



UEPB

**UNIVERSIDADE ESTADUAL DA PARAÍBA
CAMPUS I-CAMPINA GRANDE
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
CURSO DE ODONTOLOGIA**

JOSÉ RENATO OLIVEIRA SILVA

**EFEITO DA LASERTERAPIA DE BAIXA INTENSIDADE SOBRE A MUCOSITE
ORAL EM PORTADORES DE LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA SUBMETIDOS A
QUIMIOTERAPIA**

**CAMPINA GRANDE-PB
2016**

JOSÉ RENATO OLIVEIRA SILVA

**EFEITO DA LASERTERAPIA DE BAIXA INTENSIDADE SOBRE A MUCOSITE
ORAL EM PORTADORES DE LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA SUBMETIDOS A
QUIMIOTERAPIA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Graduação em Odontologia da Universidade Estadual da Paraíba, em cumprimento à exigência para obtenção do grau de Cirurgião Dentista.

Orientadora: Prof. Dra. Carmen Lúcia Soares Gomes de Medeiros

Co-orientador: Me. William Alves de Melo Junior

**CAMPINA GRANDE-PB
2016**

É expressamente proibida a comercialização deste documento, tanto na forma impressa como eletrônica. Sua reprodução total ou parcial é permitida exclusivamente para fins acadêmicos e científicos, desde que na reprodução figure a identificação do autor, título, instituição e ano da dissertação.

S586e Silva, José Renato Oliveira.
Efeito da laserterapia de baixa intensidade sobre a mucosite oral em portadores de leucemia linfóide aguda submetidos a quimioterapia [manuscrito] / José Renato Oliveira Silva. - 2016.
71 p. : il. color.

Digitado.
Monografia (Graduação em Odontologia) - Universidade Estadual da Paraíba, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, 2016.

"Orientação: Prof. Dra. Carmen Lúcia Soares Gomes de Medeiros, Departamento de Odontologia".

1. Laserterapia. 2. Mucosite oral. 3. Leucemia linfóide aguda. I. Título.

21. ed. CDD 616.994

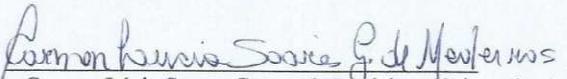
JOSÉ RENATO OLIVEIRA SILVA

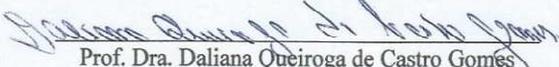
EFEITO DA LASERTERAPIA DE BAIXA INTENSIDADE SOBRE A MUCOSITE ORAL
EM PORTADORES DE LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA SUBMETIDOS A
QUIMIOTERAPIA

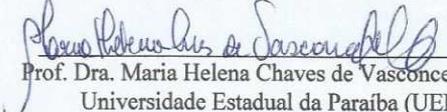
Trabalho de Conclusão de Curso apresentado
ao Curso de Graduação em Odontologia da
Universidade Estadual da Paraíba, em
cumprimento à exigência para obtenção do
grau de Cirurgião Dentista.

Aprovada em: 23/05/2016.

BANCA EXAMINADORA


Prof. Dra. Carmen Lúcia Soares Gomes de Medeiros (Orientadora)
Universidade Estadual da Paraíba (UEPB)


Prof. Dra. Daliana Queiroga de Castro Gomes
Universidade Estadual da Paraíba (UEPB)


Prof. Dra. Maria Helena Chaves de Vasconcelos Catão
Universidade Estadual da Paraíba (UEPB)

A Deus, os meus pais, aos meus familiares e amigos
pela dedicação, companheirismo e amizade DEDICO.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus que permitiu que tudo isso acontecesse, me dando saúde e força para superar todas as dificuldades impostas a mim como também as minhas próprias limitações, não somente nestes anos como universitário, mas ao longo de toda a minha vida.

Aos meus pais Maria do Socorro Oliveira Silva e Ronaldo Silva Andrade, irmãos, e a toda minha família como avós, tios e primos, com muito carinho e apoio, não mediram esforços para que eu chegasse até esta etapa de minha vida.

A minha namorada Milena de Souza Cardoso pelo carinho, compreensão, amor e solidariedade inefável.

Meus agradecimentos aos meus amigos, companheiros de curso e irmãos na amizade que fizeram parte da minha formação e que vão continuar presentes em minha vida com certeza.

Aos meus amigos e colegas do projeto de extensão A Laserterapia na Prevenção e Tratamento das Complicações Orais em Oncologia. E aos pacientes e seus familiares da oncopediatria do Hospital Universitário Alcides Carneiro. Especialmente *in memoriam* aos pacientes que vieram a óbito durante a minha permanência no projeto de extensão.

Agradeço a todos os professores da UEPB por me proporcionar o conhecimento não apenas racional, mas a manifestação do caráter e afetividade da educação no processo de formação profissional, por tanto que se dedicaram a mim, não somente por terem me ensinado, mas por terem me feito aprender. A palavra mestre, nunca fará justiça aos professores dedicados aos quais sem nominar terão os meus eternos agradecimentos.

Aos funcionários da UEPB, pela presteza e atendimento quando nos foi necessário.

Aos meus orientadores, Dra. Carmen Lúcia Soares Gomes de Medeiros e Me. William Alves de Melo Junior pela orientação, apoio, confiança e pelo empenho dedicado à elaboração deste trabalho;

E a todos que direta ou indiretamente fizeram parte da minha formação, o meu muito obrigado.

“A laserterapia configura-se como uma terapêutica emergente de grande valia para o manejo clínico da mucosite oral, tanto na prevenção como no tratamento da lesão. É uma tecnologia recente, ao ser comparada com outras consideradas conservadoras, ainda com necessidade de maiores pesquisas para reforçar a relevância científica e elevar o grau de evidência; mesmo assim, já é uma valiosa ferramenta com forte poder científico (RIBEIRO; VALENÇA; BONAN, 2016).”

RESUMO

A leucemia linfóide aguda é a neoplasia maligna que mais acomete crianças e adolescentes o seu tratamento consiste no uso de quimioterapia e radioterapia que podem levar a vários efeitos colaterais, dentre eles a mucosite oral. Dentre as formas de tratamento da mucosite oral, a laserterapia é a forma mais eficaz e econômica de prevenção e tratamento da mesma. O presente trabalho tem como propósito avaliar o efeito da laserterapia de baixa intensidade sobre a mucosite oral em portadores de leucemia linfóide aguda submetidos a quimioterapia. Esse estudo foi de intervenção no qual participaram 20 sujeitos. Dez receberam a laserterapia de baixa intensidade, constituindo o grupo teste e dez fizeram parte de grupo controle, sendo acompanhado pela equipe. Dados foram coletados no período de novembro de 2014 a agosto de 2015 de crianças entre dois a 16 anos. Para avaliação das lesões usou-se a escala de graduação da mucosite oral da Organização Mundial da Saúde e o registro diário das lesões. O resultado mostrou que a maior parte de amostra, 70% da amostra, foi composta por indivíduos do sexo masculino e 30% da amostra foram do sexo feminino. Ao se fazer uma comparação da variância grau de mucosite oral e a variância do tempo de remissão entre grupos experimentais, entre os ciclos, e entre os grupos e os ciclos apenas verificou-se variância significativa entre os grupos experimentais tanto no grau de mucosite oral ($p=0,001$) quanto no tempo de remissão ($p=0,001$) considerando o total dos ciclos quimioterápicos. Portanto, conclui-se que a laserterapia levou a uma diminuição da severidade, da frequência e acelerou o processo de cicatrização.

Palavras-Chave: Terapia a laser de baixa intensidade, Mucosite oral, Leucemia linfóide aguda.

ABSTRACT

Acute lymphocytic leukemia is a malignancy that affects children and adolescents over their treatment is the use of chemotherapy and radiation therapy that can lead to various side effects, including oral mucositis. Among the forms of treatment of oral mucositis, laser therapy is the most effective and economical way of preventing and treating it. This work has the purpose to evaluate the effect of low-level light therapy on oral mucositis in patients with acute lymphoblastic leukemia undergoing chemotherapy. This study was intervention, which involved 20 subjects. Ten received low-intensity laser therapy, being the test group and ten were part of the control group, accompanied by staff. Data collected were from November 2014 to August 2015 for children aged two to 16 years. For evaluation of lesions used to scale grading of oral mucositis of the World Health Organization and the daily log of injuries. The result showed that most of sample 70% of the sample consisted of males and 30% of the sample were female. When making a comparison of the variance degree of oral mucositis and the variance of remission time between experimental groups and between cycles, and between groups and cycles only there was a significant variance between the experimental groups in both the degree of mucositis ($p = 0.001$) and the reference time ($p = 0.001$) considering the total of chemotherapy cycles. Therefore, it concluded is that laser therapy led to a decrease in severity, frequency and accelerated the healing process.

Keywords: Low-level light therapy, Oral mucositis, Acute lymphoid leukemia.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Fases da patogênese na MO.....	31
Figura 2 – Classificação histológica da MO classe 0, classe 1, classe 2 e classe 3. Imagem (A) células polimorfonucleares e outros leucócitos em meio de fibroblastos, macrófagos e muitos capilares sanguíneos na submucosa. Imagem (B) dilatação vascular com presença discreta de leucócitos polimorfonucleares em tecido conjuntivo.....	34
Figura 3 – Processos pelo qual o laser de baixa potência estimula uma recuperação tecidual.....	44
Figura 4 – Pontos de aplicação da laserterapia segundo a técnica pontual A lábios, B língua, C mucosa jugal, D assoalho oral e E palato.....	51
Figura 5 – Relação entre o sexo em porcentagem dos portadores de LLA pacientes da oncopediatria da amostra.....	54
Figura 6 – Média e desvio padrão do grau de MO entre pacientes da oncopediatria portadores de LLA no 2º ciclo e no 3º ciclo de quimioterapia.....	56
Figura 7 – Média e desvio padrão do tempo de remissão da MO entre pacientes da oncopediatria portadores de LLA no 2º ciclo e no 3º ciclo de quimioterapia.....	56

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Sintomas apresentados por indivíduos portadores de LLA.....	21
Quadro 2 – Componentes básicos de um aparelho a laser e suas funções.....	39
Quadro 3 – Classificação dos aparelhos de laser.....	40
Quadro 4 – Descrição da amostra e dos grupos teste e controle.....	47

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Classificação morfológica da LLA.....	23
Tabela 2 – Descrição das variáveis desse estudo realizado no HUAC, Campina Grande/PB.....	48
Tabela 3 – Número de pacientes da oncopediatria portadores de LLA da amostra por faixa etária e sexo.....	52
Tabela 4 – Média e desvio padrão do grau de MO e do tempo de remissão da MO entre pacientes da oncopediatria portadores de LLA no 2º ciclo e no 3º ciclo de quimioterapia. E os seus valores de p entre as variâncias.....	54

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ATP	Trifosfato de adenosina
bFGF	Basic fibroblast growth factor (fator de crescimento de fibroblastos básico)
CTC	Common toxicity criteria
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DHL	Desidrogenase láctica
DNA	Deoxyribonucleic acid (ácido desoxirribonucleico)
ECOG	Eastern cooperative oncology group
FGF	Fibroblast growth factor (fator de crescimento de fibroblasto)
HSV	Herpes simplex vírus (herpes vírus simplex)
HTLV-1	Vírus linfotrófico de células T humano tipo 1
HUAC	Hospital Universitário Alcides Carneiro
IGF-1	Insulin-like growth factor 1 (fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1)
IGFBP3	Insulin-like growth factor binding protein-3 (fator de crescimento semelhante à insulina ligação de proteína 3)
IL	Interleucina
IMO	Índice de Mucosite Oral
LL	Leucemia linfóide
LLA	Leucemia linfóide aguda.
LLA-B	Leucemia linfóide aguda de linfócitos B
LLA-T	Leucemia linfóide aguda de linfócitos T
LLC	Leucemia linfóide crônica.
MAPK	Mitogen Activated Protein Kinases (Proteína-quinases ativadas por mitógenos)
MO	Mucosite oral
NADH	Nicotinamide adenine dinucleotide (Dinucleótido de nicotinamida e adenina)
NCI	National cancer institute
NF	Nuclear factor (fator nuclear)
OMAS	Oral Mucositis Assessment Scale (Escala de Avaliação da Mucosite Oral)
OMS	Organização Mundial de Saúde

PB	Estado da Paraíba
PGE2	Prostaglandina E2
QSOM	Quantitative scale of oral mucositis (escala quantitativa de mucosite oral)
ROS	Reactive oxygen species (espécies reativas de oxigênio)
RTOG	Radiation therapy oncology group
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TNF	Tumor necrosis factor (fator de necrose tumoral)
UEPB	Universidade Estadual da Paraíba
UFCG	Universidade Federal de Campina Grande
VEB	Vírus Epstein-Barr

LISTA DE SÍMBOLOS

%	Porcentagem
=	Igual
Al	Alumínio
As	Arsênio
cm	Centímetro
cm ²	Centímetro quadrado
CO ₂	Gás carbônico
Ga	Gálio
Gy	Gray
He	Hélio
In	Índio
J	Joule
mm ³	Milímetro cubico
mW	Miliwatts
Ne	Neônio
nm	Nanômetro
P	Fosforo
p	Nível descritivo do teste
pH	Potencial hidrogeniônico
t	Translocação cromossômica
US\$	Dólar (Estados Unidos)
W	Watts
α	Alfa
β	Beta
κ	Kaapa

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	16
2	OBJETIVOS	18
2.1	Objetivo Geral	18
2.2	Objetivos Específicos	18
3	REFERENCIAL TEÓRICO	19
3.1	Leucemia Linfóide Aguda (LLA)	19
3.1.1	Características gerais e epidemiologia	19
3.1.2	Fatores de risco.....	20
3.1.3	Características clínicas, diagnóstico e citogenéticas	21
3.1.4	Classificação	22
3.1.5	Tratamento.....	23
3.1.6	Fatores de prognóstico	24
3.2	Mucosite Oral	25
3.2.1	Características clínicas	25
3.2.2	Causas e fatores de risco	27
3.2.3	Características histopatológicas	30
3.2.3.1	<i>Fisiopatologia</i>	30
3.2.3.2	<i>Histologia</i>	33
3.2.4	Classificação Clínica	34
3.2.5	Tratamento da Mucosite oral.....	35
3.2.6	Impacto econômico	37
3.3	Laserterapia de baixa intensidade	38
3.3.1	Conceitos básicos e histórico	38
3.3.2	Características e Classificação	39
3.3.3	Efeito biológico e terapêutico do laser de baixa intensidade	41
3.3.4	Laserterapia de baixa intensidade na mucosite oral	44
4	METODOLOGIA	46
4.1	Tipo de Estudo	46
4.2	Local de Pesquisa	46
4.3	População e Amostra do Estudo	46
4.4	Critérios de Inclusão e Exclusão	47

4.5	Estudo Piloto	47
4.6	Variáveis do Estudo	47
4.7	Coleta e Processamento dos dados	49
4.8	Análise dos dados	51
4.9	Aspectos Éticos	51
5	RESULTADOS	52
6	DISCUSSÃO	56
7	CONCLUSÃO	59
	REFERENCIAS	60
	APÊNDICE A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (menores de 18 anos)	67
	APÊNDICE B – Declaração de Participação na Coleta de Dados.....	69
	ANEXO A – Escala de Gradação da Mucosite Oral de Acordo com Critério de Toxicidade Aguda da OMS (1979)	70
	ANEXO B – Aprovação do Comitê de Ética	71

1 INTRODUÇÃO

O câncer é uma doença grave, e o seu tratamento pode ser feito por meio de quimioterapia, radioterapia ou uma terapia combinada. O diagnóstico, pré-tratamento e tratamento são extremamente importantes para a prevenção das sequelas e para a qualidade de vida dos pacientes. A procura por melhorias na assistência aos pacientes oncológicos submetidos às terapias antineoplásicas é uma perspectiva considerável a ser medida, uma vez que avalia as diversas dimensões da doença e cria parâmetros para práticas assistenciais cotidianas nos serviços de saúde. Com tudo, faz-se necessário que os profissionais de saúde envolvidos no tratamento do paciente oncológico, de forma multiprofissional, com o intuito de tornar o tratamento antineoplásico menos doloroso para essa população (TERRA et al., 2013, RAPOSO et al., 2014).

A leucemia linfóide aguda (LLA) é um dos tipos de câncer mais comuns em crianças e é marcada pela produção demasiada e desordenada de leucócitos imaturos na medula óssea. As lesões mais comuns durante ou após o início da quimioterapia são a mucosite, candidíase, periodontite e gengivite. Essas manifestações são frequentemente encontradas durante as fases de diagnóstico e tratamento da LLA. A condição de saúde oral dos portadores de LLA variam de acordo com a idade do paciente, o grau da malignidade, a condição da cavidade oral antes do tratamento e pelo nível de higiene oral antes e durante o tratamento. O Cirurgião Dentista necessita reconhecer as manifestações orais e intervir na saúde oral do paciente com LLA, contribuindo e auxiliando no seu tratamento e na melhoria da qualidade de vida dos mesmos (MORAIS; MADEDO; ELIAS, 2014, VENTRIGLIA; AZNAR; DINIZ, 2014).

Os efeitos colaterais das terapias antineoplásicas impactam na qualidade de vida dos pacientes com câncer. Dentre estes efeitos, as complicações orais, intervêm inteiramente no procedimento terapêutico para o tratamento oncológico. A mucosite oral (MO) se sobressai como a implicação de maior importância e frequência encontrado nestes pacientes. Apesar dos estudos e pesquisas frequentes relacionadas à esta complicação, o tratamento atual ainda tem como finalidade o controle da sintomatologia, sendo um cuidado paliativo a fim de evitar a suspensão do tratamento antineoplásico (BARILLAR; GOULART; GOMES, 2015).

A laserterapia de baixa intensidade é uma recente e promissora ferramenta que melhora significativamente a qualidade de vida de muitos pacientes com câncer. Consiste em um dos tratamentos mais recente e promissor, demonstrando redução na gravidade, na duração e no alívio significativo da dor resultante da MO. Esta terapia se mostrar eficaz no tratamento da

MO induzida por quimioterapia, radioterapia e quimiorradioterapia, proporcionando um alívio imediato da dor em alguns pacientes (CAUWELS; MARTENS, 2011, ANDERSON et al., 2016).

Estudar as causas da MO e os seus métodos de tratamento, é de grande importância para o Cirurgião Dentista. Caso ele possua conhecimento desta complicação oral resultante da terapia antineoplásica ele poderá prevenir a severidade das lesões que possivelmente levariam a descontinuidade da terapia antineoplásica aplicada no paciente. (BARILLAR; GOULART; GOMES, 2015).

Diante do exposto, o presente trabalho teve como propósito avaliar efeito da laserterapia de baixa intensidade sobre a MO em portadores de LLA submetidos a quimioterapia.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Avaliar efeito da laserterapia de baixa intensidade sobre a mucosite oral em portadores de leucemia linfóide aguda submetidos a quimioterapia.

2.2 Objetivos Específicos

- Identificar sexo e a idade dos pacientes da oncopediatria portadores de leucemia linfóide aguda.
- Verificar e comparar o grau de mucosite oral e o tempo remissão da mesma nos pacientes da oncopediatria portadores de leucemia linfóide aguda submetidos a quimioterapia tratados ou não com laserterapia de baixa intensidade.

3 REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 Leucemia Linfoide Aguda (LLA)

3.1.1 Características gerais e epidemiologia

O câncer, neoplasia maligna, se origina quando as células do corpo crescem de forma descontrolada. Quaisquer células de qualquer parte do corpo podem se converter em um câncer e se estender para outras regiões do organismo. A LLA é um câncer que afeta as células precursoras dos linfócitos T ou B da medula óssea. Essa leucemia pode progredir rapidamente, e se não for tratada, poderá ser fatal dentro de alguns meses (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2014).

Qualquer tipo de célula progenitora de células sanguíneas da medula óssea podem se tornar malignas e se converter em células leucêmicas. Uma vez que isso ocorra, as células leucêmicas não sofrem maturação de forma correta. Elas se reproduzem rapidamente e de forma desordenada, e podendo não morrer quando deveria acontecer, mas, em vez disso sobrevivem e se acumulam na medula óssea interferindo no seu funcionamento. Com o passar do tempo, essas células entram na corrente sanguínea e se propagam para outros órgãos, onde interferem no funcionamento normal de outras células. As células leucêmicas usualmente invadem a corrente sanguínea rapidamente, estas células podem se propagar para outras partes do corpo, como os linfonodos, o fígado, o baço, o sistema nervoso central e nos testículos (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2014).

A Leucemia Linfoide (LL) é classificada em dois tipos: a LLA e a Leucemia Linfoide Crônica (LLC). A LLA é o tipo mais comum e corresponde a 80% dos casos em crianças e adolescentes, com pico de incidência em idades entre os quatro e cinco anos. A taxa de cura nos indivíduos adultos bem como a sobrevida é menor que nos indivíduos mais jovens. Já a LLC é mais prevalente em pessoas idosas e comumente tende a aparecer em volta dos 50 a 65 anos de idade, enquanto 1% dos casos acometem crianças (RIBEIRO; VALENÇA; BONAN, 2016).

A LLA é mais comum em crianças com menos de cinco anos de idade. O risco do surgimento vai diminuindo de acordo com o aumento da idade, e volta a aumentar depois dos 50 anos. No geral, 60% dos casos acometem crianças e adolescentes, e 40% ocorre em

indivíduos adultos de preferência idosos acima de 60 anos. No entanto, a maioria das mortes causadas por LLA acontece com adultos (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2014).

A LLA é a neoplasia mais predominante na infância. Com 80% a 90% de taxa de remissão completa e sobrevida livre de doenças em 5 anos para crianças e adolescentes e de 20% a 50% para adultos. Ela possui um pico de maior incidência em indivíduos entre 2 e 4 anos e essas taxas voltam a subir aos 70 anos. Ela é mais prevalente entre a raça branca do que afrodescendentes, sendo mais prevalente no sexo masculino (LOPES; CHAMMAS; IYEYASU, 2013).

3.1.2 Fatores de risco

A exposição a altas doses de radiação como acidentes nucleares, bombas atômicas e radioterapia, o risco aumenta se a radioterapia for usada junto com a quimioterapia durante o tratamento, podem aumentar o risco de LLA (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2014).

A exposição a certos tipos de quimioterapia e certos tipos de substâncias químicas, como o benzeno também leva a um aumento do risco. O benzeno é um solvente usado na indústria da borracha, fábricas de produtos químicos, fabricantes de calçados e indústrias relacionadas com petróleo e seus derivados e também está presente na fumaça do cigarro e, em alguns adesivos, produtos de limpeza, detergentes, materiais de arte e solvente de tinta (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2014).

A infecções pelo vírus linfotrófico de células T humano tipo 1 (HTLV-1) e pelo O Vírus Epstein-Barr (VEB) também aumentam o risco de desenvolver LLA (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2014).

Como também, algumas síndromes hereditárias estão relacionadas com um aumento no risco de desenvolver LLA como a Síndrome de Down, Síndrome de Klinefelter, Anemia de Fanconi, Síndrome de Bloom, Ataxia-telangiectasia e Neurofibromatose (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2014).

. A LLA é mais comum em crianças brancas do que em afrodescendentes numa proporção de 1,8/1 e em meninos do que em meninas numa proporção de 1,2/1. A incidência de LLA em crianças nos Estados Unidos é aproximadamente de 3,4 casos por 100.000 em crianças menores de 15 anos de idade, a incidência com um pico maior de ocorrência é entre 3 e 4 anos de idade (PEDROSA; LINS, 2002, AMERICAN CANCER SOCIETY, 2014).

3.1.3 Características clínicas, diagnóstico e citogenéticas

A sintomatologia pode se desenvolver de forma abrupta ou insidiosamente e são geralmente causados em decorrência da falência da medula óssea devido ao crescimento de células anormais, levando a anemias, neutropenia junto com infecções e a plaquetopenia, causando sangramento. Também pode ocorrer sintomatologia relacionados com a leucocitose e hiperviscosidade (LOPES; CHAMMAS; IYEYASU, 2013).

Pode ocorrer alterações na gengiva, linfadenomegalias generalizadas, febres, grandes massas linfonodais mediastinais com alargamento de mediastino e desvio de estruturas mediastinais, esplenomegalia, acometimento testicular, hepatomegalia, infiltração no sistema nervoso central e dores ósseas e nas articulações (LOPES; CHAMMAS; IYEYASU, 2013).

Quadro 1 - Sintomatologia apresentados por indivíduos portadores de LLA.

SINTOMAS CAUSADOS PELA CARÊNCIAS DE CÉLULAS SANGUÍNEAS NORMAIS (SINTOMAS INESPECÍFICOS DA LLA).	
<ul style="list-style-type: none"> • Sensação de cansaço; • Debilidade; • Enjoo e tonturas; • Dificuldade de respirar; • Febre; • Infecções que não desaparecem ou regridem; • Sangramentos; 	<ul style="list-style-type: none"> • Perda de peso; • Sudorese noturna; • Perda de apetite; • Anemia; • Palidez; • Petequeias; • Equimoses.
SINTOMAS RESULTANTES DA INFILTRAÇÃO LEUCÊMICA (SINTOMAS EXTRAMEDULARES DA LLA).	
<ul style="list-style-type: none"> • Hepatomegalia; • Esplenomegalia; • Adenomegalia generalizada; • Síndrome de Veia Cava Superior; • Aumento do volume testicular unilateral e bilateral com endurecimento, mas sem dor; • Infiltração óssea e articular, dor forte nos ossos longos; • Infiltração renal • Síndrome de Lise Tumoral Aguda (hiperuricemia, hiperfosfatemia e hipercalemia); • Infiltração do Sistema Nervoso Central; • Hipópio. 	

Fonte: Adaptado de LOPES, CHAMMAS, IYEYASU, 2013; AMERICAN CANCER SOCIETY, 2014; AMERICAN CANCER SOCIETY, 2015.

A suspeita clínica de LLA inicia-se a partir de exames físicos e anamnese e a exposição a fatores de risco, continuando a investigação com a solicitação de um hemograma, caso se observe alterações, solicita-se um mielograma. Mielograma com infiltração leucêmica maior que 25% define como leucemia (M3), a presença de infiltração maior que 5% e menor que 25% indica atividade da doença leucêmica ou infiltração medular por linfoma (M2) e com menos de

5% mostra-se normocelular ou remissão morfológica da doença (M1). Deve-se completar o diagnóstico com imunofenotipagem e cariótipo do sangue de medula óssea ou periférica se houver blastos o suficiente no hemograma (maior que $1000/\text{mm}^3$) (LOPES; CHAMMAS; IYEYASU, 2013, AMERICAN CANCER SOCIETY, 2014).

É obrigatório o exame de punção lombar do líquido cefalorraquidiano para as pesquisas de células oncóticas, caso seja mais de $5\text{ células}/\text{mm}^3$ confirma a infiltração no sistema nervoso central. Os demais exames dependem da sintomatologia associada como, ressonância nuclear magnética, radiografias simples, tomografias, ultrassonografia de abdome total, ecocardiograma, eletrólitos, ácido úrico, desidrogenase láctica (DHL), função renal, função hepática e culturas se houver suspeitas de infecção (LOPES; CHAMMAS; IYEYASU, 2013, AMERICAN CANCER SOCIETY, 2014).

A LLA faz diagnóstico diferencial com as neoplasias: neuroblastoma, retinoblastoma, rabdomiossarcoma. E não neoplásicas: artrite reumatoide juvenil, mononucleose infecciosa, púrpura trombocitopênica idiopática, anemia aplásica, pertussis (coqueluche), parapertussis (infecção por *Bordetella parapertussis*) (LOPES; CHAMMAS; IYEYASU, 2013).

As alterações citogenéticas observadas na LLA correspondem a alterações cromossômicas numéricas podendo ser diploides, hiperdiploides e hipodiploides. E alterações estruturais (translocações, deleções, inversões) como as translocações cromossômicas t(8;14), t(4;11), t(9;22), t(8;22), t(1;19) e t(12;21) (LOPES; CHAMMAS; IYEYASU, 2013).

3.1.4 Classificação

A LLA pode ser classificada morfológicamente em L1, L2 e L3. Ela é classificada segundo a sua imunofenotipagem por meio de marcadores de superfície e citoplasmáticos denominados CD e correlacionam-se com os estágios de maturação da linhagem linfóide no processo de hematopoese. Os marcadores de linhagem T são CD1, CD2, CD3, CD4, CD5, CD7, CD8, CD29. E os marcadores de linhagens B são CD19, CD20, CD21 E CD24 (LOPES; CHAMMAS; IYEYASU, 2013).

Tabela 1 – Classificação morfológica da LLA.

	L1	L2	L3
Tamanho	Pequeno	Grande, não uniforme	Grande, uniforme
Cromatina nuclear	Homogênea	Heterogênea	Homogênea
Formato do núcleo	Vesicular	Irregular	Regular
Núcleo	Regular	Grande, numerosos	Proeminentes, 1 ou mais
Citoplasma	Escasso	Variável, moderado	Abundante
Basofilia	Fraca	Variável	Variável
Vacúolos	Variável	Variável	Abundante

Fonte: Adaptado de LOPES; CHAMMAS; IYEYASU, 2013.

3.1.5 Tratamento

O tratamento da LLA consiste no combate das células malignas e no alívio da sintomatologia. Para o tratamento da sintomatologia relacionada com a deficiência de células normais na corrente sanguínea pode-se utilizar transfusão de sangue e de plaquetas, fatores de crescimento hematopoiéticos. Já o tratamento das infecções causadas pela leucopenia e a neutropenia febril devem seguir protocolos institucionais rígidos (LOPES; CHAMMAS; IYEYASU, 2013, AMERICAN CANCER SOCIETY, 2014, AMERICAN CANCER SOCIETY, 2015).

O tratamento contra as células leucêmicas, usualmente, é utilizado um esquema de multilinhagem intensivo de quimioterapia dividido em indução de remissão ou indução, seguida de profilaxia para infiltração (infiltração no sistema nervoso central e dos testículos) ou compartimento extracelular, consolidação ou reindução e manutenção (LOPES; CHAMMAS; IYEYASU, 2013, AMERICAN CANCER SOCIETY, 2014, AMERICAN CANCER SOCIETY, 2015).

Esse tratamento é constituído pelas drogas como corticosteroides, metotrexato, citarabina, ciclofosfamida, vincristina, daunorubicina, 6-mercaptopurina, L-asparaginase, entre outros. Para o caso de LLA Philadelphia positiva (translocação t(9;22)) o uso de inibidores tirosina-quinase como o imatinibe e dasatinibe trouxe melhoras nas taxas de resposta ao tratamento (LOPES; CHAMMAS; IYEYASU, 2013, AMERICAN CANCER SOCIETY, 2014, AMERICAN CANCER SOCIETY, 2015).

O transplante de medula óssea alogênico deve ser indicado para os casos de LLA Philadelphia positiva, doença residual mínima persistente e de LLA recidiva. A radioterapia é indicada para profilaxia e tratamento no caso de infiltração de células leucêmicas no sistema nervoso central, a dosagem varia de 12 Gy para profilaxia a 18 Gy para tratamento. Para de infiltração testicular a dosagem é de 24 Gy na região do testículo afetado após a sua remoção cirúrgica e no testículo contralateral é 18 Gy para biopsia positiva e 15 Gy para biopsia negativa. Recaídas geralmente são tratadas com um protocolo de recaída que consiste na combinação dos quimioterápicos de tratamento normal junto com os agentes alquilantes e etoposide (LOPES; CHAMMAS; IYEYASU, 2013, AMERICAN CANCER SOCIETY, 2014, AMERICAN CANCER SOCIETY, 2015).

Os efeitos secundários do tratamento podem depender do tipo de tratamento e da dose dos medicamentos utilizados e da radiação, como também da duração do tratamento. Entre esses efeitos secundários, pode-se incluir a queda de cabelo, MO, perda de apetite, diarreia, náuseas e vômitos, aumento dos riscos de infecções (devido a leucopenia), facilidade de hematomas e sangramentos (devido a trombocitopenia) e o cansaço (devido a eritropenia) (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2014, AMERICAN CANCER SOCIETY, 2015).

3.1.6 Fatores de prognóstico

Indivíduos com idade maior que 35 e 40 anos apresentam um pior prognóstico, os indivíduos portadores de LLA infantil de até dez anos de idade possuem um melhor prognóstico. Sendo que na LLA infantil os indivíduos menores que um anos e maiores que dez anos possuem um pior prognostico (LOPES; CHAMMAS; IYEYASU, 2013, AMERICAN CANCER SOCIETY, 2015).

Indivíduos com a contagem de leucócitos maior que $30.000/\text{mm}^3$ para LLA de linfócitos B (LLA-B) e $100.000/\text{mm}^3$ para LLA de linfócitos T (LLA-T), portadores de doenças no sistema nervoso central e indivíduos LLA positivos para o cromossomo Philadelphia t(9;22), como também outras anormalidades cromossômicas (hipodiploidia, triploidia, e cariótipo complexo) e as translocações t(4;11) e t(8;14), possuem um pior prognóstico. Já indivíduos com hiperdiploidia possuem um melhor prognostico (LOPES; CHAMMAS; IYEYASU, 2013, AMERICAN CANCER SOCIETY, 2015).

O tempo até a remissão completa menor que duas a quatro semanas tem o melhor prognóstico. Já a presença de doença residual mínima por mais de 16 semanas e a presença de

infiltração de células leucêmicas em outros órgãos possuem um pior prognóstico (LOPES; CHAMMAS; IYAYASU, 2013, AMERICAN CANCER SOCIETY, 2015).

Indivíduos brancos do sexo masculino possuem pior prognóstico (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2015).

3.2 Mucosite Oral

3.2.1 Características clínicas

O termo MO foi mencionado pela primeira vez em 1980, sendo descrito como uma complicação oral decorrente de terapia antineoplásica, resultando em uma reação inflamatória da mucosa oral, extremamente dolorosa e debilitante. A mucosite é uma reação inflamatória que pode afetar toda a mucosa gastrointestinal, com alta prevalência na região da orofaringe (ROBIEN et al., 2004; SONIS et al., 2004). É considerada atualmente a complicação não hematológica mais severa da terapia oncológica, afetando 40-80% dos pacientes submetidos à quimioterapia e quase todos aqueles submetidos à radioterapia da cabeça e pescoço (CAMPOS et al., 2014).

A mucosite oral é um dos efeitos colaterais mais significativos da terapia contra o câncer sendo uma complicação comum e um problema clinicamente importante para muitos tipos de câncer. A mucosite oral é resultante de toxicidade e um dos efeitos colaterais mais comuns da radioterapia em região de cabeça e pescoço e da quimioterapia, no tratamento oncológico e para o transplante de células tronco hematopoiéticas. Com o aumento do uso de regimes terapêuticos agressivos como toxicidade limitante, a importância da mucosite vem aumentando e tornando o seu controle uma prioridade na oncologia clínica (RAPOSO et al., 2014, MURPHY, 2007, SANTOS et al., 2009, VOLPATO et al., 2007).

A mucosite é uma das toxicidades mais comuns em pacientes com câncer submetidos a tratamentos citotóxicos. Ele pode ter um impacto negativo sobre a qualidade de vida do paciente. A mucosite oral pode contribuir para internações, necessidade de analgésicos narcóticos, nutrição parenteral total, diminuição ou interrupção do tratamento antineoplásico, ao aumento da morbidade, ao aumento dos gastos econômicos e da mortalidade (RAJ et al., 2013). Do ponto de vista clínico, é difícil, se não impossível, distinguir a mucosite infectada da não-infectada. Quase sempre, uma combinação desses dois tipos de alteração ocorre, resultando na diminuição da espessura da mucosa, formação de pseudomembranas, eritema e ulceração (RABER-DURLACHER et al., 2000).

As lesões orais levam a uma diminuição considerável da qualidade de vida desses pacientes, devido à disfagia (dificuldade de alimentação) com alimentos sólidos e líquidos; disartria (coordenação pobre dos músculos da fala) e odinofagia (dor ou queimação sensação ao engolir). Além disso, as lesões podem representar uma porta de entrada para infecções oportunistas (BARBER et al., 2007). As sintomatologias podem variar de queimação oral à dor severa, sangramento espontâneo que interrompe a alimentação de rotina, o que pode, eventualmente, levar a caquexia e nutrição parenteral via uma sonda nasogástrica (LALLA; SONIS; PETERSON, 2008).

A manifestação clínica mais precoce na mucosa é o desenvolvimento de uma coloração esbranquiçada pela ausência de descamação suficiente da ceratina. Isso, logo é seguido pela perda dessa camada e por sua substituição pela mucosa atrófica, a qual é edemaciada, eritematosa e friável. Subsequentemente, áreas de ulceração se desenvolvem com a formação de uma membrana superficial fibrinopurulenta amarelada e removível. Dor, ardência e desconforto são sintomas que podem se acentuar durante a alimentação ou a higiene oral (SASADA; VERGARA; GREGIANIN, 2013). O aumento da severidade da mucosite oral pode ocasionar febre, risco de infecção, necessidade de nutrição parenteral total, necessidade de uso de analgésicos intravenosos e mortalidade nos 100 primeiros dias (SONIS et al., 1999).

Do ponto de vista histopatológico, as lesões eritematosas de mucosa oral são caracterizadas por atrofia, que é associada a uma reação inflamatória na lâmina própria. Com a persistência do agente desencadeante – por exemplo, a ação secundária do quimioterápico ou radioterapia - a ulceração ocorre em pontos isolados que acabam por convergir de forma mais profunda e lesões maiores (PETERSON; D'AMBROSIO, 1994).

O diagnóstico de mucosite é definido a partir das características clínicas. Como exames complementares, podem ser feitos de amostras das lesões quando há superinfecção devido à *Candida*, herpes vírus simples ou bactérias. Além disso, um exame de sangue pode revelar-se útil, pois neutropenia, trombocitopenia e desidratação que são frequentemente associadas. O diagnóstico diferencial inclui infecções orofaríngeas virais, bacterianas, fúngicas e doença do enxerto-versus-hospedeiro (RUIZ-ESQUIDE et al., 2011).

As ocorrências de alterações orais são altas como também é relevante como motivo do internamento. Há correlação estatisticamente significativa entre o exame hematológico e a ocorrência de petéquias, candidíase, sangramento gengival, mucosite e gengivite ulcerativa necrosante em adolescentes em tratamento antineoplásico. Existe relação entre a taxa de leucócitos e plaquetas com a MO (NASCIMENTO et al., 2013).

Alguns pacientes podem apresentar correlação entre lesões de mucosite oral e colonização fúngica por *Candida*. Isso contribui para um diagnóstico precoce dessas infecções, por meio de um exame simples como a citologia esfoliativa, resultando na indicação de tratamento mais apropriado para esses casos, amenizando principalmente, os casos de mucosite resistente, cominando numa melhora na qualidade de vida dos pacientes afetados, conseguindo, dessa forma, um melhor prognóstico e sucesso clínico (SIMÕES; CASTRO; CAZAL, 2011).

3.2.2 Causas e fatores de risco

O risco para o desenvolvimento da mucosite oral, a sua gravidade e a duração dependem do tipo de tratamento realizado, da idade, da predisposição genética, da saúde oral, da higiene oral, da função secretora salivar, da alimentação, do uso de tabaco e álcool e entre outros. Os sintomas podem variar de leve desconforto até uma dor intensa. O uso simultâneo da quimioterapia e da radioterapia resulta em um quadro de mucosite mais severo e prolongado. Ao exame físico, a mucosite oral é caracterizada por eritema, inchaço, e ulceração das membranas mucosas e sangramentos. A mucosites graves podem ter consequências negativas substanciais de ambos os desfechos clínicos (fadiga, interrupções ou reduções da dose terapêutica, complicações com risco de vida, e redução da qualidade da vida) e utilização de recursos como tratamento da mucosite e suas complicações, hospitalização atendimentos de emergência, e recursos humanos (RAPOSO et al., 2014, MURPHY, 2007).

O mecanismo pelo qual ocorre a MO se baseia no fato de que a mucosa oral apresenta alta atividade mitótica e alto *turnover* celular. Devido ao alto grau de descamação celular, há necessidade contínua de multiplicação celular para recobrir a mucosa oral. Tecidos com alta atividade mitótica respondem rapidamente à radiação, uma vez que as fases mais sensíveis do ciclo celular são G2 e mitose (SONIS et al., 2004). A natureza radiobiológica ou tóxica dos protocolos radioterápicos em oncologia originam lesões da mucosa oral, causam danos às glândulas salivares, resultando na redução no fluxo e alterações na composição da saliva e do seu pH, que são seguidas de mudanças na microflora oral, elevando o desenvolvimento da infecção (ADAMIETZ et al., 1998).

O mesmo ocorre com os quimioterápicos, que são drogas que interferem no processo de proliferação e divisão celular. O fato das membranas mucosas sofrerem constante renovação os torna extremamente sensíveis à ação destes quimioterápicos (SAWADA et al., 2009).

Entre as drogas mais associadas às manifestações orais encontram-se teniposide, paclitaxel, metotrexato, idarrubicina, epirrubicina, doxorubicina, cisplatina e citarabina, que estão associadas a mucosite, xerostomia, sangramento gengival e outras doenças da cavidade oral (MORAIS et al., 2014). Metotrexato, bleomicina, doxorubicina, cisplatina, vinblastina e vincristina são drogas que produzem toxicidade direta de alguns de seus antimetabólicos, e outros agentes sintéticos como hidroxíureia e hidrocloreto de procarbina levam a degeneração glandular, alterações no colágeno e displasia epitelial (BENSAUDOUN et al., 2007, EPSTEIN et al., 2002). Dificuldade para cicatrização foi observada após infusão com metotrexato (PELS, 2012).

Vários fatores afetam o curso clínico da mucosite. Em MO induzida por quimioterapia, as lesões são geralmente limitadas a superfícies não-queratinizadas (língua lateral e ventral, oral mucosa e palato mole) (LALLA; PETERSON, 2005). Úlceras surgem tipicamente dentro de duas semanas após o início da quimioterapia. Agentes selecionados, tais como antimetabolitos e agentes alquilantes, podem causar um maior incidência e severidade da MO (BARASCH; PETERSON, 2003). Já na MO induzida por radiação, as lesões são limitadas aos tecidos no campo de radiação, com tecidos não-queratinizado afetados mais frequentemente, dosagens de radiação em torno de 50 a 70 Gy são consideradas de risco para o desenvolvimento de MO, mas também podem aparecer em dosagens menores. O curso clínico da MO pode ser por vezes complicado por infecções locais, particularmente em pacientes imunossuprimidos. Infecções virais tais como herpes vírus simplex (HSV) e infecções fúngicas tais como candidíase, por vezes, podem ser sobrepostas na MO (LALLA; SONIS; PETERSON, 2008; SILVA JÚNIOR et al., 2010).

A imunossupressão induzida por quimioterapia durante o período de condicionamento antes do transplante de medula óssea altera secundariamente a capacidade de responder a estímulos antigênicos. A gravidade da mucosite nestes pacientes pode estar relacionada com o grau de imunossupressão (BACHMEIER et al., 2014).

A mucosite ocorre em cerca de 40% dos pacientes após doses-padrão da quimioterapia e em muitos dos que receberam alta dose de quimioterapia, ou quimioterapia combinada com radioterapia, para câncer de cabeça e pescoço (GIBSON et al., 2013). As lesões típicas da MO curam dentro de aproximadamente duas a quatro semanas após a última dose de quimioterapia estomatotóxica ou terapia de radiação. Em paciente imunodeprimidos, como os submetidos a transplante de células hematopoiéticas, a resolução da MO coincide geralmente com estimulador de recuperação; no entanto, esta relação temporal pode ou não ser causais (LALLA; SONIS; PETERSON, 2008).

Uma verdadeira avaliação quantitativa do impacto da mucosite é melhor entendida quando a sua frequência é avaliada entre pacientes que recebem padrão cíclico, terapia mieloablativa para tumores sólidos comuns, tais como cancro da mama, pulmão e tumores do cólon e sarcomas. Um estudo recente relatou que, entre esta suposta população de baixo risco, a toxicidade da mucosa ocorreu durante 37% de 1236 ciclos de quimioterapia. Não é de admirar que, esquemas que empregam modalidade combinada quimiorradioterapia, resultem em níveis mais altos de mucosite a quimioterapia sozinha (ELTING et al., 2003).

Em pacientes submetidos à irradiação total do corpo e/ou de alta dose de quimioterapia mieloablativa para transplante de células-tronco hematopoiéticas, a mucosite ocorre com uma frequência de 50% a 100% (BELLM et al., 2000).

A incidência de mucosite é maior para aqueles que foram tratados com terapia de radiação com fracionamento alternado, seguido pelos tratados com radiação convencional e quimiorradioterapia. É observado também que a taxa de hospitalização devido a mucosite severa é de 16% para pacientes tratados com radioterapia isolada, 32% para aqueles com terapia de radiação com fracionamento alternado, e 50% para os doentes tratados com radioquimioterapia (TROTTI et al., 2003).

Na quimioterapia a mucotoxicidade pode ser administrada durante um único período, distribuída ao longo de não mais do que alguns dias (SONIS, 2004). Em contraste, a mucotoxicidade da radioterapia é administrada em múltiplas pequenas frações ao longo de um período de semanas. Assim, a lesão da mucosa induzida por quimioterapia tende a ser aguda, desenvolve-se dentro de uma semana de administração de medicamentos e atinge um pico no espaço de duas semanas. Enquanto a mucosite induzida por radiação tem um curso mais crônico, começando tipicamente em doses cumulativas de cerca de 15 Gy e tornando-se plena explodido em 30 Gy (SONIS, 2004, VISSINK et al., 2003). A incidência e a intensidade de lesão da mucosa sugerem uma complexidade em que a resposta de tecido contradiz a ideia da mucosite ser um fenômeno "tudo ou nada" (SONIS, 2004).

A MO induzida por quimioterapia ocorre por dois mecanismos distintos: a toxicidade direta da quimioterapia sobre a mucosa e a mielossupressão gerada pelo tratamento. Sua patogênese está ligada à renovação celular diminuída nas camadas basais do epitélio, que se torna incapaz de repor satisfatoriamente as células descamadas. Células da orofaringe, dos epitélios oral e intestinal, bem como da medula óssea dividem-se rapidamente e são mais sensíveis aos efeitos da terapia antineoplásica (SONIS, 1998; VOLPATO et al., 2007).

Essa interferência na manutenção da espessura epitelial da mucosa oral resulta em inflamação, atrofia e ulceração localizada ou difusa. Paralelamente, a quimioterapia altera,

também, a flora microbiana da cavidade oral, a quantidade e composição da saliva e a maturação epitelial (TURHAL; ERDAL; KARACAY, 2000, VOLPATO et al., 2007).

Os riscos para MO incluem fatores relacionados com o paciente e com o tratamento (BARASCH; PETERSON, 2003). Os fatores de risco centrado no paciente incluem a má nutrição, o tipo de câncer (câncer hematológicos representam maior risco de que tumores sólidos), paciente com menos de 20 anos, pacientes idosos, saúde oral deficiente (doença periodontal pré-existente por exemplo), neutropenia, má higiene oral, fatores genéticos, comprometimento da função salivar e o uso de álcool e tabaco (EILERS et al., 2014, PICO; AVILA-GARAVITO; NACCACHE, 1998). Os fatores de risco relacionados com o tratamento antineoplásico são: o tipo agente quimioterápico utilizado; a dose do quimioterápico ou da radiação; terapia concomitante; radioterapia envolvendo a cabeça e pescoço (PICO; AVILA-GARAVITO; NACCACHE, 1998). Pacientes com diabetes também parecem ter uma maior possibilidade de desenvolver MO grave, recomendasse uma atenção maior a esses pacientes durante o tratamento, com orientação e cuidados específicos, tais como controle da glicemia e da medicação (SANTOS et al., 2011). A incidência geral da mucosite pode ser variável, dependendo do diagnóstico, idade do paciente, condição prévia da cavidade oral, bem como o tipo, a dose e a frequência de administração de medicamentos farmacológicos (PELS, 2012).

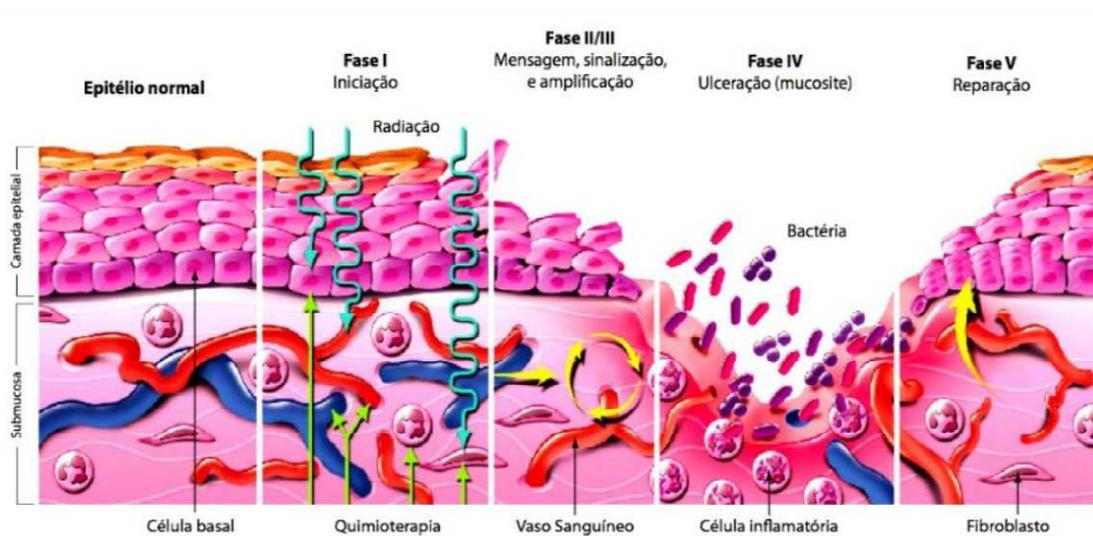
3.2.3 Características histopatológicas

3.2.3.1 Fisiopatologia

A história natural da MO foi concebida a partir de um modelo para explicar a patogênese dessa doença, proposta por Sonis (2004) e aceita pela Organização Mundial da Saúde (OMS). Nesse modelo, é observada uma sequência de eventos biológicos interdependentes, classificando-os em cinco fases: iniciação, geração de mensagem, amplificação do sinal, ulceração e cicatrização (HAMERLAK; BANACH, 2004, LALLA; SONIS; PETERSON, 2008).

Tal modelo pode servir como um novo paradigma para aumentar a compreensão da patogênese da mucosite e para desenvolver agentes direcionados contra os órgãos dessas vias em desenvolvimento (SONIS, 2004).

Figura 1 - Fases da patogênese na MO.



Fonte: Adaptado de SONIS, 2004.

Cada fase sequencial (Figura 1) representa as ações de citocinas e fatores de crescimento associado ao efeito de agentes quimioterápicos sobre o epitélio, a microbiota bacteriana oral e o estado geral do paciente (SONIS, 2004, PICO; AVILA-GARAVITO; NACCACHE, 1998):

- Fase I- Iniciação: envolve danos diretos ao ácido desoxirribonucleico (DNA) e outros componentes celulares que ocorrem imediatamente após a exposição à radiação ou quimioterapia (SONIS, 2004). Este dano inicial dá origem a uma cascata de eventos biológicos. Muitos desses eventos são mediados pela geração de espécies reativas de oxigênio (ROS), radicais livres que podem causar quebras no DNA do epitélio bem como a células da submucosa, causando morte rápida a uma proporção relativamente pequena de células. Espécies reativas de oxigênio têm um longo alcance e amplo impacto nessa cascata de outros eventos biológicos subsequentes (SONIS, 2004).
- Fase II- Geração de resposta: nessa fase, fatores de transcrição são ativados que afetam um número de genes que controlam síntese proteica e sinalização celular. Dos vários fatores de transcrição envolvidos, um dos mais importantes é o fator nuclear $\kappa\beta$ (NF). Antes de ser ativado, o NF- $\kappa\beta$ está adormecido no citoplasma. Uma vez ativado, ele se move para o núcleo, onde esta molécula reguladora controla cerca de 200 genes envolvidos com mucosite, incluindo as que codificam citocinas pró-inflamatórias e moléculas de adesão

celular. O aumento da síntese de citocinas interleucina interleucina 1 β (IL) e a IL-6 também pode ser visto na mucosa. Outras enzimas, ativadas pela radiação, quimioterapia e as espécies reativas de oxigênio incluem síntese de ceramida e esfingomielina que pode aumentar a taxa de apoptose de células endoteliais submucosas e fibroblastos (PARIS et al., 2001). Em conjunto, estes fatores de transcrição e outras substâncias servem para provocar uma variedade de processos destrutivos que pode ser letal para as células epiteliais e fibroblastos circundantes. A destruição do fibroblasto está associada com a geração de fibronectina, a produção de metaloproteinases e apoptose adicional. Todas estas mudanças ocorrem rapidamente e em tecido que, clinicamente, parece normal (SONIS et al., 2004, SONIS, 2004).

- Fase III- Amplificação do sinal: a terceira fase é composta por ciclos de retroalimentação que aumentam ainda mais o número e o nível de sinais de ativação. As citocinas pró-inflamatórias, como o fator de necrose tumoral α (TNF), que são secretadas após os danos da radiação ou quimioterapia, não só diretamente resultam em lesão do tecido, mas também aumentam a atividade de outros fatores, tais como sinalização NF- $\kappa\beta$ e Proteína-quinases ativadas por mitógenos (MAPK). Resultando é um ciclo contínuo de amplificação de lesão que persiste bem após a agressão inicial de radioterapia ou quimioterapia. Apesar de todas essas alterações celulares que ocorrem durante os estágios iniciais da mucosite, alguns sintomas são aparentes (SONIS et al., 2004; SONIS, 2004).
- Fase IV- Ulceração: é considerada por ser o período mais significativamente sintomático. Nesta fase, a destruição superficial do epitélio, com a exposição da lâmina própria, leva à dissolução da barreira protetora entre o meio interno e externo e as terminações nervosas estão expostas, levando à dor severa. A colonização da superfície ulcerada pela microbiota oral resulta na liberação de toxinas nos tecidos, com subsequente liberação de outras citocinas que causam mais dano tecidual e levam a uma diminuição no número de neutrófilos. As bactérias podem também invadir a lâmina própria e penetrar nas paredes vasculares, o que leva à bacteremia e sepse. Esta fase é associada com a deterioração da saúde do paciente, além de um aumento nos custos com os cuidados da saúde (CAMPOS et al., 2014).
- Fase V- Cura: praticamente, todas as úlceras induzidas por quimioterapia e a grande maioria das úlceras por radiação induzida, cicatrizam espontaneamente, embora este processo seja também biologicamente dinâmico. Os sinais da matriz extracelular, que ainda não foram plenamente caracterizadas, células epiteliais adjacentes, vão direto migrar, proliferar e se diferenciar. As células epiteliais migram abaixo da pseudomembrana superficial para

formar uma superfície de ferida intacta. Este evento é seguido por proliferação continuada até que a espessura da mucosa volte ao normal. No entanto, as células e os tecidos da mucosa subjacentes não reverterem ao seu estado normal original, assim, prestando-se às lesões futuras e uma diferença na resposta a outros desafios que não podem ser de outra forma esperada (SONIS, 2004).

As últimas décadas trouxeram avanços no conhecimento da fisiopatologia da MO, entretanto ainda não existe consenso acerca da efetividade dos diversos agentes sugeridos para a prevenção e tratamento dessa doença. Assim, existe a necessidade de realizar novos estudos clínicos bem estruturados objetivando a definição de terapêutica padrão para o manejo da mucosite, aliviando a dor do paciente oncológico, bem como favorecendo sua nutrição e visando proporcionar uma melhora em sua qualidade de vida (VOLPATO et al., 2007).

3.2.3.2 *Histologia*

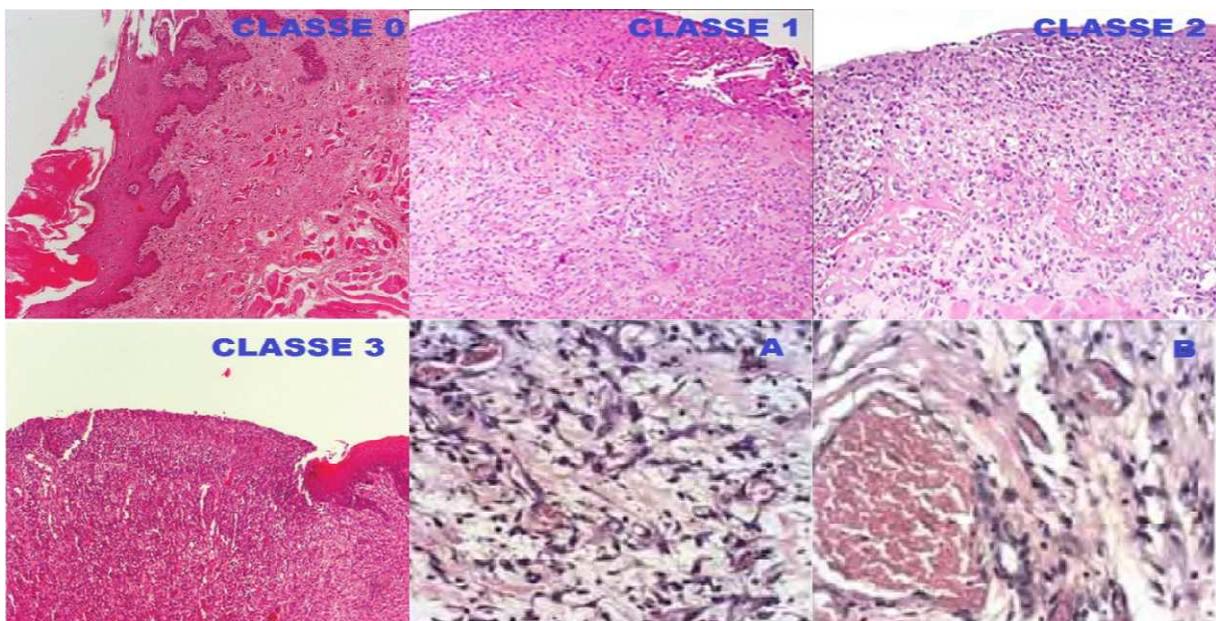
Inicialmente se observa uma vasodilatação dos vasos sanguíneos no tecido conjuntivo com um infiltrado inflamatório de células mononucleares principalmente neutrófilos e acantose no tecido epitelial. Depois há um aumento no processo inflamatório com a presença de um intenso infiltrado inflamatório com células polimorfonucleares e granulócitos e hiperemia dos vasos sanguíneos; edema e rupturas do tecido epitelial com exposição do tecido conjuntivo subjacente (úlceras); formação de tampão amorfo de células mortas, sangue e fibrina. Que progride para um aumento na extensão das úlceras e abscessos, além da hiperemia grave, edemas, hemorragias, e infiltrado inflamatório intenso formado principalmente de células polimorfonucleares. Finalmente se inicia o processo de cicatrização com a reepitelização e normatização dos tecidos (FERRARI, 2009, CUBA, 2015, LOPEZ et al., 2013).

A MO pode ser classificada em 4 classes, levando em conta o seu aspecto histológico, que seguem a sua evolução fisiológica, sendo elas (LIMA et al., 2005).

- Classe 0: epitélio normal e tecido conjuntivo sem vasodilatação; ausente ou leve infiltrado inflamatório; ausência de sangramento, úlceras e abscessos;
- Classe 1: hiperemia vascular leve; áreas de reepitelização; infiltrado inflamatório leve com uma prevalência de células mononucleares; nenhuma área hemorrágica, ulcerações ou abscessos;

- Classe 2: vermelhidão vascular moderada; áreas de degeneração epitelial; infiltrado inflamatório com predomínio de neutrófilos; áreas hemorrágicas, edema e ulcerações ocasionais; ausência de abscessos;
- Classe 3: hiperemia grave e vasodilatação vascular; infiltrado inflamatório com predomínio de neutrófilos; áreas hemorrágicas, edema, ulcerações e abscessos extensos.

Figura 2 – Classificação histológica da MO classe 0, classe 1, classe 2 e classe 3. Imagem (A) células polimorfonucleares e outros leucócitos em meio de fibroblastos, macrófagos e muitos capilares sanguíneos na submucosa. Imagem (B) dilatação vascular com presença discreta de leucócitos polimorfonucleares em tecido conjuntivo.



Fonte: Adaptado de ARAS et al., 2013, FERRARI, 2009, CUBA, 2015.

3.2.4 Classificação Clínica

A severidade da MO é comumente avaliada pela Escala de Toxicidade Oral, escala proposta pela Organização Mundial da Saúde (OMS, 1979), um instrumento simples e fácil de usar que é adequado para o uso diário na prática clínica. Esta escala combina medidas subjetivas e objetivas da MO, onde estão preconizados critérios como presença de eritema e ulceração, dor local e capacidade de deglutição. Quando uma pontuação 0 (zero) é encontrada na escala, significa ausência de anormalidade detectada; a presença de eritema sem tratamento necessário caracteriza uma pontuação 1 (um); pontuação 2 (dois) é assinalada quando há quadro doloroso sem necessidade de analgésicos, com dificuldade na alimentação; no caso de pontuação 3 (três),

há presença de ulceração dolorosa exigindo o uso analgésicos e impossibilitando a alimentação; por fim, caracteriza-se um grau 4 (quatro) a presença de necrose com necessidade de nutrição parenteral (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 1979).

Entre os métodos utilizados para avaliar o grau de mucosite na prática clínica, é importante ressaltar que a adequada avaliação da mucosa se faz necessária antes de iniciar a radioterapia e a quimioterapia em cabeça e pescoço, bem como durante o tratamento. Um bom método de avaliação deve considerar o relato do paciente, seu estado físico e nutricional e uma detalhada inspeção da cavidade oral (NAIDU et al., 2004, SONNIS et al., 2004).

Amplios recursos têm sido utilizados para encontrar ferramentas significativas que podem ser usadas para avaliação precisa da extensão e gravidade da MO e/ou o peso da MO para pacientes individuais. A dor associada a MO é assumida em decorrência de ulcerações visíveis e de tal perspectiva, pode fazer sentido usar a superfície da ulceração como um indicativo para a dor. No entanto, a relação entre o tamanho e/ou extensão das lesões orais e a dor não é simples e outros mecanismos de dor experimentada pelos pacientes com MO, incluindo mecanismos neurobiológicos, não podem ser descartados (GUSSGARD et al., 2014, MIASKOWSKI, 2001).

Existe um corpo de evidências recém-emergentes sugerindo que as avaliações da MO devem incluir um instrumento padronizado ou uma combinação de instrumentos que medem tanto o nível físico e os fatores funcionais, bem como a percepção do paciente (QUINN et al., 2008).

Quase todos os pacientes com câncer oral tratados com quimioradioterapia desenvolvem profundas e dolorosas feridas características deste estado (SONIS, 2010). Por isso o interesse por estas complicações aumentou vertiginosamente (SONIS; FEY, 2002).

3.2.5 Tratamento da Mucosite oral

A higiene oral é essencial na redução de infecções e prevenção de mucosites severas. Esse cuidado fundamental contribui para a manutenção do antineoplásico, quando associado a cuidados de ordem médica e nutricional. Para a higiene bucal, recomenda-se o uso de escovas macias, fio dental e colutórios não-alcoólicos para prevenir o desenvolvimento de ulcerações (KARTHAUS; ROSENTHAL; GANSER, 1999, RIBEIRO JÚNIOR; BORBA; GUIMARÃES JÚNIOR, 2010).

A crioterapia minutos antes da quimioterapia, pode ser utilizada. A crioterapia baseia-se na vasoconstrição temporária da mucosa para reduzir a exposição do epitélio a agentes citotóxicos de pequena meia vida plasmática (KARTHAUS; ROSENTHAL; GANSER, 1999, KÖSTLER et al., 2001, RIBEIRO JÚNIOR; BORBA; GUIMARÃES JÚNIOR, 2010).

A clorexidina, é muito utilizada no tratamento da MO por causa de seu amplo espectro antibacteriano, atividade antifúngica e ligação às superfícies teciduais, mas ela apresenta como efeito colateral ardência, perda de paladar e pigmentação dental. A clorexidina não elimina totalmente as lesões de mucosa oral, mas é capaz de diminuir sua frequência e intensidade sem apresentar efeitos deletérios significativos no paciente, reduzindo a dor e o desconforto (RIBEIRO JÚNIOR; BORBA; GUIMARÃES JÚNIOR, 2010, MACEDO et al., 2015).

Combinações de antibióticos com antifúngicos como a Ofloxacina, Miconazol, Tetracaína, Guaiazulene com a Triacetina ou a Tetraciclina, Nistatina, Hidrocortisona com a Difenidramina também vem sendo estudados observando-se seletiva eliminação de fungos e bacilos gram-negativos, com diminuição da presença de endotoxinas (ALBUQUERQUE; SOARES; SILVA, 2010)

Os anestésicos tópicos podem minimizar a dor temporariamente, em casos de mucosite de pouca gravidade (graus 1 e 2). A utilização de anestésicos tópicos possui consequências sistêmicas mínimas. Os agentes mais utilizados são a lidocaína e a benzocaína (BARASCH et al., 2006, SANTOS et al., 2009).

Os analgésicos de uso interno também são administrados. A associação com opióides dependerá da escala da dor na qual o paciente se encontra. Por exemplo, o Cloridrato de Tramadol, do grupo dos opiáceos, inibe a receptação da serotonina e da dopamina, e tem sido utilizado para casos de dor grave em mucosite oral grau 3 e 4 (BARASCH et al., 2006, SANTOS et al., 2009).

A laserterapia de baixa intensidade é um método seguro e eficiente para o tratamento da MO, uma vez que procede no alívio da dor, promovendo a cicatrização das lesões e diminuindo a sua gravidade, permitindo que o paciente a comer normalmente e continuar suas atividades de rotina. A melhora na qualidade de vida e manutenção do tratamento antineoplásico deve ser considerado como fatores formidáveis para o resultado do tratamento. Em longo prazo, ensaios clínicos randomizados e controlados são necessários para estabelecer protocolos preventivos e curativos usando laserterapia (LINO et al., 2011).

3.2.6 Impacto econômico

A MO pode ter consequências clínicas e econômicas significativas. A incidência de mucosite varia com o esquema de quimioterapia e radioterapia, sendo que os regimes de tratamento variam ao longo do tempo e entre os centros de tratamentos oncológicos (MURPHY, 2007, ELTING et al., 2003).

Ela está associada com dor intensa que requer analgésicos opióides e muitas vezes resulta na perda de funções críticas, como a fala e a deglutição. A dificuldade em engolir pode levar à desidratação, perda de peso, e a necessidade de apoio nutricional, como a reposição de fluidos, dietas líquidas e nutrição parenteral total. Além disso, os pacientes com MO possuem maior risco de infecção, por isso a terapia e profilaxia antibiótica também são significativamente mais comuns entre pacientes com mucosite. Reduções da dose não programadas ou a interrupção do tratamento devido a mucosite severa podem potencialmente comprometer a eficácia da terapia e resultar em diminuição da qualidade de vida (MURPHY, 2007, ELTING et al., 2003).

Os custos do tratamento para pacientes com mucosite são substancialmente mais elevados devido ao aumento das taxas de internação, uso de opióides, antibióticos e uma maior necessidade de fluidos e suporte nutricional. Os custos geralmente aumentam em função da gravidade da mucosite. Os tratamentos eficazes para prevenir ou reduzir a incidência e a gravidade da mucosite são necessários para diminuir a perda de função, minimizar os sintomas, e diminuir os custos de tratamento (MURPHY, 2007).

A mucosite provoca aumentos estatisticamente significativos nos custos médicos diretos, com média de aproximadamente 3,000 US\$ \pm 1.000 US\$ por episódio de tratamento, sendo a hospitalização a maior contribuinte. O impacto econômico devido ao aumento da utilização de recursos de saúde é substancial. Infelizmente, as consequências clínicas e econômicas da mucosite raramente são quantificadas em ensaios clínicos. Assim, a relação real da mucosite para estes efeitos adversos nem sempre é clara (MURPHY, 2007).

Em um modelo em que 100 pacientes são submetidos a um transplante de medula óssea para o tratamento de uma malignidade hematológica, provavelmente 45 pacientes iriam desenvolver mucosite, dos quais 11 poderiam desenvolver bacteremia. Com o tratamento preventivo dos casos de bacteremia, relacionados com MO, iria reduzir o tempo de internação em cerca de 11 dia por paciente. Levando em conta que o custo de um dia de internação fosse de algo em torno 4,500 US\$, o que resultaria numa economia financeira 544.500 US\$ para os 45 pacientes. Prevenir MO resultaria numa redução de cerca 5 dias de internação em 45

pacientes, o que levaria a uma economia de 1.012.500 US\$ para 100 pacientes, considerando que o gasto com um dia de internação fosse de 4.500 US\$ (RUESCHER et al., 1998).

3.3 Laserterapia de baixa intensidade

3.3.1 Conceitos básicos e histórico

A luz laser, um termo derivado da sigla em inglês do termo *Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation*. A sua criação foi devido a importantes estudos realizados por: Max Planck (Nobel 1917), que em 1900 introduziu o conceito de "fóton" ou pacote de energia da luminosa; Bohr (Nobel 1922), que em 1913, fundou a emissão espontânea de energia (fótons) ou absorção espontânea e Einstein, que em 1917 anunciou a existência de outra emissão de fóton denominadas de emissão induzida ou estimulada. A teoria destes cientistas e os novos avanços da mecânica quântica, criou a base do laser. Mas a sua invenção só foi possível em 1960, devido à falta de recursos tecnológicos. Este agente físico nasceu da mão Theodore H. Maiman, que construiu o primeiro laser, laser óptico de rubi (CODERO, 2008, HALLIDAY; RESNICK; WALKER, 2009).

Na teoria da estrutura atômica proposta por Bohr em 1913, são explicados de forma satisfatória as características observadas no espectro radiação eletromagnética, emitida por certos átomos de estrutura simples. O átomo tende, de acordo com a regra geral da natureza, a permanecer num estado fundamental de mínima energia e constitui um sistema estável. Quando há um suprimento externo de energia, alguns dos seus elétrons podem absorvê-lo e atingir uma órbita superior, com o qual o átomo adquire um nível de energia maior. Isto é conhecido como estado de excitação (CODERO, 2008, HALLIDAY; RESNICK; WALKER, 2009).

Mas este estado de excitação não é mantido ao longo do tempo, de modo com que o átomo terá tendência espontânea para libertar energia para retornar para o seu estado normal de estabilidade e equilíbrio. Processos de absorção e emissão espontânea de energia pelos átomos ocorrem constantemente na natureza. No entanto, existem átomos muito mais fáceis de excitar, enquanto outros se comportam de forma muito estável. A fonte de alimentação pode ser sob a forma de energia térmica, cinética ou eletromagnética (CODERO, 2008, HALLIDAY; RESNICK; WALKER, 2009).

Em 1917, Einstein apresenta a possibilidade uma nova forma de emissão. No momento que todos os átomos se encontram na forma de emissão induzida (estimulada), se faz incidir um

feixe indutor de fótons, o que provoca transição do nível superior para o inferior, libertando nesse processo fótons com características idênticas ao fóton indutor (comprimento de onda semelhante), esta forma de "emissão estimulada" é responsável pelo efeito laser (CODERO, 2008, HALLIDAY; RESNICK; WALKER, 2009).

Para se gerar um laser são necessárias três condições fundamentais: é necessário dispor de um meio ativo, no caso, uma coleção de átomos, moléculas ou íons que emitam radiação; e, segundo lugar deve haver uma condição chamada de inversão de população, que é gerada por um processo de excitação chamado de bombeamento, transformando o meio ativo em amplificador de radiação; finalizando, é imprescindível dispor de uma reação óptica para que o sistema composto por tal reação e pelo meio ativo seja a sede de uma oscilação laser (GARCEZ; RIBEIRO; NÚÑEZ, 2012).

Os lasers se diferenciam de outras fontes de luminosidade mais comuns pelo as suas propriedades como: a monocromaticidade, a variabilidade de potência, a coerência e a baixa difusão (GARCEZ; RIBEIRO; NÚÑEZ, 2012).

3.3.2 Características e Classificação

Para um aparelho de laser conseguir o seu produto que é a luz laser, deve haver um amplificador ou ressonador óptico, este é um dispositivo capaz de manter um certo nível de emissão radiação, entre outros componentes (CODERO, 2008).

Quadro 2 – Componentes básicos de um aparelho a laser e suas funções.

Componente	Função
Meio ativo	Se faz necessário um tipo de elemento que seja instável em seu comportamento ou que seja excitável. Este é o composto que será estimulado, excitado ou sobre o qual se realiza a indução da emissão. Neste sentido, existem lasers sólidos, tais como o laser de diodo semiconductor, laser gasosos, tais como laser de hélio e neônio (HeNe) ou laser de CO ₂ e lasers líquidos, tais como o laser de corante.
Fonte de energia	Garantir a operação do sistema.

Sistema de bombeamento	Para produzir agitação ou excitação do meio ativo, há diferentes sistemas de bombeamento, dependendo do tipo do meio ativa, o mais frequente é o bombeamento elétrico e o bombeamento luminoso.
Ressonador ou dispositivo de retroalimentação	Se trata de uma cavidade, espaço ou superfície que contenha o meio ativo, onde a amplificação da reação devido ao controle da saída de luz em apenas uma pequena área.

Fonte: Adaptado de CODERO, 2008.

Quadro 3 - Classificação dos aparelhos de laser.

CLASSIFICAÇÃO	
❖ Segundo o tipo de meio ativo:	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Sólido: de estrutura cristalina dieletróscópica, diodo e semicondutores. ➤ Líquido: lasers a base de corantes. ➤ Gasosos: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Atômicos, como o hélio neônio (HeNe). ▪ Moleculares, como o de CO₂. ▪ Iônicos (como o de argônio). ➤ Plasma: lasers a base cujo meio ativo está no estado de plasma.
❖ Segundo a faixa do espectro eletromagnético que é emitido. São denominados por um comprimento de onda específico; por exemplo, se o comprimento de onda do laser for 670 nm, que está na faixa do espectro eletromagnético da cor vermelha, esse laser pode ser chamado de laser vermelho, da mesma forma que se o comprimento de onda do laser for de 904 nm, ele será chamado de laser infravermelho, porque está na faixa do espectro eletromagnética do infravermelho.	
❖ Segundo o seu nível de potência. Existem fundamentalmente dois grupos:	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Alta potência, com intensidade maior que 700 mW ou 1 W dependendo da literatura, e os de ➤ Baixa potência, com intensidade menor que 700 mW ou 1 W dependendo da literatura.
❖ Segundo os seus efeitos biológicos.	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Lasers cujos os seus efeitos têm origem no fenômeno fotoquímico e fotobiológico. Esse tipo de laser é mais utilizado para fins terapêuticos e geralmente são lasers de baixa potência. ➤ Lasers que tem um efeito diretamente mediado pelo calor. Dependendo da sua potência esses lasers levam a uma destruição dos tecidos, gerando desde uma coagulação das proteínas ou até uma vaporização completa dos tecidos. Este tipo de laser é utilizado para fins cirúrgicos funcionando como um bisturi, geralmente são laser de alta potência.

Fonte: Adaptado de CODERO, 2008.

Dentro do ressonador, encontra-se o meio ativo. Por meio do sistema de bombeamento, se estimula os átomos do meio ativo, os elétrons destes átomos captam a energia e saltam para órbitas superiores mais energéticas. Neste momento, o átomo está em um estado de excitação, e sua tendência natural é ceder a energia extra para voltar ao seu estado de repouso. No entanto, ele está sob um bombeamento constante não podendo retornar ao estado de repouso completamente e permanece em estado de excitação. A energia liberada no esforço para voltar ao estado de repouso, é sob a forma de fótons, que por sua vez podem colidir diretamente com outro átomo e causar excitação (CODERO, 2008).

Durante o processo, a liberação de fótons ocorre em todas as direções, mas eles se deparam com as paredes do ressonador que são cobertas de espelhos e voltam por reflexão, para impactar outros átomos. O momento mais átomos está num estado animado, que é chamado de "inversão de população". É neste momento, em que um novo impacto ao átomo, causam a emissão de dois fótons. Este fenômeno é chamado de amplificação. Finalmente em uma extremidade do ressonador existe um espelho semipermeável, que permite a saída de um feixe com as características da luz laser (CODERO, 2008).

3.3.3 Efeito biológico e terapêutico do laser de baixa intensidade

A luz do raio laser é um tipo particular de radiação eletromagnética, que apresenta propriedades bem específicas se diferenciando da luz emitida por fontes convencionais incandescentes, o que torna seu uso viável em múltiplas aplicações médicas (HENRIQUES; CAZAL; CASTRO, 2010).

Apesar da bioestimulação promovida pelos lasers que operam em baixa intensidade ainda não apresentar eficácia comprovada a nível molecular, a literatura pertinente ao tema e os experimentos realizados parecem indicar claramente a ocorrência de múltiplos efeitos bioestimulantes mediados pelo referido laser, que desempenham importante papel na aceleração do processo de reparo de tecidos injuriados (LINS et al., 2010).

O laser de baixa intensidade promove efeitos biológicos benéficos, de caráter analgésico, anti-inflamatório e cicatrizante, por meio de um fenômeno de bioestimulação. A radiação emitida pelo laser terapêutico afeta os processos metabólicos das células-alvo, produzindo efeitos bioestimulantes que resultam na ocorrência de eventos celulares e vasculares, como a proliferação epitelial, endotelial e fibroblástica; elevada síntese colagênica; diferenciação dos fibroblastos em miofibroblastos; movimentação celular dos leucócitos, fibroblastos e células epiteliais; aumento da atividade fagocitária dos macrófagos; e angiogênese e vasodilatação, os quais parecem interferir diretamente no processo de reparo (LINS et al., 2010).

Os lasers que operam em baixa intensidade são utilizados como agentes terapêuticos após o tratamento convencional, mostrando propriedades anti-inflamatórias, analgésicas e de aceleração da cicatrização de feridas; assim, podem propiciar um pós-operatório mais confortável ao paciente, possibilitando a redução do uso de medicamentos. Apesar de grandes controvérsias na literatura, ora mostrando efeitos positivos desta terapia, ora negativos, os

estudos com cultura de células têm se mostrado promissores. Tais pesquisas comprovaram que o laser é responsável por aumento da proliferação da atividade celular, aumento da produção de colágeno e da síntese de DNA, modulação da produção dos fatores de crescimento e redução na produção de prostaglandinas. Apesar de a literatura ser controversa a respeito do assunto, e muitas vezes não demonstrar efeitos positivos do laser, as pesquisas básicas *in vitro* destacam-se pelos seus resultados promissores (DAMANTE; MARQUES; MICHELI, 2008).

A tendência da odontologia é a incorporação de métodos menos invasivos com a finalidade de minimizar a dor e o desconforto durante e após as intervenções odontológicas. Por isso, acredita-se que a laserterapia seja uma excelente opção de tratamento, já que apresenta efeitos benéficos para os tecidos irradiados, como ativação da microcirculação, produção de novos capilares, efeitos anti-inflamatórios e analgésicos, além de estímulo ao crescimento e à regeneração celular. O entendimento da interação entre os lasers e os tecidos baseia-se principalmente no entendimento das reações que podem ser induzidas nesses tecidos pela luz laser (CAVALCANTI et al., 2011).

Apesar de ser uma técnica relativamente nova dentro da Odontologia, especialistas afirmam categoricamente que o laser tem um grande potencial de uso em todas as especialidades odontológicas. Ele tem mostrado ser uma ferramenta muito importante sob diversos aspectos, principalmente porque os pacientes têm buscado profissionais que usem técnicas menos invasivas (HENRIQUES; CAZAL; CASTRO, 2010).

A laserterapia de baixa intensidade promove a redução de mediadores químicos postaglandina E2 (PGE2) e histamina, de citocinas IL-1, IL-2, IL-6, IL-10, TNF- α , diminuição da migração de células inflamatórias (leucócitos, neutrófilos), redução do edema e incremento de fatores de crescimento como o fator de crescimento de fibroblastos básico (bFGF), o fator de crescimento de fibroblasto (FGF), o fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 (IGF-1) e o fator de crescimento semelhante à insulina ligação de proteína 3 (IGFBP3), contribuindo diretamente para o processo de reabilitação tecidual (PIVA et al., 2011).

A laserterapia de baixa potência quando aplicada sobre feridas cutâneas é capaz de promover como principais efeitos fisiológicos resolução anti-inflamatória, neoangiogênese, proliferação epitelial e de fibroblastos, síntese e deposição de colágeno, revascularização e contração da ferida. É possível afirmar ainda, que doses compreendidas entre 3-6 J/cm² parecem ser mais eficazes e que doses acima de 10 J/cm² estão associadas a efeitos deletérios. Os comprimentos de onda compreendidos entre 632,8nm e 1000nm seguem como aqueles que apresentam resultados mais satisfatórios no processo de cicatrização tecidual (ANDRADE; CLARK; FERREIRA, 2014).

Os lasers de baixa intensidade apresentam também um efeito inibidor sobre os biofilmes microbianos típicos orais, e esta capacidade pode ser alterada de acordo com as interações entre as diferentes espécies. Portanto, mais pesquisas são necessárias para avaliar o comportamento de diferentes micro-organismos encontrados na cavidade oral, e sua interação em biofilmes quando submetidos ou não a terapia laser (BASSO et al., 2011).

O laser de baixa intensidade promove a proliferação de células-tronco mesenquimais derivadas da medula óssea e do tecido adiposo. Devido às células-troncos isoladas de fontes diferentes, geralmente apresentarem um percentual baixo e baixa taxa de proliferação, o laser de baixa intensidade pode ser uma ferramenta útil para engenharia tecidual utilizando células-tronco. Nesse sentido, a terapia a laser permite o aumento significativo no número inicial de células-tronco antes da diferenciação, aumentando, com isso, o número de células diferenciadas para engenharia e regeneração teciduais, e processos de cicatrização. Porém, outros estudos são necessários para padronizar os parâmetros do laser e testar outros tipos celulares, visando melhorar o rendimento das células em cultura (BARBOZA et al., 2014).

A irradiação com laser excita uma série de moléculas presentes nas mitocôndrias, principalmente os citocromo c oxidase e dinucleótido de nicotinamida e adenina (NADH), responsáveis pela absorção da luz vermelha e infravermelha. Essas moléculas absorvem a luz e aceleram a transferência de elétrons na cadeia respiratória mitocondrial, aumentando a produção de trifosfato de adenosina (ATP) (ANDRADE et al., 2014).

Nenhum efeito colateral foi observado com a terapia a laser de baixa intensidade. Sendo assim, essa terapia deve ser disponibilizada para pacientes oncológicos que apresentam mucosite e mais pesquisas precisam ser feitas para entender como o laser de baixo nível de energia pode afetar lesões malignas (ANDERSON et al., 2016).

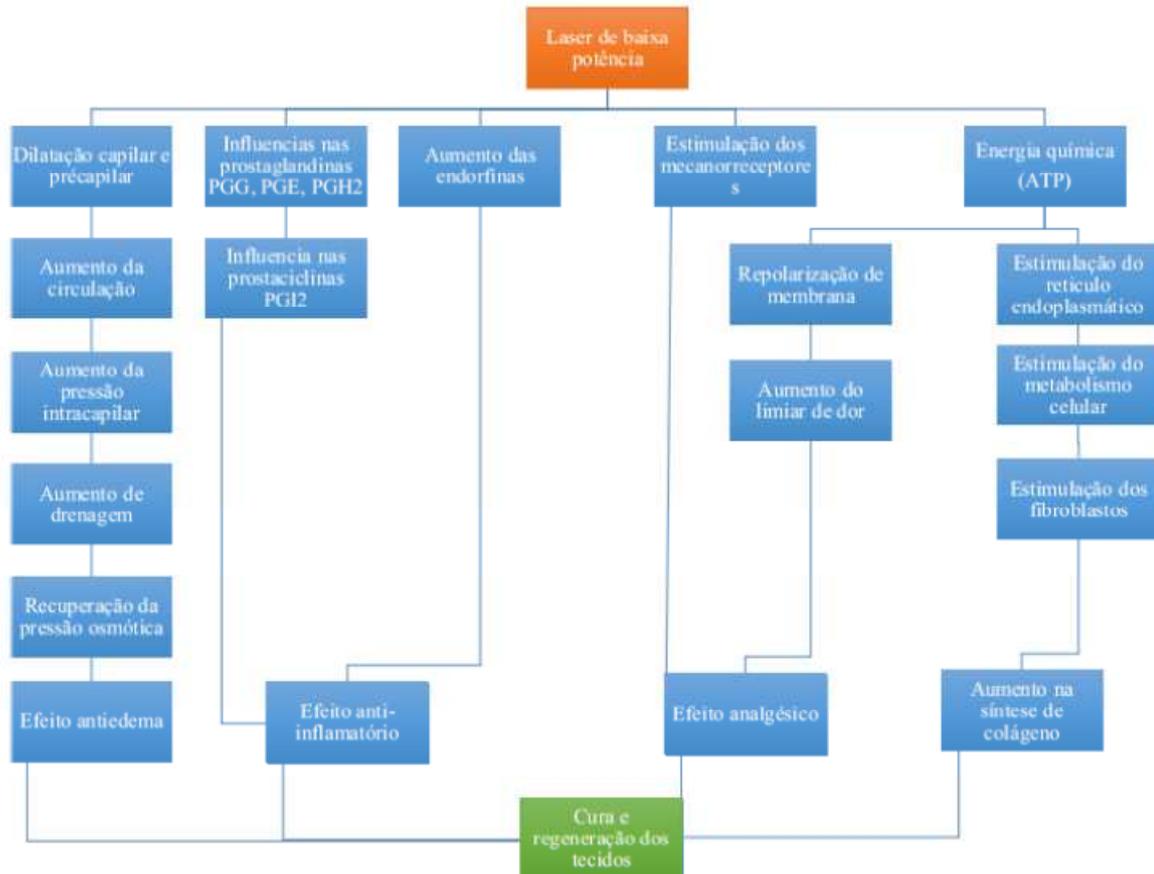
Existem várias questões devem ser esclarecidas sobre o uso de laser, em relação não só a frequência ideal e comprimento de onda, mas também a melhor descrição de seu mecanismo de ação, o que certamente contribuirá para uma mais generalizada a indicação desse recurso terapêutico (LIMA et al., 2010).

De acordo com os achados e informações disponíveis, que o laser de baixa intensidade tem se mostrado bastante eficiente nos processos de modulação da inflamação, cicatrização e reparação tecidual e diante desses benefícios ele se torna um grande aliado na prática clínica (ANDRADE et al., 2014).

O uso do laser de baixa intensidade como instrumento terapêutico vem sendo amplamente incorporado na Medicina e na Odontologia, pois este tem se mostrado um importante auxiliar em tratamento de processos inflamatórios devido à capacidade de

imunomodulação dos tecidos. O laser de baixa intensidade na odontologia é muito bem indicado para as mais diversas especialidades (ANDRADE et al., 2014).

Figura 3 – Processos pelo qual o laser de baixa potência estimula uma recuperação tecidual.



Fonte: Adaptado de CODERO, 2008.

3.3.4 Laserterapia de baixa intensidade na mucosite oral

Atualmente, laserterapia tem sido empregada em distintos aspectos da odontologia. A fotobiomodulação é uma prática não farmacológica segura, que pode modular vários processos metabólicos por meio de assimilação de energia pelos cromóforos. A empregoo da laserterapia correspondente a uma aplicação local de uma fonte de luz monocromática de banda estreita de alta densidade. A terapia a laser de baixa intensidade é um tratamento indolor, pouco invasivo (realizado na cavidade oral do usuário), barato, de aplicação rápida, segura com estudos confirmando a sua eficácia na profilaxia, tratamento da MO e de vários outros distúrbios orgânicos (RIBEIRO; VALENÇA; BONAN, 2016).

O laser de baixa intensidade mostra efeitos benéficos durante o manejo da MO, diminuindo a severidade e a dor. E com isso melhorando a qualidade de vida dos pacientes durante o tratamento oncológico. Alívio imediato da dor após a primeira aplicação foi referido por 66.6% dos pacientes. Com base na escala funcional, mucosite grau 3 (incapacidade de ingerir alimentos sólidos) foi reduzida em 42.85% dos casos. De acordo com a escala baseada em aspectos clínicos, mucosite grau 4 (presença de úlceras) foi reduzida em 75% dos pacientes que apresentavam essa condição no início da terapia com laser. A laserterapia de baixa intensidade em pacientes submetidos à oncoterapia é aproximadamente nove vezes mais eficaz na prevenção da MO de grau maior ou igual a 3 do que em pacientes sem o tratamento com laser. Isso demonstra o efeito profilático significativo da laserterapia na MO de grau maior ou igual a 3 (SANDOVAL et al., 2003, FIGUEIREDO et al., 2013).

Ele é um dos tratamentos mais recentes e promissor, tem demonstrado reduzir a gravidade da mucosite, a duração da mucosite e no alívio da dor significativamente. Ele se mostra benéfico no tratamento da MO induzida por quimioterapia, radioterapia e quimioradioterapia, proporcionando um alívio imediato da dor em alguns pacientes (CAUWELS; MARTENS, 2011, ANDERSON et al., 2016).

O efeito que a terapia a laser de baixa intensidade tem sobre a qualidade de vida de pacientes oncopediátricos que estão sob o tratamento de quimioterapia e radioterapia, apresenta resultados funcionais e psicossociais das condições de saúde desses pacientes o que poderia justificar e reafirmar o uso da terapia a laser de baixa intensidade como uma alternativa na melhora da qualidade de vida desses pacientes como também incentivar o aumento de profissionais especializados nessa modalidade de tratamento (SCARPELLI et al., 2008, KHOURI et al., 2009).

O uso profilático terapia a laser de baixa intensidade quanto aplicação de hidróxido de alumínio reduz a incidência de lesões graves MO, mas a terapia a laser de baixa intensidade é mais eficaz em retardar o seu aparecimento (LIMA et al., 2010).

A laserterapia profilática diminui o risco global de mucosite grave e diferentes medidas da gravidade da mucosite, abrangendo a duração da mucosite severa em pacientes com câncer e naqueles submetidos a transplante. A laserterapia também diminuiu o risco de dor intensa, média o total da escala de dor, da necessidade de analgesia opióide e das interrupções não planejadas da terapia antineoplásica (RIBEIRO; VALENÇA; BONAN, 2016).

4 METODOLOGIA

4.1 Tipo de Estudo

Trata-se de um estudo de intervenção, experimental, controlado do tipo teste controle com abordagem quantitativa e qualitativa.

4.2 Local de Pesquisa

O presente trabalho foi realizado no setor de Oncologia Pediátrica do Hospital Universitário Alcides Carneiro (HUAC), da Universidade Federal de Campina Grande (UFCG) na cidade de Campina Grande no estado da Paraíba (PB). O HUAC está situado na rua Dr. Carlos Chagas S/N no bairro do São José, foi criado em 1949 e, desde 2002, tornou-se órgão suplementar da UFCG e presta serviços na atenção secundária e terciária. O mesmo é referência hospitalar em clínica médica e cirúrgica, infectologia, endocrinologia, pediatria e oncologia pediátrica.

Este estudo foi desenvolvido na ala da oncologia pediátrica, composta por 10 leitos, bem como no ambulatório de quimioterapia.

4.3 População e Amostra do Estudo

Para este estudo foram convidadas crianças / adolescentes portadores de LLA, de ambos os sexos, com idade entre dois a 16 anos, submetidos à quimioterapia. No estudo excluiu-se a população de zero a um ano devido às intercorrências que resultaram na interrupção dos ciclos quimioterápicos na população estudada.

Para compor o grupo teste foram escolhidos de forma randomizada dez crianças / adolescentes com LLA, internos no HUAC, submetidos à quimioterapia e a laserterapia oral. O grupo controle eram dez crianças / adolescentes com LLA, não internos no HUAC, submetidos à quimioterapia no ambiente de ambulatório e não submetidas à laserterapia oral.

Quadro 4 – Descrição da amostra e dos grupos teste e controle.

Amostra n:20	
Grupo Teste n:10	Grupo Controle n:10
São Submetidos a Laserterapia	Não são Submetidos a Laserterapia
2º ciclo quimioterápico	2º ciclo quimioterápico
3º ciclo quimioterápico	3º ciclo quimioterápico

Fonte: Próprio Autor, 2016.

4.4 Critérios de Inclusão e Exclusão

Foram incluídos Crianças e adolescentes que se encontravam em quimioterapia, internos na ala de oncopediatria ou no ambulatório de quimioterapia do HUAC, portadores de LLA.

Foram excluídos da pesquisa os indivíduos que não eram portadores de LLA, os que apresentavam alguma incoerência ou lacunas nos dados coletados e os quais os pais ou responsáveis não assinaram o TCLE.

4.5 Estudo Piloto

Após a aprovação do projeto de pesquisa no comitê de ética, foi realizado um estudo piloto com o objetivo de testar os materiais e o método propostos para a presente pesquisa. Nesse estudo piloto, foram entrevistados seis indivíduos que atendiam os critérios de inclusão, selecionados por conveniência no período de nove a 20 de dezembro de 2014.

4.6 Variáveis do Estudo

As variáveis dependentes e independentes estão caracterizadas na tabela 2.

Tabela 2 - Descrição das variáveis desse estudo realizado no HUAC, Campina Grande/PB.

Variável dependente	Descrição	Classificação	Categorização
Grau da MO	Grau de manifestação clínica segundo a OMS	Qualitativa Ordinal	- Grau 0 - Grau I - Grau II - Grau III - Grau IV
Ciclo Quimioterápico	Ciclos são unidades de tratamento quimioterápico administradas periodicamente por tempo determinado	Qualitativa Ordinal	2º ciclo 3º ciclo
Tempo de Remissão da MO	Período em que se leva para que os sinais e sintomas da MO desapareçam	Quantitativa discreta	0 dia 1 dia 2 dias 3 dias ...
Laserterapia	Identifica quem faz uso da laserterapia como profilaxia ou tratamento	Qualitativa nominal	-Faz uso da laserterapia -Não faz uso da laserterapia
Sexo	Distinção dos sexos	Qualitativa nominal	-Masculino -Feminino
Idade	Tempo de vida em anos no momento da coleta	Quantitativa discreta	2 a 16 anos

Fonte: Próprio Autor, 2016.

4.7 Coleta e Processamento dos dados

Os dados foram coletados no período de novembro de 2014 a agosto de 2015. O que correspondeu ao 2º e 3º ciclo quimioterápico.

Neste estudo utilizamos como instrumentos para a coleta dos dados o instrumento:

- A escala de gradação da MO de acordo com critério de toxicidade aguda da Organização Mundial de Saúde (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 1979) (Anexo A).

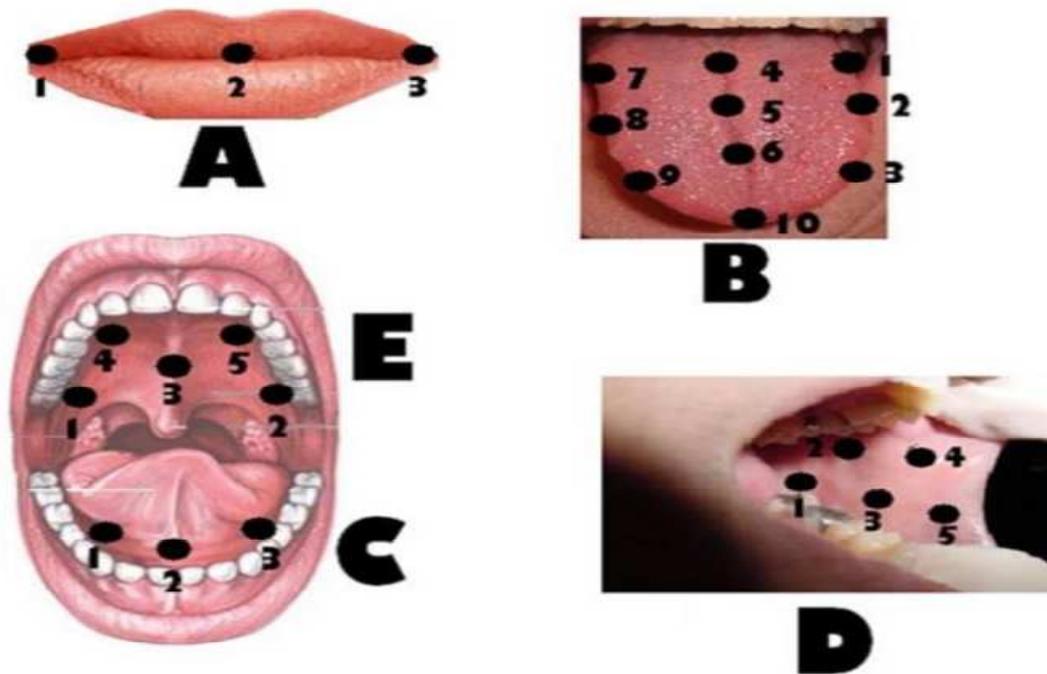
Para a aplicação do *Laser* de baixa intensidade foi usado um único aparelho, o equipamento utilizado foi o *Laser DUO da MMOptics*, cujos parâmetros empregados para esse estudo foram:

- Comprimento de Onda: 660nm (Laser Vermelho) e 808nm (Laser Infravermelho);
- Emissor de luz: Laser semiconductor (GaAlAs e InGaAlP);
- Spot de saída de 0,03cm²;
- Potência plena de 100mW;
- Frequência de modo contínuo;
- Modo de aplicação pontual;
- Tempo de aplicação 10 segundos por ponto;
- Energia 3,33J por ponto.

Regiões de aplicação: foram realizadas aplicações nas 8 (oito) regiões descritas a seguir e o número de pontos em cada uma vai depender do tamanho da boca do paciente, normalmente usamos:

- 5 pontos na mucosa jugal direita e esquerda.
- 5 pontos no palato.
- 3 pontos no lábio inferior.
- 1 ponto lábio superior.
- 3 pontos no dorso lingual.
- 3 pontos nas laterais da língua.
- 3 Pontos no assoalho oral.

Figura 4 - Pontos de aplicação da laserterapia segundo a técnica pontual A lábios, B língua, C mucosa jugal, D assoalho oral e palato.



Fonte: Adaptado de RIBEIRO, VALENÇA, BONAN, 2016

Foi utilizado a frequência de 660nm em todos os pontos em pacientes que não apresentavam lesões, como profilaxia. Caso o paciente apresentasse alguma lesão, independente do grau, foi utilizado a frequência de 660nm em todos os pontos como profilaxia e a frequência 808nm na área da lesão respeitando uma distância de 1 cm por ponto, como tratamento.

Não foi emitida irradiação sobre o local de biópsia ou sobre onde estava localizada a lesão neoplásica e observou-se uma margem de segurança para aplicação do laser de 2 cm de distância do local da lesão. Em pacientes que apresentaram dor ao deglutir, foram feitas aplicações extraoral na região do pescoço, exceto naqueles que apresentem uma neoplasia localizado nesta região.

Utilizou-se equipamentos e procedimentos de segurança relativos a utilização do aparelho de laser. A ponteira era autoclavada diariamente e para o uso era envolvida por papel filme, o uso de óculos de proteção era obrigatório aos pacientes, familiares e ao profissional. As aplicações eram feitas diariamente durante todo o ciclo quimioterápico, iniciando um dia antes da administração da quimioterapia até o dia de alta hospitalar, sempre respeitando a disposição e o estado individual dos pacientes.

A avaliação da incidência e gravidade da mucosite foi realizada durante todo o período, desde o início dos sintomas até a sua remissão. A escala utilizada para graduar a mucosite foi a escala da OMS (1979), já referida anteriormente.

4.8 Análise dos dados

Na presente investigação foram usados os seguintes aplicativos: *Microsoft Office Excel versão 2013* e *IBM SPSS versão 20.0*. No *Microsoft Office Excel 2013* foi realizada a construção de gráficos e planilhas de dados para análise estatística no *IBM Software SPSS versão 20.0*. Neste programa realizou-se a análise descritiva e o teste Qui-quadrado de Pearson assintótico (avaliou o efeito do uso do laser sobre os grupos através das diferenças das variáveis entre pares de controle e caso). O nível de significância p estabelecido foi inferior a 0,05.

4.9 Aspectos Éticos

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade Cruzeiro do Sul (CE/UCS-176/2014), respeitando a Resolução nº 466/2012 CNS/MS (Anexo B).

5 RESULTADOS

Como relação a idade desses indivíduos, ela variou entre três a 12 anos, a idade mais observada foi quatro anos de idade o que corresponde a 35% da amostra, a faixa etária predominante foi de entre três a cinco anos de idade. A frequência foi diminuindo com o aumento da idade e decaiu bruscamente depois dos 8 anos. A média de idade entre a amostra foi de 5,95 anos (Tabela 6).

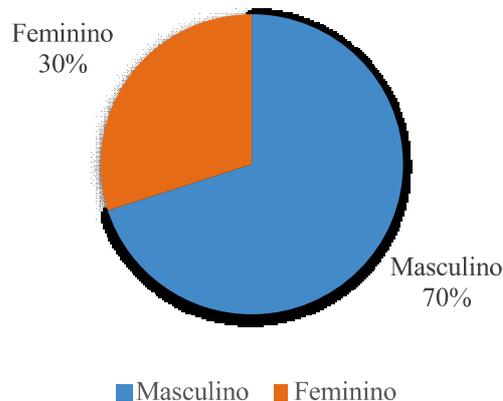
Já com relação ao sexo, a maior parte de amostra é composta por sujeitos do sexo masculino, o que corresponde a 70% da amostra, os demais eram sujeitos do sexo feminino, o que corresponde a 30% da amostra (Tabela 3 e Figura 5).

Tabela 3 - Número de pacientes da oncopediatria portadores de LLA da amostra por faixa etária e sexo.

CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA		
Sexo	Número (n=20)	Porcentagem (%)
Masculino	14	70%
Feminino	6	30%
Faixa etária		
De 3 a 5 anos	9	45%
De 6 a 8 anos	8	40%
De 9 a 11 anos	2	10%
De 12 a 14 anos	1	5%

Fonte: Próprio Autor, 2016.

Figura 5 - Relação entre o sexo em porcentagem dos portadores de LLA pacientes da oncopediatria da amostra.



Fonte: Próprio Autor, 2016.

A Tabela 4 apresenta as médias do grau de MO segundo a OMS e a média de tempo de remissão da MO em dias, e os seus respectivos desvios padrões do grupo controle e do grupo teste subdivididos pelo ciclo quimioterápico, 2º ciclo e 3º ciclo. Não foi observado grau de MO maior ou igual a 3 no grupo teste.

Foi avaliado o efeito do uso do laserterapia de baixa intensidade entre as variáveis do grupo controle e teste por meio do teste Qui-quadrado de Pearson assintótico. O nível de significância estabelecido foi inferior a 0,05.

Apenas verificou-se variância significativa (valores de p abaixo de 0,05) entre os grupos experimentais tanto no grau de MO ($p=0,001$) quanto no tempo de remissão ($p=0,001$) considerando o total dos ciclos quimioterápicos. Analisando os grupos subdivididos por cada ciclo quimioterápico observa-se apenas uma relação significativa (valores de p abaixo de 0,025) no grau da MO do 3º ciclo quimioterápico ($p=0,015$). Não foi observado significância na variância dos ciclos quimioterápicos (valores de p acima de 0,05) com relação ao grau de mucosite e o tempo de remissão da MO, nem no grupo teste e nem no grupo controle.

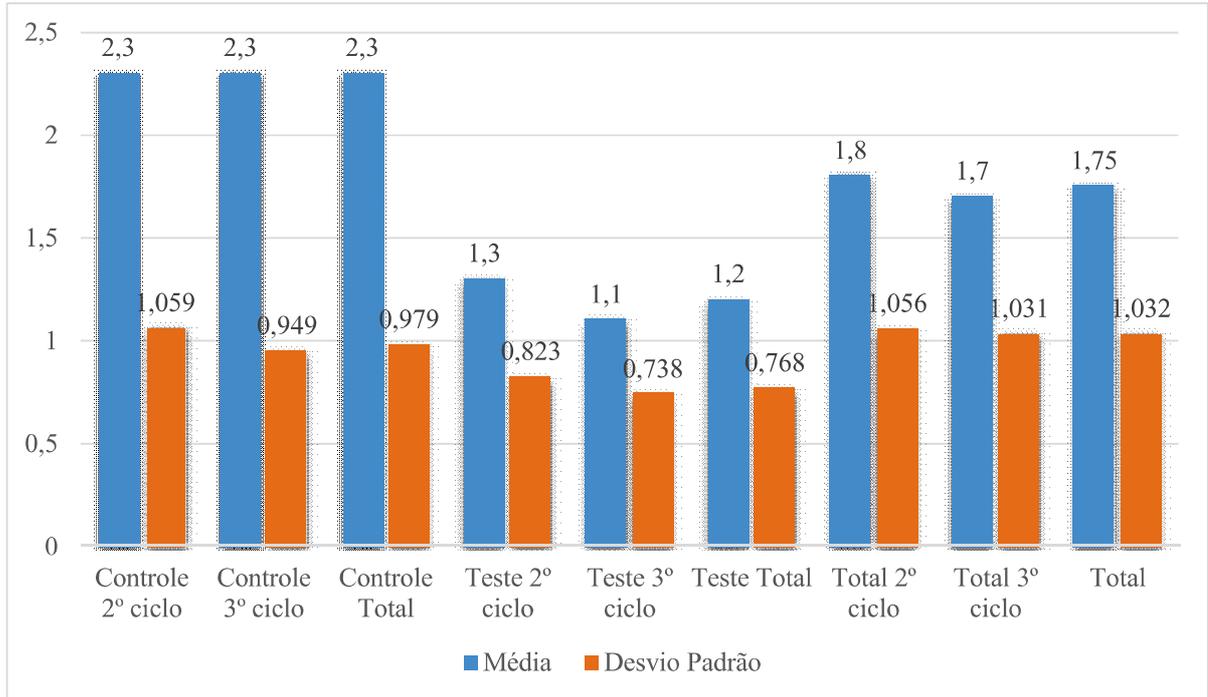
A Figura 6 mostra a média e desvio padrão do grau de MO entre pacientes da oncopediatria portadores de LLA no 2º ciclo e no 3º ciclo de quimioterapia. Já a Figura 7 mostra a média e desvio padrão do tempo de remissão da MO entre pacientes da oncopediatria portadores de LLA no 2º ciclo e no 3º ciclo de quimioterapia.

Tabela 4 - Média e desvio padrão do grau de MO e do tempo de remissão da MO entre pacientes da oncopediatria portadores de LLA no 2º ciclo e no 3º ciclo de quimioterapia. E os seus valores de p entre as variâncias

GRAU DE MO	Grupos	Grupo Controle		Grupo Teste		p (variância entre os grupos por ciclos)	
	Ciclo quimioterápico	Média	Desvio padrão	Média	Desvio padrão		
	2º ciclo quimioterápico	2,3	1,059	1,3	0,823	0,035	
	3º ciclo quimioterápico	2,3	0,949	1,1	0,738	0,015	
	p (variância entre os ciclos por grupo)	0,624		0,607		p (variância entre os grupos)	
	Total	2,3	0,979	1,2	0,768	0,001	
TEMPO DE REMISSÃO DA MO	Grupos	Grupo Controle		Grupo Teste		p (variância entre os grupos por ciclos)	
	Ciclo quimioterápico	Média	Desvio padrão	Média	Desvio padrão		
		2º ciclo quimioterápico	10,6	4,624	3,9	2,234	0,044
		3º ciclo quimioterápico	11,5	4,577	3,8	2,394	0,098
		p (variância entre os ciclos por grupo)	0,202		0,628		p (variância entre os grupos)
		Total	11,05	4,501	3,85	2,254	0,001

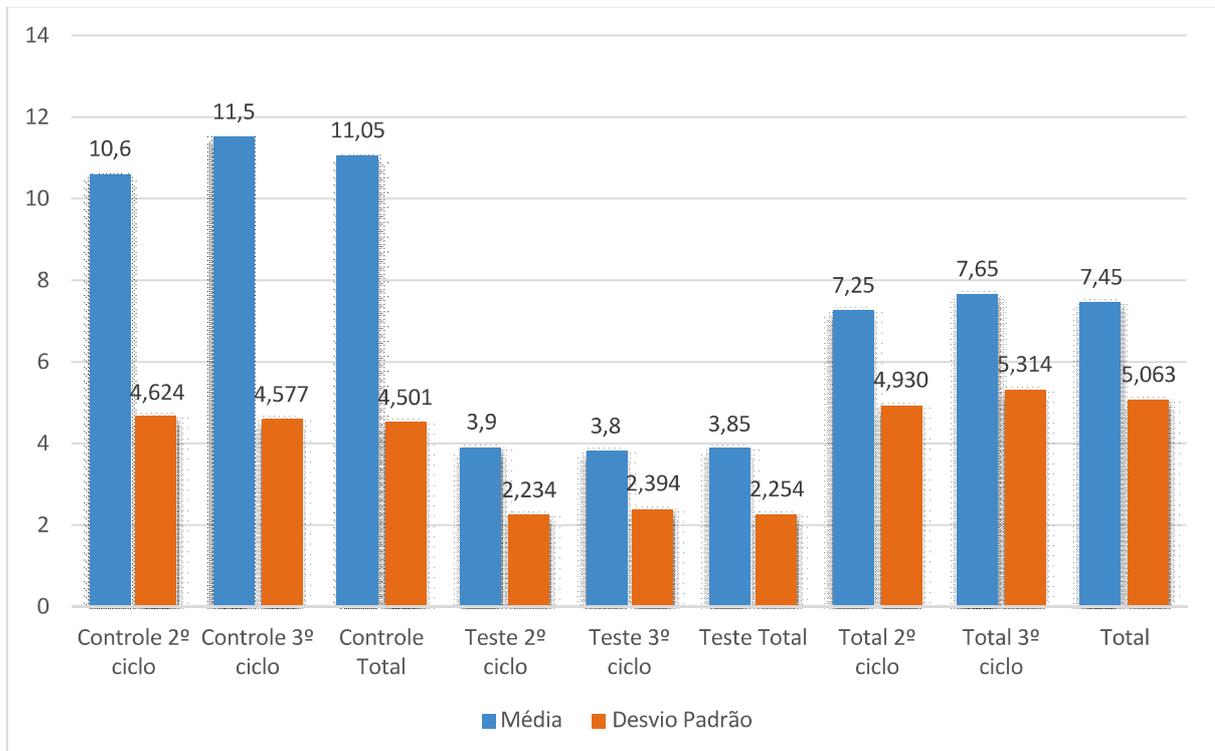
Fonte: Próprio Autor, 2016.

Figura 6 - Média e desvio padrão do grau de MO entre pacientes da oncopediatria portadores de LLA no 2º ciclo e no 3º ciclo de quimioterapia.



Fonte: Próprio Autor, 2016.

Figura 7 - Média e desvio padrão do tempo de remissão da MO entre pacientes da oncopediatria portadores de LLA no 2º ciclo e no 3º ciclo de quimioterapia.



Fonte: Próprio Autor, 2016.

6 DISCUSSÃO

Percebeu-se neste estudo uma predileção da LLA pelo sexo masculino que corresponde a 70% da amostra (Figura 5). Com relação a idade, a faixa etária mais predominante foi a de 3 a 5 anos sendo que pouco mais de um terço da amostra tinha 4 anos, a frequência foi diminuindo com o aumento da idade (Tabela 3). Isso mostra uma predileção da LLA por indivíduos da segunda infância (3 a 7 anos) e quanto menor a idade maior o risco. Apesar do resultado ser compatível com o que é observado na literatura se faz necessário a realização de estudos com amostras maiores para ter comprovação estatística.

Observa-se uma diferença entre o grupo controle e o grupo teste, mostrando uma redução média na severidade da mucosite oral do grupo teste com relação ao grupo controle (Figura 6), também é observado uma redução significativa na média de tempo de remissão da mucosite oral no grupo teste com relação ao grupo controle (Figura 7). Foi observado variância estatística significativa entre o grupo teste e controle tanto no grau de MO quanto no tempo de remissão da MO (Tabela 4). O que comprova a eficácia da laserterapia na redução da severidade da mucosite oral e na aceleração do processo de cicatrização.

O grau de mucosite variaram entre 0 a 3 no grupo controle e entre 0 a 2 no grupo teste. Note a ausência de mucosite grau 3 ou maior no grupo teste. Isso significa que a laserterapia foi mais efetiva no combate a MO de grau maior ou igual a 3.

Segundo a American Cancer Society (2015) a LLA em crianças é mais comum no sexo masculino do que no sexo feminino tendo preferência também por indivíduos de etnia branca e hispânica do que indivíduos afrodescendentes e de descendência indígena.

Já em um estudo feito por Pedrosa e Lins (2002) a LLA é mais comum em crianças brancas do que em afrodescendentes numa proporção de 1,8/1 e em meninos do que em meninas numa proporção de 1,2/1. A incidência de LLA em crianças nos Estado Unidos é aproximadamente de 3,4 casos por 100.000 em crianças menores de 15 anos de idade, a incidência com um pico maior de ocorrência é entre 3 e 4 anos de idade.

Kelner e Castro (2007) fala que a laserterapia de baixa intensidade tem sido proposta para o tratamento da MO, com resultados satisfatórios dos pontos de vista clínico e funcional, acelerando o processo de cicatrização das feridas e diminuindo o quadro doloroso e a severidade da doença.

Figueiredo *et al.* (2013) ressaltam que a laserterapia de baixa intensidade em pacientes submetidos à oncoterapia é aproximadamente nove vezes mais eficaz na prevenção da MO de

grau maior ou igual a 3 do que em pacientes sem o tratamento com laser. Isso demonstra o efeito profilático significativo da laserterapia na MO de grau maior ou igual a 3.

Já Sandoval *et al.* (2003) diz que o laser de baixa intensidade foi bem tolerado pelos pacientes, e mostrou efeitos benéficos durante o manejo da MO, diminuindo a severidade e a dor. E com isso melhorando a qualidade de vida dos pacientes durante o tratamento oncológico. Alívio imediato da dor após a primeira aplicação foi referido por 66.6% dos pacientes. Com base na escala funcional, mucosite grau 3 (incapacidade de ingerir alimentos sólidos) foi reduzida em 42.85% dos casos. De acordo com a escala baseada em aspectos clínicos, mucosite grau 4 (presença de úlceras) foi reduzida em 75% dos pacientes que apresentavam essa condição no início da terapia com laser.

Em um estudo feito por Cauwels e Martens (2011) foram obtidos efeitos semelhantes com o laser de diodo GaAlAs 830nm. Tornando-se claro que a utilização do último dispositivo de diodo, novas orientações podem ser desenvolvidas como uma função dos graus da MO da OMS ou seja, quanto menor o grau, menos energia necessária. Alívio imediato da dor e cicatrização das feridas resolveu o comprometimento funcional e esse resultado foi obtido em todos os casos.

Segundo Khouri *et al.* (2009) os pacientes que receberam tratamento antineoplásico, após serem submetidos ao transplante de células-tronco hematopoéticas, apresentam uma diminuição na frequência e progressão da MO quando tratados com a terapia com laser de baixa intensidade do que aqueles que recebem a terapia convencional, como também reduz o número e a gravidade das lesões em pacientes com MO. E ressalta a importância do uso do laser como um método padrão para a prevenção e tratamento da MO após o tratamento com quimioterapia, radioterapia e quimiorradioterapia.

Já Lino *et al.* (2011) afirmam que a laserterapia de baixa intensidade foi evidenciada como um método seguro e eficiente para o tratamento da MO, uma vez que procede no alívio da dor, promovendo a cicatrização das lesões e diminuindo a sua gravidade, permitindo que o paciente a comer normalmente e continuar suas atividades de rotina. A melhora na qualidade do paciente de vida e manutenção do tratamento antineoplásico deve ser considerado como fatores formidáveis para o resultado do tratamento. Em longo prazo, ensaios clínicos randomizados e controlados são necessários para estabelecer protocolos preventivos e curativos usando laserterapia.

Há necessidade de uma consistência entre os profissionais da área da saúde com relação ao tratamento da MO. A multidisciplinaridade é fundamental para a eficácia do tratamento, dando ênfase aos profissionais da odontologia, pois é o profissional mais habilitado para o

tratamento da MO, pois a sua presença no tratamento não só leva ao aumento da eficácia do tratamento da MO como também a uma redução de custos, segundo a literatura.

Segundo Kelner e Castro (2007) o sucesso do tratamento antineoplásico requer o uso da laserterapia tanto como medida profilática como forma de tratamento da MO, que é um dos principais efeitos colaterais. Sendo papel do radioterapeuta, do oncologista, do Cirurgião Dentista e outros profissionais da área da saúde ter o conhecimento das complicações orais e possíveis tratamentos para que possam atuar prevenindo, diagnosticando e tratando tais afecções nos pacientes portadores de neoplasias de uma forma multiprofissional visando sempre a qualidade de vida do paciente.

A presença do Cirurgião Dentista no tratamento da MO resulta na redução da morbidade, da extensão e da severidade da MO. Tendo como benefício a redução dos custos de tratamento e na melhoria da qualidade de vida dos pacientes (BEZINELLI, 2010).

Portanto, sugere-se a laserterapia como forma de profilaxia e tratamento da MO. Contudo existe a necessidade de mais estudos sobre a ação da laserterapia frente a MO, voltados principalmente para a área da odontologia.

7 CONCLUSÃO

Observando os resultados obtidos com esse estudo conclui-se que a laserterapia de baixa intensidade foi eficaz no tratamento da mucosite oral em pacientes portadores de leucemia linfóide aguda decorrente da quimioterapia. A laserterapia levou a uma diminuição da severidade, da frequência e acelerou o processo de cicatrização, principalmente no tratamento da mucosite oral grave.

No estudo também se observou uma predileção da leucemia linfóide em paciente do sexo masculino e na faixa etária entre 3 a 5 anos.

REFERENCIAS

- ADAMIETZ, I. A. *et al.* Prophylaxis with povidone-iodine against induction of oral mucositis by radiochemotherapy. **Supportive Care in Cancer**. v. 6, n. 1, p. 373-377, 1998.
- ALBUQUERQUE, A. C. L.; SOARES, M. S. M.; SILVA, D. F. Mucosite oral: patobiologia, prevenção e tratamento. **Comunicação em Ciências da Saúde**. v. 21, n. 2, p. 133-138, 2010.
- AMERICAN CANCER SOCIETY. **Acute Lymphocytic Leukemia (ALL) in Adults**. United States (USA). 2014, p. 1-55.
- AMERICAN CANCER SOCIETY. **Leukemia in children**. United States (USA), 2015. p. 1-62.
- ANDERSON, K. *et al.* **Low Level Energy Laser in Oral Mucositis: A Pilot Study**. The Free Library. 01 de Abr. de 2011. Disponível em: <<http://www.thefreelibrary.com/Low-level-laser-therapy-in-oral-mucositis-a-pilot-study.-a0277106754>>. Acesso em: 28 de abril de 2016.
- ANDRADE, F. S. S. D.; CLARK, R. M. O.; FERREIRA, M. L. Efeitos da laserterapia de baixa potência na cicatrização de feridas cutâneas. **Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões**. v. 41, n. 2, p. 129-133, 2014.
- ANDRADE, P. V. C. *et al.* Laser de baixa potência na periodontia: uma revisão do estado atual do conhecimento. **Brazilian journal of periodontology**. v. 24, n. 4, p. 41-49, 2014.
- ARAS, M. H. *et al.* Effect of dietary boron on 5-fluorouracil induced oral mucositis in rats. **European Journal of Dentistry**. v. 7, n. 3, p. 310-314, 2013.
- BACHMEIER, E. *et al.* Mucositis and salivary antioxidants in patients undergoing bone marrow transplantation (BMT). **Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal**. v. 19, n. 5, p. 444-450, 2014.
- BARASCH, A. *et al.* Antimicrobials, mucosal coating agents, anesthetics, analgesics, and nutritional supplements for alimentary tract mucositis. **Support Care Cancer**. v. 14, n. 6, p. 528-532, 2006.
- BARASCH, A.; PETERSON, D. E. Risk factors for ulcerative oral mucositis in cancer patients: unanswered questions. **Oral Oncology**. v. 32, n. 2, p. 91-100, 2003.
- BARBER, C. *et al.* Comparing pain control and ability to eat and drink with standard therapy vs. Gelclair: a preliminary, double centre, randomised controlled trial on patients with radiotherapy induced oral mucositis. **Support Care Cancer**. v. 15, n. 1, p. 427-440, 2007.
- BARBOZA, C. A. G. *et al.* Laser de baixa intensidade induz à proliferação in vitro de células-tronco mesenquimais. **Einstein**. v. 12, n. 1, p. 75-81, 2014.

- BARILLAR, M. E.; GOULART, M. N.; GOMES, A. C. P. Complicações das Terapias Antineoplásicas: Prevenção e Tratamento da Mucosite Oral. **Revista Investigação**. v. 14, n. 6, p. 121-124, 2015.
- BASSO, F. G. *et al.* *In vitro* effect of low-level laser therapy on typical oral microbial biofilms. 502 F.G. **Brazilian Dental Journal**. v. 22, n. 6, p. 502-510, 2011.
- BELLM, L. A. *et al.* Patient reports of complications of bone marrow transplantation. **Support Care Cancer**. v. 8, n. 1, p. 33-39, 2000.
- BENSAUDOUN, R. J. *et al.* Chemotherapy -and radiotherapy-induced mucositis in head and neck cancer patients; new trends in pathophysiology, prevention and treatment. **European Archives of Oto-Rhino-Laryngology**. v. 258, n. 1, p. 481-487, 2007.
- BEZINELLI, L. M. **O atendimento odontológico no transplante de medula óssea: impacto clínico e econômico**. Universidade de São Paulo. São Paulo, 2010. p. 69.
- CAMPOS, M. I. *et al.* Oral mucositis in cancer treatment: natural history, prevention and treatment. **Molecular and Clinical Oncology**. v. 2, n. 3, p. 337-340, 2014.
- CAUWELS, R. G. E. C.; MARTENS, L. C. Low Level Laser Therapy in oral mucositis: a pilot study. **European archives of Paediatric Dentistry**. v. 12, n. 2, p. 116-121, 2011.
- CAVALCANTI, T. M. *et al.* Conhecimento das propriedades físicas e da interação do laser com os tecidos biológicos na odontologia. **Anais Brasileiros de Dermatologia**. v. 86, n. 5, p. 955-960, 2011.
- CODERO, J. E. M. Laserterapia. In: _____. **Agentes físicos terapêuticos**. La Habana: ECIMED, 2008. p. 442-479.
- CUBA, L. F. **Aplicação tópica de Aloe vera e vitamina E em úlceras induzidas na língua de ratas submetidas à radioterapia: Avaliação clínica e histológica**. 2015. 106 f. Dissertação (Mestrado em Odontologia). Porto Alegre, Faculdade de Odontologia, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande Do Sul, 2015.
- DAMANTE, C. A.; MARQUES, M. M.; MICHELI, G. Terapia com laser em baixa intensidade na cicatrização de feridas - revisão de literatura. **Revista da Faculdade de Odontologia**. v. 13, n. 3, p. 88-93, set./dez, 2008.
- EILERS, J. *et al.* Evidence-based interventions for cancer treatment-related mucositis: putting evidence into practice. **Clinical Journal of Oncology Nursing**. v. 18, n. 6, p. 80-96, 2014.
- ELTING, L. S. *et al.* The burdens of cancer therapy: clinical and economic outcomes of chemotherapy-induced mucositis. **Cancer**. v. 98, n. 1, p. 153-159, 2003.
- EPSTEIN, J. B. *et al.* The role of salivary function in modulating chemotherapy-induced oropharyngeal mucositis: a review of the literature. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology**. v. 94, n. 1, p. 39-44, 2002.
- FERRARI, J. C. L. **Utilização do laser de baixa intensidade (LILT) para tratamento da mucosite induzida em hamsters. Comparação clínica e histopatológica entre**

parâmetros de irradiação. 2009. 168 f. Tese (Doutorado em Odontologia). Araraquara, Faculdade de Odontologia de Araraquara, Universidade Estadual Paulista, 2009.

FIGUEIREDO, A. L. P. *et al.* Laser therapy in oral mucositis control: a meta-analysis. **Revista da Associação Médica Brasileira.** v. 59, n.5, p.467-474, 2013.

GARCEZ, A. S.; RIBEIRO, M. S.; NÚÑEZ, S. C. **Laser de baixa potência:** princípios básicos clínicas na odontologia. São Paulo: Elsevier, 2012. p. 284.

GIBSON, R. J. *et al.* Mucositis Study Group of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer/International Society of Oral Oncology (MASCC/ISOO). **Support Care Cancer.** v. 21, n. 1, p. 313-326, 2013.

GUSSGARD, A. M. *et al.* Assessment of Cancer Therapy-Induced Oral Mucositis Using a Patient-Reported Oral. **Plos One.** v. 9, n. 3, p. 1-9. mar, 2014.

HALLIDAY, D.; RESNICK, R.; WALKER, J. Tudo sobre o átomo. In: _____. **Fundamentos da física, volume 4:** óptica e física moderna. Rio de Janeiro: LTC, 2009. p. 446-472.

HAMERLAK, Z.; BANACH, J. Wyniki leczenia ciężkich zapaleń jamy ustnej dzieci chorych na ostre białaczki i chłoniaki złośliwe. **Dental and Medical Problems.** v. 41, n. 1, p. 687-694, 2004.

HENRIQUES, A. C. G.; CAZAL, C.; CASTRO, J. F. L. Ação da laserterapia no processo de proliferação e diferenciação celular. Revisão da literatura. **Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões.** v. 37, n. 4, p. 295-302, 2010.

KARTHAUS, M.; ROSENTHAL, C.; GANSER, A. Prophylaxis and treatment of chemo- and radiotherapy-induced oral mucositis - are there new strategies? **Bone Marrow Transplant.** v.24, n. 10, p. 1095-1108, 1999.

KELNER, N.; CASTRO, J. F. L. Laser de baixa intensidade no tratamento da mucosite oral induzida pela radioterapia: relato de casos clínicos. **Revista Brasileira de Cancerologia.** v. 53, n. 1, p. 29-33, 2007.

KHOURI, V. Y. *et al.* Use of therapeutic laser for prevention and treatment of oral mucositis. **Brazilian Dental Journal.** v.20, n. 3, p. 215-220, 2009.

KÖSTLER, W. J. *et al.* Oral mucositis complicating chemotherapy and/or radiotherapy: options for prevention and treatment. **CA: A Cancer Journal for Clinicians.** v. 51, n. 5, p. 290-315, 2001.

LALLA, R. V.; SONIS, S. T.; PETERSON, D. E. Management of oral mucositis in patients who have cancer. **Dental Clinics of North America.** v. 52, n. 1, p. 61-77, 2008.

LALLA, R.V.; PETERSON, D. E. Oral mucositis. **Dental Clinics of North America.** v. 49, n. 1, p. 167-184, 2005.

LIMA, A. G. *et al.* Efficacy of low-level laser therapy and aluminum hydroxide in patients with chemotherapy and radiotherapy-induced oral mucositis. **Brazilian Dental Journal.** v. 21, n. 3, p. 186-192, 2010.

- LIMA, V. *et al.* Effects of the tumour necrosis factor-alpha inhibitors pentoxifylline and thalidomide in short-term experimental oral mucositis in hamsters. **European Journal of Oral Sciences**. v. 113, n.3, p. 210-217, 2005.
- LINO, M. D. M. C. *et al.* Laser phototherapy as a treatment for radiotherapy-induced oral mucositis. **Brazilian Dental Journal**. v. 22, n. 2, p. 162-165, 2011.
- LINS, R. D. A. U. *et al.* Biostimulation effects of low-power laser in the repair process. **Anais Brasileiros de Dermatologia**. v.85, n.6, p. 849-855, 2010.
- LOPES, A.; CHAMMAS, R.; IYEYASU, H. **Oncologia para a graduação**. 3º edição. São Paulo: Lemar, 2013. 752 p.
- LOPEZ, T. C. C. *et al.* Effect of laser phototherapy in the prevention and treatment of chemoinduced mucositis in hamsters. **Brazilian Oral Research**. v.27, n. 4, p. 342-348, 2013.
- MACEDO, R. A. P. *et al.* Uso da clorexidina no tratamento da mucosite oral em pacientes com leucemia aguda: revisão sistemática. **Revista Dor**. v. 16, n. 3, p. 221-226, 2015.
- MIASKOWSKI, C. Biology of mucosal pain. **Journal of the National Cancer Institute Monographs**. v. 29, n. 1, p. 37-40, 2001.
- MORAIS, E. F. *et al.* Oral manifestations resulting from chemotherapy in children with acute lymphoblastic leukemia. **Brazilian Journal of Otorhinolaryngology**. v. 80, n. 1, p. 78-85, 2014.
- MORAIS, E. F.; MADEDO, R. A. P.; ELIAS, C. T. V. Oral manifestations resulting from chemotherapy in children with acute lymphoblastic leucemia. **Brazilian Journal of Otorhinolaryngology**. v. 80, n. 1, p. 78-85, 2014.
- MURPHY, B. A. Clinical and economic consequences of mucositis induced by chemotherapy and/or radiation therapy. **The journal of supportive oncology**. v. 5, n. 9, p. 13-21, 2007.
- NAIDU, M. U. R. *et al.* Chemotherapy-induced and/or therapy-induced oral mucositis-complicating the treatment of cancer. **Neoplasia**. v. 6, n. 5, p. 423-431, 2004.
- NASCIMENTO, P. B. L. *et al.* Avaliação das Manifestações Oraís em Crianças e Adolescentes Internos em um Hospital Submetidos à Terapia Antineoplásica. **Pesquisa Brasileira em Odontopediatria e Clínica Integrada**. v. 13, n. 3, p. 279-285, jul-set, 2013.
- PARIS, F. *et al.* Endothelial Apoptosis as the Primary Lesion Initiating Intestinal Radiation Damage in Mice. **Science**. v. 293, n. 5528, p. 293-297, 2001.
- PEDROSA, F.; LINS, M. Leucemia linfóide aguda: uma doença curável. **Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil**. v. 2, n. 1, p. 63-68, jan/abril, 2002.
- PELS, E. Oral mucositis in children suffering from acute lymphoblastic leukaemia. **Współczesna Onkologia**. v. 16, n. 1, p. 12-15, 2012.

PETERSON, D. E.; D'AMBROSIO, J. A. Nonsurgical management of head and neck cancer patients. **Dental Clinics of North America**. v. 38, n. 1, p. 425-445, 1994.

PICO, J. L.; AVILA-GARAVITO, A.; NACCACHE, P. Mucositis: its occurrence, consequences, and treatment in the oncology setting. **The Oncologist**. v. 3, n. 6, p. 446–451, 1998.

PIVA, J. A. A. C. *et al.* Ação da terapia com laser de baixa potência nas fases iniciais do reparo tecidual: princípios básicos. **Anais Brasileiros de Dermatologia**. v. 86, n. 5, p. 947-954, 2011.

QUINN, B. *et al.* Guidelines for the assessment of oral mucositis in adult chemotherapy, radiation therapy and haematopoietic stem cell transplant patients. **European Journal of Cancer**. v. 44, n. 1, p. 61-72, 2008.

RABER-DURLACHER, J. E. *et al.* Oral mucositis in patients treated with chemotherapy for solid tumors: a retrospective analysis of 150 cases. **Support Care Cancer**. v. 8, n. 1, p.366 -371, 2000.

RAJ, S. V. *et al.* Clinical applications of palifermin: amelioration of oral mucositis and other potential indications. **Journal of cellular and molecular medicine**. v. 17, n. 11, p. 1371-1384, 2013.

RAPOSO, B. S. *et al.* Abordagem clínica e terapêutica da mucosite oral induzida por radioterapia e quimioterapia em pacientes com câncer. **Revista Brasileira Odontologia**. v. 71, n. 1, p. 35-8, jan-jun, 2014.

RIBEIRO JÚNIOR, O.; BORBA, A. M.; GUIMARÃES JÚNIOR, J. Prevenção e tratamento da mucosite bucal: o papel fundamental do cirurgião-dentista – revisão. **Revista de Clínica e Pesquisa Odontológica**. v. 6, n. 1, p. 57-62, jan./abr. 2010.

RIBEIRO, I. L. A.; VALENÇA, A. M. G.; BONAN, P. R. F. **Odontologia na Oncologia Pediátrica**. João Pessoa: Ideia, 2016. 138p.

ROBIEN, K. *et al.* Predictors of oral mucositis in patients receiving hematopoietic cell transplants for chronic myelogenous leukemia. **Journal of Clinical Oncology**. v. 22, n. 1, p. 1268-1275, 2004.

RUESCHER, T. J. *et al.* The Impact of Mucositis on a-Hemolytic Streptococcal Infection in Patients Undergoing Autologous Bone Marrow Transplantation for Hematologic Malignancies. **Cancer**. v. 82, n. 11, p. 2275-2281, 1998.

RUIZ-ESQUIDE, G. *et al.* Treatment and prevention of cancer treatment related oral mucositis. **Revista médica de Chile**. v. 139, n. 1, p. 373-381, 2011.

SANDOVAL, R. L. *et al.* Management of chemo- and radiotherapy induced oral mucositis with low-energy laser: initial results of A.C. Camargo hospital. **Journal of Applied Oral Science**. v. 11, n. 4, p. 337-341, 2003.

SANTOS, P. S. S. *et al.* Mucosite oral: perspectivas atuais na prevenção e tratamento. **Revista gaúcha de odontologia**. v. 57, n. 3, p. 339-344. jul-set, 2009.

- SANTOS, R. C. S. *et al.* Mucosite em pacientes portadores de câncer de cabeça e pescoço submetidos à radioquimioterapia. **Revista da Escola de Enfermagem da USP.** v. 45, n. 6, p. 1338-1344. 2011.
- SASADA, I. N.; VERGARA, M. C.; GREGIANIN, L. J. Oral mucositis in children with cancer – literature review. **Revista da Faculdade de Odontologia.** v. 18, n. 3, p. 345-350, 2013.
- SAWADA, N. O. *et al.* Quality of life evaluation in cancer patients to submitted to chemotherapy. **Revista da Escola de Enfermagem da USP.** v. 43, n. 3, p. 578-584, 2009.
- SCARPELLI, A. C. *et al.* Measurement properties of the brazilian version of the pediatric quality of life inventory (PedsQL™) cancer module scale. **Health and Quality of Life Outcomes.** v. 6, n. 7, p. 1-11, 2008.
- SILVA JÚNIOR, F. L. *et al.* Mucosite oral induzida por radiação: uso de fatores de crescimento e de laser. **Revista Gaúcha de Odontologia.** v. 58, n. 4, p. 511-514, 2010.
- SIMÕES, C. A.; CASTRO, J. F. L.; CAZAL, C. Candida oral como fator agravante da mucosite radioinduzida. **Revista brasileira de cancerologia.** v. 57, n. 1, p. 23-29, 2011.
- SONIS, S. T. *et al.* Perspectives on cancer therapy-induced mucosal injury: pathogenesis, measurement, epidemiology, and consequences for patients. **Cancer.** v. 100, n. 9, p. 1995-2025, 2004.
- SONIS, S. T. *et al.* Validation of a new scoring system for the assessment of clinical trial research of oral mucositis induced by radiation or chemotherapy. **Mucositis Study Group's Cancer.** v. 85, n. 10, p. 2103-2113, 1999.
- SONIS, S. T. Mucositis as a biological process: a new hypothesis for the development of chemotherapy-induced stomatotoxicity. **Oral Oncology.** v. 34, n. 1, p. 34-39, 1998.
- SONIS, S. T. New thoughts on the initiation of mucositis. **Oral Diseases.** v. 16, n. 7, p. 597-600, 2010.
- SONIS, S. T. Pathobiology of mucositis. **Seminars in Oncology Nursing.** v. 20, n. 1, p. 11-15, 2004.
- SONIS, S. T.; FEY, E. G. Oral complications of cancer therapy. **Oncology.** v. 16, n. 5, p. 680-686, 2002.
- TERRA, F. de S. *et al.* Avaliação da qualidade de vida de pacientes oncológicos submetidos à quimioterapia. **Revista da Sociedade Brasileira de Clínica Médica.** v. 11, n. 2, p.112-117, abr-jun, 2013.
- TROTTI, A. *et al.* Mucositis incidence, severity and associated outcomes in patients with head and neck cancer receiving radiotherapy with or without chemotherapy: a systematic literature review. **Radiotherapy and Oncology.** v. 66, n. 1, p. 253-262, 2003.
- TURHAL, N. S.; ERDAL, S.; KARACAY, S. Efficacy of treatment to relieve mucositis induced discomfort. **Support Care Cancer.** v. 8, n. 1, p. 55-58, 2000.

VENTRIGLIA, M.; AZNAR, L. C. A.; DINIZ, M. B. Manifestações orais em crianças portadoras de leucemia. **Pediatria Moderna**. v. 50, n. 4, p. 179-185, abr, 2014.

VISSINK, A. *et al.* Oral sequelae of head and neck radiotherapy. *Critical Reviews in Oral Biology & Medicine*. v. 14, n. 1, p. 199-212, 2003.

VOLPATO, L. E. R. *et al.* Radiation therapy and chemotherapy-induced oral mucositis. **Brazilian Journal of Otorhinolaryngology**. v. 73, n. 4, p.562-568, 2007.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **WHO handbook for reporting results of cancer treatment**. Geneva: World Health Organization, 1979.

**APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO
(menores de 18 anos)**

**ESTUDO: AVALIAÇÃO DA LASERTERAPIA NO IMPACTO ODONTOLÓGICO
NO DESEMPENHO DAS ATIVIDADES DIÁRIAS DE PACIENTES
ONCO-PEDIÁTRICOS IMUNOSSUPRIMIDOS QUE FAZEM USO DE
QUIMIOTERÁPICOS.**

Seu filho está sendo convidado a participar do projeto de pesquisa acima citado. O documento abaixo contém todas as informações necessárias sobre o estudo que está sendo desenvolvido por William Alves de Melo Júnior, mestrando do curso de Odontologia da Universidade Cruzeiro do Sul - São Paulo, sob a orientação do Prof.Dr. Igor Prokopowitsch e coordenador do projeto de extensão universitária UFCG “A laserterapia na prevenção e tratamento das complicações bucais em oncologia” do qual seu filho já participa.

Neste estudo pretendemos avaliar a ação da laserterapia no impacto odontológico no desempenho das atividades diárias, *então leia atentamente e caso tenha dúvidas, vou esclarecê-las (se não souber ler, fique tranquilo (a) que leio para você).*

Se concordar, o documento será assinado e só então daremos início. Sua colaboração neste estudo será de muita importância para nós, mas se desistir a qualquer momento, isso não causará nenhum prejuízo a você, nem ao seu (sua) filho(a).

O motivo que nos leva a estudar esse assunto é avaliar o efeito da terapia a laser de baixa intensidade em pacientes que estão sobe tratamento com medicamentos antineoplásicos, na qualidade de vida: utilizando o OIDP-infantil.

Para este estudo adotaremos o seguinte procedimento: dois questionários serão preenchidos com as respostas de seu (a) filho(a).

Para participar deste estudo, o responsável deverá autorizar e assinar um termo de consentimento. Você não terá nenhum custo, nem receberá qualquer vantagem financeira. Você será esclarecido(a) em qualquer aspecto que desejar e estará livre para participar ou recusar-se. O responsável por você poderá retirar o consentimento ou interromper a sua participação a qualquer momento.

A sua participação é voluntária e a recusa em participar não trará qualquer consequência ou penalidade, nem modificação na forma em que é atendido(a) pelo pesquisador, que irá tratar a sua identidade com padrões profissionais de sigilo. Você não será identificado em nenhuma publicação.

Este estudo apresenta risco mínimo, isto é, o mesmo risco existente em atividades rotineiras como conversar, tomar banho, ler etc. Apesar disso, você tem assegurado o direito a ressarcimento ou indenização no caso de quaisquer danos eventualmente produzidos pela pesquisa.

Os resultados estarão à sua disposição quando a pesquisa estiver finalizada. Seu nome ou o material que indique sua participação não será liberado sem a permissão do responsável. Os dados e instrumentos utilizados na pesquisa ficarão arquivados com o pesquisador responsável por um período de 5 anos, e após esse tempo serão destruídos. Este termo de consentimento encontra-se impresso em duas vias, sendo que uma cópia será arquivada pelo pesquisador responsável, e a outra será fornecida a você.

Eu fui informado(a) dos objetivos do presente estudo de maneira clara e detalhada e esclareci minhas dúvidas. Sei que a qualquer momento poderei desistir de participar ou solicitar novas informações, e o responsável poderá modificar a decisão de participar se assim o desejar. Tendo o consentimento do meu responsável já assinado, declaro que concordo em participar desse estudo. Recebi uma cópia deste termo assentimento e me foi dada a oportunidade de ler

e esclarecer as minhas dúvidas. Caso me sinta prejudicado (a) por participar desta pesquisa, poderei recorrer ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da UNICSUL.

Campina Grande, _____ de _____ de _____.

Assinatura do Responsável:.....

Pesquisador responsável pelo estudo:

William Alves de Melo Júnior

Laserterapia HUAC

Rua Carlos Chagas, S/N, São José, C. Grande.

Telefone: (83)2101-1269 / Celular: (83)9823-2441

Email: williamgeronto@gmail.com

APÊNDICE B – DECLARAÇÃO DE PARTICIPAÇÃO NA COLETA DE DADOS



DECLARAÇÃO

Declaramos para os fins de direito o discente **JOSÉ RENATO OLIVEIRA SILVA**, é integrante do projeto de extensão universitária: A LASERTERAPIA NA PREVENÇÃO E TRATAMENTO DAS COMPLICAÇÕES BUCAIS EM ONCOLOGIA- PROBEX-UFMG, e o mesmo participou da coleta de dados da pesquisa intitulada "AVALIAÇÃO DA LASERTERAPIA NA CONDIÇÃO ODONTOLÓGICA E NO DESEMPENHO DAS ATIVIDADES DIÁRIAS DE PACIENTES ONCOPEDIÁTRICOS IMUNOSSUPRIMIDOS POR QUIMIOTERÁPICOS", aprovada no comitê de ética da Universidade Cruzeiro do Sul, com protocolo nº CE/UCS- 176/2014.

Campina Grande, 23 de março de 2016.

William Alves de Melo Júnior

ANEXO A – ESCALA DE GRADAÇÃO DA MUCOSITE ORAL DE ACORDO COM CRITÉRIO DE TOXICIDADE AGUDA DA OMS (1979).

Grau de Mucosite Oral	Descrição
Grau 0	Nenhum sintoma
Grau 1	Presença de ulceração ou eritema
Grau 2	Presença de eritema e úlcera, com o paciente conseguindo alimentar-se com sólidos
Grau 3	Presença de úlceras que requerem dieta líquida unicamente
Grau 4	Presença de úlceras que não permitem alimentação por via oral

ANEXO B – APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA



Avenida Francisco
 de Assis, 1430
 Vila São Paulo, São Paulo, SP
 CEP: 04308-900

Avenida Francisco
 de Assis, 1430
 Vila São Paulo, São Paulo, SP
 CEP: 04308-900

Rua
 B. Botafogo,
 1000, Vila São Paulo,
 São Paulo, SP
 CEP: 04308-900

Comitê de Ética

APROVAÇÃO

O Comitê de Ética da Universidade Cruzeiro do Sul **APROVOU** o protocolo do projeto de pesquisa intitulado "*Avaliação da laserterapia na condição odontológica e no desempenho das atividades diárias de pacientes oncopediátricos imunossuprimidos que fazem uso de quimioterápicos*", protocolo OE/UCS-176/2014, apresentado por *William Alves de Melo Júnior*.

São Paulo, 26 de Novembro de 2014



Prof. Dr. José Angelo Barola
 Presidente do Comitê de Ética
 Universidade Cruzeiro do Sul

Observação: Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar a Comissão de Ética, o relatório final sobre a pesquisa (RESOLUÇÃO DO CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE Nº 198, 10/10/1996, inciso 9.3, letra "c")

Recredenciada pela Portaria Ministerial nº 633, de 18/05/2002, e pela de 24/05/2007