

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS:  
PEDIATRIA

**A INFLUÊNCIA DO LASER DE BAIXA ENERGIA NA  
PREVENÇÃO DE MUCOSITE ORAL EM CRIANÇAS E  
ADOLESCENTES COM CÂNCER SUBMETIDOS A  
QUIMIOTERAPIA**

**LUCIANE BEITLER DA CRUZ**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Porto Alegre, Brasil  
2005

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS:  
PEDIATRIA

**A INFLUÊNCIA DO LASER DE BAIXA ENERGIA NA  
PREVENÇÃO DE MUCOSITE ORAL EM CRIANÇAS E  
ADOLESCENTES COM CÂNCER SUBMETIDOS A  
QUIMIOTERAPIA**

**LUCIANE BEITLER DA CRUZ**

**Orientador: Prof. Dr. Algemir Lunardi Brunetto**

**Co-Orientador: Prof. Dr. Lauro Gilberto Nunes da Rosa**

A apresentação dessa dissertação é exigência do Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Pediatria da Universidade Federal do Rio Grande do Sul para obtenção do título de Mestre.

Porto Alegre, Brasil  
2005

**C957i** Cruz, Luciane Beitler da

A influência da luz laser de baixa energia na prevenção de mucosite oral em crianças e adolescentes com câncer submetidas a quimioterapia/ Luciane Beitler da Cruz ; orient. Algemir Lunardi Brunetto ; co-orient. Lauro Gilberto Nunes da Rosa. – 2005.

118 f. : il.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Pediatria. Porto Alegre, BR-RS, 2005.

1. Mucosa bucal : Patologia 2. Neoplasias 3. Criança 4. Adolescente 5. Quiimioterapia : Efeitos adversos 6. Terapia a laser de baixa intensidade I. Brunetto, Algemir Lunardi II. Rosa , Lauro Gilberto Nunes da III.Título.

NLM: QZ 275

Catálogo Biblioteca FAMED/HCPA

*Ao meu querido Paulo Eduardo pelo amor e compreensão.*

*A minha mãe e meus irmãos pelo carinho e incentivo.*

*A Deus por essa oportunidade.*

## AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador **Dr. Algemir Lunardi Brunetto**, meu grande incentivador, pessoa a quem eu admiro e respeito, que sempre confiou no meu trabalho, e que com toda dedicação e paciência, ensinou-me todos os passos para a realização deste sonho.

Ao meu co-orientador **Dr. Lauro Gilberto Nunes da Rosa**, chefe da Unidade de Estomatologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, pela disponibilidade e interesse na realização desta pesquisa.

Ao meu marido **Paulo Eduardo de Araújo Dahne**, companheiro de todas as horas, pela paciência, pelo incentivo, apoio, carinho e muito amor dedicados a mim, durante esta etapa.

À minha **família**, meu eterno “porto seguro”, pelo carinho e amizade.

Ao meu querido amigo **Dr. Cláudio Galvão de Castro Jr**, que sempre esteve disponível para dedicar algumas horas do seu precioso tempo, esclarecendo minhas dúvidas, ajudando-me na revisão final, oferecendo-me dicas “infalíveis” e planejando novos trabalhos.

À **Dra. Ângela Rech**, que realizou as avaliações orais dos pacientes, sempre com

muita disponibilidade e um sorriso no rosto, o que faz toda a diferença.

Ao meu querido professor de estatística **Brasílio Ricardo**, que carinhosamente me preparou para a prova da Fundação, e gentilmente me ajudou a planejar, desenhar e analisar os dados do trabalho.

À **equipe de pesquisa do 3º Leste**, pela dedicação e disponibilidade. Em especial à coordenadora, minha amiga **Luciane Pons Di Leone** pelo carinho e incentivo, a farmacêutica **Ana Cancela** e ao **Jonathan** pelas dicas e dados fornecidos.

Às acadêmicas do Curso de Nutrição **Fernanda Bortollon** e **Lícia Seibnitz** que iniciaram este projeto comigo.

Em especial à acadêmica **Anelise Sivieiro Ribeiro**, da Faculdade de Nutrição da UFRGS, pela amizade, colaboração, competência e comprometimento com que participou desta pesquisa.

A toda **equipe do 3º Leste**, pessoas com as quais tenho orgulho de trabalhar e dividir a maior parte do meu dia. Em especial as minhas amigas **Paula Eustáquio** e **Vânia Latuada** pelo carinho e pelos momentos de descontração.

Ao **Instituto do Câncer Infantil do RS**, entidade que sempre apoiou todos os nossos projetos, incondicionalmente.

Às queridas **crianças** e **adolescentes**, pacientes da Oncologia Pediátrica, e seus familiares, pela confiança depositada em toda equipe. Que Deus abençoe vocês sempre.

## SUMÁRIO

<b>LISTA DE ABREVIATURAS.....</b>	<b>ix</b>
<b>LISTA DE FIGURAS.....</b>	<b>xi</b>
<b>LISTA DE TABELAS.....</b>	<b>xii</b>
<b>RESUMO.....</b>	<b>xiv</b>
<b>SUMMARY.....</b>	<b>xv</b>
<b>1 INTRODUÇÃO.....</b>	<b>1</b>
1.1 CÂNCER INFANTIL.....	2
1.1.1Epidemiologia do câncer infantil.....	2
1.1.2Prognóstico e tratamento das neoplasias infantis.....	4
1.1.3Estado nutricional.....	5
1.2 TOXICIDADE DO TRATAMENTO ANTINEOPLÁSICO SOBRE A MUCOSA GASTROINTESTINAL.....	6
1.2.1Mucosite oral.....	7
1.2.2Fisiopatologia da MUCOSITE ORAL.....	9
1.3 AGENTES E PRÁTICAS UTILIZADAS NA MUCOSITE ORAL.....	10
1.3.1Clorexidina.....	11
1.3.2Soluções tópicas.....	12
1.3.3Analgésicos sistêmicos e tópicos: morfina e benzidamina.....	12
1.3.4Higiene e saúde oral.....	12
1.3.5Laser de baixa intensidade.....	14
1.4 LASER DE BAIXA INTENSIDADE.....	15
1.4.1Histórico e Fundamentos da Utilização Terapêutica do Laser de Baixa Intensidade.....	15
1.1.1Luz.....	18
1.4.2Laser para Prevenção e Tratamento da Mucosite Oral.....	18
<b>2 JUSTIFICATIVA DO ESTUDO.....</b>	<b>21</b>
<b>3 OBJETIVOS.....</b>	<b>23</b>
3.1 OBJETIVO PRINCIPAL.....	24
3.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS.....	24
<b>4 POPULAÇÃO E MÉTODO.....</b>	<b>25</b>

4.1	DESENHO DO ESTUDO .....	26
4.2	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO .....	26
4.3	CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO .....	27
4.4	SELEÇÃO DA AMOSTRA .....	27
4.5	VARIÁVEIS ANALISADAS .....	28
4.6	CÁLCULO DO TAMANHO DA AMOSTRA .....	28
4.7	LOGÍSTICA DO ESTUDO .....	29
4.7.1	Aplicação do laser .....	29
4.7.2	Avaliação da saúde oral .....	29
4.7.3	Avaliação do grau de mucosite oral .....	30
4.7.4	Orientação sobre higiene oral .....	31
4.7.5	Avaliação do estado nutricional .....	32
4.7.6	Avaliação da ingestão alimentar .....	33
4.7.7	Dados complementares .....	34
4.8	ANÁLISE ESTATÍSTICA DOS DADOS .....	35
4.9	CONSIDERAÇÕES ÉTICAS .....	35
<b>5</b>	<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>37</b>
<b>6</b>	<b>ARTIGO: A INFLUÊNCIA DO LASER DE BAIXA ENERGIA NA PREVENÇÃO DA MUCOSITE ORAL EM CRIANÇAS COM CÂNCER SUBMETIDAS A QUIMIOTERAPIA .....</b>	<b>44</b>
	RESUMO .....	46
	INTRODUÇÃO .....	47
	PACIENTES E MÉTODOS .....	49
	Desenho do estudo .....	50
	Avaliação odontológica .....	50
	Orientações para higiene oral .....	50
	Avaliação do estado nutricional e ingestão alimentar .....	51
	Aplicação do laser .....	52
	Definição da mucosite oral .....	52
	Dados adicionais .....	52
	Análise estatística .....	53
	Considerações éticas .....	53
	RESULTADOS .....	54
	Avaliação odontológica .....	54
	Higiene oral .....	55
	Avaliação do estado nutricional .....	55
	Aplicação do laser .....	55
	Mucosite oral .....	56
	DISCUSSÃO .....	57
	REFERÊNCIAS .....	62
<b>7</b>	<b>PAPER: THE INFLUENCE OF LOW-ENERGY LASER IN THE PREVENTION OF ORAL MUCOSITIS IN CHILDREN WITH CANCER RECEIVING CHEMOTHERAPY .....</b>	<b>70</b>
	ABSTRACT .....	72
	INTRODUCTION .....	73
	PATIENTS AND METHODS .....	75
	Statistical analysis .....	78
	RESULTS .....	79
	DISCUSSION .....	81



---

REFERENCES .....	87
<b>APÊNDICES .....</b>	<b>95</b>
APÊNDICE A - Dados Demográficos e Informações Complementares .....	96
APÊNDICE B - Orientações para Higiene Oral.....	97
APÊNDICE C - Formulário para Acompanhamento Diário da Higiene Oral em Casa ou no Hospital.....	98
APÊNDICE D - Avaliação do Estado Nutricional.....	99
APÊNDICE E - Controle de Ingestão Alimentar .....	100
APÊNDICE F - Uso de Antibióticos, Analgésicos Opióides, Antifúngicos, Antivirais e Suporte Nutricional.....	102
APÊNDICE G - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido .....	103

## LISTA DE ABREVIATURAS

ATP	<i>Adenosine tri phosphate</i>
Ca <sup>++</sup>	Cálcio
CPOD	Dentes cariados, perdidos e/ou obturados
CW	<i>Continuous wave</i>
DATASUS	Departamento de Informação e Informática do SUS
DNA	<i>Deoxyribose nucleic acid</i>
FOSP	Fundação Oncocentro de São Paulo
HCPA	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
Hz	Hertz
ICE	Ifosfamida-Carboplatina-Etoposide
IL-1	Interleucina-1
IMC	Índice de massa corporal
INCA	Instituto Nacional do Câncer
Kg	Kilograma
LLA	Leucemia linfocítica aguda
MO	Mucosite oral

---

Mtx	Metotrexato
Mw	MiliWatts
NADH	<i>Nicotinamide Adenine Dinucleotide</i>
NCHS	<i>National Center Healthy Statistics</i>
nm	Nanômetro
OMS	Organização Mundial de Saúde
SEER	<i>Surveillance, Epidemiology and End Results</i>
SNC	Sistema nervoso central
SNS	Sistema nervoso simpático
SOP	Serviço de Oncologia Pediátrica
SUS	Sistema Único de Saúde
TCPH	Transplante de células progenitoras hematopoéticas
TNF- $\alpha$	<i>Tumor necrosis factor <math>\alpha</math></i>
V	Volts
VO	Via oral

## **LISTA DE FIGURAS**

### **Artigo em português**

Figura 1 - Classificação do grau de mucosite oral .....	68
Figura 2 - Avaliação do grau de mucosite oral de acordo com grupo do laser e grupo controle. ....	69

### **Artigo em inglês**

Figure 1 - Classification of oral mucositis grade .....	93
Figure 2 - Assessment of oral mucositis grade according to laser and control group.....	94

## LISTA DE TABELAS

### Tabelas da Introdução

Tabela 1 - Frequência relativa de neoplasias infantis de acordo com dados de Porto Alegre, São Paulo e dos Estados Unidos.....	3
Tabela 2 - Práticas e agentes estudados para prevenção e tratamento da mucosite oral em pacientes submetidos a quimioterapia, de acordo com o nível de evidência e grau de recomendação. ....	11
Tabela 3 - Possíveis mecanismos envolvidos na aceleração da cicatrização através da aplicação de laser de baixa energia.....	17
Tabela 4 - Descrição técnica do aparelho de mucolaser.....	30
Tabela 5 - Escala para avaliação do grau de mucosite oral .....	31

### Tabelas do Artigo em Português

Tabela 1 - Características dos pacientes .....	65
Tabela 2 - Contagem absoluta de leucócitos, uso de drogas para tratar infecção e dor, saúde oral, número de escovações dentárias, ingestão alimentar e estado nutricional no grupo controle e no grupo do laser.....	66
Tabela 3 - Prevalência de mucosite oral (graus I – III) de acordo com estado nutricional ao início da quimioterapia .....	67

**Tabelas do Artigo em Inglês**

Table 1 - Characteristics of the patients.....	90
Table 2 - White cell count, use of drugs to treat infection and pain, buccal health, tooth brushes sessions, food intake and nutritional status in the control and laser group .....	91
Table 3 - Prevalence of oral mucositis (grade I -III) according to nutritional status at start of chemotherapy .....	92

## RESUMO

**Objetivo:** Este estudo teve como objetivo avaliar a influência do laser de baixa energia na prevenção ou redução de mucosite oral em crianças e adolescentes.

**Pacientes e Métodos:** Este trabalho foi um ensaio clínico randomizado cego. Pacientes de três a 18 anos tratados com quimioterapia ou transplante de células progenitoras hematopoéticas entre maio de 2003 e fevereiro de 2005 foram incluídos no estudo. Nos pacientes do grupo intervenção foi aplicado laser na mucosa oral por cinco dias, a partir do primeiro dia da quimioterapia. As avaliações orais foram realizadas no primeiro dia, no oitavo e no 15º dia após o início do tratamento, utilizando-se a escala para avaliação do grau de mucosite oral recomendada pela Organização Mundial de Saúde de 1998. As avaliações foram realizadas pelo mesmo examinador, sem envolvimento na randomização.

**Resultados:** Sessenta pacientes foram incluídos no estudo, 39 (65%) foram meninos, 35 (58%) tinham diagnóstico de leucemias e linfomas e 25 (42%) tinham diagnóstico de tumores sólidos. A média de idade foi  $8,7 \pm 4,3$  anos. Vinte e nove pacientes foram randomizados para receber a intervenção e 31 para o grupo controle. Nenhum paciente teve evidência de mucosite oral na primeira avaliação. Na segunda avaliação, no dia oito, 20 pacientes (36%) desenvolveram mucosite, 13 deles eram do grupo que recebeu laser e sete do grupo controle. Na terceira avaliação, no dia 15, 24 (41%) pacientes desenvolveram mucosite oral, 13 deles foram do grupo laser e 11 do grupo controle. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos para o grau de mucosite oral no dia oito ( $P=0,234$ ), nem no dia 15 ( $P=0,208$ ).

**Conclusão:** O uso do laser de baixa intensidade não mostrou evidências suficientes que possam justificar a sua recomendação como medida preventiva para mucosite oral em crianças e adolescentes submetidas à quimioterapia.

**Palavras chave:** Crianças – Câncer - Quimioterapia – Mucosite - Laser

## SUMMARY

**Background:** This study aims to assess the use of low-energy laser in the prevention or reduction of the severity of oral mucositis.

**Procedure:** Randomized clinical trial, prospective, blind and intervention. Patients from 3 to 18 years old treated with chemotherapy or hematopoietic stem-cell transplantation between May, 2003 and February, 2005 were singled out for this study. The intervention group received laser application on the five days from when the chemotherapy started. The scale used to assess the grade of oral mucositis by WHO and the assessments were made on day 1, day 8 and day 15 by an examiner blind to the intervention. Mucositis severity was scored by the same investigator, blind to the randomization allocation.

**Results:** Sixty patients were included in the study, thirty-nine (65%) were males, 35 (58%) patients had a diagnosis of leukemia and lymphomas and 25 (42%) had solid tumors. The mean age was  $8.7 \pm 4.3$  years old. Twenty-nine patients were randomized for the laser group and 31 for the control group. On day 1, no patients presented mucositis. On day 8, of the 20 patients (36%) who had developed mucositis, 13 of them were from the laser group and 7 from the control group. On day 15, of the 24 patients (41%) who developed mucositis, 13 of them were from the laser group and 11 from the control group. There was no significant difference between groups concerning the grades of mucositis on day 8 ( $P=0.234$ ) neither on day 15 ( $P=0.208$ ).

**Conclusions:** The use of laser did not present enough evidence that would justify its recommendation as a preventive measure concerning oral mucositis for both children and adolescents undergoing chemotherapy.

**Key-words:** Children – Cancer – Chemotherapy – Mucositis - Laser



---

---

## **1 INTRODUÇÃO**

---

---

# **1 INTRODUÇÃO**

## **1.1 CÂNCER INFANTIL**

### **1.1.1 Epidemiologia do câncer infantil**

O câncer infantil é relativamente incomum (MALCOM & RIES, 2002). Nos Estados Unidos estima-se que anualmente 16 casos novos de câncer sejam diagnosticados para cada 100.000 crianças e adolescentes com idades entre zero e 19 anos, conforme dados do *Surveillance, Epidemiology and End Results* (SEER, 1999). No Brasil estima-se uma incidência de 16 casos novos para cada 100.000 crianças com idade inferior a 21 anos (INCA, 2005).

De acordo com os dados da Fundação Oncocentro de São Paulo, em crianças de até 14 anos de idade as neoplasias mais comuns são as leucemias, representando 28,6% entre todos os tumores infantis. Em segundo lugar, estão os linfomas que atingem 17,2% dos diagnósticos, seguido pelos tumores de sistema nervoso central (SNC) com 12,6% dos casos (FOSP, 2004).

Os dados registrados pelo Sistema Único de Saúde (SUS), do Rio Grande do Sul, em

2000, indicam que as neoplasias representaram a segunda maior causa de morte entre crianças e adultos, apenas superada por acidentes e/ou causas externas (DATASUS, 2000).

No Serviço de Oncologia Pediátrica (SOP) do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, desde 1994 até 2005, 1165 casos de neoplasias malignas foram diagnosticados. As leucemias representaram as neoplasias mais freqüentes, seguidas dos linfomas, dos tumores ósseos malignos e dos tumores de SNC, conforme demonstrado na Tabela 1.

**Tabela 1 – Frequência relativa de neoplasias infantis de acordo com dados de Porto Alegre, São Paulo e dos Estados Unidos.**

Neoplasia	SOP %	FOSP %	SEER-EUA %
Leucemias	22,3	28,6	31,5
Linfomas	15	17,2	10,7
Tumores SNC	10	12,6	20,2
Tumores SNS	7,5	4,4	7,8
Retinoblastoma	9,2	4,2	3,1
Tumores renais	6,7	4,8	6,3
Tumores hepáticos	2,1	0,9	1,3
Tumores ósseos malignos	10,8	7,7	4,5
Sarcomas de partes moles	9,2	7,1	7,0
Neoplasias de células germinativas	2,9	4,4	3,5
Carcinomas	2,7	7,2	3,5
Outros tumores não especificados	1,5	0,9	0,5

**SNC:** Sistema Nervoso Central; **SNS:** Sistema Nervoso Simpático; **SOP:** Serviço de Oncologia Pediátrica, faixa etária: zero a 19 anos (1994 a 2005); **FOSP:** Fundação Oncocentro de São Paulo, faixa etária: zero a 18 anos (2000 a 2002); **SEER:** *Surveillance, Epidemiology and End Result*: faixa etária: menores 15 anos (1975 a 1995).

### 1.1.2 Prognóstico e tratamento das neoplasias infantis

O prognóstico das doenças malignas na infância e adolescência vem evoluindo favoravelmente nas últimas décadas. A mortalidade por leucemia foi reduzida em mais de 50%, com melhora também observada em outros tipos de tumores (LINET *et al.*, 1999). Houve também progressos significativos nos índices de resposta ao tratamento e na sobrevida a longo prazo. Nos Estados Unidos as taxas de sobrevida após cinco anos, para tumores sólidos, aumentaram de 27% para 70% entre 1960 e 1990 (LUKENS, 1994).

O câncer pediátrico em regra responde a uma ou mais modalidades terapêuticas hoje disponíveis e mais de 70% dos casos são curáveis (ALCOSER & RODGERS, 2003). De acordo com os dados do *SEER*, o declínio dramático na mortalidade dos pacientes com muitos tipos de neoplasias infantis está relacionado à melhora nos tratamentos que influenciaram na taxa de sobrevida (LINET *et al.*, 1999). Howard *et al.* avaliaram retrospectivamente uma coorte de 375 crianças com Leucemia Linfocítica Aguda (LLA) no Recife, Brasil. Eles observaram que com uma terapia baseada em protocolo, dentro de uma equipe multidisciplinar, os índices de sobrevida livre de doença aumentaram progressivamente desde 32%, na década de 80, até 63%, a partir de 1997, quando já havia um centro especializado para tratamento do câncer infantil (HOWARD *et al.*, 2004).

Outra modalidade de tratamento é o transplante de medula óssea, atualmente referido como transplante de células progenitoras hematopoéticas (TCPH), que consiste na infusão intravenosa destas células com o objetivo de restabelecer a função medular. Embora o TCPH apresente diversos riscos é sem dúvida uma opção terapêutica importante, para alguns pacientes que, no passado, eram considerados incuráveis (CASTRO Jr *et al.*, 2001; CASTRO Jr *et al.*, 2003).

### 1.1.3 Estado nutricional

Acredita-se que a manutenção do estado nutricional seja importante para que haja tolerância à quimioterapia e para auxiliar no crescimento normal durante e após a quimioterapia. Crianças desnutridas com câncer possivelmente estão mais sujeitas a atrasos no tratamento, são mais predispostas a infecções e podem ter alterado seu metabolismo de drogas. Porém, essa hipótese é limitada pelo pequeno tamanho das amostras nos estudos realizados e pela dificuldade de definir os parâmetros para desnutrição (SCHIAVETTI *et al.*, 2002).

Em países em desenvolvimento, a desnutrição energético-proteica pode ser um fator prognóstico adverso em crianças com LLA. A desnutrição pode comprometer a função músculo esquelética e imune, as quais também estão afetadas com a LLA (WEIR *et al.*, 1998). Viana *et al.* estudando 167 crianças brasileiras com LLA, verificaram que a desnutrição (altura para idade  $\leq -1,28$  escore Z) e o baixo nível socioeconômico, mostraram ser fatores preditivos para recidiva medular (VIANA *et al.*, 1998). Mas o estado nutricional pode ser um fator de confusão, sendo a principal hipótese desta recidiva a não compreensão do tratamento e a dificuldade de adesão às doses de medicamentos recomendadas pelo protocolo, em função do baixo nível sócio-econômico (VIANA *et al.*, 2001). Entretanto, Pedrosa *et al.* não conseguiram demonstrar a relação entre desnutrição ao diagnóstico e sobrevida em 40 meses em estudo realizado no Recife e em El Salvador com 443 crianças com tumores sólidos e leucemias (PEDROSA *et al.*, 2000).

As crianças em tratamento podem apresentar uma ingestão alimentar reduzida, com dificuldades de digestão ou absorção dos alimentos, o que os torna pacientes em risco para desnutrição (GARÓFOLO & PETRILLI, 2002). Em estudo que avaliou crianças com LLA ao longo de 12 meses de tratamento, 17% desenvolveram sintomas gastrointestinais e má

absorção persistentes. Isso pode ser devido ao achatamento e redução da espessura das vilosidades da mucosa intestinal, causada pela diminuição da renovação celular induzida pelas drogas citotóxicas (BRUNETTO *et al.*, 1991). A alteração na ingestão alimentar é provavelmente um dos sintomas que mais passam despercebidos durante episódios de mucosite oral. As complicações orais têm uma estreita relação com o estado nutricional, psicológico e sobre a qualidade de vida dos pacientes; geralmente, por causa da dor e desconforto, os pacientes diminuem sua ingestão alimentar de sólidos e líquidos (BROWN & WINGARD, 2004).

## **1.2 TOXICIDADE DO TRATAMENTO ANTINEOPLÁSICO SOBRE A MUCOSA GASTROINTESTINAL**

A quimioterapia age de maneira não seletiva sobre as células de proliferação rápida, reduzindo a capacidade de renovação celular do tecido epitelial, causando atrofia vilar, e alterações na estrutura da mucosa como resultado dos efeitos citotóxicos (SONIS, 1998). Embora a terapia tenha como alvo as células neoplásicas, órgãos sadios onde haja rápida proliferação celular são afetados, sendo o epitélio do sistema digestivo um dos mais suscetíveis do organismo (DUNCAN & GRANT, 2003).

Um grande número de agentes citotóxicos tem sido relacionados ao desenvolvimento de dano à mucosa gastrointestinal. Entre eles estão os agentes antimetabólitos, como o metotrexato, principalmente quando administrado em altas doses, a mercaptopurina e a citarabina; os substratos derivados de plantas como o etoposide; os antibióticos antitumorais como a doxorubicina e os agentes alquilantes como o melfalano e busulfano (PICCO *et al.*, 1998; BALIS *et al.*, 2002). Todos os protocolos de condicionamento para transplante de células progenitoras hematopoéticas (TCPH), que geralmente incluem agentes alquilantes

como os citados anteriormente, também produzem toxicidade à mucosa oral (CASTRO Jr *et al.*, 2003; BARKER *et al.*, 2005). Em estudo epidemiológico realizado no SOP do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), com 41 pacientes submetidos à TCPH, 80% desenvolveram mucosite oral grau II e III (CASTRO Jr *et al.*, 2003).

Entre os protocolos de quimioterapia intensiva, utilizados para induzir remissão em pacientes que recidivam após tratamento convencional de primeira linha, estão a associação de Ifosfamida, Carboplatina e Etoposide (ICE) (LOSS *et al.*, 2004; OBLON *et al.*, 1997) e Irinotecan (TAKIMOTO & ARBUCK, 2001), que também são conhecidos por provocarem efeitos tóxicos à mucosa oral.

### **1.2.1 Mucosite oral**

A mucosite oral (MO) é uma complicação freqüente da terapia antineoplásica. Essa condição clínica pode se apresentar sob a forma de eritema, lesões erosivas e ulcerativas da mucosa bucal, podendo se estender por todo o epitélio intestinal (KENNY , 1990). As lesões da mucosa oral, em geral, surgem entre o quinto e o décimo dia após o início da quimioterapia, com melhora gradativa entre a segunda e a terceira semana (GORDON-NUNES *et al.*, 2002; MUSCARITOLI *et al.*, 2002).

A variabilidade com que os pacientes desenvolvem MO, mesmo quando submetidos à mesma terapia antineoplásica, sugere que haja muitos outros determinantes fisiológicos inerentes de risco, tais como idade, gênero, estado nutricional, função renal, secreção salivar, tratamentos prévios para outras neoplasias (AVRITSCHER *et al.*, 2004) e fatores genéticos (SONIS, 2004; SONIS, 2004b).

A intensidade da MO pode variar de acordo com a combinação de drogas utilizadas e com a suscetibilidade individual (CHENG *et al.*, 2001). A mucosite limita a ingestão alimentar via oral (VO), em função de dor e desconforto para mastigar e/ou deglutir. Como consequência, pode ocorrer um agravamento do estado nutricional, com diminuição da oferta de nutrientes e déficit ponderal, podendo aumentar a morbidade e o tempo de internação hospitalar (BECHARD *et al.*, 2002; GARÓFOLO & PETRILLI, 2002).

Em pacientes neutropênicos, a MO representa um fator de risco para sepse, aumentando em quatro vezes o risco relativo para tal condição (SONIS, 1998). Além de infecções, outras complicações, como risco de hemorragia, estão correlacionadas com a intensidade e a duração da MO (CHAN *et al.*, 2003). A microflora bacteriana oral pode colonizar as lesões ulceradas em pacientes imunocomprometidos, aumentando o risco do aparecimento de infecções sistêmicas (CHENG *et al.*, 2001).

Em estudo multicêntrico realizado por Sonis *et al.*, que investigaram a relação entre MO e resultados clínicos e econômicos em 92 pacientes submetidos a TCPH, foi encontrada associação significativa da MO com piora clínica e aumento nos custos hospitalares. Os pacientes com lesões ulcerativas apresentaram um número maior de dias com febre, de dias de utilização de nutrição parenteral total (NPT) e narcóticos injetáveis, do risco de infecções e um tempo maior de hospitalização, implicando em aumento dos custos hospitalares (SONIS *et al.*, 2001). Os pacientes que desenvolvem MO também têm valores aumentados de escores que avaliam distúrbios do humor, depressão e raiva, quando comparados com pacientes em tratamento sem MO (DODD *et al.*, 2001).

Essa debilitante complicação pode causar interrupção, atraso ou redução na dose intensidade de quimioterápicos previstos para o tratamento, podendo influenciar negativamente no índice de remissão e sobrevida dos pacientes (CHENG *et al.*, 2001;



---

BROWN & WINGARD, 2004; SHARMA *et al.*, 2005).

### 1.2.2 Fisiopatologia da MUCOSITE ORAL

A fisiopatologia da MO compreende um complexo processo biológico de dano à estrutura do epitélio da mucosa oral que inclui alterações da imunidade local associada a atividades de citocinas e microflora oral. Esse modelo foi descrito por Sonis em 1998 em quatro fases:

**Fase inflamatória ou vascular:** a quimioterapia afeta a liberação de citocinas pelo tecido epitelial. Entre eles, está o fator de necrose tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), que causa dano tecidual local e, provavelmente, é um fator iniciador e acelerador do processo de mucosite, e a interleucina-1 (IL-1) que provoca uma resposta inflamatória resultando em um aumento da vascularização subepitelial, potencializando assim o aumento dos níveis locais de agentes citotóxicos. O aumento da celularidade da submucosa é evidente neste estágio. Se o paciente for submetido à radioterapia concomitante, esses efeitos serão amplificados, pois as radiações ionizantes têm efeito aditivo à quimioterapia, tanto no epitélio como no tecido conjuntivo, provocando a liberação das mesmas citocinas.

**Fase epitelial:** os quimioterápicos mais tóxicos nessa fase são aqueles que afetam a síntese de DNA, na fase “S” do ciclo celular. Assim, antimetabólitos como o metotrexato, 5-fluoruracil e citarabina são os mais estomatotóxicos comparados a outras drogas de ação não específica quanto a fase do ciclo celular. Tal impacto, nas células proliferativas basais do epitélio oral, causa uma redução da renovação epitelial e atrofia da mucosa, podendo provocar assim ulcerações também por traumas funcionais, sendo amplificado pela produção local de citocinas.

**Fase ulcerativa ou bacteriológica:** é a fase mais sintomática e biologicamente complexa da mucosite, pois nela ocorre a interação de fatores intrínsecos e extrínsecos. Ulcerações em áreas localizadas surgem, sendo frequentemente cobertas por uma pseudomembrana fibrosa. As ulcerações são clinicamente visíveis a partir da primeira semana após a quimioterapia quando as primeiras evidências de neutropenia também aparecem. Pacientes neutropênicos possuem flora oral bacteriana diferente de pessoas saudáveis ocorrendo aumento de microorganismos gram-negativos. Dessa forma, a colonização bacteriana secundária das lesões ulcerativas resulta em um influxo de endotoxinas que são lipopolissacarídeos para o tecido conjuntivo, onde vão provocar um aumento na liberação de citocinas (IL-1 e TNF- $\alpha$ ) e produção de óxido nítrico o que amplifica a resposta local de dano à mucosa.

**Fase de cicatrização/regressão:** consiste na renovação da proliferação e diferenciação epitelial, normalização leucocitária periférica e restabelecimento da flora bacteriana local normal.

Os estudos de opções terapêuticas para prevenir ou amenizar a mucosite podem se dar em qualquer uma das quatro fases descritas acima (SONIS, 1998).

### 1.3 AGENTES E PRÁTICAS UTILIZADAS NA MUCOSITE ORAL

Em 2004, Rubenstein *et al.* reuniram dados publicados na literatura entre janeiro de 1966 até maio de 2002, com a intenção de avaliar a evidência científica dos agentes estudados sobre prevenção, avaliação e tratamento de MO (RUBENSTEIN *et al.*, 2004). As práticas e agentes estudados e revisadas pelo comitê estão descritos na Tabela 2 e comentados logo abaixo.

**Tabela 2 - Práticas e agentes estudados para prevenção e tratamento da mucosite oral em pacientes submetidos a quimioterapia, de acordo com o nível de evidência e grau de recomendação.**

<b>Agente</b>	<b>Prevenção</b>	<b>Tratamento</b>
Clorexidina	Pode ser usada como parte de protocolo de higiene oral.	<b>Não recomendada.</b>
Soluções tópicas	----- x -----	<b>Não há evidência da sua eficácia. Sugerem mais estudos.</b>
Analgésicos sistêmicos	----- x -----	<b>Recomendado para controle da dor.</b>
Higiene oral	Sugere-se o seu uso	----- x -----
<b>Laser de baixa energia</b>	<b>Em TCPH é recomendado</b>	----- x -----

**TCPH:** transplante de células progenitoras hematopoéticas.  
Adaptado de Rubenstein *et al.*, 2004.

### 1.3.1 Clorexidina

Entre os agentes mais estudados e utilizados para profilaxia e tratamento da MO está a clorexidina, indicada para uso em solução como enxaguatório bucal, diluída a 0,12%. (ARAÚJO *et al.*, 2001). Essa substância tem efeito bactericida, inibindo o consumo de glicose pelos microorganismos da flora bucal normal (PITTEN *et al.*, 2003). Porém a revisão de trabalhos para o tratamento da MO já instalada não mostrou resultados positivos para a sua resolutividade, não sendo então recomendado o seu uso como tratamento (DODD *et al.*, 2000). A maioria dos trabalhos publicados foi realizada com pacientes adultos.

### 1.3.2 Soluções tópicas

O uso de soluções tópicas como lidocaina, benzocaína, leite de magnésia, entre outras, não é recomendado, pois não há evidências suficientes na literatura que sustentem sua recomendação como tratamento (DODD *et al.*, 2000).

### 1.3.3 Analgésicos sistêmicos e tópicos: morfina e benzidamina

Como tratamento de escolha de analgesia para MO em pacientes submetidos à TCPH, é recomendada a utilização de morfina. Outros agentes opióides podem ser utilizados para o controle da dor; porém a morfina requer doses relativamente mais baixas e pode ser melhor tolerada (PILLITTERI & CLARCK, 1998).

Os analgésicos tópicos locais não são recomendados pela sensação de dormência, redução do paladar e diminuição do reflexo de engasgo (QUILITZ, 1999; EPSTEIN *et al.*, 2001). Além disso, não há evidência da efetividade e tolerabilidade dessas misturas (DODD *et al.*, 2000; CHENG, 2004).

### 1.3.4 Higiene e saúde oral

A instituição de rigorosas medidas de higiene oral é um importante fator na prevenção da mucosite e infecção oral, como, por exemplo, eliminação de cáries dentárias (BONNAURE-MALLET *et al.*, 1998) e gengivite antes do início do tratamento quimioterápico (BIRON *et al.*, 2000; BOROWSKI *et al.*, 1994, KENNY, 1990, DJURIC *et*

*al.*, 2005). Alguns autores têm sugerido a hipótese de que a patogênese da MO está relacionada em parte com uma interação das bactérias com o tecido oral. Sendo assim, a redução da micro-flora oral poderia melhorar a qualidade da saúde bucal, podendo retardar o desenvolvimento da MO (CHENG *et al.*, 2001; EPSTEIN & SCHUBERT, 2004).

Em estudo randomizado realizado por Borowsky *et al.* comparando pacientes candidatos a TCPH realizando higiene oral intensiva (tratamento dentário preventivo e escovação dos dentes durante o período de aplasia) com pacientes realizando higiene oral limitada (sem tratamento dentário preventivo e sem escovação de dentes durante a aplasia), verificou-se que os pacientes com cuidados intensivos apresentaram menos MO moderada e grave do que os pacientes com cuidados limitados. A superioridade dos cuidados intensivos de higiene oral foi observada mesmo quando os pacientes foram submetidos à irradiação corporal total junto à quimioterapia mieloablativa de condicionamento pré-TCPH (BOROWSKI *et al.*, 1994). Estudo semelhante foi realizado por Djuric *et al.*, com 34 pacientes randomizados para receber orientações de higiene oral e tratamento dentário prévio à quimioterapia. Eles observaram que apesar de não haver diferença estatisticamente significativa, os pacientes do grupo intervenção apresentaram a média de MO mais baixa e escores de dor menores do que os pacientes do grupo controle (DJURIC *et al.*, 2005). Em outros dois estudos randomizados, um deles realizado por Cheng *et al.*, observou-se uma redução de 38% da incidência de MO ulcerativa no grupo de 21 crianças que utilizaram um protocolo de escovação dentária e bochechos com clorexidina a 0,2% quando comparadas ao grupo controle, também com 21 crianças, que não foram orientadas a seguir o protocolo de higiene oral (CHENG *et al.*, 2001). Levy-Polack *et al.* realizaram estudo randomizado com 96 pacientes pediátricos com leucemia, no qual o grupo intervenção removeu placas bacterianas dos dentes, realizou bochechos com clorexidina a 0,12%, fez aplicação tópica de iodopovidona, seguidos de nistatina para bochechar e deglutir e encontraram uma redução

significativa de MO grau 2 e de candidíase oral (LEVY-POLACK *et al.*, 1998).

Em estudo descritivo de Gordon-Nuñez *et al.*, foram comparadas a saúde bucal e a incidência de MO após quimioterapia. Foi medido o número de escovações dentárias diárias, o índice de placa visível (IPV), o índice de sangramento gengival (ISG) e tomado o índice de dentes cariados, perdidos e/ou obturados (CPOD). Foram avaliadas 40 crianças, sendo que nove das 16 que apresentaram mucosite estavam entre aquelas que possuíam os mais altos índices de IPV, ISG e CPOD (GORDON-NUNES *et al.*, 2002).

### **1.3.5 Laser de baixa intensidade**

A utilização do laser de baixa intensidade requer equipamento específico de custo elevado e profissional treinados. Os especialistas sugerem que, para centros capazes de adquirir e manter esta tecnologia com profissionais habilitados, a aplicação de laser deveria ser recomendada para reduzir a incidência de MO, principalmente quando associada a dor, em pacientes que estão recebendo altas doses de quimioterapia ou em regime de condicionamento pré-TCPH (BARASCH *et al.*, 1995, COWEN *et al.*, 1997).

Este agente será melhor descrito no próximo capítulo, por ser o objeto do nosso estudo.

## 1.4 LASER DE BAIXA INTENSIDADE

### 1.4.1 Histórico e Fundamentos da Utilização Terapêutica do Laser de Baixa Intensidade

A palavra laser provém da abreviação do seu próprio significado *Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation*, ou seja, amplificação da luz por emissão estimulada de radiação (CATÃO, 2004).

Em 1960, Theodore H. Maiman construiu o primeiro emissor de laser. Por volta de 1961, foi realizada a primeira cirurgia a laser, e, em 1962, foi desenvolvido o primeiro laser semiconductor. Em 1965, Sinclair e Knoll adaptaram essa radiação à prática terapêutica e, nesse mesmo ano, o laser foi utilizado pela primeira vez na odontologia por Stern e Sognaes (VEÇOSO, apud em CATÃO, 2004). Um dos pioneiros na aplicação do laser de baixa intensidade nas áreas biomédicas foi Endre Mester, em 1966 com a publicação do trabalho referente aos efeitos não térmicos do laser sobre a pele de ratos. (CATÃO, 2004)

A ação do laser de baixa energia se dá através da conversão fotoquímica da energia absorvida pelos fotorreceptores celulares. Este tipo de reação é bem conhecido por receptores de plantas especializados, tais como rodopsina e clorofila. A molécula que está absorvendo luz transfere essa energia para outra molécula, ativando a célula e provocando reações químicas no tecido circunvizinho (KARU, 1999). A luz monocromática é capaz de alterar o comportamento celular sem provocar aquecimento da célula. (BASFORD, 1995).

A célula tem um limiar de sobrevivência de acordo com a localização do tecido e seu estado fisiológico. Quando esse limiar da célula é respeitado, uma baixa intensidade de energia é oferecida, que será utilizada por ela de maneira que estimule sua membrana, suas mitocôndrias e outras estruturas celulares envolvidas em um processo de bioestimulação.

Dessa forma, a célula é induzida à biomodulação, ou seja, ela buscará um estado de normalização da região afetada por algum agente endógeno ou exógeno. A esse procedimento denomina-se laserterapia (LOPES, 1999). Em áreas celulares onde ocorrem certas injúrias, um ambiente diferente é formado, diminuindo o pH e a quantidade de oxigênio, promovendo a carência de nutrientes, que pode reduzir a taxa de proliferação celular. Em algumas células, a luz laser pode servir como sinal para aumento da proliferação celular (KARU, 1987).

Os mecanismos de ação celular da laser de baixa energia e a padronização de protocolos para sua utilização ainda não estão totalmente elucidados (WALSH, 1997; KARU, 1999; ROCHA, 2003; CATÃO, 2004; GENOT & KLASTERSKY, 2005). Entre os possíveis mecanismos de ação do laser está a hipótese de que a luz absorvida pelas enzimas mitocondriais seja convertida em energia eletromagnética, o que faz aumentar a concentração de Cálcio ( $\text{Ca}^{++}$ ) no citoplasma. Em células irradiadas o transporte de  $\text{Ca}^{++}$  está acelerado e este aumento no trânsito e na concentração de  $\text{Ca}^{++}$  no citoplasma podem servir como gatilho para mitose celular (LUBART *et al.*, 1993). Também a nível mitocondrial, ocorre a ativação da enzima citocromo C, o que modifica a enzima NADH desidrogenase, aumentando o consumo de glicose pela célula com conseqüente estímulo da cadeia respiratória, aumento da síntese de ATP e de proteínas (KARU, 1987; BORTOLETTO *et al.*, 2004). Associado a isso está a rápida geração de miofibroblastos a partir de fibroblastos, dependentes do fator de crescimento de fibroblastos que tem um papel fundamental no reparo epitelial e de citoproteção (ROCHA, 2003; GENOT & KLASTERSKY, 2005). Outros possíveis mecanismos envolvidos na aceleração da cicatrização através da aplicação de laser de baixa energia estão descritos na Tabela 3.



**Tabela 3 - Possíveis mecanismos envolvidos na aceleração da cicatrização através da aplicação de laser de baixa energia.**

---

**Fibroblastos**

- Proliferação
- Maturação
- Locomoção
- Transformação para miofibroblastos
- Diminuição da secreção de PGE2 e IL-1
- Aumento da secreção de bFGF

**Macrófagos**

- Fagocitose
- Secreção de fatores de crescimento para fibroblastos
- Reabsorção de fibrina

**Linfócitos**

- Ativação
- Aumento da proliferação

**Células Epiteliais**

- Motilidade

**Endotélio**

- Aumento do tecido granuloso
- Relaxamento da vascularização da musculatura lisa

**Tecido Nervoso**

- Redução da síntese de mediadores inflamatórios
- Maturação e regeneração
- Crescimento axonal

---

**PGE2:** prostaglandina E 2; **IL-1:** interleucina 1; **bFGF:** *basic fibroblast growth factor*.

Adaptado de Walsh, 1997.

A terapia com laser de baixa intensidade deve seguir os seguintes parâmetros de acordo com o propósito terapêutico: escolha do comprimento de onda, densidade de energia, densidade de potência, tipo de regime de operação do laser, frequência do pulso, número de sessões, características ópticas do tecido, como os coeficientes de absorção e espalhamento (CATÃO, 2004).

As luzes lasers situadas na região do vermelho e do infravermelho, próximo do espectro eletromagnético, são as mais utilizadas em laser de baixa intensidade (FERREIRA, 2002). Contudo, para obter-se o efeito de bioestimulação, é necessária uma densidade de energia de 1 a 4 J/cm<sup>2</sup> e uma potência de 10 a 90 mW (BASFORD, 1995). Em relação ao comprimento de onda, Lubart *et al.* observaram o efeito de vários comprimentos de onda na

proliferação de fibroblastos humanos, em culturas de células *in vitro*. Eles concluíram que a laser com um comprimento de onda a partir de 540nm e entre 600nm a 900nm acelerou significativamente a mitose dessas células, aumentando assim a velocidade de produção do colágeno e dos fibroblastos (LUBART *et al.*, 1993).

Entre algumas das aplicações terapêuticas do laser estão: aceleração da cicatrização de lesões cutâneas, aumento da remodelação e reparo ósseo, restauração da função neural após injúria, atenuação da dor, estimulação da liberação de endorfina e modulação do sistema imune. Entretanto, nem todas essas aplicações terapêuticas possuem dados sobre a sua eficácia que sustentem a sua indicação clínica apropriada (WALSH, 1997).

#### **1.4.2 Luz Laser para Prevenção e Tratamento da Mucosite Oral**

A partir da década de 90, começaram a ser publicados estudos específicos testando a utilização de laser de baixa intensidade para redução da MO.

Um desses estudos, controlado, duplo cego, foi realizado por um grupo francês coordenado por Barasch *et al.*, utilizando laser denominada Helium-neon (He-Ne) laser com comprimento de onda de 632,8nm, 1 J/cm<sup>2</sup> de densidade de energia e 25mW de potência em uma amostra de 20 pacientes adultos, submetidos a transplante de medula óssea. A aplicação do laser foi realizada em um dos lados da mucosa oral, enquanto o outro lado recebeu aplicação placebo, servindo como controle. A aplicação do laser foi iniciada a partir do último dia de condicionamento e seguiu por cinco dias consecutivos. Além disso, todos os pacientes foram orientados a seguir um protocolo de higiene oral. Esse estudo mostrou efeitos positivos, havendo diminuição significativa da dor e dos índices de MO no lado da boca que recebeu laser (BARASCH *et al.*, 1995).

Em outro ensaio clínico randomizado, duplo cego, também foi avaliada a eficácia do laser He-Ne, com comprimento de onda de 632,8nm, 1,5 J/cm<sup>2</sup> e potência de 60mW na prevenção de MO induzida por altas doses de quimioterapia, em pacientes submetidos à TCPH. Participaram do estudo 30 pacientes adultos, e o laser foi aplicada a partir do dia menos cinco (D -5) até o dia menos um (D-1) do condicionamento. A avaliação do grau de mucosite foi realizada a partir do dia um (D 1) até o dia 20 (D 20) pós TCPH, utilizando a escala proposta por Walsh,1997. Ao final do estudo, o grupo que recebeu laser, quando comparado com o grupo controle, teve um número maior de dias sem MO ou com mucosite grau I, ao mesmo tempo em que apresentou redução no número de dias com mucosite grau III (P<0,01) (COWEN *et al.*, 1997).

Outro estudo randomizado para a prevenção de MO foi realizado em 30 pacientes adultos recebendo radioterapia para tratamento de câncer de cabeça e pescoço, no qual o laser utilizada tinha potência de 60mW, comprimento de onda de 632,8nm e densidade de energia de 2 J/cm<sup>2</sup> sendo aplicada por cinco dias consecutivos antes do início de cada sessão de radioterapia, durante as sete semanas de tratamento. Foi observada redução da média do grau de MO no grupo que recebeu a intervenção, reduzindo também a dor, com melhora da capacidade de deglutição (BENSADOUN *et al.*, 1999).

O único estudo encontrado na literatura, exclusivamente realizado em pacientes pediátricos, teve como objetivo comparar a gravidade e a extensão da MO com dados históricos epidemiológicos. Foram alocadas 32 crianças e adolescentes com idade entre dois e 23 anos, em condicionamento mieloablativo para TCPH com quimioterapia em altas doses associada ou não à irradiação corporal total. O laser utilizado foi de luz infravermelha, com um comprimento de onda de 670nm, densidade de energia de 4 J/cm<sup>2</sup> e fluência de 56mW. A terapia foi iniciada no primeiro dia após a infusão das células, com aplicação somente no lado direito da mucosa oral. No outro lado foi simulada a aplicação da luz, servindo como controle.

---

A incidência de MO ulcerativa foi de 53%, considerada menor, quando comparada com dados epidemiológicos esperados para esta condição terapêutica que fica entre 70 e 90%. Porém, não houve diferença estatisticamente significativa entre o lado direito e esquerdo da boca em relação aos índices utilizados para avaliar o grau de mucosite oral, as laterais da língua, a xerostomia e a dor oral em todas as avaliações (WHELAN *et al.*, 2002).

---

---

## **2 JUSTIFICATIVA DO ESTUDO**

---

---

## **2 JUSTIFICATIVA DO ESTUDO**

A MO é uma das mais frequentes toxicidades do tratamento antineoplásico, sendo causadora de dor e diminuição da ingestão alimentar. A colonização bacteriana de lesões ulceradas e o dano à integridade estrutural da mucosa pode facilitar a entrada de microorganismos na circulação sistêmica, aumentando o risco de infecções. Dependendo do grau de MO, podem ocorrer atrasos ou interrupções no tratamento com consequente comprometimento dos índices de sobrevida.

Que seja do nosso conhecimento, existe somente um estudo publicado examinando o papel do laser de baixa intensidade em pediatria. Considerando que existe alguma controvérsia sobre a eficácia e na variabilidade da resposta ao tratamento entre adultos e crianças, o objetivo do presente estudo foi avaliar a eficácia do laser de baixa energia na prevenção da mucosite induzida pela quimioterapia em crianças e adolescentes com câncer.

---

---

### **3 OBJETIVOS**

---

---

### **3 OBJETIVOS**

#### **3.1 OBJETIVO PRINCIPAL**

Avaliar a influência da aplicação de laser de baixa energia na prevenção ou redução da intensidade de MO em crianças e adolescentes com câncer submetidos à quimioterapia.

#### **3.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS**

Avaliar a influência da aplicação de laser sobre a ingestão calórica.

Determinar a influência do estado nutricional ao diagnóstico sobre o desenvolvimento de MO.

Avaliar a influência da saúde oral no desenvolvimento de MO.

Avaliar a influência da higiene oral no desenvolvimento de MO.



---

## **4 POPULAÇÃO E MÉTODO**

---

## **4 POPULAÇÃO E MÉTODO**

### **4.1 DESENHO DO ESTUDO**

Ensaio clínico randomizado cego.

### **4.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO**

Foram incluídos pacientes no estudo:

- Recebendo tratamento no SOP do Hospital de Clínicas de Porto Alegre;
- Com idade entre três e dezoito anos;
- Que seriam submetidos aos seguintes tratamentos:
  1. Metotrexato em altas doses ( $>$  ou  $= 1\text{g/m}^2$ );
  2. Quimioterapia mieloablativa para condicionamento para TCPH;
  3. Ifosfamida  $3\text{g/m}^2 \times 3$ , Carboplatina  $400\text{mg/m}^2 \times 2$ , Etoposide  $150\text{ mg/m}^2 \times 3$ ;
  4. Irinotecan ( $20\text{ mg/m}^2 \times 10$ );
  5. Qualquer outro esquema quimioterápico em que os pacientes tivessem desenvolvido MO prévia.

### 4.3 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Foram excluídos do estudo os pacientes:

- Com intercorrências clínicas que impediram a realização do estudo;
- Que recusaram-se a realizar a aplicação do laser;
- Com dificuldade de adesão em realizar a higiene oral proposta;
- Que estavam recebendo radioterapia em campos que envolvessem a área de cabeça e pescoço.

### 4.4 SELEÇÃO DA AMOSTRA

Os pacientes foram randomizados em grupo intervenção, que recebeu a aplicação do laser, e em grupo controle, que não recebeu a intervenção. Para emparelhamento da amostra, foi realizada randomização estratificada, através de sorteio aleatório, agrupando os pacientes de acordo com o tipo de tratamento, em três grupos (Apêndice A):

- Grupo 1: pacientes que realizaram quimioterapia com metotrexato em altas doses e todos os protocolos de condicionamento para TCPH;
- Grupo 2: pacientes que utilizaram tratamento para recidiva de doença com ICE ou Irinotecan;
- Grupo 3: pacientes que apresentaram MO em qualquer outro esquema prévio de quimioterapia.

**4.5 VARIÁVEIS ANALISADAS**

Idade

Sexo

Diagnóstico

Tipo de tratamento

Prevalência de MO

Grau de MO

Estado nutricional

Ingestão calórica

Escore de saúde bucal

Número de escovações dentárias diárias

Dias de uso de antibióticos, analgésicos, antivirais e antifúngicos

Contagem absoluta de leucócitos

**4.6 CÁLCULO DO TAMANHO DA AMOSTRA**

Considerando-se um alfa de 0,05 e um beta de 0,20 e estimando-se uma diferença entre as médias dos graus de MO entre os pacientes de 0,4, o total da amostra calculada foi de 62 pacientes. Considerando um acréscimo de 10% para eventuais perdas, foram randomizados 23 pacientes, para cada um dos três grupos, totalizando 69 pacientes.

## 4.7 LOGÍSTICA DO ESTUDO

### 4.7.1 Aplicação do laser

Os pacientes randomizados para o grupo intervenção receberam a aplicação de laser na mucosa oral durante os cinco primeiros dias, a contar do início do ciclo de quimioterapia. A aplicação foi realizada à beira do leito ou no ambulatório, por odontologistas da equipe da Unidade de Estomatologia do HCPA. Foram contempladas cinco áreas da cavidade oral: mucosa jugal, mucosa labial, borda de língua, palato mole e assoalho da boca. O paciente permanecia no leito com a cabeceira elevada ou na cadeira odontológica do ambulatório. Os olhos do paciente, do aplicador e do cuidador foram protegidos da luz com óculos escuros. O local era bem iluminado e a criança permanecia em posição confortável. A aplicação do laser foi realizada diariamente, uma vez ao dia. O aparelho utilizado no estudo e padronizado na Unidade de Estomatologia do HCPA é denominado mucolaser, da marca MM Optics, portátil, de fácil manejo, conforme descrição na Tabela 4.

### 4.7.2 Avaliação da saúde oral

Todos os pacientes passaram por uma avaliação odontológica antes ou imediatamente após o início da quimioterapia para avaliar as condições de saúde dentária. O exame foi realizado à beira do leito ou no ambulatório por odontologistas da equipe da Unidade de Estomatologia do HCPA para a determinação do índice que quantifica, em número absoluto, os dentes com superfícies cariadas, perdidas e obturadas (CPOD). É considerado perdido o dente que não permite o tratamento curativo. (GORDON-NUNES *et al.*, 2002 e OPPERMAN

& ROSING, 1999).

**Tabela 4 - Descrição técnica do aparelho de mucolaser**

<b>Características</b>	<b>Descrição</b>
Laser	CW (emissão contínua )
Meio ativo	Semicondutor
Comprimento de onda	780 nm ( infravermelho )
Potência óptica máxima	60 mw e 4 J/cm <sup>2</sup>
Luz-guia	Vermelha (acionado junto com o laser vermelho )
Classificação	Classe IIIb
Ponteira de aplicação	2 ponteiros: curta ( 60° ) e reta ( 90° )
Área do spot	3,1 mm
Tempo de aplicação variável	15 a 30 minutos
Potência do laser fixa	Opção de potências P1 e P2
Sonorizador de tempo	Opcional
Dimensões da fonte	260mm x 180mm x 95mm
Dimensões do corpo metálico	Comprimento 150mm e diâmetro 17mm
Fusível de proteção	0,1kg
Teste de potência	Indicador para as potências P1 e P2
Peso	1,5kg
Valor	R\$ 7.500,00

**CW:** *continuous wave* ; **nm:** nanômetros; **mw:** miliwats; **J/cm<sup>2</sup>:** joules por centímetro quadrado; **mm:** milímetros; **classe III b:** classificação internacional de laser; **P1 e P2:** potência 1 e 2; **v:** volts; **kg:** kilogramas.

#### 4.7.3 Avaliação do grau de mucosite oral

O exame da mucosa oral para determinação do grau de mucosite foi realizado por um oncologista pediátrico do SOP não vinculado ao estudo, e na ausência deste, outro médico da equipe realizou a avaliação. Estes profissionais não tiveram acesso à randomização. No total foram realizadas três avaliações orais: no dia um, no dia oito e no dia quinze após o início do

ciclo de quimioterapia em estudo. Foram consideradas válidas as avaliações realizadas imediatamente antes do início da quimioterapia e no primeiro dia como a primeira avaliação; entre o quinto e o oitavo dia como a segunda avaliação e, entre o décimo terceiro e o décimo sétimo dia como a terceira avaliação. Caso o paciente não estivesse mais internado para a segunda e a terceira avaliações, o mesmo era encaminhado ao ambulatório. A escala utilizada para avaliação do grau de MO foi a mesma rotineiramente utilizada no Serviço de Oncologia Pediátrica e recomendada pela *World Health Organization-WHO*, da *Common Toxicity Criteria do National Cancer Institute*, 1998, conforme descrição na Tabela 5. Antes de iniciar o estudo, foi realizado um treinamento com toda a equipe de saúde, ministrado pela Unidade de Estomatologia do hospital para padronização da utilização da escala de mucosite oral.

**Tabela 5 - Escala para avaliação do grau de mucosite oral**

---

0	– Sem mucosite
I	– Úlceras indolores, eritema ou inflamação leve na ausência de lesões;
II	– Eritema doloroso, edema ou úlceras, mas consegue se alimentar ou deglutir;
III	– Eritema doloroso, edema ou úlceras necessitando de hidratação intravenosa;
IV	– Ulcerações graves ou necessidade de suporte nutricional enteral ou parenteral ou entubação profilática.

---

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

#### 4.7.4 Orientação sobre higiene oral

Todos os pacientes, independente do grupo controle ou intervenção, receberam orientações para higiene oral. Foi distribuído um kit para higiene oral composto de escova de dente extra-macia, creme dental da marca Colgate® e solução de clorexidina diluída a 0,12%, produzida pela farmácia industrial do HCPA, rotineiramente utilizada como enxaguatório bucal. As instruções foram dadas para o paciente e cuidadores através de orientações verbais,

práticas e observação de gravuras ilustrativas. Também foi distribuído um formulário para registro do número de escovações dentárias e bochechos com clorexidina realizados diariamente durante os 14 dias do estudo. A escovação deveria ser realizada ao término de cada refeição, ou seja, 6 vezes ao dia. Os pacientes foram orientados a realizar os bochechos duas vezes ao dia: após o desjejum e antes de dormir (Apêndice B). Foram oferecidos reforços dessas orientações duas vezes ao longo dos quatorze dias para lembrar o protocolo de higiene oral proposto. No último dia do estudo o paciente foi orientado a mostrar a escova de dentes fornecida, que foi avaliada pela pesquisadora para ver se condizia com o registro na ficha de escovação (Apêndice C).

#### 4.7.5 Avaliação do estado nutricional

A avaliação do estado nutricional foi realizada através de medidas antropométricas realizadas em todos os pacientes pré-quimioterapia (do dia um ao dia três) e duas semanas após (entre o dia quinze e o dia dezessete). As medidas utilizadas foram peso e altura coletados pelos pesquisadores usando balança digital da marca Ghaka® ou da marca Fillizola® e altura em antropômetro de balança da marca Fillizola®.

Os dados das crianças menores de 10 anos foram tratados pelo programa Epi Info™ versão 6.0 (Atlanta, Georgia), que utiliza os padrões do *National Center for Health Statistics* (NCHS,1977) como referência e calcula os desvios da média, percentis e escores-Z para as relações Altura/ Idade (A/I), Peso/ Altura (P/A) e Peso/Idade (P/I).

Para classificação do estado nutricional, comparamos somente o índice de P/A. A desnutrição foi definida a partir do escore-Z para P/A abaixo de  $-2,00$  (<percentil 3). Para obesidade, utilizamos o índice P/A acima de  $+ 2,00$  (>percentil 97), segundo critérios



recomendados pela Organização Mundial da Saúde (WHO, 1995; WHO, 1995b). Consideramos para classificação de risco nutricional os valores de escore-Z  $\leq -1,28$  (< percentil 10) para P/A, e para sobrepeso escore-Z  $\geq +1,28$  (>percentil 90) para P/A, conforme recomendação da *American Society for Parenteral and Enteral Nutrition* (ASPEN, 1995). As crianças que apresentaram escore-Z no limite entre -1,27 a +1,27 para P/A foram consideradas eutróficas.

Para crianças e adolescentes maiores de 10 anos o parâmetro utilizado para a classificação do estado nutricional foi o índice de massa corporal (IMC). O ponto de corte utilizado para desnutrição foi IMC abaixo do percentil 5, para eutrofia IMC entre o percentil 15 e 85, para sobrepeso entre o percentil 85 e 95 e para obesidade acima do percentil 95 (WHO, 1995). Consideramos para classificação de risco nutricional pacientes com IMC entre percentil 5 e 15 (FRISANCHO, 1990) (Apêndice D).

#### **4.7.6 Avaliação da ingestão alimentar**

Para avaliar a ingestão calórica foi utilizado um formulário de registro diário de consumo alimentar distribuído ao paciente e ao seu cuidador para ser preenchido no primeiro dia, no sétimo e no décimo quarto dia após o início da quimioterapia. O paciente e/ou cuidador recebeu orientações da pesquisadora para anotar todos os alimentos e as quantidades em gramas ou medidas caseiras consumidas pela criança ou adolescente durante 24 horas nos dias assinalados (Apêndice E). No formulário já constavam as datas previstas para este registro de acordo com o início do ciclo de tratamento do estudo. Este registro foi realizado durante a internação ou no domicílio, caso o paciente já tivesse tido alta hospitalar e devolvido ao pesquisador ao final do estudo (MAJEM *et al.*, 1994). O cálculo do valor energético

ingerido foi efetuado pela pesquisadora ou aluno bolsista, utilizando o software desenvolvido pela Escola Paulista de Medicina chamado Programa de Apoio à Nutrição – versão 2.5 de 1998, considerando o valor energético total (VET) descrito em kilocalorias e a quantidade de macronutrientes descritos em gramas e percentuais em relação ao VET.

#### **4.7.7 Dados complementares**

Foram coletados dados complementares do prontuário do paciente incluindo: uso de analgesia sistêmica com opióides, dias de uso de antibióticos, antivirais e antifúngicos (Apêndice F).

#### **4.8 ANÁLISE ESTATÍSTICA DOS DADOS**

Os dados coletados foram armazenados em um banco de dados montado através do programa Excel para Windows 1998. A análise dos dados foi realizada através do programa SPSS, versão 12.0.

A análise estatística dos resultados foi realizada através da estatística descritiva de média e desvio padrão para variáveis como idade, grau de MO e contagem total de leucócitos. Foi utilizada a mediana e a amplitude interquartil para as variáveis de dias de uso de medicamentos, CPOD e para a ingestão alimentar. As frequências absolutas e as relativas foram utilizadas para o diagnóstico, grupo de tratamento, estado nutricional e para o gênero dos pacientes. Foi utilizado o teste t de Student para comparar a idade e a contagem absoluta de leucócitos e, o teste de Mann-Whitney para comparar os dias de uso de medicamentos, ingestão alimentar e o CPOD. Utilizamos o teste exato de Fisher para verificar a existência de associação dos diagnósticos e estado nutricional entre os grupos e, ainda, o estado nutricional prévio com a prevalência de MO. O teste de Independência do Qui-quadrado foi utilizado para associar a prevalência dos graus de MO entre os grupos. O coeficiente de Spearman foi utilizado para correlacionar escovação dentária e CPOD com MO. Foi utilizado o nível de significância de 5%.

#### **4.9 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS**

Este estudo foi avaliado e obteve aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Todos os procedimentos foram explicados individualmente a cada paciente e cuidadores, e realizados somente mediante assinatura de

---

termo de consentimento livre e esclarecido pelo familiar ou responsável.

O projeto de pesquisa elaborado para o desenvolvimento deste estudo foi aprovado pela Comissão de Pesquisa e Ética em Saúde do Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, conforme consta na Resolução do Projeto número 03-030.

---

---

## **5 REFERÊNCIAS**

---

---

## 5 REFERÊNCIAS

- Alcoser PW, Rodgers C. Treatment Strategies in Childhood Cancer. *J Pediatr Nurs* 2003;18:103-12.
- American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (ASPEN) 19<sup>th</sup> Clinical Congress. Miami Beach, Florida, January 15-18, 1995. *JPEN J Parenteral Enteral Nutr* 1995;19:1-28S. No author listed.
- Araújo MT, Araújo RP, Campos EJ. Estudo *in vitro* e *ex vivo* da atividade bactericida da clorexidina 0,12 % e a 0,2 % e dos produtos farmacológicos Listerine e Duplak. *Rev Odonto Ciência* 2001;16:187-97.
- Arvritscher EBC, Cooksley CD, Elting LS. Scope and epidemiology of cancer therapy-induced oral and gastrointestinal mucositis. *Sem Oncol Nurs* 2004;20:3-10.
- Balis FM, Holcenberg JS, Blaney SM. General principles of chemotherapy. In Pizzo PA, Poplack DG. *Principles and practice of pediatric oncology*. Philadelphia 2002, Lippincott Williams e Wilkins 237-97.
- Barasch A, Peterson DE, Tanzer JM, D'Ambrosio JA, Nuky K, Schubert,MM, et al. Helium-neon laser effects on conditioning-induced oral mucositis in bone marrow transplantation patients. *Cancer* 1995;76:2550-56.
- Barker CC, Anderson RA, Sauve RS, Butzner JD. GI complications in pediatric patients post-BMT. *Bone Marrow Transplant* 2005;36:51-8.
- Basford JR. Low intensity laser therapy: still not an established clinical tool. *Lasers Surg Med*. 1995;16:331-42.
- Bechard LJ, Adiv OE, Jaksic T, Duggan C. Nutrition Supportive Care. In Pizzo PA, Poplack DG. *Principles and practice of pediatric oncology*. Philadelphia 2002, Lippincott Williams & Wilkins 1285-300.
- Bensadoun RJ, Franquin JC, Cias G, Darcourt V, Schubert MM, Viot M, et al. Low-energy He/Ne laser in the prevention of radiation-induced mucositis. A multicenter phase III

randomized study in patients with head and neck cancer. *Support Care Center* 1999;7:244-52.

Biron P, Sebban C, Gourmet R, Chvetzoff G, Philip I, Blay Y. Research controversies in management of oral mucositis. *Support Care Center* 2000;8:68-71.

Boletim do Registro Hospitalar de Câncer. Fundação Oncocentro de São Paulo – FOSP 2004. [site na internet]. Disponível: <http://www.fosp.saude.sp.gov.br>. Acessado em 18 de agosto de 2005.

Bonnaure-Mallet M, Bunetel L, Tricot-Doleux S, Guérin J, Bergeron C, LeGall E. Oral complication during treatment of malignant diseases in childhood: Effects of tooth brushing. *Eur J Cancer* 1998, 34:1588-91.

Borowski B, Benhamou E, Picco J, Laplanche A, Margainaud J, Hayat M, et al. Prevention of oral mucositis in patients treated with high-dose chemotherapy and bone marrow transplantation: a randomized controlled trial comparing two protocols of dental care. *Eur J Cancer B Oral Oncol* 1994;30:93-7.

Bortoletto R, Silva NS, Zângaro RA, Pacheco MTT, Matta RA, Pacheco-Soares C. Mitochondrial membrane potential after low-power laser irradiation. *Lasers Med Sci* 2004;18:204-6.

Brown CG, Wingard J. Clinical consequences of oral mucositis. *Sem Oncol Nurs* 2004;20:16-21.

Brunetto AL, Pearson ADJ, Golbspan C, Laker M, Craft AW. Morphological and functional damage to the small intestinal mucosa in children receiving treatment for acute lymphoblastic leukemia. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1991;3:370.

Castro Jr CG, Gregianin LJ, Brunetto AL. Análise clínica e epidemiológica do transplante de medula óssea em um serviço de oncologia pediátrica. *J Pediatr (Rio J)* 2003;79:413-22.

Castro Jr CG, Gregianin LJ, Brunetto AL. Transplante de medula óssea e transplante de sangue de cordão umbilical em pediatria. *J Pediatr (Rio J)* 2001;77:345-60.

Catão MHCV. Os benefícios do laser de baixa intensidade na clínica odontológica e na estomatologia. *Rev Bras Patol Oral* 2004;3:214-18.

Chan CWH, Chang AM, Molassiotis A, Lee IYM, Lee GCT. Oral complications in chinese cancer patients undergoing chemotherapy. *Support Care Cancer* 2003;11:48-55.

Cheng KKF, Molassiotis A, Chang AM, Wai WC, Cheung SS. Evaluation of an oral care protocol intervention in the prevention of chemotherapy-induced oral mucositis in paediatric cancer patients. *Eur J Cancer* 2001;37:2056-63.

Cheng KKF. Children's acceptance and tolerance of chlorhexidine and benzydamine oral rinses in the treatment of chemotherapy-induced oropharyngeal mucositis. *Eur J Oncol Nurs* 2004;8:341-49

Common Toxicity Criteria - Version 2.0. National Institute of Health. [site na internet]. Disponível: <http://ctep.info.nih.gov>. Acessado: 18 de março de 2003.

Cowen D, Tardieu C, Schubert M, Peterson D, Resbeut M, Faucher C, et al. Low energy helium-neon laser in the prevention of oral mucositis in patients undergoing bone marrow transplant: results of a double blind randomized trial. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 1997;38:697-703.

Departamento de Informação e Informática do SUS – DATASUS. [site na internet]. Disponível: <http://datasus.gov.br>. Acessado: 17 de agosto de 2005.

Dodd MJ, Dibble SL, Miaskowski C, MacPhail L, Greenspan D, Paul SM, et al. Randomized clinical trial of the effectiveness of 3 commonly used mouth-washes to treat chemotherapy-induced mucositis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2000;90:39-47.

Dodd MJ, Dibble S, Miaskowski C, Paul S, Cho M, Macphail L, et al. A comparison of the affective state and quality of life of chemotherapy patients who do and do not develop chemotherapy-induced oral mucositis. *J Pain Symptom Manage* 2001;21:498-505.

Djuric M, Hillier-Kolarov V, Belic A, Jankovic L. Mucositis prevention by improved dental care in acute leukemia patients. *Support Care Cancer* 2005. Disponível em: [www.springerlink.com](http://www.springerlink.com). Acessado em: 09 de agosto de 2005.

Duncan M, Grant G. Review article: oral and intestinal mucositis - causes and possible treatments. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18:853-74.

Epstein JB, Schubert MM. Managing pain in mucositis. *Semin Oncol Nurs* 2004;20:30-7.

Epstein JB, Truelove EL, Oien H, Allison C, Le ND, Epstein MS. Oral topical doxepin rinse: analgesic effect in patients with oral mucosal pain due to cancer or cancer therapy. *Oral Oncol* 2001;37:632-37.

Ferreira ANS. A ação do laser terapêutico de arsenieto de gálio e alumínio (GaAlAs) na indução da dentiogênese reacional em dentes humanos [dissertação]. Instituto de Pesquisa e Desenvolvimento - Universidade do Vale da Paraíba; 2002. 97p.

Frisancho AR. Anthropometric standards for the assessment of growth and nutritional status. Ann Arbor: University of Michigan Press; 1990

Garófolo A, Petrilli AS. Terapia Nutricional em Oncologia. In Lopes FA, Sigulem DM, Taddei JA. *Terapia Nutricional em Pediatria*. São Paulo 2002, Sarvier 214-34.

Genot MT, Klastersky J. Low-level laser for prevention and therapy of oral mucositis induced by chemotherapy or radiotherapy. *Curr Opin Oncol* 2005;7:236-40.

Gordón-Nuñez MA, Oliveira PT, Pinto LP. Mucosite oral e *status* de saúde bucal em pacientes pediátricos com câncer. *Rev Bras Patol Oral* 2002;1:5-12.



Howard SC, Pedrosa M, Lins M, Pedrosa A, Pui CH, Ribeiro RC, et al. Establishment of a pediatric oncology program and outcomes of childhood acute lymphoblastic leukemia in a resource-poor area. *JAMA* 2004;291:2471-5.

Instituto Nacional do Câncer: informação e vigilância epidemiológica no Brasil. [site na internet]. Disponível: <http://inca.gov.br>. Acessado em 16 de agosto de 2005.

Karu TI. Photobiological fundamentals of low-power laser therapy. *Journal of Quantum Electronics* 1987;23:1703-17.

Karu TI. Primary and secondary mechanisms of action of visible to near-IR radiation on cells. *J Photochem Photobiol B* 1999;49:1-17.

Kenny SA. Effect of two oral care protocols on the incidence of stomatitis in hematology patients. *Cancer Nurs* 1990;13:345-53.

Levy-Polack MP, Sebelli P, Polack NL. Incidence of oral complications and application of a preventive protocol in children with acute leukemia. *Spec Care Dentist*. 1998;18:189-93.

Linnet MS, Ries LAG, Smith MA, Tarone RE, Devesa SS. Cancer surveillance series: recent trends in childhood cancer incidence and mortality in the United States. *J Nat Cancer Inst* 1999;91:1051-58.

Lopes AL. Análise *in vitro* da proliferação de fibroblastos de gengiva humana tratados com laser de baixa potência. [dissertação]. Instituto de Pesquisa e Desenvolvimento - Universidade do Vale do Paraíba; 1999. 131p.

Loss, JF, Santos PP, Leone LD, Brunetto AL. Outcome of pediatric recurrent and refractory malignant solid tumors following ifosfamide/carboplatin/etoposide (ICE): A phase II study in a pediatric oncology centre in Brazil. *Pediatr Blood Cancer* 2004; 42:139-44.

Lubart R, Friedmann H, Peled I, Grossman N. Light effect on fibroblast proliferation. *Laser therapy* 1993;5:55-57.

Lukens JN. Progress resulting from clinical trials. *Cancer* 1994;74:2710-18.

Majem LS, Morales D, Domingo C, Caubet E, Ribas L, Nogués EM. Comparación de dos métodos de valoración de la ingesta de alimentos e nutrientes: recordatorio de 24 horas y cuestionario de frecuencia semicuantitativo. *Med Clin* 1994;103:652-6.

Malcolm AS, Ries LAG. Childhood cancer: incidence, survival, and mortality. In Pizzo PA, Poplack DG, editors. *Principles and Practice of Pediatric Oncology*. Philadelphia 2002, Lippincott Williams & Wilkins 2-12.

Muscaritoli M, Grieco G, Capria S, Iori AP, Fanelli FR. Nutritional and metabolic support in patients undergoing bone marrow transplantation. *Am J Clin Nutr* 2002;75:183-90.

National Center for Health Statistic. Growth curves for children birth-18 years: United States Department of Health Education and Welfare, Vital and Health Statistic 1977 Series 11. Nb.165.

Oblon DJ, Paul SR, Oblon MB, Malik S. Propantheline protects the oral mucosa after high-dose ifosfamide, carboplatin, etoposide and autologous stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1997;20:961-3.

Opperman RV, Rosing CK. Prevenção e tratamento das doenças periodontais. In *Promoção de Saúde Bucal*. São Paulo 1999, Aboprev 261-66.

Pedrosa F, Bonilla M, Liu A, Smith K, Davis D, Ribeiro RC, et al. Effect of malnutrition at the time of diagnosis on the survival of children treated for cancer in El Salvador and Northern Brazil. *J Pediatr Hematol Oncol* 2000;22:502-5.

Picco JL, Ávila-Garavito A, Naccache P. Mucositis: its occurrence, consequences and treatment in the oncology setting. *Oncologist* 1998;3:446-451.

Pillitteri LC, Clark RE. Comparison of a patient-controlled analgesia system with continuous infusion for administration of diamorphine for mucositis. *Bone Marrow Transplant* 1998;22:495-8.

Pitten FA, Kiefer T, Buth C, Doelken G, Kraemer A. Do cancer patients with chemotherapy-induced leukopenia benefit from an antiseptic chlorhexidine-based oral rinse. A double-blind, block-randomized, controlled study. *J Hospit Infect* 2003;53:283-91.

Quilitz R. Oncology pharmacotherapy: modulation of chemotherapy-induced mucositis. *Cancer Control J* 1999, 5. Disponível: <http://www.moffitt.usf.edu/pubs/ccj/v2n5/pharmacotherapy.html>. Acessado em: 24 de fevereiro de 2002.

Ries LAG, Smith MA, Gurney JG, Linet M, Tamra T, Young JL, et al. *Cancer Incidence and Survival among Children and Adolescents: United States SEER Program 1975-1995*, National Cancer Institute, SEER Program. NIH Pub. No. 99-4649. Bethesda, MD, 1999.

Rocha JCT. Terapia laser, cicatrização tecidual e angiogênese. *Revista Brasileira em Promoção da Saúde* 2003;17:44-8.

Rubenstein EB, Peterson DE, Schubert M, Keefe D, McGuire D, Epstein J, et al. Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of cancer therapy-induced oral and gastrointestinal mucositis. *Cancer Supplement* 2004; 100:2026-46.

Schiavetti A, Fornari C, Bonci E, Clerico A, Guidi R. Nutritional status in childhood malignancies. *Nutr Cancer* 2002;44:153-5.

Sharma R, Tobin P, Clarke SJ. Management of chemotherapy-induced nausea, vomiting, oral mucositis, and diarrhea. *Lancet Oncol* 2005;6:93-102.

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

Sonis ST, Oster G, Fuchs H, Bellm L, Bradford W, Edelsberg J, et al. Oral mucositis and the clinical and economic outcomes of hematopoietic stem-cell transplantation. *J Clin Oncol* 2001;8:2201-205.

Sonis ST. A biological approach to mucositis. *J Support Oncol* 2004;2:21-36

Sonis ST. The pathobiology of mucositis. *Nat Rev Cancer* 2004;4:277-84 (b).

Takimoto CH, Arbuck SG. Topoisomerase I targeting agents: the camptothecins. In Chabner BA, Longo DL. *Cancer chemotherapy and biotherapy. Principles and practices*. Philadelphia 2001, Lippincott Williams & Wilkins 580-646.

Veçoso MC. *Laser em fisioterapia*. São Paulo: Lovise;1993.

Viana MB, Fernandes RA, Carvalho RI, Murao M. Low socioeconomic status is a strong independent predictor of relapse in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Int J Cancer Suppl* 1998;11:56-61.

Viana MB, Fernandes RA, Oliveira BM, Murao M, Paes AC, Duarte AA, et al. Nutritional and socio-economic status in the prognosis of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica* 2001;86:113-20.

Walsh LJ. The current status of low level laser therapy in dentistry. Part 1. Soft tissue applications. *Australian Dental Journal* 1997;42:247-54.

Weir J, Reilly, JJ, McColl, JH, Gibson BES. No evidence for an effect of nutritional status at diagnosis on prognosis in children with acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol* 1998;20:534-38.

WHO, Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. WHO Technical Report Series 854. Geneva: World Health Organization; 1995.

WHO, Working Group on infant growth: an evaluation of infant growth: the use and interpretation of anthropometry in infants. *Bull World Health Org* 1995;73:165-74 (b).

Whelan HT, Connelly JF, Hodgson BD, Barbeau L, Post C, Bullard G, et al. NASA light-emitting diodes for the prevention of oral mucositis in pediatric bone marrow transplant patients. *Journal of Clinical Laser Medicine & Medicine* 2002;20:319-24.

---

**6 ARTIGO: A INFLUÊNCIA DO LASER DE BAIXA ENERGIA NA  
PREVENÇÃO DA MUCOSITE ORAL EM CRIANÇAS COM CÂNCER  
SUBMETIDAS A QUIMIOTERAPIA**

---

**A INFLUÊNCIA DO LASER DE BAIXA ENERGIA NA PREVENÇÃO DA MUCOSITE ORAL EM CRIANÇAS COM CÂNCER SUBMETIDAS A QUIMIOTERAPIA**

**Luciane B. da Cruz<sup>(1)</sup>, Anelise S. Ribeiro<sup>(2)</sup>, Ângela Rech<sup>(3)</sup>,  
Lauro G. N. da Rosa<sup>(4)</sup>, Cláudio G. de Castro Jr.<sup>(5)</sup>, Algemir L. Brunetto<sup>(6)</sup>**

- <sup>(1)</sup> Luciane Beitler da Cruz – Nutricionista Clínica do Serviço de Oncologia Pediátrica - Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) /RS-Brasil
- <sup>(2)</sup> Anelise Siviero Ribeiro – Acadêmica de Nutrição – Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS, Brasil
- <sup>(3)</sup> Angela Rech - Mestre. Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS). Oncologista Pediátrica, Serviço de Oncologia Pediátrica, HCPA, Porto Alegre, RS, Brasil.
- <sup>(4)</sup> Lauro Gilberto Nunes da Rosa – PhD. Chefe da Unidade de Estomatologia – HCPA, Porto Alegre, RS, Brasil.
- <sup>(5)</sup> Cláudio Galvão de Castro Jr. – Mestre. Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS). Oncologista Pediátrica, Serviço de Oncologia Pediátrica, HCPA, Porto Alegre, RS, Brasil.
- <sup>(6)</sup> Algemir Lunardi Brunetto - PhD. Chefe do Serviço de Oncologia Pediátrica - HCPA. Professor da Faculdade de Medicina, UFRGS, Porto Alegre, RS, Brasil.

**Endereço para correspondência e contato:**

Luciane Beitler da Cruz  
Hospital de Clínicas de Porto Alegre  
Rua Ramiro Barcelos, 2350, 3 andar leste  
CEP: 90035-007 - Porto Alegre, RS / Brasil  
Fone/fax: (51) 2101.8721 / 9982.6702  
E-mail: lcruz@hcpa.ufrgs.br

## RESUMO

**Objetivo:** O objetivo deste estudo é avaliar o uso do laser de baixa energia na prevenção ou redução da gravidade da mucosite oral.

**Métodos:** Foi realizado um ensaio clínico randomizado. Pacientes entre três e dezoito anos de idade tratados com quimioterapia ou transplante de células progenitoras hematopoéticas entre maio de 2003 e fevereiro de 2005, foram alocados. O grupo intervenção recebeu aplicação de laser por cinco dias a partir do início da quimioterapia. A avaliação do grau de mucosite foi realizada através da escala da OMS citada pelo *Common Toxicity Criteria (CTC-NCI)* e as avaliações foram realizadas no dia um, oito e quinze, por um examinador não envolvido na randomização.

**Resultados:** Sessenta pacientes foram analisados, 39 (65%) eram meninos, 35(58%) pacientes tinham diagnóstico de leucemia e linfoma e 25(42%) tinham tumores sólidos. A média de idade foi de  $8,7 \pm 4,7$  anos. Vinte e nove pacientes foram randomizados para o grupo laser e 31 para o grupo controle. No dia um nenhum paciente apresentou mucosite oral. No dia oito, dos 20 pacientes (36%) que desenvolveram mucosite, 13 deles eram do grupo laser e sete do grupo controle. No dia 15, dos 24 pacientes (41%) que desenvolveram mucosite, 13 deles eram do grupo laser e 11 do grupo controle. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos com relação ao grau de mucosite no dia oito ( $P=0,234$ ), nem no dia 14 ( $P=0,208$ ).

**Conclusão:** Este estudo não mostrou nenhuma evidência do benefício da utilização do laser profilático em pacientes com câncer tratados com quimioterapia que receberam ótimos cuidados de saúde oral e dentária.

**Palavras-chave:** criança; câncer; quimioterapia; mucosite; laser

## **INTRODUÇÃO**

A mucosite oral (MO) é uma das mais frequentes toxicidades em pacientes com câncer recebendo quimioterapia e uma importante causa de experiências dolorosas e angustiantes [1-2]. O risco de desenvolver MO é mais alto em pacientes submetidos à quimioterapia de alta intensidade, particularmente naqueles submetidos à quimioterapia mieloablativa para transplante de células progenitoras hematopóéticas (TCPH).

A incidência de MO em pacientes adultos submetidos à quimioterapia é de aproximadamente 40%, enquanto que a incidência em pacientes pediátricos está em torno de 65%. O risco aumentado de desenvolvimento de MO em crianças, quando comparado aos adultos, é em parte devido a maior fração proliferativa das células da mucosa basal e variações na resistência e/ou perfil imunológico das crianças [2,3].

A MO e intestinal ocorre geralmente entre o quinto e 14º dia após a quimioterapia; o grau de injúria da mucosa está relacionado com a concentração de agentes antineoplásicos, duração da exposição e suscetibilidade individual [4,5]. A MO limita o consumo alimentar em função da dor e desconforto para mastigar e/ou deglutir. Também pode reduzir a superfície absorptiva intestinal devido a deficiência de enzimas digestivas presentes na mucosa intestinal, levando a redução na oferta e absorção de nutrientes, o que aumenta o risco de desnutrição [5,6]. A microflora bacteriana oral pode colonizar as lesões ulceradas em pacientes imunocomprometidos e o dano e a perda da integridade estrutural da mucosa também podem facilitar a entrada de microorganismos para a submucosa causando infecções sistêmicas. Além disso, a MO pode causar interrupção, atraso ou redução na dose intensidade da quimioterapia, o que pode ter uma influência negativa na sobrevida [5,7].

Diversos agentes quimioterápicos são conhecidos por induzir mucosite [4]. Metotrexato administrado em altas doses (MAD) de 1g/m<sup>2</sup> ou mais, procarbazina, citarabina,

doxorrubicina, daunomicina, etoposide e 5-fluoruracil estão entre aqueles reconhecidos por estarem associados com o desenvolvimento de MO. Os regimes de condicionamento utilizados como terapia mieloablativa também são conhecidos por induzir mucosite [4,8].

Atualmente o manejo das complicações orais da terapia antineoplásica, primariamente, consiste no alívio da dor e prevenção de infecção [9]. Os pacientes com saúde dental e bucal adequadas, que mantém medidas de higiene oral durante o tratamento tendem a ter menos episódios de MO quando comparados com aqueles com pior saúde oral e higiene oral precária [10].

Analgésicos tópicos locais têm sido utilizados em pacientes com MO. Existem porém, algumas precauções com o uso de anestésicos tópicos, porque eles provocam uma sensação de dormência, aumentando o risco de lesões na língua e gengiva devido ao trauma com os dentes. Em casos de dor grave, são recomendados como opção, os analgésicos sistêmicos [11,12].

Diversos agentes têm sido utilizados para profilaxia e tratamento da MO. A clorexidina é frequentemente recomendada como enxaguatório bucal a 0,12% como parte de um protocolo de higiene oral. Essa droga tem um efeito bactericida, obstruindo o consumo de glicose pelos microorganismos da flora oral normal [13], com diminuição significativa na concentração de bactérias orais aeróbicas e anaeróbicas [14]. Em um dos poucos estudos realizados com crianças avaliando o papel de um protocolo de cuidado oral na prevenção de MO induzida pela quimioterapia, Cheng *et al* documentaram uma redução de 38% de mucosite ulcerativa em pacientes que receberam instruções para higiene oral [3].

Ultimamente, tem sido sugerido o uso de laser de baixa energia ou soft laser para redução do grau de MO e alívio dos sintomas. Esta modalidade terapêutica parece influenciar a cicatrização da membrana mucosa através da aceleração ou da replicação dos miofibroblastos da cavidade oral, sem, aparentemente, apresentar qualquer efeito colateral



[15,16]. Estudos com *Helium-neon* laser e outras luzes de baixa energia têm promovido a cicatrização de tecidos e analgesia, apesar dos mecanismos não estarem totalmente entendidos [17,18]. Além do potencial benefício para tratamento da MO já estabelecida, existem algumas sugestões de que o laser possa ter benefícios na prevenção ou redução da gravidade desta complicação. Estes estudos foram realizados quase que exclusivamente em pacientes adultos, sendo o laser utilizado diariamente por cinco dias durante a administração dos ciclos de quimioterapia ou radioterapia de cabeça e pescoço [15,17,18].

Que seja do nosso conhecimento existe somente um estudo examinando o papel do laser de baixa intensidade em pacientes pediátricos; neste estudo os autores reportaram uma baixa incidência de MO em crianças submetidas a TCPH, quando comparadas com controles históricos [19].

Considerando que existe alguma controvérsia sobre a eficácia e a variabilidade da resposta ao tratamento da mucosite entre adultos e crianças, o objetivo do presente estudo foi avaliar a eficácia do laser de baixa energia na prevenção da MO induzida pela quimioterapia, em crianças e adolescentes com câncer recebendo agentes antineoplásicos que provavelmente causam esta complicação.

## **PACIENTES E MÉTODOS**

O estudo foi realizado no Serviço de Oncologia Pediátrica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). Entre maio de 2003 e fevereiro de 2005 foram estudados todos os pacientes consecutivamente hospitalizados, com idades entre três e 18 anos recebendo terapia com agentes que provavelmente causariam mucosite, incluindo:

- Metotrexato em altas doses (MAD) ( $>$  ou = a  $1\text{g/m}^2$ );
- Todos os regimes de condicionamento para transplante de células progenitoras

hematopoéticas (TCPH) autogênicos;

- Dois protocolos de quimioterapia intensiva utilizados para tratar pacientes recidivados/refratários: Ifosfamida 3g/m<sup>2</sup> x 3, Carboplatina 450mg/m<sup>2</sup> x 2 e Etoposide 150mg/m<sup>2</sup> x 3 (ICE) ou Irinotecan 20mg/m<sup>2</sup> x 10;
- Qualquer outro esquema quimioterápico em que os pacientes tivessem desenvolvido MO prévia.

### **Desenho do estudo**

O estudo foi um ensaio clínico randomizado cego. Os pacientes foram randomizados dentro de três grupos: grupo 1 consistia de pacientes recebendo MAD ou condicionamento pré-TCPH; grupo 2 com pacientes recebendo ICE ou Irinotecan e grupo 3 com pacientes que tinham apresentado MO prévia com qualquer outra combinação de quimioterapia. Os pacientes foram randomizados para receber ou não laser de acordo com o grupo de alocação.

### **Avaliação odontológica**

Todos os pacientes foram submetidos a uma avaliação odontológica da saúde oral por um cirurgião-dentista treinado da Unidade de Estomatologia. O escore de saúde oral utilizado foi determinado pela presença de dentes cariados, perdidos e obturados (CPOD) [20,21].

### **Orientações para higiene oral**

Os pacientes do grupo controle e intervenção receberam orientações de higiene oral juntamente com um kit para higiene bucal com escova de dentes extra-macia, creme dental e

solução de clorexidina diluída a 0,12%. Antes do início da terapia antineoplásica, a pesquisadora orientou a cada paciente e seus familiares, instruções verbais e escritas sobre medidas de cuidados orais [22]. Os pacientes também receberam um formulário para registrar diariamente o número de escovações dentárias e bochechos realizados ao longo dos 14 dias do estudo. Os pacientes foram orientados para escovar os dentes após cada refeição e fazer bochechos com clorexidina duas vezes ao dia, após o café da manhã e antes de dormir [3,21]. Duas orientações adicionais foram feitas para reforçar as orientações iniciais sobre escovação de dentes e os bochechos.

#### **Avaliação do estado nutricional e ingestão alimentar**

A avaliação do estado nutricional foi realizada utilizando-se medidas antropométricas incluindo peso, altura e índice de massa corporal (IMC). Para crianças menores de 10 anos, os resultados foram interpretados pelo escore  $Z$  (peso/altura) de acordo com as curvas de crescimento do *National Center for Health Statistics* e expressos como risco nutricional ( $Z < -1,28$ ), sobrepeso ( $Z > 1,28$ ) ou eutróficos ( $Z = -1,28$  a  $1,28$ ). Para crianças acima de 10 anos os resultados foram expressos de acordo com o índice de massa corporal (IMC) [23]. As avaliações foram coletadas imediatamente antes da administração do ciclo de quimioterapia e aproximadamente duas semanas após.

Para avaliar a ingestão alimentar os familiares foram instruídos pela pesquisadora a preencher um formulário para quantificar o consumo dos alimentos, no dia um, no dia oito e no dia quinze após a quimioterapia. Eles deveriam registrar ingestão alimentar durante 24 horas nos dias assinalados, descrevendo o tipo de alimento e a quantidade consumida.

### **Aplicação do laser**

O aparelho de laser era portátil, de fácil manejo, produzido pela MM Optics com um comprimento de onda contínua de 780nm, potência de 60mW e fluência de 4 J/cm<sup>2</sup>. O laser foi aplicado por cirurgiões-dentistas treinados da Unidade de Estomatologia, uniformemente sobre cinco áreas da cavidade oral: mucosa jugal, mucosa labial, assoalho da língua, palato mole e região sublingual com a criança em posição confortável [15,17-19]. O objetivo era aplicar laser por cinco dias consecutivos a partir do início da quimioterapia; alguns pacientes com alta hospitalar continuaram a aplicação do laser a nível ambulatorial. Os dentistas que realizaram a aplicação do laser não participaram da avaliação do grau de mucosite oral.

### **Definição da mucosite oral**

A avaliação da gravidade da mucosite oral foi realizada por um oncologista pediátrico que estava cegado para a randomização, utilizando a escala de Critérios Comuns de Toxicidade do *National Cancer Institute* (NCI) sumarizada na Figura 1 [22]. As avaliações orais foram realizadas no dia um (imediatamente antes do início da quimioterapia), no dia oito e no dia quinze. Se o paciente não estivesse mais internado, sua avaliação era realizada no ambulatório.

### **Dados adicionais**

Os autores coletaram dados adicionais sobre drogas utilizadas, incluindo analgésicos, antibióticos, antifúngicos e antivirais. Dados sobre suporte nutricional também foram coletados.

### **Análise estatística**

A análise estatística dos resultados foi realizada através da estatística descritiva de média e desvio padrão para variáveis idade, grau de MO e contagem total de leucócitos. Foi utilizada a mediana e a amplitude interquartil para variáveis dias de uso de medicamentos, CPOD e ingestão alimentar. As freqüências absolutas e relativas foram utilizadas para o diagnóstico, grupo de tratamento, IMC e gênero dos pacientes. Para comparar os grupos laser e controle foi utilizado o teste t de Student para a idade e a contagem absoluta de leucócitos; o teste de Mann-Whitney para dias de uso de medicamentos, ingestão alimentar e CPOD; o teste exato de Fisher para os diagnósticos em relação ao estado nutricional; o teste de Independência do Qui-quadrado para os graus de MO e o Qui-quadrado para as combinações de quimioterapia. Para a análise de correlação foi utilizado o coeficiente de Spearman para escovação dentária e CPOD com prevalência de MO. A análise dos dados foi realizada através do programa SPSS, versão 12. Nas conclusões foi utilizado o nível de significância de 5%.

### **Considerações éticas**

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa e o termo de consentimento livre e esclarecido foi assinado pelos pacientes e/ou familiares.

## **RESULTADOS**

Sessenta e dois pacientes foram incluídos no estudo. Dois foram excluídos, um porque não registrou os dados sobre ingestão alimentar, e o outro porque não seguiu as recomendações de higiene oral. A aplicação do laser foi bem tolerada e não houve nenhum efeito colateral atribuível ao seu uso. As características dos pacientes estão detalhadas na Tabela 1. Trinta e nove pacientes eram do sexo masculino; a média de idade foi de  $8,7 \pm 4,2$  anos. Trinta e cinco pacientes tinham diagnóstico de leucemia ou linfomas e 25 pacientes tinham tumores sólidos. Dos 60 pacientes, 14 foram tratados com MAD, 10 submetidos à TCPH, 16 receberam ICE, cinco Irinotecan e 15 tiveram MO prévia com outros protocolos quimioterápicos.

Vinte e nove pacientes foram randomizados para o grupo do laser e 31 para o grupo controle e foram similares em relação à idade, gênero, diagnóstico e tipo de quimioterapia recebida, de acordo com a Tabela 1.

Os detalhes dos pacientes do grupo do laser e do grupo controle em relação à contagem absoluta de leucócitos, uso de drogas para infecções e analgésicos, ingestão alimentar e estado nutricional estão apresentados na Tabela 2. Suas características foram similares em todas as variáveis analisadas.

### **Avaliação odontológica**

A mediana do escore CPOD foi de 0 (0 a 3) e 1 (0 a 6) no grupo controle e no grupo do laser, respectivamente. O escore de saúde oral, CPOD, mostrou não ter correlação com a prevalência de MO no dia oito ( $r=-0,063$  e  $P=0,649$ ) ou no dia quinze ( $r=0,14$  e  $P=0,311$ ).

### **Higiene oral**

O número médio de escovações dentárias diárias realizadas foi de 3,1 ( $\pm 1,3$ ) vezes no grupo controle e de 3,2 ( $\pm 1,6$ ) vezes no grupo do laser ( $P=0,88$ ). Na avaliação do dia oito, os pacientes que escovaram mais vezes seus dentes tiveram menos MO ( $r=-0,373$  e  $P=0,006$ ). Porém, no dia quinze não houve influência do número de escovações diárias com a prevalência de MO ( $r=-0,197$  e  $P=0,149$ ).

### **Avaliação do estado nutricional**

A influência do estado nutricional sobre o desenvolvimento de MO (independente do grau I, II ou III), foi determinado nos dias oito e 15. O estado nutricional foi avaliado pelo parâmetro P/A em 13 e em 15 pacientes que desenvolveram MO nos dias oito e 15 respectivamente e pelo IMC em sete e em nove pacientes que desenvolveram MO nos dias oito e 15, respectivamente. Não houve influência do estado nutricional antes da quimioterapia sobre a prevalência de MO no dia oito, nem no dia quinze, conforme dados mostrados na Tabela 3.

### **Aplicação do laser**

A mediana de dias de aplicação do laser foi de quatro dias após o início da quimioterapia (variação entre três e cinco dias); a aplicação foi bem tolerada em todos os pacientes, sem nenhum efeito colateral reportado por qualquer um deles.

### **Mucosite oral**

Os resultados da avaliação do grau de MO estão demonstrados na Figura 2. Noventa por cento das avaliações foram realizadas pelo oncologista vinculado ao estudo, sendo as demais avaliações realizadas por outros oncologistas da equipe. Nenhum dos 60 pacientes teve evidência de MO no dia um, ao início do estudo.

Na segunda avaliação, realizada no dia oito, 56 pacientes foram avaliados. Trinta e seis (64%) não apresentaram qualquer evidência de MO; dos 20 pacientes (36%) que apresentaram MO, 13 eram do grupo do laser e sete do grupo controle. Seis pacientes do grupo do laser e cinco pacientes do grupo controle apresentaram MO grau I; cinco pacientes do grupo do laser e um paciente do grupo controle apresentaram MO grau II; dois pacientes do grupo do laser e um paciente do grupo controle apresentaram MO grau III. A mediana do grau de MO entre os pacientes do grupo do laser foi de II (I a II) enquanto que no grupo controle foi de I (I a II). A prevalência e a gravidade da MO foram similares em ambos os grupos ( $P=0,234$ ).

Na terceira avaliação, realizada no dia quinze, 59 pacientes foram avaliados. Trinta e cinco (59%) não apresentaram qualquer evidência de MO; dos 24 pacientes (41%) que apresentaram MO, 13 eram do grupo do laser e 11 do grupo controle. Sete pacientes do grupo do laser e sete pacientes do grupo controle apresentaram MO grau I; quatro pacientes do grupo do laser e um paciente do grupo controle apresentaram MO grau II; dois pacientes do grupo do laser e três pacientes do grupo controle apresentaram MO grau III. A mediana do grau de MO entre os pacientes do grupo do laser foi I (I a II), assim como no grupo controle, porém a amplitude interquartil foi maior neste grupo (I a III). A prevalência e a gravidade da



MO também foram similares em ambos os grupos ( $P=0,208$ ).

Nenhum paciente apresentou MO grau IV no estudo.

## DISCUSSÃO

A MO é uma complicação freqüente da quimioterapia. Reconhecendo os efeitos clínicos e psicológicos indesejáveis que um alto grau de MO tem sobre os pacientes que desenvolvem este debilitante efeito colateral, diversos investigadores têm buscado chamar a atenção da comunidade oncológica sobre o impacto clínico e econômico dessa injúria da mucosa secundária a terapia citorrredutiva. Diversas terapias potencialmente benéficas têm sido sugeridas para pacientes que apresentam esta complicação, incluindo protetores da superfície mucosa, agentes anti-inflamatórios, agentes antimicrobianos e fatores de crescimento [26]. Porém, a evidência da eficácia da maioria destas múltiplas opções terapêuticas não é rigorosamente suficiente para indicar a sua recomendação definitiva. Por essa razão, é extremamente importante a busca de medidas preventivas para MO.

Há diversas décadas têm surgido publicações apontando a radiação com laser de baixa energia para promover a cicatrização de lesões e redução da dor e inflamação, mas as provas científicas dos efeitos benéficos sobre MO têm sido insuficientes [27]. Os poucos estudos examinando o papel do laser na profilaxia da MO foram realizados em pacientes adultos com câncer [15,17,18].

Em estudo francês, conduzido por Bensadoun *et al* [15], o laser foi usado profilaticamente em 30 pacientes com câncer de cabeça e pescoço tratados com radioterapia; eles observaram que os pacientes randomizados para receber o laser tiveram uma redução na

gravidade da MO ( $P < 0,01$ ), uma redução na intensidade da dor ( $P < 0,05$ ) e uma melhora na deglutição ( $P = 0,01$ ). O uso do laser como profilaxia também mostrou ser benéfico em um estudo com 30 pacientes adultos submetidos à TCPH [17]; aqueles randomizados para receber laser em cinco áreas anatômicas da mucosa oral tiveram um escore significativamente menor para o grau de MO do que os pacientes do grupo controle ( $P = 0,04$ ). Porém, em um estudo prospectivo controlado, realizado por Barasch *et al* [18], o laser foi aplicado em um dos lados da cavidade oral (o lado oposto recebeu tratamento placebo), em 20 pacientes adultos submetidos à TCPH, diariamente por cinco dias consecutivos; o escore de MO foi significativamente mais baixo no lado tratado, mas as lesões ulcerativas ocorreram em todos os pacientes bilateralmente, com aumento progressivo até o dia seis e resolução no dia 21; os autores também reportaram que houve um escore mais baixo de dor somente no dia nove ( $P = 0,05$ ) para o lado tratado.

Somente um estudo foi realizado com 32 pacientes pediátricos [19] onde o laser foi aplicado no epitélio oral esquerdo, enquanto o lado direito não foi tratado; os autores reportaram uma incidência de 53% de MO, comparada a incidência esperada de 70-90%, baseado em dados controles históricos.

Recentemente, um painel multidisciplinar de especialistas com o patrocínio da Associação Multinacional de Cuidados de Suporte em Câncer e a Sociedade Internacional de Oncologia Oral, examinou a literatura médica publicada entre janeiro de 1966 e maio de 2002 para criar recomendações clínicas práticas para prevenção, avaliação e tratamento da MO [26]. Entre as terapias analisadas para prevenção de MO estava o laser de baixa energia para pacientes submetidos à TCPH. Apesar dos especialistas considerarem os resultados difíceis de avaliar e comparar pela variabilidade inter-operador, eles encorajam que ensaios clínicos sejam realizados para melhor entender o papel do laser de baixa energia na prevenção de MO

em pacientes com alto risco de desenvolver essa complicação em centros capazes de dispor da tecnologia necessária e de pessoal treinado [26].

Os resultados do nosso estudo mostraram que aproximadamente 40% dos pacientes desenvolveram algum grau de mucosite. As avaliações realizadas no dia oito e no dia 15 mostraram prevalência quase idêntica de mucosite em ambos os grupos. Surpreendentemente, observamos uma tendência para um grau mais alto de MO no dia oito no grupo do laser. A partir dos dados deste estudo, entretanto, não obtivemos uma evidência para suportar a recomendação da aplicação de laser para prevenção de mucosite. Nossos achados contradizem estudos prévios realizados com adultos. Uma possível explicação pode ser porque tipicamente as crianças têm uma fração proliferativa das células basais três vezes mais alta do que os adultos e isto pode favorecer o processo de cicatrização das lesões em pacientes mais jovens [10].

O rigoroso cuidado de higiene oral mantido em todos pacientes, independentemente do grupo de alocação pode explicar a baixa frequência de MO observada em ambos os grupos, controle e intervenção e ainda pode ter influenciado os resultados. Em nenhum dos estudos com pacientes adultos, foi mostrado os efeitos benéficos do laser na prevenção de MO com uma análise da influência da higiene oral. Apesar do estudo realizado por Pitten *et al.*[14], com pacientes adultos randomizados para enxaguar a boca três vezes ao dia com um produto a base de clorexidine ou com uma combinação fluorada, mostrar que houve uma redução significativa da contagem de microrganismos, os bochechos não promoveram efeito clínico benéfico para pacientes com câncer recebendo quimioterapia; ao contrário, o risco para MO e sequelas clínicas estava aumentado. É possível que a orientação ao paciente e a rigorosa aderência ao protocolo de higiene oral, tal como o utilizado por nossos pacientes, possam ser a mais efetiva medida para prevenção de mucosite oral. A presença de cáries,

independentemente da escovação dentária, também tem mostrado aumentar a probabilidade de lesões orais durante a quimioterapia, em estudo que avaliou a influência da saúde dentária e cuidados orais na incidência, natureza e cronologia das complicações orais em crianças [29].

Existem numerosos estudos sobre o melhor método de cuidado e saúde orais para reduzir a gravidade de MO em pacientes com câncer, muitas vezes com resultados contraditórios [30]. Há evidência de que a prática de uma higiene oral adequada e a saúde oral no início da terapia, representam fatores cruciais na redução do risco de mucosite grave; tanto quanto estes dois fatores “protetores” está associada a diminuição da flora oral aeróbia e anaeróbia [13,14]. Em nosso estudo nós achamos uma correlação negativa significativa entre o número de escovações dentárias e a prevalência de MO no dia oito, sugerindo que um número constante diário de escovações possa ajudar a reduzir os patógenos na cavidade oral e consequentemente reduzir a prevalência de MO. A influência da escovação dentária sobre o desenvolvimento de MO foi avaliado previamente por Bonnaure-Mallet *et al* [29], onde eles compararam a frequência, gravidade e progressão das lesões orais entre duas populações de crianças. Todos os pacientes receberam instruções para cuidados orais com clorexidine a 0,12%, enxaguatório bucal e agente tópico antifúngico (2,5 ml), e as lesões foram significativamente mais numerosas no grupo que não escovou os dentes.

O papel do estado nutricional como fator de risco para MO também é controverso [9]. Raber-Durlacher *et al.* [31] demonstraram que baixo peso, avaliado antes do início da quimioterapia, estava associado com um risco levemente aumentado para o desenvolvimento de MO durante o tratamento; entretanto isto não foi confirmado em estudo publicado por Huang *et al.* [32] que não mostrou nenhuma correlação entre mudanças no peso corporal e grau máximo de MO. Estes dois estudos foram realizados em adultos. Em nosso estudo nós avaliamos todos os pacientes com qualquer grau de MO no dia oito e 15, utilizando como

paraâmetros P/A e IMC. Nós não encontramos associação do estado nutricional ao início da quimioterapia e o desenvolvimento de MO, apesar de somente poucos pacientes serem classificados como risco nutricional e nenhum como desnutrido.

A administração do laser para tratar pacientes com MO já estabelecida é usualmente realizada diariamente, por cinco dias consecutivos, apesar dos dados provenientes de culturas de fibroblastos gengivais mostrarem que a cicatrização das lesões pode ser influenciada precocemente, a partir de 24 horas após a aplicação do laser [27]. Uma limitação do nosso estudo, e da maioria dos estudos prévios com adultos, tem sido não saber o tempo ideal de aplicação do laser para prevenção da MO. O uso diariamente por cinco dias consecutivos tem sido uma extrapolação baseado em estudos de laser com o propósito terapêutico.

Em conclusão, este estudo mostrou não haver evidência do benefício do uso de laser de baixa energia na profilaxia de MO em pacientes com câncer submetidos a quimioterapia que recebem ótimos cuidados de saúde oral e dentária.

## **AGRADECIMENTOS**

Nós gostaríamos de agradecer o Instituto do Câncer Infantil do Rio Grande do Sul (ICI) e o Fundo de Incentivo a Pesquisa e Eventos (FIPE) do Hospital de Clínicas de Porto Alegre pelo apoio financeiro.

## REFERÊNCIAS

1. Kenny SA. Effect of two oral care protocols on the incidence of stomatitis in hematology patients. *Cancer Nurs* 1990;13:345-353.
2. Chan CWH, Chang AM, Molassiotis A, Lee IYM, et al. Oral Complications in Chinese cancer patients undergoing chemotherapy. *Support Care Cancer* 2003;11:48-55
3. Cheng KKF, Molassiotis A, Chang AM, Wai WC, et al. Evaluation of an oral care protocol intervention in the prevention of chemotherapy-induced oral mucositis in paediatric cancer patients. *Eur J Cancer*. 2001;37:2056-2063.
4. Balis FM, Holcenberg JS, Blaney SM. General principles of chemotherapy. In: Pizzo PA, Poplack DG. *Principles and practice of pediatric oncology*, 4<sup>th</sup> ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams E Wilkins, 2002. 264 p.
5. Duncam M, Grant G. Review article: oral and intestinal mucositis – causes and possible treatments. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18:853-874.
6. Garófolo A, Aragão KSM, Maia PS, Lopez FA, et al. Acceptance of oral supplementation and response concerning the nutritional state of malnourished children and adolescents with cancer. *Rev Bras Nutr Clin* 2002;17:1-8.
7. Plevová P. Prevention and treatment of chemotherapy – and radiotherapy – induced oral mucositis: a review. *Oral Oncol* 1999;35:453-470.
8. Picco JL, Ávila-Garavito A, Naccache P. Mucositis: its occurrence, consequences and treatment in the oncology setting. *Oncologist* 1998;3:446-451.
9. Barasch A, Peterson DE. Risk factors for ulcerative oral mucositis in cancer patients: unanswered questions. *Oral Oncol* 2003;3:91-100.
10. Sonis ST. Mucositis as a biological process: a new hypothesis for the development of chemotherapy-induced stomatotoxicity. *Oral Oncol* 1998;34:39-43.
11. Quilitz R. Oncology pharmacotherapy: modulation of chemotherapy-induced mucositis. *Cancer Control J* 1995;2(5). Available on World Wide Web: <http://www.moffitt.usf.edu/pubs/ccj/v2n5/pharmacotherapy.html>
12. Epstein JB, Truelove EL, Oien H, Allison C, et al. Oral topical doxepin rinse: analgesic effect in patients with oral mucosal pain due to cancer or cancer therapy. *Oral Oncol* 2001;37:632-637.
13. Araújo MT, Araújo RP, Campos EJ. Estudo in vivo e ex vivo da atividade bactericida da clorexidina 0,12 % e a 0,2 % e dos produtos farmacológicos Listerine e Duplak. *Rev Odonto Cienc* 2001;16:187-97.

14. Pitten FA, Kiefer T, Buth C, Doelken G, et al. Do cancer patients with chemotherapy-induced leukopenia benefit from an antiseptic chlorhexidine-based oral rinse. A double-blind, block-randomized, controlled study. *J Hospit Infect* 2003;53:283-291.
15. Bensadoun RJ, Franquin JC, Cias G, Darcout V, et al. Low-energy He / Ne laser in the prevention of radiation-induced mucositis. A multicenter phase III randomized study in patients with head and neck cancer. *Support Care Center* 1999;7:217-8.
16. Karu TI. Photobiological Fundamentals of Low-Power Laser Therapy. *J Quantum Electronics* 1987;QE 23: 1703-17.
17. Cowen D, Tardieu C, Schubert M, Franquin JC, et al. Low energy Helium-Neon laser in prevention of oral mucositis in patients undergoing bone marrow transplant: results of a double blind randomized trial. *Int. J. Radiat. Oncol Biol Phys* 1997;38:697-703.
18. Barasch A, Peterson DE, Tanzer JM, Franquin JC, et al. Helium-neon effects on conditioning-induced oral mucositis in bone marrow transplantation patients. *Cancer* 1995;76:2550-2256.
19. Whelan HT, Connelly JF, Hodgson BD, Barbeau L, et al. NASA light-emitting diodes for the prevention of oral mucositis in pediatric bone marrow transplant patients. *J Clin Laser Med Surg* 2002;20:319-24.
20. Gordón-Nuñez MA, Oliveira PT, Pinto LP. Oral mucositis and status of oral health in pediatric patients with cancer. *Rev Bras Patol Oral* 2002;1:5-12
21. Opperman RV, Rosing CK. Prevenção e tratamento das doenças periodontais. *Promoção de Saúde Bucal – ABOPREV*. São Paulo: Artes Médicas, 1999. 261-66.
22. Available on World Wide Web:  
[http://www.uniodontomao.com.br/dicas/dir\\_dicas/dica06.htm](http://www.uniodontomao.com.br/dicas/dir_dicas/dica06.htm) [update 2002 dez 07]
23. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. *World Health Organ Tech Rep Ser* 1995;854:1-452
24. National Cancer Institute (NCI), National Institute Health (NIH), Common Toxicity Criteria (CTC), Version 2.0, March 1998.
25. SPSS for Windows, Rel. 12.0.0. 2003. Chicago: SPSS Inc.
26. Rubenstein EB, Peterson DE, Schubert M, Keefe D, et al. Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of cancer-induced oral and gastrointestinal mucositis. *Cancer Supplement* 2004; 100:2026-2046
27. Walsh LJ. The current status of low level therapy in dentistry. Part 1. Soft tissue applications. *Australian Dental Journal* 1997;42:247-54.

28. Genot MT, Klastersky J. Low-level laser for prevention and therapy of oral mucositis induced by chemotherapy or radiotherapy. *Current Opinion in Oncology* 2005;7:236-240.
29. Bonnaure-Mallet M, Bunetel L, Tricot-Doleux S, Guérin J, et al. Oral Complication during Treatment of Malignant Diseases in Childhood: Effects of Tooth Brushing. *Eur J Cancer* 1998; 34:1588-91.
30. Djuric M, Hillier-Kolarov V, Belic A, Jankovic L. Mucositis prevention by improved dental care in acute leukemia patients. *Support Care Cancer* 2006;14:137-46.
31. Raber-Durlacher JE, Weijl NI, Abu Saris M, de Koning B, et al. Oral mucositis in patients treated with chemotherapy for solid tumors: a retrospective analysis of 150 cases. *Support Care Cancer* 2000;8:366-71.
32. Huang Ey, Leung SW, Wang CJ, Chen HC, et al. Oral glutamine to alleviate radiation-induced oral mucositis: a pilot randomized trial. *Int J Radiation Oncology* 2000;46:535-9.



Tabela 1- Características dos pacientes

	Controle (n= 31)	Laser (n= 29)	Valor P
Idade (anos)	8.7 ± 4.2	8.9 ± 4.5	0.811
Sexo (meninos)	18 (58%)	21 (72%)	0.244
Diagnóstico			
Tumores sólidos	14 (45%)	11 (38%)	0.570
Linfomas e leucemias	17 (55%)	18 (62%)	
Grupos de tratamento			
1) Metotrexato e TCPH	12 (39%)	12 (41%)	
2) ICE e Irinotecan	11 (36%)	10 (36%)	0.976
3) Mucosite prévia	8 (26%)	7 (24%)	

TCPH: transplante de células progenitoras hematopoéticas

ICE: Ifosfamida, Carboplatina, Etoposide

Média ± DP;

n (%).

**Tabela 2: Contagem absoluta de leucócitos, uso de drogas para tratar infecção e dor, saúde oral, número de escovações dentárias, ingestão alimentar e estado nutricional no grupo controle e no grupo laser**

	Controle	Laser	Valor P
<b>Total de leucócitos (µL)</b>	n = 28	n = 28	
D 1	5467 ± 3988	5905 ± 2966	0.641
D 8	2051 ± 2184	2283 ± 2588	0.735
D 15	2058 ± 2246	1934 ± 1936	0.532
<b>Uso de drogas para tratar infecção e dor (dias)</b>	n = 29	n = 29	
Antibióticos	9 (5-12)	7 (4-10.5)	0.337
Antifúngicos	2 (0-8.5)	2 (0-6.5)	0.916
Antivirais	0 (0-12.5)	0 (0-3)	0.792
Analgésicos	1 (0-4)	2 (0-7.5)	0.359
<b>Saúde oral (CPOD)</b>	0 (0-3)	1 (0-6)	0.210
<b>Número de escovações dentárias</b>	3.1 ± 1.3	3.2 ± 1.6	0.880
<b>Ingestão alimentar (kcal)</b>	n = 27	n = 28	
D 1	1320 (970-1800)	1122 (614-1570)	0.207
D 8	1279 (145-1729)	994 (284-1309)	0.522
D 15	1035 (467-1762)	1100 (485-1545)	0.876
<b>Estado nutricional (P/A)</b>	n = 20	n = 17	
D 1 Risco nutricional	2 (10%)	3 (18%)	0.073
Eutróficos	17 (85%)	9 (53%)	
Sobrepeso	1 (5%)	5 (29%)	
D 15 Risco nutricional	3 (15%)	3 (18%)	0.505
Eutróficos	16 (80%)	11 (65%)	
Sobrepeso	1 (5%)	3 (18%)	
<b>Nutritional status (IMC = kg/m<sup>2</sup>)</b>	n = 11	n = 12	
D 1 Risco nutricional	2 (18%)	2 (17%)	1.00
Eutróficos	7 (64%)	7 (58%)	
Sobrepeso	2 (18%)	3 (25%)	
D 15 Risco nutricional	4 (36%)	3 (25%)	0.733
Eutróficos	6 (55%)	6 (50%)	
Sobrepeso	1 (9%)	3 (25%)	

**µL:** microlitros, **D:** dias, **kcal:** kilocalorias, **P/A:** Peso/Altura, **IMC:** Índice Massa Corporal,

**CPOD:** dentes cariados, perdidos e obturados

Média ± DP; n (%); Mediana (P25-P75)

**Tabela 3 - Prevalência de mucosite oral (graus I – III) de acordo com o estado nutricional ao início da quimioterapia**

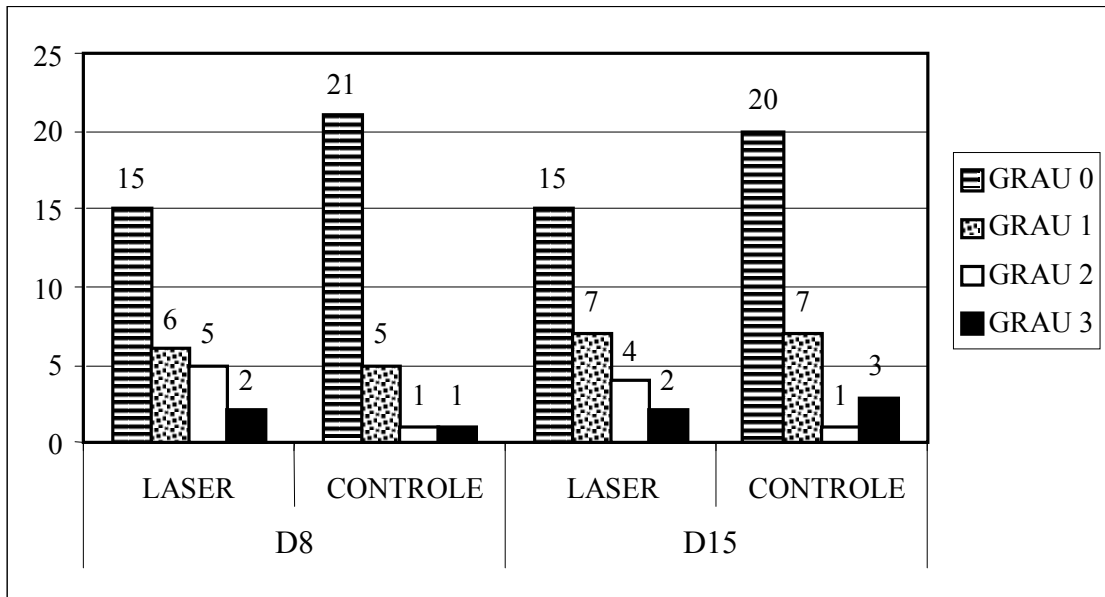
	P/A (<10 anos)		IMC (> 10 anos)	
	D8	D15	D8	D15
<b>Risco nutricional</b>	1 (8%)	3 (20%)	2 (29%)	1 (11%)
<b>Eutrófico</b>	10 (77%)	10 (66%)	3 (43%)	7 (78%)
<b>Sobrepeso</b>	2 (15%)	2 (15%)	2 (29%)	1 (11%)
<b>Valor P</b>	<b>0.709</b>	<b>0.481</b>	<b>0.465</b>	<b>0.646</b>

**P/A:** Peso/Altura, **IMC:** Índice de Massa Corporal

0 – Sem mucosite
I – Úlceras indolores, eritema ou inflamação leve na ausência de lesões;
II – Eritema doloroso, edema ou úlceras, mas consegue se alimentar ou deglutir;
III – Eritema doloroso, edema ou úlceras necessitando de hidratação intravenosa;
IV – Ulcerações graves ou necessidade de suporte nutricional enteral ou parenteral ou entubação profilática .

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

**Figura 1 - Classificação do grau de mucosite oral**



D: dias após o início da quimioterapia

**Figura 2 - Avaliação do grau de mucosite oral de acordo com grupo do laser e grupo controle.**

---

**7 PAPER: THE INFLUENCE OF LOW-ENERGY LASER IN THE  
PREVENTION OF ORAL MUCOSITIS IN CHILDREN WITH CANCER  
RECEIVING CHEMOTHERAPY**

---

**THE INFLUENCE OF LOW-ENERGY LASER IN THE PREVENTION OF ORAL MUCOSITIS IN CHILDREN WITH CANCER RECEIVING CHEMOTHERAPY**

**Luciane B. da Cruz<sup>(1)</sup>, Anelise S. Ribeiro<sup>(2)</sup>, Ângela Rech<sup>(3)</sup>,  
Lauro G. N. da Rosa<sup>(4)</sup>, Cláudio G. de Castro Jr.<sup>(5)</sup>, Algemir L. Brunetto<sup>(6)</sup>**

- <sup>(1)</sup> Luciane Beitler da Cruz - Clinical Dietitian of Service of Pediatric Oncology - Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) /RS-Brazil
- <sup>(2)</sup> Anelise Siviero Ribeiro - Nutrition student, School of Medicine, Federal University of Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS, Brazil
- <sup>(3)</sup> Angela Rech - MSc. University of Rio Grande do Sul (UFRGS). Pediatric Oncologist, Service of Pediatric Oncology, HCPA, Porto Alegre, RS, Brazil.
- <sup>(4)</sup> Lauro Gilberto Nunes da Rosa – PhD. Head of the Stomatology Unit – HCPA, Porto Alegre, RS, Brazil.
- <sup>(5)</sup> Cláudio Galvão de Castro Jr. – MSc. University of Rio Grande do Sul (UFRGS). Pediatric Oncologist, Service of Pediatric Oncology, HCPA, Porto Alegre, RS, Brazil.
- <sup>(6)</sup> Algemir Lunardi Brunetto - PhD. Head of the Pediatric Oncology Service, HCPA. Associate professor School of Medicine, UFRGS, Porto Alegre, RS, Brazil.

**Correspondence to:**

Luciane Beitler da Cruz  
Hospital de Clínicas de Porto Alegre  
Rua Ramiro Barcelos, 2350, 3 andar leste  
ZIP CODE: 90035-007 - Porto Alegre, RS / Brazil  
Phone/fax: +55 (51) 2101.8721 / 9982.6702  
E-mail: lcruz@hcpa.ufrgs.br

## ABSTRACT

**Background:** This study aims to assess the use of low-energy laser in the prevention or reduction of the severity of oral mucositis.

**Procedure:** A randomized clinical trial was carried out. Patients from 3 to 18 years of age treated with chemotherapy or hematopoietic stem-cell transplantation between May, 2003 and February, 2005 were eligible. The intervention group received laser application for five days following the start of chemotherapy. The grade of oral mucositis was assessed by the WHO per NCI-CTC common toxicity criteria and the assessments were made on days 1, 8 and 15 by a trained examiner blind to the intervention.

**Results:** Sixty patients were evaluated for analysis; thirty-nine (65%) were males, 35 (58%) patients had a diagnosis of leukemia and lymphomas and 25 (42%) had solid tumors. The mean age was  $8.7 \pm 4.3$  years old. Twenty-nine patients were randomized in the laser group and 31 in the control group. On day 1, no patients presented mucositis. On day 8, of the 20 patients (36%) had developed mucositis, 13 of them were from the laser group and 7 from the control group. On day 15, of the 24 patients (41%) had developed mucositis, 13 of them were from the laser group and 11 from the control group. There was no significant difference between groups concerning the grades of mucositis neither on day 8 ( $P=0.234$ ) nor on day 15 ( $P=0.208$ ).

**Conclusions:** This study has shown no evidence of benefit from the prophylactic use of low energy laser in patients with cancer treated with chemotherapy and who receive optimal dental and oral care.

**Key-words:** Children; cancer; chemotherapy; mucositis; laser



## **INTRODUCTION**

Mucositis is one of the most frequent toxicities in patients receiving chemotherapy and an important cause of painful and distressing experiences in cancer patients [1,2]. The risk of developing oral mucositis is higher in patients undergoing high intensity chemotherapy, particularly in those submitted to myeloablative chemotherapy for hematopoietic stem cell transplantation (HSCT).

The incidence of oral mucositis in adult patients undergoing chemotherapy is of approximately 40%, while the incidence in pediatric patients is reportedly around 65%. The increased risk of developing mucositis in children compared to adults is in part due to the higher quantity of the proliferating fraction of mucosal basal cells, and variations in resistance and/or the immunological status of children [2,3].

Oral and gastrointestinal mucositis occurs usually between 5 to 14 days after chemotherapy; the degree of mucosal injury is related to the concentration of antineoplastic agents, duration of exposure and to individual susceptibility [4,5]. Mucositis limits food consumption due to pain and discomfort to chew and/or swallow. It can also reduce the intestinal absorptive surface due to a deficiency of digestive enzymes present in the intestinal mucosa, leading to a reduction in the offer and absorption of nutrients, which increases the risk of malnutrition [5, 6]. The oral bacterial micro flora can colonize the ulcerated lesions in immunocompromised patients, and the damage and loss of the structural integrity can also facilitate the entry of microorganisms to the submucosa causing systemic infections. In addition, mucositis may cause interruption, delay or reduction in the dose intensity of chemotherapy, and it may have a negative influence on survival [5,7]

Several chemotherapeutic agents are known to induce mucositis [4]. Methotrexate administered in dosages of  $1\text{g}/\text{m}^2$  or higher (HDM), procarbazine, cytarabine, doxorubicin,

daunomycin, etoposide and 5-fluoracil, are among those well recognized to be associated with the development of mucositis. Conditioning regimens used as myeloablative therapy are also known to cause mucositis [4,8].

Current management of oral complications of cancer therapies primarily consists of alleviating of pain and infection prevention [9]. Patients with good buccal and dental health who maintain an oral hygiene regimen during antineoplastic treatment tend to have fewer episodes of mucositis compared to those with poor oral health and precarious oral hygiene [10].

Topical local painkillers have been used in patients with oral mucositis. There are, however, some concerns with the use of topical anesthetics, as they provoke a feeling of tingling, increasing the risk of lesions to the tongue and gums due to teeth trauma. In cases of severe pain, systemic painkillers are the recommended option [11,12].

Several agents have been used for prophylaxis and treatment of mucositis. Chlorhexidine is frequently recommended for buccal rinse at 0.12% as part of an oral hygiene protocol. This drug has a bactericidal effect, hindering the consumption of glucose by the microorganisms of the normal buccal flora [13], with a significant decrease in the concentration of oral aerobic and anaerobic bacteria [14]. In one of the few studies of children evaluating the role of an oral care protocol in the prevention of chemotherapy-induced oral mucositis, Cheng et al documented a 38% reduction of ulcerative mucositis in patients who received buccal hygiene guidance [3]

More recently, it has been suggested that the use of low-energy laser or soft laser could reduce the grade of oral mucositis and alleviate the symptoms. This therapeutic modality seems to influence the healing of the mucosa membrane through the acceleration or the replication of myofibroblasts of the oral cavity, without, apparently, presenting any side effect [15,16]. Helium-neon laser and other low-energy lights have proved to produce

analgesia and tissue healing, though its mechanism of action is not fully understood [17,18]. In addition to its potential benefit as treatment for already established mucositis there are some suggestions that laser may be beneficial to prevent or reduce the severity of this complication. These studies were carried out almost exclusively in adult patients and laser was used daily for 5 days during the administration of chemotherapy cycles or head and neck radiotherapy [15,17,18].

To our knowledge there is just one study examining the role of laser-therapy in pediatric patients; in this study the authors reported a lower incidence of oral mucositis in children undergoing HSCT, compared to historical controls [19].

Considering that there is some controversy of its efficacy and the variability of response of mucositis to treatment between adults and children, the aim of the present study was to assess the efficacy of low-energy laser in the prevention of chemotherapy-induced mucositis in children and adolescents with cancer receiving antineoplastic agents likely to cause this complication.

## **PATIENTS AND METHODS**

The study was carried out at the Pediatric Oncology Unit of the Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). From May 2003 to February 2005 we studied all consecutive hospitalized patients between 3-18 years of age receiving therapy with agents likely to cause mucositis, including:

- high dose methotrexate (HDM) [ $> 10 = 1\text{g/m}^2$ ];
- conditioning regimens for hematopoietic stem cell transplantation (HSCT);

- two intensive chemotherapy protocols used to treat relapsed/refractory patients: ICE regimen (Ifosfamide 3 g/m<sup>2</sup> x 3, Carboplatin 450 mg/m<sup>2</sup> x 2, Etoposide 150 mg/m<sup>2</sup> x 3); and Irinotecan (20mg/m<sup>2</sup> x 10);
- patients who had developed mucositis previously in any other chemotherapy protocol.

### **Study lay-out**

The study design was a randomized clinical trial of intervention. Patients were divided into 3 groups: group 1 consisted of patients receiving conditioning for HSCT; group 2 consisted of patients receiving ICE or Irinotecan; group 3 consisted of patients who had developed oral mucositis following any other chemotherapy combination. Patients were randomized to receive or not laser treatment according to group allocation.

### **Odontological evaluation**

All patients were submitted to an odontological evaluation to assess buccal health by a trained dentist of the Stomatology Unit. Scoring of dental status was influenced by the presence of teeth decay, lost and filled surfaces (DLFS) [20,21].

### **Oral hygiene guidance**

Patients from control and intervention groups received guidance of oral hygiene along with a kit for buccal hygiene with extra-soft tooth brushes, toothpaste and a chlorhexidine solution diluted at 0.12%. Before the initiation of antineoplastic therapy the principal investigator gave to each patient and his (her) parents verbal and written instructions on self-care measures for oral care [22]. The patients received also a questionnaire to record daily the timing of teeth brushing and mouth washing sessions carried out along the 14 days of the

study. The patients were recommended to brush teeth after every meal and mouth washes with chlorhexidine twice a day, after breakfast and before going to bed at night [3,21]. Two additional reminder instructions were given at out-patient visits to reinforce compliance to the initial recommendations on teeth brushing and mouth washing.

### **Nutritional status assessment**

The nutritional status was assessed using anthropometrical measures including weight, height, and body mass index (BMI). For children younger than 10 years of age the results were interpreted by the Z score (weight/height), according to the National Center for Health Statistics growth charts and expressed as at nutritional risk ( $Z < -1.28$ ), overweight ( $Z > +1.28$ ) or eutrophic ( $Z = -1.28$  to  $+1.28$ ). For children older than 10 years the results were expressed according to the BMI [23]. Assessments were carried out immediately before administration of the cycle of chemotherapy and approximately 2 weeks later.

To assess food intake the patient's care givers were instructed by the investigator to fill in a form designed to quantify food consumption, on day one, and on days 8 and 15 after chemotherapy. They should record food intake during the 24 hours of the assigned days, describing the type of food and the quantity consumed.

### **Laser application**

The laser instrument was portable, easy to handle, made by MM Optics with a continuous 780 nm wavelength, 60mW power, fluence 4 J/cm<sup>2</sup>. Laser was applied by a trained dentist of the Stomatology Unit uniformly to five areas of the oral cavity: jugal mucosa, labial mucosa, edge of the tongue, soft palate and sublingual region with the child in a comfortable position [15,17-19]. The laser application was aimed to be given for 5 consecutive days from initiation of chemotherapy; discharged patients continued laser

application as outpatients. The dentist who applied laser did not participate in the evaluation and scoring of mucositis.

### **Definition of oral mucositis**

Oral mucositis severity was scored by the same investigator, a consultant pediatric oncologist who was blind to the randomization allocation, using the Common Toxicity Criteria scale of the National Cancer Institute summarized on Figure 1 [22]. Oral examinations were performed on day 1 (immediately before initiation of chemotherapy), on day 8 and on day 15. If the patient was no longer hospitalized, his/her evaluation was done at the outpatient clinic.

### **Additional data**

The authors collected additional data on drugs used including painkillers, antibiotics, anti-fungals and anti-virals. Data on nutritional support was also recorded.

### **Statistical analysis**

The statistical analysis was performed using descriptive statistics such as mean, standard deviation for the variables of age, grade of oral mucositis, and white cell count (wcc). Median and interquartile interval was used for the variables days of use of drugs for infection, and painkillers, DLFS and food intake. Data on disease, gender, chemotherapy group and bmi were expressed as frequencies and percentages. To compare control and laser groups we used Student's t-test for age and wcc, Mann-Whitney test for days of infection, use of painkillers, DLFS score and food intake, Fisher's exact test for characteristics of the solid tumors and leukemia/lymphoma patients in relation to nutritional status, independent qui-square test for grade of oral mucositis, and qui-square test for chemotherapy

combinations. Correlation analysis was used for variables of toothbrush, DLFS and grade of mucositis, using Spearman's coefficient test. A significance level of 5% was used and data was analyzed using SPSS, version 12.0 [25].

## **ETHICAL CONSIDERATIONS**

This study was approved by the Hospital Ethical Committee and informed consent was signed by the patient and/or parent.

## **RESULTS**

A total of sixty-two patients were included in this study; two patients were excluded, one due to failure to record food intake data and one due to incomplete compliance to the instructions of oral hygiene. Laser applications were well tolerated and there were no side effects attributable to its use. The patients' characteristics are detailed on Table I. Thirty-nine children (65%) were males; the mean age was  $8.7 \pm 4.3$  years. Thirty-five patients had leukemia/lymphoma and 25 had solid tumors. Of the 60 evaluable patients, 14 were treated with HDM, 10 underwent HSCT, 16 received ICE, 5 Irinotecan and 15 had prior oral mucositis to several chemotherapy combinations.

Twenty-nine patients randomized in the laser group and the 31 in the control group were similar in relation to age, gender, diagnosis and chemotherapy received (Table I).

The details of patients in the control and laser groups in relation to WCC, use of drugs to treat infections and pain, food intake and nutritional status are shown on Table II. Their characteristics are similar in all variables analyzed.

### **Odontological evaluation**

The median DLFS score was 0 (0 to 3) and 1 (0 to 6) in the control and laser group, respectively ( $P=0,210$ ). The DLFS score showed no correlation with the incidence of oral mucositis on day eight ( $r= -0.063$  and  $P=0.649$ ) and on day 15 ( $r= 0.14$  and  $P=0.311$ ).

### **Oral hygiene guidance**

The mean number of daily tooth brushing sessions was 3.1 ( $\pm 1.3$ ) times in the control group and 3.2 ( $\pm 1.6$ ) times in the laser group ( $P= 0.880$ ). The patients who brushed more times their teeth had less mucositis on day 8 ( $r= -0.373$ ,  $P=0.006$ ). On day 15, however, there was no influence of the number of tooth brushing sessions with the development of oral mucositis ( $r= -0.197$ ,  $P= 0.149$ ).

### **Nutritional status assessment**

The influence of the nutritional status on the development of mucositis (regardless of being grade I, II or III) was determined on days 8 and 15. Nutritional status was assessed by W/H method in 13 and 15 patients who developed oral mucositis on days 8 and 15 respectively and by BMI method in 7 and 9 patients who developed oral mucositis on days 8 and 15, respectively. There was no influence of nutritional status on the prevalence of oral mucositis neither on day 8, nor on day 15 (Table III).

### **Laser application**

The median number of days of laser application was 4 (variation 3 - 5 days); laser application was well tolerated in all patients, with no side effect reported in any of them.

### **Oral mucositis**



Results of the assessments of the grade of oral mucositis are shown on Figure 2. None of the 60 patients had oral mucositis on day one, at entry of the study.

On the second assessment, carried out on day 8, 56 patients were evaluated. Thirty-six (64%) did not present any evidence of oral mucositis; of the 20 patients (36%) who developed oral mucositis, 13 of them were from the laser group and 7 from the control group. Grade 1 mucositis developed in 6 patients from the laser group and in 5 patients from the control group; grade 2 mucositis occurred in 5 patients from the laser group and 1 from control group; grade 3 mucositis developed in 2 patients from the laser group and 1 patient from the control group. The median grade of mucositis among the laser group was 2.00 (1.00 to 2.00) while in the control group was of 1.00 (1.00 to 2.00). The prevalence and severity of oral mucositis was similar in both groups ( $P=0.234$ ).

On the third assessment, carried out on day 15, 59 patients were evaluated. Thirty-five (59%) did not present any grade of mucositis; of the 24 patients (41%) who developed mucositis, 13 of them were from the laser group and 11 from the control group. Grade 1 mucositis developed in 7 patients from the laser group and in 7 patients from the control group; grade 2 mucositis occurred in 4 patients from the laser group and 1 from control group; grade 3 mucositis developed in 2 patients from the laser group and 3 patients from the control group. The median grade of mucositis among the laser group was of 1.00 (1.00 to 2.00) while the control group was 1.00 (1.00 to 3.00). The prevalence and severity of oral mucositis was similar in both groups ( $P=0.208$ ). None of the patients in the study developed grade 4 oral mucositis.

## **DISCUSSION**

Oral mucositis is a frequent complication of chemotherapy. Recognizing the dramatic clinical and psychological effects that a higher grade of mucositis has on patients who develop this often debilitating side effect, several investigators have sought to bring to the attention of the oncology community, the clinical and economic impact of mucosal injury secondary to cytoreductive cancer therapy. Several potentially useful therapies have been suggested as having benefit to patients suffering from this complication, including mucosal surface protectants, anti-inflammatory agents, antimicrobial agents and growth factors [26]. However, the evidence of efficacy of the majority of these multiple therapeutic options is not rigorous enough to support a definitive recommendation. For this reason it is extremely important to search for preventive measures to mucositis.

For several decades there have been publications pointing to the potential of low-level laser radiation to promote wound healing and reduce pain and inflammation, but the scientific proof of its beneficial effects on mucositis has been insufficient [27]. The few studies examining the role of laser to prevent oral mucositis are only in adult cancer patients.

In a French study, conducted by Bensadoun *et al* [15], laser was prophylactically used on 30 adult patients with head and neck cancer treated with radiotherapy; they observed that patients randomized to laser illuminations had a reduction in the severity of oral mucositis ( $P<0.01$ ), a reduced intensity of pain ( $P<0.05$ ), and an improved ability to swallow ( $P=0.01$ ). The use of prophylactic laser was also shown to be beneficial in a study with 30 adult patients submitted to HSCT [17]; those randomized to receive laser in five anatomic areas of the oral mucosa scored a grade of mucositis significantly smaller than those in the control group ( $P=0.04$ ). However, in a prospective controlled study, from Barasch *et al* [18], laser was applied to one of the sides of the oral cavity (opposite side received placebo treatment) daily for 5 consecutive days in 20 adult patients undergoing HSCT; oral mucositis and pain scores

were significantly lower for the treated side, but ulcerative lesions occurred in all patients bilaterally, with progressive increase until day 6 and resolution by day 21; the authors also reported that there was a lower grade of pain just on day 9 ( $P=0.05$ ) for the treated side.

The only study published on pediatric patients [19] laser was held to the left oral epithelium with concurrent sham treatment on the right; the authors reported an incidence of 53% of oral mucositis compared to an expected rate of 70-90% incidence in historical controls.

Recently, an international multidisciplinary panel of experts, under the auspices of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer and the International Society for Oral Oncology examined the medical literature published from January 1966 through May 2002 to create clinical practice guidelines for the prevention, evaluation and treatment of oral mucositis [26]. Among the therapies analyzed for the prevention of mucositis, were low-level laser to patients undergoing HSCT. Although the panel of experts considered that results are difficult to assess and compare due to inter-operator variability, randomized clinical trials were encouraged to better understand the role of low-level laser therapy in the prevention of oral mucositis in patients at higher risk of developing this complication in centers that are capable of supporting the necessary technology and training [26].

The results of our study show that approximately 40% of our patients developed some grade of oral mucositis. The assessments carried out on day 8 and day 15 showed almost identical prevalence of oral mucositis in both groups. Quite remarkably we noticed a tendency for a higher grade of mucositis on day 8 in the laser group. From our data, therefore, there was no evidence to support the recommendation of laser illuminations for prevention of oral mucositis. Our findings contradict previous studies performed in adults. One possible explanation may be that children typically have a three times higher proliferating fraction of

basal cells than adults and this may help younger patients to heal the lesions more quickly [10].

The rigorous oral care carried out in all our patients independently of group allocation may explain the low frequency of oral mucositis observed in both intervention and control groups and may also have influenced the results. In none of the adult studies that showed beneficial effects of laser application in the prevention of mucositis there was an analysis of the influence of oral hygiene. Although in a study reported by Pitten et al [14] adult cancer patients randomized to rinse the mouth 3 times daily either with a chlorhexidine-based product or with an amine-stannous fluoride combination, did have a significant reduction of the micro-organisms count, mouth-washing did not provide a clinical benefit for cancer chemotherapy patients; on the contrary, the risk of mucositis and clinical sequelae was enhanced. It is possible that patient education and strict compliance to a protocol of oral hygiene such as that used by our patients may be the most effective measure for the prevention of oral mucositis. The presence of cavities at the outset, independently of tooth brushing, has also been shown to increase the probability of oral lesions during chemotherapy in a study that evaluated the influence of dental health and the oral care in the incidence, nature and chronology of oral complications in children [29].

There are numerous studies on the best method of oral health care to reduce the severity of oral mucositis in cancer patients, and very often they come up with contradictory results [30]. There is evidence that the use of oral hygiene measures and good oral health status at the onset of therapy represent crucial factors in reducing the risk of severe mucositis as these two “protective” factors are associated with a decrease of the aerobic and anaerobic oral bacterial flora [13,14]. In our study we found a significant negative correlation between the number of tooth brushing sessions and the prevalence of mucositis on day eight, suggesting that a constant number of daily brushes might help to reduce the pathogens in the

oral cavity and consequently reduce the prevalence of oral mucositis. The influence of tooth brushing on the development of mucositis was previously evaluated by Bonnaure-Mallet et al [29], where they compared the frequency, severity and progression of oral lesions among two populations of children. All patients received instructions on oral care with chlorhexidine (0.12%), mouth rinse and topical amphotericin B (2.5ml), and the lesions were significantly more numerous in the non-brushing group.

The role of malnutrition as a risk factor for oral mucositis is also controversial [9]. Raber-Durlacher *et al* [31] demonstrated that underweight, assessed prior to the initiation of chemotherapy, was associated with slightly increased risk for the development of oral mucositis during treatment; this, however, was not confirmed in a study published by Huang *et al* as there was no correlation between body weight change and maximum grade of oral mucositis [32]. These two studies were performed in adults. In our study we assessed the nutritional status of those patients who developed any grade of oral mucositis on days 8 and 15, using W/H or BMI measurements. We could not find an association of the nutritional status at the start of chemotherapy and the development of oral mucositis, although there were only a few patients classified as at nutritional risk and none undernourished.

The administration of laser to treat patients with established oral mucositis is usually performed daily for 5 consecutive days. Although data from gingival fibroblasts in culture, shows that wound healing can be influenced as early as 24 hours after laser application [27]. One limitation of our study and the majority of prior studies in adults has been that we do not know the ideal timing of laser application for prevention of oral mucositis. The use of daily applications for 5 consecutive days has been an extrapolation from studies using laser for therapeutic purposes.

In conclusion this study has shown no evidence of benefit from the prophylactic use of low energy laser in patients with cancer on chemotherapy who receive optimal dental and oral care.

#### **ACKNOWLEDGMENTS**

We would like to thank the Instituto do Câncer Infantil do Rio Grande do Sul (ICI-RS), and the Research Incentive Fund (FIPE) from Hospital de Clínicas de Porto Alegre for their financial support.

## **REFERENCES**

1. Kenny SA. Effect of two oral care protocols on the incidence of stomatitis in hematology patients. *Cancer Nurs* 1990;13:345-353.
2. Chan CWH, Chang AM, Molassiotis A, Lee IYM, et al. Oral Complications in Chinese cancer patients undergoing chemotherapy. *Support Care Cancer* 2003;11:48-55
3. Cheng KKF, Molassiotis A, Chang AM, Wai WC, et al. Evaluation of an oral care protocol intervention in the prevention of chemotherapy-induced oral mucositis in paediatric cancer patients. *Eur J Cancer*. 2001;37:2056-2063.
4. Balis FM, Holcenberg JS, Blaney SM. General principles of chemotherapy. In: Pizzo PA, Poplack DG. *Principles and practice of pediatric oncology*, 4<sup>th</sup> ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams E Wilkins, 2002. 264 p.
5. Duncam M, Grant G. Review article: oral and intestinal mucositis – causes and possible treatments. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18:853-874.
6. Garófolo A, Aragão KSM, Maia PS, Lopez FA, et al. Acceptance of oral supplementation and response concerning the nutritional state of malnourished children and adolescents with cancer. *Rev Bras Nutr Clin* 2002;17:1-8.
7. Plevová P. Prevention and treatment of chemotherapy – and radiotherapy – induced oral mucositis: a review. *Oral Oncol* 1999;35:453-470.
8. Picco JL, Ávila-Garavito A, Naccache P. Mucositis: its occurrence, consequences and treatment in the oncology setting. *Oncologist* 1998;3:446-451.
9. Barasch A, Peterson DE. Risk factors for ulcerative oral mucositis in cancer patients: unanswered questions. *Oral Oncol* 2003;3:91-100.
10. Sonis ST. Mucositis as a biological process: a new hypothesis for the development of chemotherapy-induced stomatotoxicity. *Oral Oncol* 1998;34:39-43.
11. Quilitz R. Oncology pharmacotherapy: modulation of chemotherapy-induced mucositis. *Cancer Control J* 1995;2(5). Available on World Wide Web: <http://www.moffitt.usf.edu/pubs/ccj/v2n5/pharmacotherapy.html>
12. Epstein JB, Truelove EL, Oien H, Allison C, et al. Oral topical doxepin rinse: analgesic effect in patients with oral mucosal pain due to cancer or cancer therapy. *Oral Oncol* 2001;37:632-637.
13. Araújo MT, Araújo RP, Campos EJ. Estudo in vivo e ex vivo da atividade bactericida da clorexidina 0,12 % e a 0,2 % e dos produtos farmacológicos Listerine e Duplak. *Rev Odonto Cienc* 2001;16:187-97.

14. Pitten FA, Kiefer T, Buth C, Doelken G, et al. Do cancer patients with chemotherapy-induced leukopenia benefit from an antiseptic chlorhexidine-based oral rinse. A double-blind, block-randomized, controlled study. *J Hospit Infect* 2003;53:283-291.
15. Bensadoun RJ, Franquin JC, Cias G, Darcout V, et al. Low-energy He / Ne laser in the prevention of radiation-induced mucositis. A multicenter phase III randomized study in patients with head and neck cancer. *Support Care Center* 1999;7:217-8.
16. Karu TI. Photobiological Fundamentals of Low-Power Laser Therapy. *J Quantum Electronics* 1987;QE 23: 1703-17.
17. Cowen D, Tardieu C, Schubert M, Franquin JC, et al. Low energy Helium-Neon laser in prevention of oral mucositis in patients undergoing bone marrow transplant: results of a double blind randomized trial. *Int. J. Radiat. Oncol Biol Phys* 1997;38:697-703.
18. Barasch A, Peterson DE, Tanzer JM, Franquin JC, et al. Helium-neon effects on conditioning-induced oral mucositis in bone marrow transplantation patients. *Cancer* 1995;76:2550-2256.
19. Whelan HT, Connelly JF, Hodgson BD, Barbeau L, et al. NASA light-emitting diodes for the prevention of oral mucositis in pediatric bone marrow transplant patients. *J Clin Laser Med Surg* 2002;20:319-24.
20. Gordón-Nuñez MA, Oliveira PT, Pinto LP. Oral mucositis and status of oral health in pediatric patients with cancer. *Rev Bras Patol Oral* 2002;1:5-12
21. Opperman RV, Rosing CK. Prevenção e tratamento das doenças periodontais. Promoção de Saúde Bucal – ABOPREV. São Paulo: Artes Médicas, 1999. 261-66.
22. Available on World Wide Web:  
[http://www.uniodontomao.com.br/dicas/dir\\_dicas/dica06.htm](http://www.uniodontomao.com.br/dicas/dir_dicas/dica06.htm) [update 2002 dez 07]
23. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. *World Health Organ Tech Rep Ser* 1995;854:1-452
24. National Cancer Institute (NCI), National Institute Health (NIH), Common Toxicity Criteria (CTC), Version 2.0, March 1998.
25. SPSS for Windows, Rel. 12.0.0. 2003. Chicago: SPSS Inc.
26. Rubenstein EB, Peterson DE, Schubert M, Keefe D, et al. Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of cancer-induced oral and gastrointestinal mucositis. *Cancer Supplement* 2004; 100:2026-2046
27. Walsh LJ. The current status of low level therapy in dentistry. Part 1. Soft tissue applications. *Australian Dental Journal* 1997;42:247-54.



28. Genot MT, Klastersky J. Low-level laser for prevention and therapy of oral mucositis induced by chemotherapy or radiotherapy. *Current Opinion in Oncology* 2005;7:236-240.
29. Bonnaure-Mallet M, Bunetel L, Tricot-Doleux S, Guérin J, et al. Oral Complication during Treatment of Malignant Diseases in Childhood: Effects of Tooth Brushing. *Eur J Cancer* 1998; 34:1588-91.
30. Djuric M, Hillier-Kolarov V, Belic A, Jankovic L. Mucositis prevention by improved dental care in acute leukemia patients. *Support Care Cancer* 2006;14:137-46.
31. Raber-Durlacher JE, Weijl NI, Abu Saris M, de Koning B, et al. Oral mucositis in patients treated with chemotherapy for solid tumors: a retrospective analysis of 150 cases. *Support Care Cancer* 2000;8:366-71.
32. Huang Ey, Leung SW, Wang CJ, Chen HC, et al. Oral glutamine to alleviate radiation-induced oral mucositis: a pilot randomized trial. *Int J Radiation Oncology* 2000;46:535-9.

**Table 1- Characteristics of the patients**

	Control (n= 31)	Laser (n= 29)	P value
Age (years)	8.7 ± 4.2	8.9 ± 4.5	0.811
Gender (males)	18 (58%)	21 (72%)	0.244
Disease			
Solid tumors	14 (45%)	11 (38%)	0.570
Lymphomas and leukemia	17 (55%)	18 (62%)	
Chemotherapy groups			
1) Methotrexate and HSCT	12 (39%)	12 (41%)	
2) ICE and Irinotecan	11 (36%)	10 (36%)	0.976
3) Mucositis previously	8 (26%)	7 (24%)	

HSCT: hematopoietic stem cell transplantation

ICE: Ifosfamide, Carboplatin, Etoposide

Mean ± SD;

n (%).

**Table 2: White Cell Count, use of drugs to treat infection and pain, buccal health, tooth brushes sessions, food intake and nutritional status in the control and laser group**

	Control	Laser	P value
<b>WCC</b>	n = 28	n = 28	
D 1	5467 ± 3988	5905 ± 2966	0.641
D 8	2051 ± 2184	2283 ± 2588	0.735
D 15	2058 ± 2246	1934 ± 1936	0.532
<b>Use of drugs to treat infection and pain</b>			
<b>(days)</b>	n = 29	n = 29	
Antibiotics	9 (5-12)	7 (4-10.5)	0.337
Antifungals	2 (0-8.5)	2 (0-6.5)	0.916
Antivirals	0 (0-12.5)	0 (0-3)	0.792
Painkillers	1 (0-4)	2 (0-7.5)	0.359
<b>Buccal health (DLFS)</b>	0 (0-3)	1 (0-6)	0.210
<b>Tooth brushes sessions</b>	3.1 ± 1.3	3.2 ± 1.6	0.880
<b>Food intake (kcal)</b>			
	n = 27	n = 28	
D 1	1320 (970-1800)	1122 (614-1570)	0.207
D 8	1279 (145-1729)	994 (284-1309)	0.522
D 15	1035 (467-1762)	1100 (485-1545)	0.876
<b>Nutritional status (W/H)</b>			
	n = 20	n = 17	
D 1	Nutritional risk	2 (10%)	3 (18%)
	Eutrophic	17 (85%)	9 (53%)
	Overweight	1 (5%)	5 (29%)
D 15	Nutritional risk	3 (15%)	3 (18%)
	Eutrophic	16 (80%)	11 (65%)
	Overweight	1 (5%)	3 (18%)
<b>Nutritional status (BMI in kg/m<sup>2</sup>)</b>			
	n = 11	n = 12	
D 1	Nutritional risk	2 (18%)	2 (17%)
	Eutrophic	7 (64%)	7 (58%)
	Overweight	2 (18%)	3 (25%)
D 15	Nutritional risk	4 (36%)	3 (25%)
	Eutrophic	6 (55%)	6 (50%)
	Overweight	1 (9%)	3 (25%)

**D:** Day, **kcal:** kilocalories, **W/H:** Weight/ Height, **BMI:** Body Mass Index, **DLFS:** decay,lost filled surface, **WCC:** white cell count. Mean ± SD; n (%); Median (P25-P75)

**Table 3 - Prevalence of oral mucositis (grade I – III) according to nutritional status at start of chemotherapy**

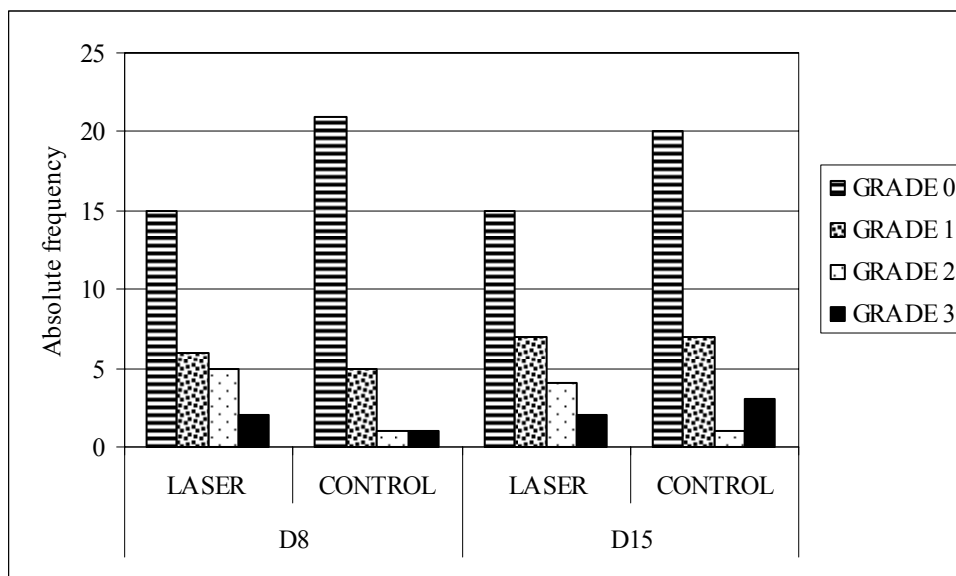
	W/H (<10 years)		BMI (> 10 years)	
	D8	D15	D8	D15
<b>Nutritional Risk</b>	1 (8%)	3 (20%)	2 (29%)	1 (11%)
<b>Eutrophic</b>	10 (77%)	10 (66%)	3 (43%)	7 (78%)
<b>Overweight</b>	2 (15%)	2 (15%)	2 (29%)	1 (11%)
<b>P Value</b>	<b>0.709</b>	<b>0.481</b>	<b>0.465</b>	<b>0.646</b>

W/H: Wheight to Height, **BMI:** Body Mass Index

0 – Without mucositis
I – Painless ulcers, erythema, or mild soreness in the absence of lesions
II – Painful erythema, edema or ulcers, but able to eat
III – Painful erythema, edema or ulcers, requiring IV hydration
IV – Requires parenteral or enteral nutrition or support

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

**Figure 1 - Classification of oral mucositis grade**



D: days after started chemotherapy

**Figure 2 - Assessment of oral mucositis grade according to laser and control group.**

---

---

## APÊNDICES

---

---





**APÊNDICE B - Orientações para Higiene Oral****Responsável: nutricionista pesquisadora**

Nome do responsável \_\_\_\_\_  
Nome do paciente: \_\_\_\_\_ Número: \_\_\_\_\_  
DIA: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ 1º REFORÇO: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ 2º REFORÇO: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_  
( ) Material ilustrativo ( ) Aula expositiva ( ) Demonstração prática ( ) kit material

O protocolo de higiene oral consiste em:

**Durante 14 dias a contar do primeiro dia de quimioterapia:**

**Logo após o café da manhã:**

- # Escovar os dentes com escova extra macia e pasta de dentes durante 1 minuto;
- # Umedecer a escova de dentes em água filtrada ou fervida e massagear a gengiva, língua e mucosas laterais da boca;
- # Enxaguar a boca com 10 ml de solução de clorexidina\*\* por 30 segundos. Não deglutir.

**Depois de cada refeição:**

- # Escovar os dentes com escova extra macia e pasta de dentes durante 1 minuto;

**Antes de dormir, após a última refeição:**

- # Escovar os dentes com escova extra macia e pasta de dentes durante 1 minuto;
- # Umedecer a escova de dentes em água filtrada ou fervida e massagear a gengiva, língua e mucosas laterais da boca;
- # Enxaguar a boca com 10 ml de solução de clorexidina\*\* por 30 segundos. Não deglutir.

# Será incentivado o uso também de fio dental, exceto em períodos de plaquetopenia.

**\*\* A solução de clorexidina será acrescida de saborizante sem sacarose, se o paciente não tolerar pura.**

**DEVOLUÇÃO DA ESCOVA DE DENTES EM 14 DIAS:**

( ) não, porque \_\_\_\_\_  
( ) sim data: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_  
Condições: ( ) boa ( ) regular ( ) ruim  
OBS: \_\_\_\_\_



## APÊNDICE D - Avaliação do Estado Nutricional

**Responsável: Nutricionista pesquisadora**

Nome do responsável: \_\_\_\_\_

Nome do paciente: \_\_\_\_\_ Número: \_\_\_\_\_

Parâmetros	ciclo			
	Antes __/__/__		14 dias __/__/__	
Peso ( g )				
Altura (cm )				
Z score	Percentil	Z Score	Percentil	Z Score
<b>A / I</b>				
<b>P / I</b>				
<b>P / A</b>				
IMC > 10 a ( kg / m <sup>2</sup> )				
Percentil				
<b>Classificação Nutricional</b>				
<b>Observações</b>				

## APÊNDICE E - Controle de Ingestão Alimentar

### HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE SERVIÇO DE ONCOLOGIA PEDIÁTRICA TRABALHO DE MESTRADO

#### CONTROLE INGESTÃO ALIMENTAR

**IMPORTANTE: DATA: \_\_/\_\_/\_\_, \_\_/\_\_/\_\_ e \_\_/\_\_/\_\_**

☺ **COM O PREENCHIMENTO DO CONTROLE DE INGESTÃO ALIMENTAR, PODEREMOS AVALIAR A QUANTIDADE DE ENERGIA, PROTEÍNAS, GORDURAS, CARBOIDRATOS, VITAMINAS E SAIS MINERAIS INGERIDAS PELO SEU FILHO ( A ).**

☺ **COMO PREENCHER:**

1. Anotar tudo que o seu ( a ) filho ( a ) comeu naquele dia conforme data acima;
2. Qualquer alimento e / ou bebida ingerida deverá ser anotada ( refeição, balas, frutas, chocolates, refrigerantes, etc. )
3. Deve ser registrado a quantidade **INGERIDA** e não a quantidade servida.
4. Anotar todos os alimentos que fazem parte da refeição, detalhando as quantidades em medidas caseiras:

**MAMADEIRAS:** Quantas? Quantos ml ( volume ), Tipo de leite utilizado ( integral ou desnatado ), Usa de farinhas : Qual ? Que quantidade? Utiliza açúcar ? Quanto?

**COLHERES:** Especificar qual o tamanho ( chá , sobremesa , sopa ). Por Exemplo: 1 colher de sopa de arroz, ½ concha de Feijão.

**PÃES, BOLOS, BOLACHAS:** Quantas fatias? c/ margarina e/ou doce ? Bolachas? Quantas unidades? Recheadas?

**NOME :** \_\_\_\_\_

**PRONTUÁRIO:** \_\_\_\_\_ **DATA DE NASCIMENTO:** \_\_ / \_\_ / \_\_

DATA: __ / __ / __ DIA QT: _____	ALIMENTOS	QUANTIDADE INGERIDA + MAMADEIRAS (colheres, copos , fatias , xícara...)
CAFÉ DA MANHÃ Horário: _____		
LANCHE Horário: _____		
ALMOÇO Horário: _____		
LANCHE DA TARDE Horário: _____		
JANTAR Horário: _____		
CEIA Horário: _____		

**APÊNDICE F - Uso de Antibióticos, Analgésicos Opióides, Antifúngicos, Antivirais e Suporte Nutricional**

Nome do paciente: \_\_\_\_\_ Número: \_\_\_\_\_

Nome do paciente: \_\_\_\_\_ Número: \_\_\_\_\_

	d1	d2	d3	d4	d5	d6	D8
Antibiótico							
Antifúngico							
Antiviral							
Analgesia							

	d8	d9	d10	d11	d12	d13	D15
Antibiótico							
Antifúngico							
Antiviral							
Analgesia							

**Total de dias**

Antibiótico	
Antifúngico	
Antiviral	
Analgesia	

**APÊNDICE G - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido**

Nome do paciente: \_\_\_\_\_

Ao assinar este documento, estou consentindo formalmente em participar de projeto de pesquisa que vai avaliar a aplicação de laser para medir o grau de mucosite oral durante o tratamento quimioterápico. Os pacientes serão divididos em grupos sendo que alguns pacientes receberão aplicação de laser e outros não. Todos vão receber avaliação com o dentista para restaurações dentárias e orientações de como fazer uma boa higiene na boca. Estou permitindo ser entrevistado, verificado dados de peso, altura e dobras cutâneas para avaliação nutricional, coletar dados do meu prontuário e colaborar com os procedimentos sugeridos pelo pesquisador responsável.

Recebi dos pesquisadores as seguintes informações:

1. Será realizada uma entrevista individual com o responsável pelo paciente, na sua presença, explicando todos os objetivos desta pesquisa e apresentando o protocolo de higiene oral. Serão orientados todos os procedimentos que terei que realizar e as datas nas quais precisarei fazer nova avaliação, seja internado ou no ambulatório.
2. Serão coletados dados do prontuário do meu filho como: sexo, idade, história da doença, diagnóstico, tipo de tratamento, medicamentos utilizados e prescrição de dieta.
3. Terei garantido o anonimato e o sigilo referentes a minha pessoa, vinculada as informações anotadas.
4. Minha participação será voluntária, não sendo obrigado a responder todas as perguntas e podendo interromper ou cancelar a entrevista a qualquer momento.
5. Não haverá nenhuma despesa financeira.
6. Recusando-me a participar da pesquisa, não serei prejudicado em meu atendimento e tratamento no Serviço de Oncologia Pediátrica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.
7. Achando necessário outros esclarecimentos sobre minha participação, ou querendo cancelar qualquer dos dados fornecidos, entrarei em contato pessoal com a pesquisadora Luciane Cruz pelos telefones 51-XXXXXXX ou 51-XXXXXXX ou 51-XXXXXXX ou com Fernanda Bortollon 51-XXXXXXX.

\_\_\_\_\_  
Nut. Luciane Beitler da Cruz\_\_\_\_\_  
Pai / Mãe ou responsável pelo paciente

Porto Alegre, \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 2003.