (2018), os quimioterápicos citotóxicos estão relacionados com a diminuição da atividade da superóxido dismutase (SOD) e conseqüentemente o aumento do estresse oxidativo, acarretando em aumento dos efeitos adversos. Vários meios são discutidos para amenizar essa condição, alimentação antioxidante (ricas em vitamina A, C e E, selênio, magnésio, zinco), suplementação alimentar, medicações que mimetizam as enzimas envolvidas (ex: Mg-SOD) (ANDERSON et al, 2018). Nos pacientes analisados, pelo nosso estudo, todos tiveram acompanhamento com nutricionista no intuito de manter uma alimentação adequada para amenizar os efeitos adversos, o que pode ser um fator correlato ao resultado apresentado. Diante da análise do desenvolvimento da mucosite oral e a avaliação da SOD, nos dois momentos coletados, antes da quimioterapia e no último ciclo, os pacientes que não desenvolveram mucosite oral apresentaram a manutenção dos valores de SOD nos dois momentos ($p=0,693$); já os pacientes que desenvolveram mucosite oral apresentaram diminuição entre os valores da SOD antes da quimioterapia comparado com a SOD apresentada no último ciclo de quimioterapia. Na comparação da atividade da SOD nos dois momentos e a utilização ou não da laserterapia de baixa potência profilática, foi demonstrado que nos pacientes que utilizaram a laserterapia apresentaram manutenção dos valores da SOD antes da infusão do quimioterápico e no último ciclo. Porém os pacientes que não realizaram a laserterapia evoluíram com

a diminuição da SOD. A possibilidade da laserterapia de baixa potência apresentar relação com o aumento da SOD foi levantada por VLADIMIROV et al (2004) em análise dos mecanismos de ação da laserterapia de baixa potência em diferentes tecidos e células. Também relatado por estudos não relacionados a quimioterapia e câncer, mas relativos a outras condições que promovem aumento da produção de espécies reativas de oxigênio como modelos de artrite, onde a laserterapia apresentou relação com o aumento da atividade da SOD (SANTOS et al, 2017). Porém não há estudos que analisem os valores de SOD, ocorrência de mucosite oral e laserterapia de baixa potência. O questionamento diante destes resultados é de que forma uma terapia local como a laserterapia aplicada diretamente sobre a mucosa pode ser competente em manter níveis de SOD sanguínea, sistêmica, por ação direta ou ação indireta. Diretamente sobre vasos sanguíneos presentes em toda a mucosa ou por ação indireta diminuindo a ocorrência da mucosite oral, o que elevaria níveis de espécies reativas de oxigênio e citocinas pró-inflamatórias lançadas no organismo, que influenciariam em toda a homeostase redox. Se tornam necessários mais estudos objetivando elucidar as possíveis vias de ação da laserterapia de baixa potência.

6. CONCLUSÃO

O protocolo de laserterapia profilática proposto pelo estudo, frequência de 630nm, dose de 2J/cm² e periodicidade de uma aplicação por ciclo de quimioterapia, demonstra capacidade de diminuir a ocorrência da mucosite oral em pacientes submetidos à protocolos de quimioterapia para tumores não hematológicos (sólidos), trazendo eficiência e especificidade à aplicação do laser. Mostra-se a influência da leucopenia e da SOD diante da mucosite oral, e a laserterapia de baixa potência demonstra influência no estresse oxidativo, permitindo a manutenção da atividade da SOD antes e após o tratamento de quimioterapia.

7. REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA

ABELOFF M., ARMITAGE J., NIEDERHUBER J., KASTAN M., MCKENNA W. **Clinical Oncology** 3th edition, 2004.

ALEXANDRATOU E., YOVA D., HANDRIS P., et al. Human fibroblast alterations induced by low power laser irradiation at the single cell level using confocal microscopy. **Photochem Photobiol Sci**,1(8):547-52, 2002.

ANDERSON C.M., SONIS S.T., LEE C.M. et al. Phase 1b/2a Trial of The Superoxide Dismutase Mimetic GC4419 to Reduce Chemoradiotherapy-induced Oral Mucositis in Patients with Oral Cavity or Oropharyngeal Carcinoma. **Int J Radiat Oncol Biol Phys**, Feb 1; 100(2): 427–435, 2018.

ANSCHAU F., WEBSTER J., CAPRA M.E.Z., et al. Efficacy of low-level laser for treatment of cancer oral mucositis: a systematic review and meta-analysis. **Lasers Med Sci**. Feb 7, 2019.

ANTUNES, H.S.; AZEVEDO, A.M.; SILVA BOUZAS, L.F. et al. Low-power laser in the preventions of induces oral mucositis in the bone transplantation patients: a randomized trial. **Blood**.,109:225-255, 2007.

ANTUNES H.S., HERCHENHORN D., SMALL I.A. et al. Phase III trial of low-level laser therapy to prevent oral mucositis in head neck cancer patients treated with concurrent chemoradiation. **Radiother Oncol**, 109:297-302, 2013.

AZEVEDO C.D., BOSCO S.M.D., Nutritional, dietary profile and quality of life of cancer patients in chemotherapist treatment. **ConScientiae Saúde**;10(1):23-30, 2011.

BARREIROS A.L.B.S., DAVID J.M. e DAVID J.P., et al. Oxidative stress: relations between the formation of reactive species and the organism's defense. **Quim. Nova**, 29(1):113-123, 2006.

BELLM L.A., EPSTEIN J.B., ROSE-PED A., et al. Patient reports of complications of bone marrow transplantation. **Support Care Cancer**; 8(1):33–9, 2000.

BEZINELLI L.M., EDUARDO F.P., NEVES V.D., et al. Quality of life related to oral mucositis of patients undergoing haematopoietic stem cell transplantation and receiving specialised oral care with low-level laser therapy: a prospective observational study. **Eur J Cancer Care (Engl)**. Jul;25(4):668-74, 2016.

BORUTAITE V., BUDRIUNAITE A., BROWN G.C., et al. Reversal of nitric oxide-, peroxynitrite- and S-nitrosothiol-induced inhibition of mitochondrial respiration or complex I activity by light and thiols. **Biochim Biophys Acta**;1459(2-3):405-412, 2000.

BRUGNERA A.J., SANTOS A.E.C.G., BOLOGNA E.D., et al. Atlas de laserterapia aplicada à clínica odontológica. **São Paulo: Santos**; 119p, 2003.

BULTZINGSLOWEN I., BRENNAN M.T.; SPIJKERVET F.K.L., et al. Growth factors and cytokines in the prevention and treatment of oral and gastrointestinal mucositis. **Support Care Cancer**. Jun;14(6):519-27, 2006.

CARPENTER D.O.: Neural mechanisms of emesis. **Can J Physiol Pharmacol**; 68:325-345, 1990.

CHABNER, B.A.; CALABRESI, P. Em As Bases Farmacológicas da Terapêutica; **Goodman, L. S.; Gilman, A., eds.; Mc Graw Hill: Rio de Janeiro**, p. 903-949, 1995.

CHAITANYA N.C.K.; MUTHUKRISHNAN A.; BABU D.B.G., et al. Role of Vitamin E and Vitamin A in Oral Mucositis Induced by Cancer Chemo/ Radiotherapy- A Meta-analysis. **Journal of Clinical and Diagnostic Research**. May, Vol-11 (5): ZE06–ZE09, 2017.

CLEETER M.W., COOPER J.M., DARLEY-USMAR V.M., et al. Reversible inhibition of cytochrome c oxidase, the terminal enzyme of the mitochondrial respiratory chain, by nitric oxide. Implications for neurodegenerative diseases. **FEBS Lett.**;345(1):50-54, 1994.

CSORDAS L.K., LAUTNER-CSORBA O., SEMSEI A.F., et al. Associations of novel genetic variations in the folate-related and ARID5B genes with the pharmacokinetics and toxicity of high-dose methotrexate in paediatric acute lymphoblastic leukaemia. **British Journal of Haematology**, 2014.

CURRA, M., SOARES JUNIOR L.A.V., MARTINS, M.D., Chemotherapy protocols and incidence of oral mucositis. An integrative review. **Einstein (São Paulo)**.;16(1):1-9, 2018.

DAUGÉLAITĖ G., UŽKURAITYTĖ K., JAGELAVIČIENĖ E., et al. Prevention and Treatment of Chemotherapy and Radiotherapy Induced Oral Mucositis. **Medicina (Kaunas)**. Jan 22;55(2), 2019.

DODD M.J., DIBBLE S.L., MIASKOWSKI C., et al. Randomized clinical trial of the effectiveness of 3 commonly used mouthwashes to treat chemotherapy-induced mucositis. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod**; 90:39- 47, 2000.

EDUARDO F.D.E.P., BEZINELLI L.M., DE CARVALHO D.L., et al. Oral mucositis in pediatric patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation: clinical outcomes in a context of specialized oral care using low-level laser therapy. **Pediatr Transplant**. May;19(3):316-25, 2015.

EICHLER M., LAVI R., FRIEDMANN H., et al. Red light-induced redox reactions in cells observed with TEMPO. **Photomed Laser Surg**, 25(3):170-174, 2007.

EILERS, J.; MILLION, R. Prevention and Management of oral mucositis in patients with cancer. **Seminars in Oncology Nursing**, 23(3):201-212, 2007.

ELTING L.S., SHIH Y.C., STIFF P.J., BENSINGER W., et al. Economic impact of palifermin on the costs of hospitalization for autologous hematopoietic stem-cell transplant: analysis of phase 3 trial results. **Biol Blood Marrow Transplant**;13(7):806–813, 2007.

EPSTEIN J.B. e SCHUBERT M.M. Oral mucositis in myelosuppressive Cancer therapy. *Oral surg. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod*; 88: 273-6, 1999.

FARRELL, N.; APPLETON, T.G.; ROBERTS, J. D.; et al.; **Biochemistry**, 34:154-80, 1995.

FERRETI G.A.; RAYBOULD T.P.; BROWN A.T.; et al. Chlorhexidine prophylaxis for chemotherapy-and radiotherapy-induced stomatitis: a randomized double-blind trial. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol**; 69(3):331-8, 1990.

FOYE, W O.; SENGUPTA, S.K. Em Principles of Medicinal Chemistry; eds.; **Williams & Wilkins: Baltimore**, p. 822-845,1996.

FRANÇA, C.M.; NUNEZ, S.C.; PRATES, R.A.; et al. Low-intensity red *laser* on the prevention and treatment of induced-oral mucositis in hamsters. **J Photochem Photobiol B.**, 94:25- 31, 2009.

FREIFELD A.G., BOW E.J., SEPKOWITZ K.A., et al. Clinical Practice Guideline for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. **Clinical Infectious Diseases**, 52:56–93, 2011.

GABRIEL D.A., SHEA T.C., SERODY J.S., et al. Cytoprotection by amifostine during autologous stem cell transplantation for advanced refractory hematologic malignancies **Biol Blood Marrow Transplant.**;11(12):1022-30, 2005.

GARCEZ A.S, RIBEIRO M.S, NUNES S.C. et al, LASER de baixa potência – Princípios básicos e aplicação clínica, **Ed. Elsevier**, 2012.

GOZZO T.O., MOYSÉS A.M.B., SILVA P.R., et al. Nausea, vomiting and quality of life in women with breast cancer receiving chemotherapy. **Rev. Gaúcha Enferm.** 34 (3), 2013.

IBRAHEEMI A.A.A. E SHAMOUN S. Incidence and Risk Factors of Oral Mucositis in Patients with Breast Cancer Who Receiving Chemotherapy in Al-Bashir Hospital. **International Journal of Hematology-Oncology and Stem Cell Research**, 10:217-23, 2016.

INCA (Instituto Nacional de Câncer). Estimativa 2018: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: **INCA**, 122p., 2018.

JAGUAR, G.C.; PRADO, J.D.; NISHIMOTO, I.N.; et al. Low-energy *laser* for prevention of mucositis in hematopoietic stem cell transplantation. **Oral Diseases**, 5:538-543, 2007.

KARU T. Primary and secondary mechanisms of action of visible to near-IR radiation on cells. **J Photochem Photobiol B.**, 49(1):1-17, 1999.

KARU T. How the cellular signaling works? In: Karu T. Ten lectures on basic science of laser phototherapy. Grängesberg: **Revista Brasileira de Cancerologia**; 55(1): 59-68 Prima Books; cap. 7:195-223, 2007.

KEEFE D.M.K., BREALEY J., GOLAND G.J., CUMMINS A.G. Chemotherapy for cancer causes apoptosis that precedes hypoplasia in crypts of the small intestine in humans. **Gut**;47(5):632–7, 2000.

KEEFE D.M.K. Gastrointestinal mucositis: a new biological model. **Support Care Cancer**; 12:6–9, 2004.

KEEFE, D.M.K.; SHUBERT, M.M.; ELTING, L.S.; et al. Update clinical practice guidelines for the treatment of mucositis. **Cancer**, v. 109(5):820-821, 2007.

KHUN, A.; PORTO, F.A.; MIRAGLIA, P.; et al. Low-level infrared laser therapy in chemotherapy-induced mucositis: A randomized placebo controlled trial in children. **J. Pediatric Hematology/Oncology**, 31(1):33-37, 2009.

KHOURI V.Y., STRACIERI A.B.P.L., RODRIGUES M.C., et al. Use of therapeutic laser for prevention and treatment of oral mucositis. **Braz Dent J**;20(3):215-20, 2009.

KWON, Y. Mechanism-based management for mucositis: option for treating side effects without compromising the efficacy of cancer therapy. **Onco Targets and Therapy**; 9:2007- 2016, 2016.

LALLA R.V., BOWEN J., BARASCH A., et al. MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy. **Cancer**; 120(10):1453–1461, 2014.

LEHNINGER, A. L.; NELSON, D. C.; COX, M. M.; **Princípios de Bioquímica**, 3ª ed.; Sarvier Ed. Ltda.: São Paulo, 2003.

LINDHE L.N.P. Tratado de Periodontia Clínica e Implantologia Oral - 6ª Ed. **Guanabara Koogan**, 2018.

LIU Y., YIN Y., SHENG C., et al. Association of ABCC2 224C.T Polymorphism with High-Dose Methotrexate Plasma Concentrations and Toxicities in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. **Plosone**; 9(1): e82681-7, 2014.

LOGAN, R.M., STRINGER A.M., BOWEN J.M. et al. The role of pro-inflammatory cytokines in cancer treatment-induced alimentary tract mucositis: pathobiology, animal models and cytotoxic drugs. **Cancer Treat Rev**; 33:448-460, 2007.

LOPES, N.N.F.; PLAPER, M.; CHAVANTES, M.C.; et al. Cyclooxygenase-2 and vascular endothelial factor expression in 5-fluoracil-induced oral mucositis in hamsters:

evaluation of two low-intensity laser protocols. **Support Care Cancer**, 17(11):1409-1415, 2009.

LUBART R., EICHLER M., LAVI R., FRIEDMAN H., SHAINBERG A. Low-energy laser irradiation promotes cellular redox activity. **Photomed Laser Surg**, 23:3–9, 2005.

LYMAN G.H., ABELLA E., PETTENGELL R. Risk factors for febrile neutropenia among patients with cancer receiving chemotherapy: A systematic review. **Critical Reviews in Oncology/Hematology**, 90:190-199, 2014.

MARTIN P., LEIBOVICH S.J. Inflammatory cells during wound repair: the good, the bad and the ugly. **Trends Cell Biol.**, 15:599-607, 2005.

MIGLIORATI, C.A.; OBERLE-EDWARDS, L.; SCHUBERT, M., et al. The role of alternative and natural agents, criotherapy and/or laser for management of alimentary mucositis. **Support Care Cancer**, 14:533–540, 2006.

MIGLIORATI C.A., HEWSON I., LALLA R.V., et al. Systematic review of laser and other light therapy for the management of oral mucositis in cancer patients. For the Mucositis Study Group of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer/International Society of Oral Oncology (MASCC/ISOO). **Support Care Cancer**, 21:333–341, 2013.

MORAN, P. Cellular effects of cancer chemotherapy Administration. **J. Intav. Nurs. Philadelphia.**, 23(1):44-54, 2000.

NATIONAL CANCER INSTITUTE. Cancer Therapy Evaluation Program forms and templates: Generic CTC version 2.0. Data collection form. June 15, 2003.

NETO A.E.M., WESTPHALEN F.H. Effectiveness of low-level laser used in the prevention and treatment of oral mucositis in patients with breast cancer undergoing adjuvant chemotherapy. **J Dent Maxillofacial Res**; 1(2):79–83, 2018.

NICOLUSSI A.C., SAWADA N.O. Qualidade de vida de pacientes com câncer de mama em terapia adjuvante. **Rev Gaúcha Enferm.**, dez;32(4):759-66, 2011.

PARULEKAR W., MACKENZIE R., BJARNASON G., et al. Scoring oral mucositis. **Oral Oncol**, 34:63–71, 1998.

PATUSSI C.; SASSI L.M.; MUNHOZ E.C., et al. Clinical assessment of oral mucositis and candidiasis compare to chemotherapy nadir in transplanted patients. **Braz Oral Res.**, 28(1):1-7, 2014.

PETERSON D., KEEFE D.M., HUTCHINS R., et al. Alimentary tract mucositis in cancer patients: impact of terminology and assessment on research and clinical practice. **Supportive Care in Cancer**; 14(6):499–504, 2006.

PICO J L, AVILA-GARAVITO A, NACCACHE P. Mucositis: Its Occurrence, Consequences, and Treatment in Oncology Setting. **Oncologist**, 3(6):446-51,1998.

POTTING C.M., UITTERHOEVE R., REIMER W.S., et al. The effectiveness of commonly used mouthwashes for the prevention of chemotherapy-induced oral mucositis: a systematic review. **Eur J Cancer Care**, 15(5):431-9, 2006.

RABER-DURLACHER, J.E.; ELAD, S.; BARASCH, A. Oral mucositis. **Oral Oncol.**, 46(6):452-456, 2010.

ROZZA-DE-MENEZES R., SOUZA P.H.C., WESTPHALEN F., et al. Behaviour and Prevention of 5' Fluorouracil and Doxorubicin – induce oral mucositis in immunocompetent patients with solid tumors: A randomised trial. **Oral Health Prev Dent**, 16(6)549–555, 2018.

RUBENSTEIN E.B., PETERSON D., SCHUBERT M., et al. Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of cancer therapy-induced oral and gastrointestinal mucositis. **Cancer**, 100(S9):2026–46, 2004.

SANTOS S.A. , SANTOS S.V. , SIMÕES M.C.B. et al. Photobiomodulation therapy associated with treadmill training in the oxidative stress in a collagen-induced arthritis model. **Lasers Med Sci**; 32(5):1071-1079, 2017.

SAKANYAN, V. Reactive Chemicals and Electrophilic Stress in Cancer: A Minireview. **High Throughput.**, Apr 27;7(2), 2018.

SCHWEIZER M., RICHTER C. Nitric oxide potently and reversibly deenergizes mitochondria at low oxygen tension. **Biochem Biophys Res Commun.**, 204(1):169-175, 1994.

SCULLY C., SONIS S., DIZ P.D. Oral Mucositis. **Oral Diseases**; 12:229-41, 2006.

SILVA, L.C.; SACONO, N.T.; FREIRE, M.C.; The Impact of Low-Level Laser Therapy on Oral Mucositis and Quality of Life in Patients Undergoing Hematopoietic Stem Cell Transplantation Using the Oral Health Impact Profile and the Functional Assessment of Cancer Therapy-Bone Marrow Transplantation Questionnaires. **Photomed Laser Surg**; 33(7):357-363, 2015.

SOARES et al, Gastrointestinal and body weight alterations in patients submitted to chemotherapy. **Rev. Bras. Nutr. Clin**, 28(2):103-106, 2013.

SONIS, S.T. Mucositis as a biological process: a new hypothesis for the development of chemotherapy-induced stomatotoxicity. **Oral Oncol.**, 34(1):39-43, 1998.

SONIS, S.T. Pathobiology of mucositis. **Semin Oncol Nurs.**; 20:11-15, 2004.

SONIS, S.T.; ELTING, L.S.; KEEFE, D.K.M. et al. Perspectives on cancer therapy-induced mucosal injury. **Cancer**, 100(9):1995-2025, 2004.

STOKMAN M.A., SPIJKERVET F.K.L., BOEZEN H.M., et al. Prevention intervention possibilities in radiotherapy-and chemotherapy-induced oral mucositis: results of meta-analyses. **J Dent Res**; 85(8):690-700, 2006.

STORZ P. Mitochondrial ROS–radical detoxification, mediated by protein kinase D. **Trends Cell Biol.**; 17(1):13-18, 2007.

SURESH, A.V.; VARMA, P.P.; SINHA, S.; et al. Risk-scoring system for predicting mucositis in patients of head and neck cancer receiving concurrent chemoradiotherapy [rssm-hn]. **J Cancer Res Ther.**; 6(4):448-451, 2010.

VAYNE-BROSSERT, et al. Effect of topical morphine (mouthwash) on oral pain due to chemotherapy- and/or radiotherapy-induced mucositis: a randomized double blinded study. **J Palliat Med.**; 13(2):125-128, 2010.

VLADIMIROV A., KLEBANOV G.I., BORISENKO G.G., et al. Molecular and cellular mechanisms of the low intensity laser radiation effect. **Biofizika.**, 49(2):339-50. Review, 2004.

WHO World Cancer Report 2014. Geneva: World Health Organization; 2014.

WOHLSCHLAEGER, M.S.N. Prevention and treatment of mucositis: a guide for nurses. **J Pediatr Oncol Nurs.**; 21(5):281-287, 2004.

ZECHA J.A., RABER-DURLACHER J.E., NAIR R.G., EPSTEIN J.B. et al. Low-level laser therapy/photobiomodulation in the management of side effects of chemoradiation therapy in head and neck cancer: part 2: proposed applications and treatment protocols. **Support Care Cancer.** Jun;24(6):2793-805, 2016.

ANEXOS

ANEXO 1: Parecer consubstanciado do CEP

UFES - CENTRO DE CIÊNCIAS
DA SAÚDE DA UNIVERSIDADE
FEDERAL DO ESPÍRITO



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Influência da laserterapia nos pacientes oncológicos para prevenção de mucosite oral

Pesquisador: sonia alves gouvea

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 70716717.3.0000.5060

Instituição Proponente: Centro de Ciências da Saúde

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.186.172

Apresentação do Projeto:

Trata-se de um estudo longitudinal prospectivo e será realizado em pacientes oncológicos em tratamento antineoplásico atendidos no Centro Capixaba de Oncologia (CECON). Os pacientes oncológicos serão avaliados em dois momentos, no momento do diagnóstico e após o término do tratamento oncológico. Para os critérios de inclusão, serão incluídos todos os pacientes oncológicos com idade acima de 18 anos, de ambos os gêneros, grupos étnicos ou faixa etária, que ainda não iniciaram o tratamento antineoplásico, para que não ocorra interferência de outros fatores nos parâmetros estudados. Assim, a coleta de saliva e sangue será feita no início e após o término do tratamento. Caso o paciente tiver indicação de cirurgia, uma amostra de tecido será colhida. No serviço onde o projeto será realizado, antes do início da terapia antineoplásica o paciente é encaminhado para o setor de odontologia para a sessão de laser e acompanhamento do desfecho da lesão pela Dentista responsável. Assim, será realizada a coleta das amostras antes do laser e após o término do tratamento antineoplásico. Inicialmente, após a assinatura do TCLE, será realizado um levantamento do perfil clínico-epidemiológico da população estudada e aplicado um questionário para avaliar a qualidade de vida dos indivíduos analisados. A coleta das amostras será realizada no momento do diagnóstico e após o término do tratamento oncológico, para quantificar marcadores moleculares e bioquímicos. Ao final será feita a análise estatística dos

Endereço: Av. Marechal Campos 1468

Bairro: S/N

UF: ES

Telefone: (27)3335-7211

Município: VITÓRIA

CEP: 29.040-091

E-mail: cep.ufes@hotmail.com

UFES - CENTRO DE CIÊNCIAS
DA SAÚDE DA UNIVERSIDADE
FEDERAL DO ESPÍRITO



Continuação do Parecer: 2.186.172

dados para identificar o perfil dos pacientes oncológicos e a incidência dos sintomas relacionados com o tratamento antineoplásico e sua influência sobre a qualidade de vida.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Avaliar o uso da laserterapia no desfecho da mucosite e seu impacto na qualidade de vida dos pacientes oncológicos.

Objetivo Secundário:

Fazer levantamento do perfil clínico-epidemiológico da população estudada; Avaliar se o tratamento com laserterapia melhora a mucosite e a dor; Quantificar marcadores moleculares e citocinas e relacioná-los com a mucosite; Relacionar o nível de dor com o tratamento antineoplásico.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Segundo o autor:

Riscos:

Durante a coleta de sangue, pode-se sentir um pouco de dor ou apresentar um hematoma (mancha roxa) no braço, no local onde for realizada a coleta. É possível, mas não provável, que apresente inchaço ou sangramento no local da punção. Pode também ocorrer um mal estar relacionado ao medo de agulhas. É improvável que ocorram danos físicos a partir da coleta de sangue mas, se estes danos ocorrerem, o paciente será imediatamente tratado pelos profissionais do CECON ou, também, o paciente poderá se negar a coletar amostra em qualquer momento do estudo. Poderá surgir algum incômodo ou desconforto em compartilhar informações pessoais sobre um ou mais tópicos da entrevista. Em caso afirmativo, o paciente terá o direito a não responder a pergunta e em todos os casos as informações coletadas serão estritamente sigilosas. Nenhum dos procedimentos propostos neste estudo oferece riscos à dignidade ou integridade física, uma vez que as amostras serão obtidas durante os procedimentos de rotina, realizados por profissional habilitado. O tratamento realizado pela equipe obedeceu as normas de biossegurança e controle de infecção.

Benefícios:

Esse paciente terá uma atenção diferenciada e direcionada para o melhor acompanhamento dos possíveis efeitos colaterais da terapia antineoplásica e, assim, melhorando sua qualidade de vida e seu relacionamento social. Além disso, haverá colaborações em campanhas para a prevenção do câncer. O benefício esperado com o estudo está relacionado ao maior conhecimento sobre os aspectos sociodemográficos, clínicos e biológicos dos pacientes acometidos pelo câncer. A

Endereço: Av. Marechal Campos 1468

Bairro: S/N

CEP: 29.040-091

UF: ES

Município: VITÓRIA

Telefone: (27)3335-7211

E-mail: cep.ufes@hotmail.com

UFES - CENTRO DE CIÊNCIAS
DA SAÚDE DA UNIVERSIDADE
FEDERAL DO ESPÍRITO



Continuação do Parecer: 2.186.172

avaliação dos biomarcadores poderá ser utilizada como fator prognóstico norteando terapias ou mesmo agilizando o processo de diagnóstico. Espera-se que se tenha a produção de artigos com a participação de alunos de graduação e pós-graduação influenciando positivamente em sua formação.

Os riscos e benefícios atendem a Res. CNS 466/12

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisa relevante cientificamente

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Folha de rosto apresentada e adequada Riscos e benefícios apresentados e adequados TCLE apresentado e adequado

Orcamento apresentado e adequado Cronograma apresentado e adequado Biorepositorio apresentado e adequado

Recomendações:

Toda pesquisa deve seguir a resolução 466/2012 do CNS para conferência utilize o manual de pendências contido no site do CEP - <http://www.ccs.ufes.br/cep>

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Sem pendências

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_901048.pdf	22/06/2017 11:48:51		Aceito
Outros	QuestionarioDOR_BPI.pdf	22/06/2017 11:40:34	sonia alves gouvea	Aceito
Outros	QuestionarioQV_BR23.pdf	22/06/2017 11:39:25	sonia alves gouvea	Aceito
Outros	QuestionarioQV_HN35.pdf	22/06/2017 11:38:18	sonia alves gouvea	Aceito
Outros	QuestionarioQV_QLQ_C30.pdf	22/06/2017 11:37:28	sonia alves gouvea	Aceito
Outros	CartadeAnuenciaCECON.pdf	22/06/2017 11:30:39	sonia alves gouvea	Aceito

Endereço: Av. Marechal Campos 1468

Bairro: S/N

CEP: 29.040-091

UF: ES

Município: VITORIA

Telefone: (27)3335-7211

E-mail: cep.ufes@hotmail.com

UFES - CENTRO DE CIÊNCIAS
DA SAÚDE DA UNIVERSIDADE
FEDERAL DO ESPÍRITO



Continuação do Parecer: 2.186.172

Declaração de Manuseio Material Biológico / Biorepositório / Biobanco	BiorrepositorioCCS.pdf	22/06/2017 11:27:16	sonia alves gouvea	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	22/06/2017 11:24:46	sonia alves gouvea	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetoDetalhadoCEP.pdf	22/06/2017 11:16:57	sonia alves gouvea	Aceito
Folha de Rosto	Folhaderosto.pdf	22/06/2017 11:10:20	sonia alves gouvea	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

VITORIA, 25 de Julho de 2017

Assinado por:

Maria Helena Monteiro de Barros Miotto
(Coordenador)

Coordenador do
Comitê de Ética em Pesquisa
CEP/UFES

Endereço: Av. Marechal Campos 1468

Bairro: S/N

CEP: 29.040-091

UF: ES

Município: VITORIA

Telefone: (27)3335-7211

E-mail: cep.ufes@hotmail.com

ANEXO 2: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TCLE- TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Você foi convidado (a) a participar da pesquisa intitulada “**Influência da laserterapia nos pacientes oncológicos para prevenção de mucosite oral**”, sob a responsabilidade da Prof. Dra. Sônia Alves Gouvêa.

LEIA COM ATENÇÃO

Você está sendo convidado a fazer parte voluntariamente deste estudo. Antes de dar seu consentimento como participante, por favor, leia o que está escrito a seguir e peça qualquer esclarecimento que julgar necessário para o seu entendimento.

JUSTIFICATIVA

A mucosite oral é hoje considerada a complicação não hematológica mais comum nos pacientes oncológicos em tratamento. O aparecimento da mucosite oral, assim como a sua evolução clínica, depende da resposta individual do paciente ao protocolo utilizado, estando intimamente relacionada à toxicidade oral da quimioterapia, dose de radiação acumulada, campo irradiado e associação da radioterapia com a quimioterapia. Evidências clínicas e laboratoriais têm dado suporte ao uso do laser de baixa potência como terapia eficaz na tentativa de reduzir a incidência da mucosite oral e fatores associados a dor nos pacientes em tratamento antineoplásico. Assim, nesse estudo, a avaliação dos pacientes oncológicos poderá mostrar se a laserterapia irá melhorar ou prevenir a mucosite decorrente do tratamento antineoplásico e diminuir a dor melhorando a qualidade de vida desses pacientes.

OBJETIVO DA PESQUISA

O objetivo geral deste estudo é avaliar o uso da laserterapia no desfecho da mucosite e seu impacto na qualidade de vida dos pacientes oncológicos. Os objetivos específicos são: fazer levantamento do perfil clínico-epidemiológico da população estudada; avaliar se o tratamento com laserterapia melhora a mucosite e a dor; quantificar marcadores moleculares e citocinas e relacioná-los com a mucosite; relacionar o nível de dor com o tratamento antineoplásico.

PROCEDIMENTOS QUE SERÃO REALIZADOS DURANTE O ESTUDO

Se você decidir participar deste estudo, em nada será alterado seu tratamento, você deverá continuar tomando seus medicamentos como de costume, sem nenhuma alteração de dose ou horário.

Serão realizados os seguintes procedimentos:

- Algumas informações sobre sua saúde serão coletadas de seu prontuário para nos ajudar na pesquisa;
- A qualidade de vida e os efeitos dos tratamentos que você é submetido serão avaliados por meio de algumas perguntas na forma de um questionário que serão respondidas por você nos dias de sua consulta com o Dentista ou Médico responsável no CECON (Centro Capixaba de Oncologia), Vitória-ES.
- Será necessário coletar uma alíquota de saliva com algodão e 10 mL de sangue em sua consulta com o Dentista para a avaliação de biomarcadores. Caso o procedimento indicado ao seu caso for cirúrgico ou se um fragmento para biópsia for removido, parte deste material poderá ser utilizado. A coleta será realizada por profissional de saúde devidamente treinado e capacitado. Isto poderá trazer algum desconforto por causa da picada da agulha, sendo que é muito pequeno o risco de ocorrência de trauma. Os materiais utilizados serão descartáveis, não havendo risco de contaminação. A saliva, sangue ou tecido coletado será processado e armazenado no -80°C do Biorrepositório do Prédio da Pós-Graduação em Ciências Fisiológicas-UFES para posterior análise dos biomarcadores. Concordando com este estudo você estará autorizando que estas amostras sejam armazenadas por um período de 05 anos, podendo ser solicitada prorrogação deste prazo, para serem utilizadas em investigações futuras. Toda nova pesquisa a ser realizada utilizando estas amostras deverá ser submetida à nova aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa.

DURAÇÃO E LOCAL DA PESQUISA

As entrevistas serão feitas nos dias de sua consulta com a Cirurgiã Dentista responsável no CECON/Vitória, Beatriz Coutens de Menezes, para realização do seu tratamento. Portanto, não alterará em nada sua rotina. O acompanhamento acontecerá durante todo o seu tratamento no CECON. A Cirurgiã Dentista Beatriz Coutens de Menezes é quem fornecerá a você as informações necessárias da pesquisa.

RISCOS E DESCONFORTOS

Durante a coleta do sangue, você pode sentir um pouco de dor ou apresentar um hematoma (mancha roxa) no braço, no local onde for realizada a coleta. É possível, mas não provável, que você apresente inchaço ou sangramento no local da punção. Pode também ocorrer um mal-estar relacionado ao medo de agulhas. É improvável que ocorram danos físicos a partir da coleta de sangue. Se estes danos ocorrerem, você será imediatamente atendido pelos profissionais do CECON. O tratamento realizado pela equipe obedecerá às normas de biossegurança e controle de infecção.

BENEFÍCIOS ESPERADOS

A sua participação neste estudo fornecerá informações que poderão ser úteis para melhorar os sintomas ocasionados pela terapia antineoplásica, principalmente a mucosite e a dor. Você, paciente, terá uma atenção diferenciada e direcionada para o melhor acompanhamento dos possíveis efeitos colaterais da terapia antineoplásica e, assim, melhorando sua qualidade de vida e seu relacionamento social. Além disso, haverá colaborações em campanhas para a prevenção do câncer. O benefício esperado com o estudo está relacionado ao maior conhecimento sobre os aspectos sociodemográficos, clínicos e biológicos dos pacientes acometidos pelo câncer. A avaliação dos biomarcadores poderá ser utilizada como fator prognóstico norteando terapias ou até mesmo agilizando o processo de diagnóstico. Isso aumentará as chances de sucesso do tratamento, diminuirá incidência dos sintomas à terapia antineoplásica e o número de hospitalizações e assim, melhorando a qualidade de vida. Espera-se que se tenha a produção de artigos com a participação de alunos de graduação e pós-graduação influenciando positivamente em sua formação.

GARANTIA DE RECUSA EM PARTICIPAR DA PESQUISA E/OU RETIRADA DE CONSENTIMENTO

A participação neste estudo é totalmente voluntária. Se você não desejar participar, isto não lhe causará qualquer situação desconfortável ou prejuízo na forma como você recebe o seu tratamento. Além disto, você poderá a qualquer momento durante a pesquisa retirar o seu consentimento e sair do estudo sem também qualquer prejuízo. E caso os pesquisadores participantes do estudo e o Comitê de Ética julguem necessário suspender sua participação na pesquisa, isso será realizado, mesmo sem o seu consentimento, levando sempre em consideração o seu bem-estar e a sua segurança.

GARANTIA DE MANUTENÇÃO DO SIGILO E PRIVACIDADE

Você terá a garantia do sigilo que assegure a sua privacidade quanto aos dados confidenciais envolvidos na pesquisa. Os resultados do estudo serão publicados na forma de artigos científicos, sejam eles favoráveis ou não, e a sua identidade permanecerá anônima. É permitido a você o acesso aos seus dados do estudo e documentos médicos. Serão cumpridas as regulamentações da Resolução CSN 466/12.

NOTIFICAÇÃO, CUSTO E COMPENSAÇÃO

A sua participação no estudo não acarretará nenhum custo financeiro para você. Também não lhe causará nenhum dano, pois serão utilizados apenas questionários e as amostras biológicas obtidas serão utilizadas apenas para fins de investigação. Qualquer material que não seja imediatamente utilizado permanecerá armazenado. Você tem o direito de saber, a qualquer momento, dos resultados de exames realizados em sua amostra, tendo ou não aplicabilidade clínica. Não haverá nenhuma compensação ou pagamento pelo preenchimento do questionário e fornecimento da amostra biológica.

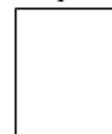
ESCLARECIMENTO DE DÚVIDAS

Em caso de dúvidas sobre a pesquisa ou para relatar algum problema, o(a) Sr.(a) pode contatar a pesquisadora Prof. Dr. Sônia Alves Gouvêa no telefone (27) 3335-7342 ou no Departamento de Ciências Fisiológicas, Universidade Federal do Espírito Santo (UFES), Av. Marechal Campos, 1468, Maruípe, Vitória, ES, CEP: 29.040-090, Brasil. O(A) Sr.(a) também pode contatar o Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Espírito Santo (CEP/CCS/UFES) através do telefone (27) 3335-7211, e-mail cep.ufes@hotmail.com ou correio: Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos, Prédio Administrativo do CCS, Av. Marechal Campos, 1468, Maruípe, CEP 29.040-090, Vitória - ES, Brasil. O CEP/CCS/UFES tem a função de analisar projetos de pesquisa visando à proteção dos participantes dentro de padrões éticos nacionais e internacionais.

Declaro que fui verbalmente informado e esclarecido sobre o presente documento, entendendo todos os termos acima expostos, e que voluntariamente aceito participar deste estudo. Também declaro ter recebido uma via deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, de igual teor, assinada pelo(a) pesquisador(a) principal ou seu representante, rubricada em todas as páginas.

Vitória, ___/___/___

Participante da pesquisa/Responsável legal



Na qualidade de pesquisador responsável pela pesquisa “**Influência da laserterapia nos pacientes oncológicos para prevenção de mucosite oral**”, eu, Sônia Alves Gouvêa, declaro ter cumprido as exigências do item IV.3, da Resolução CNS 466/12, a qual estabelece diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos.

Pesquisadora