



AUTARQUIA ASSOCIADA À UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

**UTILIZAÇÃO DE *LEDs* NA PREVENÇÃO DE MUCOSITE
ORAL EM PACIENTE COM LINFOMA DE HODGKIN
CLÁSSICO - ESTUDO DE CASO**

LETÍCIA LANG BICUDO

Dissertação apresentada como parte
dos requisitos para obtenção do Grau de
Mestre Profissional na área de Lasers em
Odontologia.

Orientadora:
Profa. Dra Denise Maria Zezell

Co-orientador:
Prof. Dr. Carlos de Paula Eduardo

**São Paulo
2004**

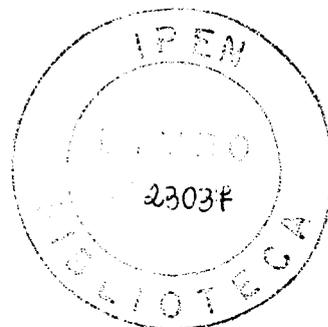




INSTITUTO DE PESQUISAS ENERGÉTICAS E NUCLEARES

UTILIZAÇÃO DE *LEDS* NA PREVENÇÃO DE MUCOSITE ORAL EM
PACIENTE COM LINFOMA DE HODGKIN CLÁSSICO
– ESTUDO DE CASO

LETÍCIA LANG BICUDO



Dissertação apresentada como parte dos requisitos para obtenção do Grau de Mestre Profissional em *Lasers* em Odontologia.

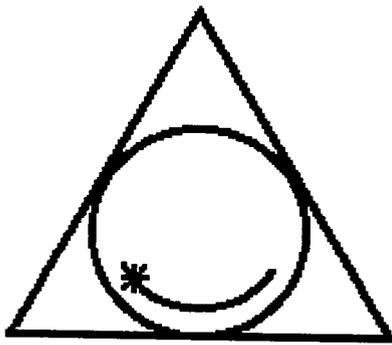
Orientadora: Prof.^ª Dr.^ª Denise Maria Zezell

Co-orientador: Prof. Dr. Carlos de Paula Eduardo

São Paulo

2004





*O que sabemos é uma gota.
O que não sabemos, um oceano.*

ISAAC NEWTON

Dedico este trabalho a todos os pacientes que
enfrentam o tratamento antineoplásico.

Desejo, sinceramente, que este estudo
possa lhes trazer algum benefício futuro.

AGRADECIMENTOS

Agradeço especialmente à minha orientadora Prof.^a Dr.^a Denise Maria Zezell, por me guiar em todos os passos deste estudo, com sua vasta experiência científica e conhecimento. Por todo seu apoio e incentivo, que muito me ajudaram a concluir este trabalho, meu sincero reconhecimento e gratidão.

Ao meu co-orientador Prof. Dr. Carlos de Paula Eduardo, por seu incentivo e relevantes contribuições.

À querida amiga Fernanda de Paula Eduardo que, com sua importante experiência na área de medicina bucal e *laser*, muito contribuiu para a realização deste estudo, ajudando em todas as etapas de maneira dedicada e carinhosa.

À Clínica Oncológica Amavita e toda a sua excelente equipe profissional, onde o estudo foi realizado de maneira muito ética, minha imensa gratidão.

Ao Dr. Henry Bittar Bufarah, por todo incentivo e oportunidades durante o estágio de observação em medicina bucal, no Hospital Sírio Libanês, onde iniciei minha atuação prática na área de oncologia.

Ao Dr. Harry Whelan, que muito me incentivou a realizar trabalhos com *LEDs*, de maneira muito cordial e prestativa.

A todos os professores do IPEN, pelos amplos ensinamentos relacionados à Física, que nos foram passados de maneira brilhante e extremamente motivante.

A todos os professores da FOU SP, pelos conhecimentos na área odontológica, que nos mostraram a importância do uso clínico cientificamente embasado dos *lasers*.

A todos os colegas da quinta turma de Mestrado Profissionalizante *Lasers* em Odontologia, que tornaram este período de curso muito agradável. Especialmente à minha amiga Aline, por toda ajuda e incentivo, e cuja preciosa amizade é uma das minhas maiores aquisições deste mestrado.

A todos os funcionários do IPEN e LELO, que sempre nos ajudaram de maneira carinhosa e prestativa.

Um agradecimento muito especial dedico ao meu paciente que, mesmo nos momentos de maior aflição e mal-estar diante do tratamento oncológico, contribuiu de maneira impecável à realização deste estudo. Por todo seu esforço e dedicação, serei eternamente grata.

Agradeço de maneira muito especial ao meu marido, Ricardo, pelo apoio incondicional que me dedica, por todo seu amor e incentivo, que são minha maior fonte de felicidade, e pela grande ajuda na viabilização deste sonho.

Agradeço com muito amor ao meu pai e minha mãe, por uma vida inteira de dedicação e carinho, que me forneceram uma base sólida e segura, para que eu chegasse até aqui.

Agradeço especialmente ao meu pai, Valter, que com muito amor me ajudou e incentivou em todas as etapas de minha formação acadêmica e profissional, viabilizando a realização deste mestrado.

À minha irmã, Cristiane, minha melhor amiga, por todo seu amor, por sempre acreditar na minha capacidade e muito me incentivar.

À minha madrastra Carmencita, por todo apoio na realização do mestrado e incentivo para seguir na área de oncologia.

Ao meu cunhado Danny, pelo apoio e carinho.

Ao meu sogro Euclides e minha sogra Arlette, por todo incentivo, pelo carinho e pelas incontáveis orações.

Aos meus sobrinhos Matheus e Sara, por serem uma fonte de alegria e inspiração.

À MMOptics, de São Carlos, e toda sua equipe, pelo fornecimento do equipamento de *LEDs* e toda assistência prestada durante o estudo, prezando pela importância dos estudos científicos.

À Laclede do Brasil, pelo fornecimento das amostras dos produtos da Biotène.

A todas as pessoas que contribuíram direta ou indiretamente à realização deste trabalho, minha sincera gratidão.

Agradeço a Deus, por me guiar em todos os passos e pelas oportunidades de estudo que tive na vida. Que Ele continue me iluminando sempre, e que eu saiba fazer bom uso de sua bênção.

UTILIZAÇÃO DE *LEDs* NA PREVENÇÃO DE MUCOSITE ORAL EM
PACIENTE COM LINFOMA DE HODGKIN CLÁSSICO
– ESTUDO DE CASO

Letícia Lang Bicudo

RESUMO

Este estudo de caso teve como objetivo avaliar a eficácia da terapia com *LEDs* (diodos emissores de luz), com comprimento de onda de 880 nm, na prevenção de mucosite oral em um paciente submetido ao regime de tratamento ABVD para doença de Hodgkin. A mucosite é uma complicação dose-limitante do tratamento oncológico, de alta incidência, cuja severidade pode tornar necessária a alteração ou até interrupção do tratamento antineoplásico, com conseqüências graves na resposta tumoral ou mesmo na sobrevida do paciente. As lesões se desenvolvem mais comumente na mucosa não-queratinizada e seus sintomas vão desde uma ardência inicial até dor severa. Por este motivo, o *laser* de baixa potência e, mais recentemente, os *LEDs* têm sido propostos para prevenção e controle da mucosite, com bons resultados. Neste estudo, um paciente do sexo masculino de 34 anos de idade recebeu irradiações intraorais com um arranjo de *LEDs* infravermelhos ($3,6 \text{ J/cm}^2$, 74 mW) por cinco dias consecutivos, iniciando no dia da quimioterapia. Em cada ciclo quimioterápico, o paciente recebeu as drogas ABVD em duas fases, com intervalo de quinze dias entre elas, sendo irradiado com *LEDs* por cinco dias em cada fase. Para análise dos resultados, foi utilizada a escala WHO (Organização Mundial de Saúde) para determinar o grau de mucosite e a escala VAS (Escala Visual Analógica) para avaliar a dor, nos dias 1, 3, 7, 10 e 13 após a administração das drogas quimioterápicas. Os resultados demonstraram que o paciente não desenvolveu nenhum grau de mucosite oral, nos cinco ciclos de quimioterapia avaliados e, conseqüentemente, não apresentou dor. A terapia com *LEDs* demonstrou ser um método seguro e efetivo na prevenção de mucosite oral neste estudo de caso. Entretanto, novos estudos são necessários a fim de comprovar a eficácia desta metodologia com um grupo maior de pacientes e poder trazer, desta forma, maior qualidade de vida a eles.

**EFFECT OF *LEDs* ON ORAL MUCOSITIS PREVENTION IN A PATIENT WITH
CLASSIC HODGKIN'S LYMPHOMA
– A CASE REPORT**

Leticia Lang Bicudo

ABSTRACT

The purpose of this case report was to evaluate the efficacy of therapy using *LEDs* (light-emitting diodes), at a wavelength of 880 nm, in the prevention of oral mucositis in a patient with Hodgkin's disease treated with ABVD regimen. Mucositis is a dose limiting complication of cancer treatment, of high incidence, which severity can lead to alterations of treatment planning or even to suspension of cancer therapy, with serious consequences in tumor response and even survival. Lesions develop most commonly on the nonkeratinized mucosa and present symptoms that begin like mild burning and evolve to severe pain. For this reason, low power *laser* and, recently, *LEDs* have been considered for preventing and management of oral mucositis, with great results. In this study, a 34-year-old male received intraoral irradiations with an infrared *LEDs* array ($3,6 \text{ J/cm}^2$, 74 mW), for five consecutive days, starting on the day of chemotherapy. In each chemotherapy cycle, he received ABVD protocol on day 1 and day 15, and received *LEDs* treatment during five days on each ABVD infusion. To analyze results, the WHO (World Health Organization) scale was used for grading of mucositis and VAS (Visual Analogue Scale) for pain evaluation, on days 1, 3, 7, 10 and 13 post-chemotherapy. The results obtained showed the patient did not develop oral mucositis, during the five chemotherapy cycles and did not present any pain symptom. Therapy with *LEDs* was a safe and effective method for the prevention of oral mucositis in this case report. However, new studies are needed in order to prove the efficacy of this methodology with more patients, increasing their quality of life.

SUMÁRIO

	Página
1 INTRODUÇÃO	1
2 OBJETIVO	4
3 REVISÃO DE LITERATURA	5
3.1 Doença de Hodgkin	5
3.2 Mucosite oral	6
3.3 Prevenção de mucosite – uso de <i>laser</i> e <i>LEDs</i>	9
3.4 <i>LEDs</i> – componentes e mecanismos de formação da luz	14
4 MATERIAIS E MÉTODOS	15
5 RESULTADOS	23
6 DISCUSSÃO	26
7 CONCLUSÃO	36
8 ANEXO 1	37
9 ANEXO 2	39
10 ANEXO 3	40
11 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	41

Lista de Abreviaturas

- A: área
- ABVD: doxorrubicina, bleomicina, vimblastina e dacarbazina
- A.C. Camargo: Antônio Cândido de Camargo
- AsGaAl: arseneto de gálio e alumínio
- ATP: adenosina trifosfato
- ATPase: enzima ATPsintase
- Ca⁺⁺: íon cálcio
- cm: centímetro
- cm²: centímetro quadrado
- C1A: ciclo um, fase A
- C1B: ciclo um, fase B
- C2A: ciclo dois, fase A
- C2B: ciclo dois, fase B
- D: dose
- DNA: ácido desoxirribonucléico
- D1: dia um
- D3: dia três
- D5: dia cinco
- D15: dia quinze
- FDA: Food and Drug Administration
- FIG: figura
- FOUSP: Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo
- GaAs: arseneto de gálio
- GaAsP: fosfato arseneto de gálio
- h: hora
- H⁺: íon hidrogênio
- He-Ne: Hélio-Neônio
- IPEN: Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares
- J: joule

- K⁺: íon potássio
- Laser*: Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation – amplificação da luz por emissão estimulada de radiação
- LEDs*: Light-Emitting Diodes – diodos emissores de luz
- LELO: Laboratório Especial de *Laser* em Odontologia
- Ltda: limitada
- m²: metro quadrado
- mm: milímetro
- mW: miliWatt
- mg: miligrama
- Na⁺: íon sódio
- NAD: nicotinamida adenina dinucleotídeo
- nm: nanometro
- NASA: National Aeronautics and Space Administration
- P: potência
- pH: medida de acidez ou alcalinidade de uma solução
- PVC: policloreto de vinila
- RNA: ácido ribonucléico
- s: segundo
- SP: São Paulo
- t: tempo
- TAB: tabela
- TBI: Total Body Irradiation
- TMO: Transplante de Medula Óssea
- U: unidade
- VAS: Visual Analogue Scale – escala visual analógica
- W: Watt
- WHO: World Health Organization

1 INTRODUÇÃO

Doença de Hodgkin é um tipo de linfoma que acontece quando células dos linfonodos, especialmente linfócitos, começam a se multiplicar de forma descontrolada, formando um tumor. Foi um dos primeiros tipos de câncer cuja cura pôde ser alcançada, mesmo em estágios mais avançados da doença. Atualmente, cerca de quatro quintos dos casos de doença de Hodgkin são curados¹.

Dentre os protocolos de quimioterapia indicados para o tratamento desta doença, encontra-se o ABVD (doxorrubicina, bleomicina, vimblastina e dacarbazina), um regime de combinação de drogas que vem sendo usado com bastante eficácia, mesmo em estágios mais avançados da doença¹. Porém, este regime de tratamento traz algumas toxicidades, como pulmonar e cardíaca, além de complicações como vômito, náuseas, alopecia, mielossupressão e mucosite¹.

Além de ser causada por altas doses de quimioterapia², a mucosite pode ocorrer pelo uso de drogas tipicamente mucosite-indutoras, entre as quais se encontram a bleomicina e a doxorrubicina, duas das quatro drogas utilizadas no ABVD³. Este regime de tratamento pode provocar toxicidade não somente pelas drogas em questão, mas pela frequência de administração dos quimioterápicos, a cada quinze dias. Estudos mostram que, uma vez que o paciente desenvolva mucosite em um dos ciclos de quimioterapia, geralmente também desenvolverá nos subseqüentes ciclos do mesmo regime, com extensão e localização similares³.

Mucosite é uma conseqüência bastante freqüente do tratamento quimio e radioterápico e, devido ao estado de imunossupressão do paciente, pode levar a complicações graves, como infecções fúngicas, bacterianas e virais, podendo provocar até infecções sistêmicas^{4,5}. Inicia-se clinicamente como uma região eritematosa e edemaciada na mucosa oral, que progride para uma úlcera com ou sem formação de pseudomembrana. Pode haver sangramento devido à trombocitopenia e ulcerações⁶.

As lesões se desenvolvem mais comumente na mucosa não queratinizada do assoalho bucal, língua, mucosa jugal e lábio inferior, sendo acompanhadas de sintomas que vão desde uma ardência até dor severa. Assim, a mastigação e a deglutição podem se tornar intoleráveis, sendo necessária alimentação parenteral⁶.

Muitas vezes essa toxicidade provocada pelo tratamento antineoplásico, com conseqüente formação de mucosite oral, faz com que todo o tratamento tenha que ser alterado ou até interrompido, influenciando diretamente a resposta tumoral e a sobrevida do paciente⁷.

Por ser uma complicação bastante severa e até limitante do tratamento oncológico, diminuindo drasticamente a qualidade de vida dos pacientes, muitas alternativas vêm sendo empregadas na tentativa de prevenir e tratar a mucosite oral, ou ao menos diminuir a severidade das lesões e amenizar a dor. Até agora, no entanto, o tratamento da mucosite é paliativo, consistindo basicamente em diminuir os sintomas e prevenir as infecções^{4,7}. Além disso, alguns destes tratamentos apresentam efeitos colaterais e são pouco tolerados pelos pacientes.

Recentemente, a irradiação com *laser* em baixa intensidade surgiu como uma nova opção de tratamento, que vem sendo amplamente estudada, e com a qual tem-se obtido bons resultados. É uma terapêutica bem aceita pelos pacientes, que não apresenta efeitos colaterais sistêmicos, nem efeitos térmicos nos tecidos⁶.

A terapia com *lasers* de baixa potência é baseada na absorção de energia pelos tecidos, produzindo efeitos fotoquímicos e fotofísicos, desencadeando uma cascata de eventos celulares, que resultarão em efeitos clínicos⁸. Estudos demonstram que a irradiação com *laser* de baixa potência atua não somente acelerando a cicatrização tecidual^{2,6,7,9-15}, como diminuindo a dor provocada pelas lesões orais^{2,6,7,9-11}.

Uma alternativa ao uso dos *lasers* para mucosites que vem sendo bastante empregada é a utilização de *LEDs* (*Light-emitting diodes* – diodos emissores de luz). Os *LEDs* são aparelhos que emitem luz monocromática difusa, com comprimentos de onda eficazes para a cicatrização tecidual¹⁶⁻²². Quanto à sua eficácia, muitos estudos têm demonstrado a semelhança com o *laser*, com obtenção dos mesmos efeitos de bioestimulação já citados²³, além de diminuição na dor e cicatrização mais rápida²⁴. Assim como a terapêutica com *lasers* de baixa potência, os *LEDs* não produzem efeito colateral ou indesejado, sendo considerada uma terapia que não oferece riscos^{4,6,7,10,16,20,21,24,25}, tendo sido aprovados pela FDA (Food and Drug Administration) para uso em pacientes^{16,20-24}.

Sua grande vantagem em relação ao *laser*, além do menor custo, seria o arranjo do equipamento, que permite o tratamento de uma área maior em poucos segundos, podendo produzir múltiplos comprimentos de onda^{16,19,25}, enquanto com o *laser* a aplicação é por pontos, demorando mais. Além disso, a irradiação com *LEDs* pode ser

extra-oral, o que facilita o tratamento em casos de pacientes com mucosites já avançadas, onde a dor dificulta o acesso intraoral¹⁶.

Estudos recentes demonstraram a eficácia do uso de *LEDs* na diminuição da dor, da incidência e da intensidade da mucosite oral em pacientes submetidos a transplante de medula óssea (TMO)^{16,24}, onde as complicações orais podem chegar a quase 100 %, pois regimes quimio e radioterápicos agressivos são usados como parte da preparação para o transplante²⁶. O tratamento com *LEDs* acelera a cicatrização normal e a reparação tecidual sem, no entanto, produzir hiperplasia tecidual ou transformação neoplásica^{19,27}.

Atualmente, o atendimento global do paciente oncológico através de uma equipe multidisciplinar vem sendo idealizado e implantado em diversos centros médicos e hospitais²⁸. Visando a oferecer melhores condições físicas e psicológicas aos pacientes, médicos, nutricionistas, fonoaudiólogos, psicólogos, cirurgiões e muitos outros profissionais, entre eles os cirurgiões-dentistas, vêm trabalhando em conjunto, trazendo maiores benefícios e um tratamento mais amplo.

Considerando os efeitos benéficos que os *lasers* e os *LEDs* vêm proporcionando aos pacientes, e que essas tecnologias vêm sendo usadas em centros médicos e hospitais com bons resultados, propomos este estudo com o propósito de melhorar a qualidade de vida dos pacientes oncológicos e para que estes possam seguir com o tratamento antineoplásico, tão importante para sua sobrevida.

2 OBJETIVO

Avaliar a eficácia da terapia com *LEDs*, com comprimento de onda de 880 nm, na prevenção de mucosite oral em um paciente submetido ao regime de tratamento quimioterápico ABVD para doença de Hodgkin.

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 Doença de Hodgkin

A etiologia da doença de Hodgkin ainda não foi totalmente esclarecida, embora alguns fatores ambientais e genéticos tenham sido considerados. Sua manifestação clínica primária é o inchaço dos linfonodos, com adenopatia cervical na maioria dos casos, geralmente indolor. Outros sintomas freqüentes incluem perda de peso, febre alta e sudorese noturna¹.

A radioterapia isolada foi muito usada para o tratamento da doença de Hodgkin, com muito sucesso na diminuição da massa tumoral do mediastino. Porém, já na década de 60, alguns quimioterápicos foram empregados para o tratamento de linfomas de Hodgkin avançados, com bastante êxito. Novas terapias, então, começaram a ser propostas, associando a radio com a quimioterapia ou utilizando protocolos de associação de drogas quimioterápicas. Atualmente, o regime de tratamento adotado depende do estadiamento da doença, podendo ser a radioterapia ou quimioterapia isoladas, ou ainda a associação destas duas terapias¹.

Existem muitos regimes de quimioterapia disponíveis atualmente, com eficácia antineoplásica bastante semelhante, variando entre si apenas quanto à toxicidade. O regime ABVD (doxorrubicina, bleomicina, vimblastina e dacarbazina) tem sido adotado com freqüência, pois se mostrou bastante efetivo no tratamento de doença de Hodgkin avançada, sendo o regime de escolha para muitos pacientes¹.

Este regime, entretanto, traz algumas toxicidades, principalmente pelo seu protocolo de utilização, que envolve administração das drogas por via endovenosa, dois dias por ciclo, com intervalo de quinze dias entre eles¹.

As drogas do protocolo ABVD variam entre si quanto à toxicidade, pois pertencem a grupos distintos de fármacos, atuando de maneira diferente sobre as células neoplásicas e, conseqüentemente, sobre as células normais do corpo²⁹. Embora a toxicidade varie bastante de acordo com a dose, o número de ciclos, as drogas utilizadas ou a combinação destas, todos os agentes quimioterapêuticos são capazes de produzir certo grau de náuseas, vômito, diarreia, mielossupressão, alopecia e mucosite após sua administração³⁰.

A dacarbazina é um alquilante atípico, não dependente do ciclo celular. Apresenta como fator dose-limitante a mielossupressão. Isto significa que a mielossupressão pode ser tão severa que limita a quantidade de droga a ser administrada ao paciente, a fim de que suporte a terapia antineoplásica. Provoca náuseas e vômitos bastante severos e febre. Diarréia, estomatite e alopecia são incomuns^{29,30}.

A bleomicina é um antibiótico antitumoral, que age causando quebra no DNA de células neoplásicas e normais. Apresenta a toxicidade pulmonar como fator dose-limitante, podendo causar pneumonia e fibrose reversível ou irreversível. Também pode causar febre, anorexia, náuseas, vômito, mielossupressão, lesões na pele e mucosas, além de mucosite^{29,30}.

Já a doxorubicina é um antibiótico antitumoral de antraciclina. Apresenta como fatores dose-limitantes a mielossupressão, a cardiotoxicidade e a mucosite. Pode provocar náuseas, vômito, diarréia, alopecia, hiperpigmentação e mucosite^{29,30}. O uso concomitante com outros depressores da medula óssea ou radioterapia pode causar dermatite e mucosite severas²⁹.

A vimblastina é um vinca alcalóide, fase-dependente. Mielossupressão, especialmente leucopenia, é um fator dose-limitante desta droga³⁰. Pode provocar náuseas, vômito, anemia, alopecia, vesiculação da boca e da faringe²⁹.

Dentre as quatro drogas que fazem parte do regime ABVD, a doxorubicina é considerada a mais mucosite-indutora³. Porém, a associação de drogas imunossupressoras, bem como o regime de administração em ciclos, podem potencializar o aparecimento da mucosite³¹.

3.2 Mucosite oral

A mucosite induzida por quimio ou radioterapia é uma complicação oral bastante freqüente, e vem sendo estudada há muito tempo. É muito difícil estabelecer quais pacientes desenvolverão mucosite, frente a um determinado tratamento oncológico, pois existem muitas variáveis, e cada paciente deve ser avaliado individualmente. Porém, desde os estudos mais antigos, já foi possível estabelecer certas ligações entre a prevalência da mucosite e a idade do paciente, o tipo de neoplasia e o protocolo de tratamento ao qual ele é submetido³².

A freqüência da mucosite varia muito e é influenciada por diversos fatores ligados diretamente ao paciente (idade, diagnóstico, higiene oral, estado nutricional) e à quimioterapia utilizada (dose total, número de ciclos, tipo de droga, mecanismo de ação e

freqüência de administração)³³. As complicações orais agudas podem variar de 12 %, nos pacientes que recebem quimioterapia adjuvante, até quase 100 %, no caso de pacientes que recebem TBI (*Total Body Irradiation* – irradiações do corpo inteiro) associado a altas doses de quimioterapia, geralmente como condicionamento pré-transplante de medula óssea²⁶. Protocolos de alto risco provocam lesões tão severas que, em muitos casos, tornam necessária a modificação do tratamento antineoplásico ou até a interrupção do mesmo, podendo diminuir a sobrevida do paciente³³.

Sabe-se que os pacientes jovens desenvolvem mucosite com maior freqüência que os idosos, sob o mesmo regime de tratamento, para o mesmo tipo de tumor, provavelmente devido ao maior índice mitótico do epitélio destes pacientes^{32,33}. E também observa-se que pacientes com neoplasias hematológicas, como a doença de Hodgkin, têm mais propensão a desenvolver mucosite que pacientes com tumores sólidos – talvez por essas doenças atingirem mais os pacientes jovens e pelas drogas utilizadas, geralmente mucosite-indutoras^{32,33}. A associação de quimio com radioterapia também aumenta a incidência das lesões, bem como a precariedade da saúde bucal do paciente. E ainda considerando a associação de todos estes fatores, pode haver diferença na incidência de mucosite de um indivíduo para outro, mesmo sob o mesmo protocolo de tratamento³³.

Além dessas causas mais evidentes, ligadas diretamente à quimio-radioterapia, é preciso considerar traumas e outros fatores locais, como infecção viral, fúngica ou bacteriana e xerostomia, além das condições sistêmicas do paciente, que podem predispor o aparecimento ou agravar o quadro de mucosite^{26,34,35}.

A localização das lesões pode variar, mas os estudos têm demonstrado que a mucosa não queratinizada é mais propensa a apresentar ulcerações, pois não é protegida pela queratina e está, portanto, mais susceptível a sofrer ruptura frente a pequenos traumas³⁵. As regiões mais propensas à mucosite são o assoalho bucal, freio lingual, mucosa jugal, bordos laterais de língua e ventre lingual^{35,36}.

As características clínicas da mucosite envolvem eritema, edema, formação de pseudo-membrana, erosões e ulcerações, podendo apresentar sangramento. É acompanhada por uma ardência, no início do aparecimento das lesões, que evolui para uma dor intensa, com o surgimento das ulcerações, sendo necessário o uso de analgésicos potentes³⁶.

Some-se a tudo isso o fato da mucosite induzida por agentes antineoplásicos ser um efeito colateral muito dispendioso, já que aumenta a necessidade de internação e cuidados com o paciente, além de poder causar complicações sistêmicas e até levar ao óbito por septicemia. As lesões da mucosa são dolorosas, dificultam a alimentação e são

portas de entrada para patógenos, produzindo um grande impacto na qualidade de vida, morbidade e mortalidade dos pacientes³³.

O mecanismo exato através do qual as drogas quimioterápicas citotóxicas provocam a mucosite não foi completamente elucidado. Presumia-se que os agentes quimioterápicos, por atuarem nas células tumorais, que têm rápida divisão, também danificassem as células epiteliais de replicação rápida da mucosa, causando inflamação e ulceração do epitélio^{3,6,31}. Este conceito de efeito “direto-indireto” das drogas sobre o tecido foi o mais aceito por muitas décadas³¹.

Porém, em 1998, baseando-se em observações clínicas e laboratoriais ao estudar a complexidade fisiológica da mucosite e a grande variabilidade da estomatotoxicidade dos agentes quimioterápicos, Sonis³³ propôs uma nova hipótese para o mecanismo de desenvolvimento das lesões. Segundo ela, a mucosite ocorre em quatro fases: inflamatória ou vascular; epitelial; ulcerativa ou bacteriológica e fase de cicatrização. De acordo com Sonis, as fases são interdependentes e ocorrem como consequência de uma série de ações mediadas por citocinas, pelo efeito direto das drogas no epitélio, pela microbiota oral e pela condição imunológica do paciente.

A primeira fase é tida como inflamatória ou vascular, pois, com a administração das drogas quimioterápicas ou radioterapia, há maior liberação de citocinas pelo tecido epitelial e conjuntivo, gerando uma resposta inflamatória aguda³³. O aumento da liberação do fator de necrose tumoral danifica os tecidos e pode iniciar o processo de mucosite, enquanto a interleucina-1 provoca uma resposta inflamatória, aumentando a vascularidade sub-epitelial e atraindo mais agentes citotóxicos para o local³³. Esta fase explica o efeito indireto das drogas quimioterápicas e da radioterapia sobre o tecido.

Durante a fase epitelial, os agentes quimioterápicos atuam sobre as células da camada basal do epitélio da mucosa oral, diminuindo a regeneração epitelial, resultando em atrofia e posterior ulceração. Por isso as drogas que atuam sobre a síntese de DNA, bem como as que são ciclo-dependentes, ou seja, que atuam em uma determinada fase da divisão celular, são mais estomatotóxicas que outras³³, pois atuam diretamente na replicação celular da camada basal. Esta fase ocorre de quatro a cinco dias após a administração das drogas. Assim, a fase epitelial explica o efeito direto dos agentes antineoplásicos sobre o tecido.

Assim que o tecido se torna atrófico e sua renovação é inibida, ocorre ulceração da mucosa, iniciando a fase ulcerativa, que é a mais sintomática e complexa da mucosite, e mais debilitante para o paciente. Aproximadamente uma semana após a administração das

drogas, as ulcerações aparecem e, nesta fase, o paciente pode entrar em neutropenia, o que favorece o surgimento de infecções secundárias que, por sua vez, provocam aumento na liberação de citocinas e, conseqüentemente, maior dano ao tecido³³. As úlceras infectadas, aliadas à baixa resistência do paciente, levam a um risco maior de infecção sistêmica, podendo causar septicemia. Por isso a microbiota bucal e as condições imunológicas do paciente interferem no progresso da mucosite.

A fase final da mucosite é a de cicatrização, onde há proliferação celular, normalização da contagem sangüínea e da microbiota local³³.

Este modelo contemporâneo descrito por Sonis em 1998 é o mais aceito até hoje, pois elucidou e complementou a antiga teoria do efeito “direto-indireto” de toxicidade das drogas, que persistiu até o final da década de noventa³⁷. É importante ressaltar que as fases são interdependentes e que há os fatores individuais de risco aptos a interferir no prognóstico da mucosite³⁷.

3.3 Prevenção de mucosite – uso de *laser* e *LEDs*

Muitas terapias vêm sendo propostas para a prevenção da mucosite oral, principalmente a fim de evitar reduções nas doses de quimioterapia (que são feitas devido às complicações causadas pela mucosite), permitindo assim doses maiores e aumentando as chances de cura dos pacientes³¹. Dentre estas propostas, estão a crioterapia, camomila, glutamina e vitamina E. Além disso, para controle da higiene oral e efeito bactericida local, propõe-se o uso de enxaguatórios bucais neutros, geralmente à base de clorexidina. Para a dor, são usadas pomadas anestésicas de lidocaína e até analgésicos potentes, como a morfina³¹. Porém, muitas destas terapias não têm apresentado resultados positivos – nem na prevenção da mucosite, nem no controle da dor provocada por ela – além de provocarem efeitos colaterais.

Como alternativa a estas propostas, o *laser* em baixa intensidade vem mostrando bons resultados na prevenção e controle da mucosite, diminuindo a dor e a inflamação dos tecidos bucais, sem efeitos colaterais, nem desconforto ao paciente, sendo considerado um método seguro e eficiente^{2,4,6,7,11,16}. Diversos estudos realizados com o *laser* de He-Ne (Hélio-Neônio) e de AsGaAl (arseneto de gálio e alumínio) demonstraram a eficácia da *laserterapia* no controle de mucosite oral, diminuindo a dor, a incidência e a severidade das lesões.

Seu efeito ocorre sobre tecidos inflamados ou lesados, ou seja, alterados de alguma maneira, onde a absorção da luz promoverá o aumento da proliferação celular. Em

tecidos totalmente sadios esse estímulo não acontece, e a luz *laser* é inócua⁸. Os efeitos da terapia a *laser* em baixa intensidade são dependentes do comprimento de onda do *laser*, da dose aplicada, da sua potência e de características do tecido^{7,8}.

Em 1988, Tina Karu propôs um modelo para explicar a ação da irradiação com baixa intensidade nas células. Este modelo, posteriormente modificado por Smith, demonstrava a cascata de eventos celulares que ocorrem a partir da absorção dos fótons por sítios específicos das células^{8,38}.

Karu propôs que as mitocôndrias têm fotorreceptores específicos para fótons de comprimento de onda vermelho, que promoveriam efeitos fotoquímicos nestas organelas, levando à maior síntese de ATP, alterações de pH, mudanças na atividade bioquímica e maior transferência de elétrons. A seguir, este sinal seria transduzido para as demais organelas, causando alterações citoplasmáticas importantes e agindo sobre a membrana celular, agindo sobre enzimas que regulam a entrada e saída de íons da célula. Com isso, há aumento na concentração de hidrogênio (acidulação) e potássio e diminuição de sódio intracelular, interferindo nos canais de cálcio e promovendo a transdução do sinal ao núcleo, onde ocorre maior síntese de DNA e RNA, com conseqüente aumento do metabolismo e maior proliferação celular^{8,38,39} (FIG.1).

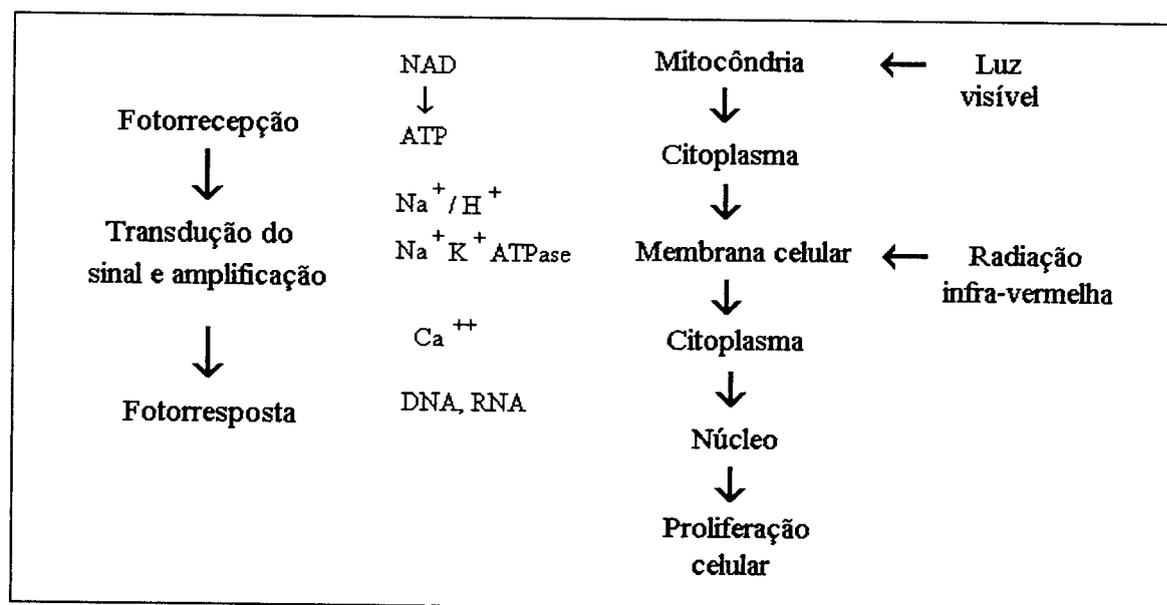


FIGURA 1 – Modelo de Karu modificado por Smith, traduzido por Ribeiro^{40,41}.

Esta cascata de eventos celulares também acontece com a radiação infravermelha, onde, entretanto, o estímulo ocorre diretamente sobre a membrana celular, promovendo alterações fotofísicas nos canais de cálcio, sódio e potássio, regulando o potencial transmembrana da célula, ou seja, a entrada e saída de íons sódio, potássio, hidrogênio e cálcio. O sinal recebido na membrana celular é então transduzido ao citoplasma e núcleo, exatamente como ocorre com a luz vermelha, levando ao mesmo efeito de maior proliferação celular^{8,38,39} (FIG.1).

Assim, o mecanismo de atuação da luz monocromática sobre os tecidos, seja através da ação fotoquímica da luz vermelha ou da ação fotofísica da radiação infravermelha, ocorre através da fotorrecepção pela célula, onde acontece a transdução e amplificação deste sinal, levando a uma fotorresposta, que se traduz em efeitos antiinflamatórios, de analgesia e maior cicatrização tecidual³⁸.

A ação dos *lasers* em baixa intensidade na reparação tecidual está ligada, portanto, a uma estimulação do tecido, que leva à ativação da produção de energia (ATP) pela mitocôndria^{7,8,14,16,40-42}, aceleração do metabolismo celular, neovascularização, aumento da proliferação de fibroblastos^{14,15,16,40-42} e aumento da síntese de colágeno^{14,16,40-42}. Os efeitos do *laser* de baixa potência também incluem ação antiinflamatória, pois regulam as citocinas inflamatórias do tecido^{6,7,16,40-42}.

Esta bioestimulação tecidual leva a uma diminuição da severidade e duração da mucosite oral, pois diminui a inflamação e acelera a cicatrização¹⁶. Os comprimentos de onda mais utilizados para este fim são 680, 730 e 880nm¹⁶.

A eficácia do *laser* de baixa potência na prevenção de mucosite oral em pacientes submetidos a transplante de medula óssea foi inicialmente demonstrada em estudos utilizando o *laser* de Hélio-Neônio. Em um estudo duplo cego randomizado realizado na França entre 1993 e 1995, 30 pacientes submetidos a altas doses de quimioterapia, como parte do condicionamento anterior ao TMO, receberam irradiações profiláticas de *laser* He-Ne, diariamente, durante os cinco dias antecedentes ao transplante⁴. A dose utilizada foi de 1,5 J/cm², com uma potência de 60 mW. Os resultados demonstraram que o *laser* foi bem tolerado pelos pacientes e foi eficiente na prevenção da mucosite oral, havendo diferenças estatisticamente significantes entre o grupo *laser* e o controle⁴.

Nesta mesma época, entre 1993 e 1994, os efeitos do *laser* He-Ne em pacientes submetidos a TMO foram avaliados em outro estudo, demonstrando diminuição na dor e redução na severidade das lesões de mucosite⁶. Neste, 20 pacientes foram selecionados

para o estudo duplo cego, tendo o próprio paciente como controle, já que somente um dos lados da boca foi irradiado⁶. Os pacientes foram irradiados unilateralmente, durante cinco dias consecutivos, antes do transplante, com dose aproximada de 1 J/cm^2 , com potência de 25 mW ⁶.

Posteriormente, entre setembro de 1994 e março de 1998, 30 pacientes participaram de outra pesquisa realizada na França, com o objetivo de avaliar a eficácia do *laser* de He-Ne na prevenção ou redução da mucosite orofaríngea causada por radioterapia e quimioterapia⁷. Este estudo duplo cego randomizado demonstrou que o *laser* atenuou a severidade e diminuiu a duração da mucosite oral, facilitando inclusive a deglutição. Houve também um resultado positivo na redução da dor, possibilitando a diminuição na incidência e duração das administrações de morfina, no grupo *laser*. Os pacientes foram irradiados durante cinco dias consecutivos, durante as sete semanas de radioterapia, com doses de 2 J/cm^2 e 60 mW de potência⁷.

Seguindo a mesma linha de pesquisa, mas utilizando um *laser* diodo de AsGaAl, um estudo realizado nos Estados Unidos, entre 2000 e 2001, como dissertação de mestrado de Eduardo¹¹, mostrou que a terapia a *laser* em baixa intensidade foi segura, não apresentando nenhum efeito colateral, mostrando-se efetiva na diminuição da severidade da mucosite oral e da dor provocada por ela, em pacientes submetidos a TMO. Para tal estudo duplo cego randomizado, 70 pacientes foram selecionados, divididos em três grupos: grupo placebo, grupo *laser* com comprimento de onda de 650 nm (e 40 mW de potência) e grupo *laser* com comprimento de onda de 780 nm (e 60 mW de potência). Os pacientes foram submetidos a altas doses de quimioterapia, seguidas ou não de radioterapia, como preparação para o TMO, recebendo irradiações diárias de *laser* (ou o placebo) com doses de 2 J/cm^2 , iniciando no dia do condicionamento e terminando dois dias após o TMO (sete dias no total)¹¹.

O *laser* diodo AsGaAl também mostrou-se bastante eficaz no controle da dor provocada pela mucosite oral em pacientes submetidos a transplante de medula óssea e altas doses de quimioterapia, em um estudo realizado no Hospital Sírio Libanês, em São Paulo, entre dezembro de 1999 e janeiro de 2001². Neste trabalho, 11 pacientes foram submetidos a altas doses de quimioterapia, como condicionamento pré-transplante de medula óssea, e depois receberam irradiações diárias de *laserterapia*, com doses de 2 J/cm^2 , por toda mucosa oral, até o quinto dia após o transplante. O tratamento com *laser* em baixa intensidade foi bem tolerado pelos pacientes, demonstrando eficácia no controle da dor².

Em 2002, também em São Paulo, um estudo realizado no Hospital A.C. Camargo demonstrou a eficiência do *laser* terapêutico no manejo da mucosite oral induzida por quimioterapia e radioterapia, ou seja, atuando no tratamento, quando as lesões já estavam presentes⁴³. Neste estudo, 18 pacientes que desenvolveram mucosite oral durante o tratamento oncológico foram submetidos a irradiações diárias com *laser* de baixa potência (AsGaAl, 660 nm, 2 J/cm², 30 mW) até cessarem os sintomas. Os resultados mostraram alívio imediato na dor e redução no grau da mucosite oral, melhorando significativamente a qualidade de vida dos pacientes⁴³.

Mais recentemente, algumas pesquisas têm mostrado os *LEDs* como uma alternativa segura, eficiente e mais barata para cicatrização tecidual¹⁶. Os *LEDs* podem emitir luz monocromática em comprimentos de onda efetivos para a cicatrização tecidual, demonstrando algumas vantagens sobre os *lasers*, pois são mais compactos, leves e gastam menos energia, além de poder serem montados um ao lado do outro, de forma a abranger uma grande área, demandando menor tempo de tratamento¹⁶. Quanto à segurança, os *LEDs* já foram avaliados pelo FDA (órgão responsável pela regulamentação de medicamentos e equipamentos médicos dos Estados Unidos), do qual receberam aprovação para uso terapêutico em humanos, sendo considerados de risco insignificante¹⁶.

Estudos demonstraram que os efeitos dos *LEDs* com os mesmos comprimentos de onda dos *lasers* terapêuticos, ou seja, na faixa do espectro eletromagnético do vermelho ao infravermelho próximo, apresentam os mesmos efeitos de bioestimulação e reparação tecidual, além de analgesia e efeito antiinflamatório¹⁶. Por este motivo já estão sendo usados em estudos para prevenção e manejo da mucosite oral, com resultados bastante positivos.

Um estudo realizado em Wisconsin, nos Estados Unidos, entre junho de 2000 e dezembro de 2001, avaliou a eficiência de *LEDs* da NASA na prevenção de mucosite oral em pacientes pediátricos submetidos a transplante de medula óssea¹⁶. Os pacientes recebiam as irradiações diariamente, com dose de 4J/cm², sendo as aplicações extra-orais, feitas somente em um dos lados da face, pois o outro lado serviu como controle. Os resultados demonstraram que a terapia com *LEDs* foi eficiente, trazendo benefícios a estes pacientes, reduzindo a incidência da mucosite oral e a dor por ela provocada. Outros estudos com *LEDs* para prevenção de mucosite oral já estão em andamento em outros hospitais, com resultados parciais bastante animadores.

3.4 LEDs – componentes e mecanismo de formação da luz

Bastante semelhantes aos *lasers* de diodo semicondutor, os *LEDs* são formados por uma junção do tipo P-N, feitos em um pequeno *chip* de um material semicondutor dopado⁴⁴. Os *LEDs* são montados em camadas, em junções P-N, onde a camada P contém espaços vazios (banda de valência), e a camada N contém elétrons de carga negativa (banda de condução semicondutora). Entre essas camadas P e N há uma estreita camada vazia, que funciona como uma barreira. Quando o *LED* é acionado, é induzido a diminuir a barreira provida pela junção da fina camada vazia, fazendo com que elétrons da banda de condução semicondutora se combinem com espaços da banda de valência, liberando energia suficiente para produzir fótons. Assim, deste *chip* pequeno e fino um grande número de fótons podem sair, como forma de luz⁴⁴.

A escolha do material semicondutor determina o pico do comprimento de onda da emissão de fótons, e a cor do *LED*, no caso dos *LEDs* visíveis. Para bioestimulação, sabe-se que os comprimentos de onda utilizados são os de emissão vermelha e infravermelha. Os *LEDs* de GaAs (arseneto de gálio) têm comprimento de onda de 910 nm e, portanto, emitem no infravermelho. Já os de GaAsP (fosfato arseneto de gálio) têm comprimentos de onda que variam de 650 a 710 nm estando localizados, portanto, na faixa do vermelho do espectro eletromagnético⁴⁴. Existem ainda *LEDs* que são compostos por outros materiais semicondutores, como o AsGaAl (arseneto de gálio e alumínio), como no caso de alguns *LEDs* da NASA, que foram fabricados com uma forma híbrida de diodos para emitirem um pico de comprimento de onda específico, monocromático, a fim de serem utilizados na reparação tecidual¹⁸.

A diferença primordial entre os *LEDs* e os *lasers* é que estes emitem luz coerente, pois são formados em uma cavidade ressonante, onde ocorre a inversão de população dos elétrons, havendo a amplificação da luz pela emissão estimulada de radiação⁴⁴. Neste caso, todos os fótons emitidos têm as mesmas características físicas, ou seja, são idênticos, com o mesmo comprimento de onda, em fase no tempo e no espaço. Já os *LEDs* emitem fótons em todas as direções, formando uma luz difusa, não coerente⁴⁴.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

Para o presente estudo de caso foi selecionado um paciente sob tratamento quimioterápico com protocolo ABVD para linfoma do tipo Hodgkin clássico, admitido na Clínica Oncológica Amavita, em Bauru, São Paulo. A escolha do paciente baseou-se no fato do regime ABVD conter algumas drogas indutoras de mucosite, sendo que prontuários e relatos médicos demonstraram que todos os pacientes tratados nesta clínica até o presente momento, com este protocolo, desenvolveram variados graus de mucosite oral durante os ciclos de quimioterapia (comunicação pessoal). A metodologia desse trabalho foi baseada, principalmente, na dissertação de mestrado de Eduardo (IPEN-FOUSP)¹¹ e trabalhos desenvolvidos com *LEDs* para prevenção de mucosite oral^{16,24}, cujos pacientes receberam altas doses de quimioterapia, como parte do condicionamento pré-transplante de medula óssea.

O paciente foi devidamente orientado sobre a pesquisa e o protocolo a ser utilizado e, após ter suas dúvidas esclarecidas e ter concordado em participar, preencheu o termo de consentimento livre e esclarecido (ANEXO 1). O paciente selecionado para participar do estudo é do sexo masculino, caucasiano, com 34 anos de idade e excelente nível de instrução (terceiro grau completo).

Critérios de seleção do paciente:

- Paciente cujo regime de tratamento quimioterápico apresentasse risco de provocar mucosite oral. O regime ABVD tem esse perfil pois, além de conter duas drogas tipicamente mucosite-indutoras (bleomicina e doxorrubicina)³, segue um protocolo de administração endovenosa a cada 15 dias, o que aumenta o risco de toxicidade;
- Paciente maior de 12 anos de idade;
- Capaz de cooperar com o protocolo de tratamento proposto;
- Capaz de cumprir a rotina de higiene oral preestabelecida;
- Assinar o formulário de consentimento informado.

Critérios de exclusão do paciente:

- Paciente que estivesse recebendo drogas ou agentes para prevenir a mucosite oral;
- Presença de infecção oral viral, bacteriana ou fúngica ativa;

- Presença de episódios de hemorragia oral durante a aplicação dos *LEDs*;
- Paciente envolvido em outros protocolos de prevenção.

O paciente foi submetido a uma avaliação prévia das condições orais durante a fase de admissão para a quimioterapia. A avaliação incluiu exame clínico completo e radiografia panorâmica para diagnosticar e tratar possíveis problemas que poderiam comprometer a saúde bucal durante o tratamento de câncer. A seguir, o paciente foi instruído quanto à higiene bucal e cuidados com a cavidade oral, bem como quanto ao uso de um enxaguatório bucal e um gel umectante de longa duração (substituto salivar), ambos da Biotène®, durante todo o período do estudo. Esses medicamentos são usados frequentemente por pacientes que apresentam problemas de xerostomia (secura de boca), decorrente ou não de tratamento antineoplásico, sendo produtos neutros, que não apresentam contra-indicações. O uso do gel umectante (saliva artificial) foi feito de acordo com a necessidade do paciente, principalmente nos primeiros dias após a quimioterapia, quando ele apresentava maior grau de xerostomia. O enxaguatório bucal foi utilizado quatro vezes ao dia, após a escovação dental.

O equipamento de *LEDs* utilizado foi um protótipo desenvolvido especificamente para o estudo pela MMOptics Ltda (São Carlos, SP, Brasil). O aparelho, demonstrado na FIG.2, é composto por uma pequena caixa, conectável à fonte elétrica, onde estão os componentes eletrônicos, e por uma peça de mão, onde estão localizados os *LEDs*. A peça de mão é formada por sete *LEDs*, estando seis deles dispostos de forma circular, e um deles no centro, formando uma área circular com diâmetro de saída de 12,5 mm (FIG.3). Na sua extremidade, uma ponteira de acrílico é acoplada (FIG.4).

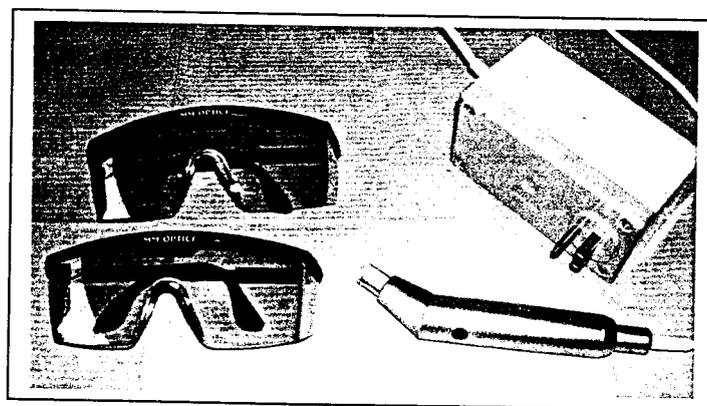


FIGURA 2 – equipamento com os dois óculos de proteção.

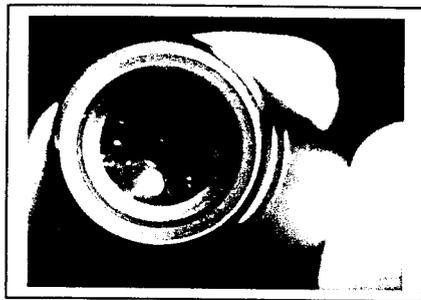


FIGURA 3 – sete *LEDs* dispostos circularmente na peça de mão do equipamento.

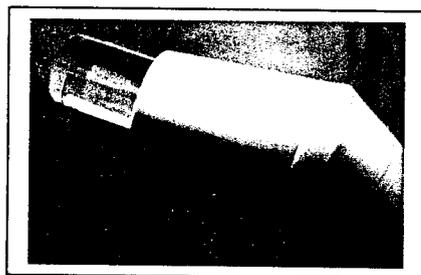


FIGURA 4 – ponteira de acrílico acoplada à peça de mão.

Os *LEDs* emitem no comprimento de onda de 880 nm (infravermelho), com potência aproximada de 74 mW (com a ponteira de acrílico). O equipamento tem um sonorizador, que emite dois sinais quando o aparelho é ligado na tomada, e um sinal a cada 10 segundos de irradiação, após a ativação do mesmo. Os *LEDs* são formados por um material semiconductor de AsGaAl.

O paciente foi tratado com as irradiações de *LEDs* sempre pelo mesmo profissional, de forma que o modo de aplicação fosse sempre o mesmo, evitando possíveis erros de técnica e diferenças entre as irradiações.

Em cada sessão, oito áreas anatômicas da cavidade bucal foram irradiadas, levando em consideração a maior incidência de mucosite nestes sítios, relatada na literatura:

- Mucosa jugal do lado direito;
- Mucosa jugal do lado esquerdo;
- Mucosa do lábio inferior;
- Bordo de língua do lado direito;
- Bordo de língua do lado esquerdo;
- Porções anterior e média do dorso lingual;
- Ventre lingual;
- Assoalho bucal.

Cada área foi dividida em alguns pontos distribuídos de acordo com o tamanho de cada segmento da cavidade bucal do paciente e conforme a área de saída da ponteira de acrílico. A irradiação foi feita em cada um destes pontos, de forma que toda a área da mucosa fosse abrangida de modo uniforme, conforme ilustrado na FIG.5 e demonstrado detalhadamente no ANEXO 2.



FIGURA 5 – Esquema representando a irradiação da mucosa jugal.

A dose empregada foi de aproximadamente $3,6 \text{ J/cm}^2$ por ponto. Para a dosimetria, utilizou-se a fórmula:

$$D = \frac{P \times t}{A}$$

D= dose (J/cm^2)

P= potência (W)

t = tempo de irradiação (s)

A= área da superfície tratada (cm^2)

Aplicando-se os parâmetros utilizados de 74 mW de potência e 60 segundos em uma área de $1,227 \text{ cm}^2$ (considerando o diâmetro de saída da ponteira), obteve-se a dose aproximada de $3,6 \text{ J/cm}^2$ com $60,3 \text{ mW/cm}^2$ de intensidade. No total, para irradiar toda cavidade oral, nas áreas já descritas, foram necessários 27 pontos, totalizando 27 minutos de irradiação por sessão, já que cada ponto recebia 60 segundos de irradiação.

As irradiações iniciaram-se no dia da quimioterapia (D1) e continuavam diariamente até o quinto dia (D5). Optou-se pelo período de cinco dias de irradiação baseando-se na literatura, onde muitos trabalhos utilizaram esta metodologia^{4,6,7}, e considerando também as fases da mucosite, descritas por Sonis³³. As irradiações foram feitas sempre no mesmo horário para respeitar um período de aproximadamente 24 h de intervalo entre as sessões.

Cada ciclo de quimioterapia contava com duas administrações de drogas quimioterápicas, seguindo o protocolo ABVD, sendo que a segunda administração ocorria quinze dias após a primeira. A cada administração das drogas, novas irradiações com os *LEDs* eram iniciadas, começando, a partir de então, a contar novamente como primeiro dia (D1), de modo que a cada ciclo de quimioterapia o paciente recebia 10 dias de irradiação com os *LEDs* – cinco em cada fase de administração das drogas, que foram chamadas de fase A (a primeira administração das drogas quimioterápicas do ciclo) e fase B (a segunda administração das drogas, 15 dias depois). Assim, os ciclos de quimioterapia foram divididos em: ciclo um, fase A (C1A); ciclo um, fase B (C1B); ciclo dois, fase A (C2A); ciclo dois, fase B (C2B); e assim por diante, para facilitar a identificação de cada momento do ciclo de quimioterapia.

A potência do equipamento foi aferida pela empresa MMOptics antes do início do tratamento e durante a pesquisa, a cada três ciclos de quimioterapia, seguindo as recomendações da assessoria da empresa, que considerou o tempo em que o aparelho ficaria ligado em cada ciclo. A cada aferição, a empresa emitiu laudos de certificação da potência, garantindo que esta se manteve constante durante todo o estudo.

Todos os procedimentos de controle de infecção foram seguidos para proteção do paciente e do profissional. O profissional que fez as irradiações utilizou luvas de látex esterilizadas, gorro, máscaras e avental. A peça de mão recebeu proteção por filme de PVC, sendo recoberta totalmente por este a cada sessão.

Tanto o paciente como o profissional que fez as irradiações utilizaram, durante todo o tempo em que o aparelho esteve ligado, óculos de proteção específicos para o comprimento de onda emitido pelo equipamento. Foi afixado um aviso na parte de fora da porta do recinto onde as irradiações eram feitas, de forma a alertar as pessoas que não entrassem durante a irradiação.

Para a verificação dos resultados, foram obtidas fotografias das regiões anatômicas irradiadas, que posteriormente foram enviadas a um avaliador calibrado, a fim de que se determinasse o grau de mucosite, seguindo a escala da Organização Mundial de Saúde (WHO)⁴⁵. O avaliador preencheu as fichas de avaliação analisando a mucosa de cada dia fotografado, como demonstrado no ANEXO 3. As fotos foram tiradas sempre pelo mesmo profissional, que padronizou todos os parâmetros da câmera fotográfica utilizada (Nikon Coolpix 4300), de modo a não haver diferenças entre elas. As fotos foram obtidas em cada ciclo de quimioterapia, nas duas fases de cada ciclo, nos dias 1, 3, 7, 10 e 13.

A seguir, da FIG.6 à FIG.12 está exemplificada uma seqüência fotográfica, conforme ocorreu em cada dia de avaliação. Neste exemplo, as fotografias foram obtidas durante o segundo ciclo de quimioterapia, fase A, no segundo dia de avaliação (D3). Ao todo, sete fotos eram obtidas em cada dia de avaliação, de modo a registrar todas as regiões anatômicas avaliadas:



FIGURA 6 - Mucosa jugal – lado direito



FIGURA 7 - Mucosa jugal – lado esquerdo



FIGURA 8 - Lábio inferior



FIGURA 9 - Assoalho bucal e ventre lingual

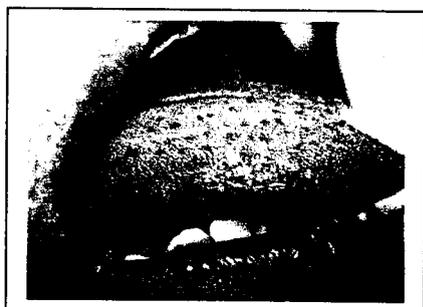


FIGURA 10 - Bordo lingual – lado direito

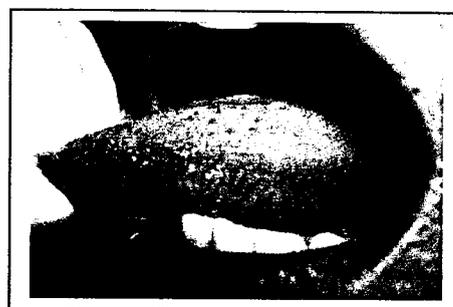


FIGURA 11 - Bordo lingual – lado esquerdo

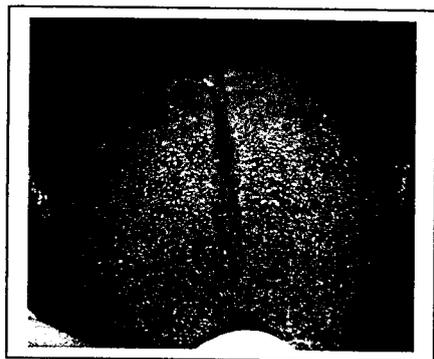


FIGURA 12 - Dorso lingual

Para a avaliação da dor, o próprio paciente anotou sua intensidade em cada dia de avaliação clínica (nos mesmos dias da avaliação fotográfica), preenchendo a escala VAS (*Visual Analogue Scale*)²⁶ na mesma ficha de avaliação do grau de mucosite oral, que foi encaminhada posteriormente ao avaliador. Esta escala consiste em uma linha de 10 cm exatos de comprimento, que varia de nenhuma dor (sem dor) à pior dor possível (ANEXO 3).

Em caso de toxicidade aos tecidos bucais, aumento no grau de mucosite, dor em demasia ou hemorragias, a pesquisa seria imediatamente interrompida. Além disso, seria também finalizada caso o paciente demonstrasse desejo de interromper o tratamento ou deixar de participar do estudo.

O regime de tratamento quimioterápico utilizado está esquematizado na TAB.1. O paciente recebeu, no total, cinco ciclos de quimioterapia, que já foram realizados e estão incluídos neste estudo. Está sendo programada a extensão do seu tratamento quimioterápico, com a realização de um sexto ciclo, a ser feito no próximo mês.

TABELA 1 – Regime de tratamento quimioterápico

Agentes quimioterápicos	DOSE	Dias de administração das drogas	Número de ciclos
ABVD			6 ciclos
Doxorrubicina	25 mg/m ²	D1 e D15	
Bleomicina	10 U/m ²	D1 e D15	
Vimblastina	6 mg/m ²	D1 e D15	
Dacarbazina	375 mg/m ²	D1 e D15	

O índice de mucosite oral foi determinado através da escala da WHO, que indica o grau de mucosite de acordo com os sintomas (TAB.2). Se nenhum grau de mucosite oral fosse encontrado, o avaliador utilizaria o número zero para representar o fato.

TABELA 2 – Classificação da mucosite oral

GRAU	SINTOMAS
1	Inflamação; eritema.
2	Eritema; úlceras; pode ingerir sólidos.
3	Úlceras; somente alimentação líquida.
4	Alimentação oral impossível; hemorragia.

5 RESULTADOS

O paciente recebeu as irradiações com *LEDs*, conforme a metodologia apresentada, durante os cinco ciclos de quimioterapia, não apresentando mucosite oral de nenhum grau durante todo o tratamento. Conseqüentemente, o paciente não apresentou dor durante todo o processo.

Em alguns ciclos avaliados, foi observado um pequeno eritema na mucosa oral somente na região da carúncula sublingual e apenas no dia de administração dos agentes quimioterápicos (D1 e/ou D15), desaparecendo completamente nos dias seguintes.

Quanto ao surgimento da mucosite oral, os resultados podem ser observados na TAB.3, que representa cada ciclo de quimioterapia avaliado.

TABELA 3 – Resultados da avaliação, segundo a escala WHO, em cada ciclo de quimioterapia (fases A e B).

CICLO	REGIÃO ANATÔMICA AVALIADA						
	MJ - LD	MJ-LE	LI	AB e VL	BL-LD	BL-LE	DL
Ciclo 1-A	0	0	0	0	0	0	0
Ciclo 1-B	0	0	0	0	0	0	0
Ciclo 2-A	0	0	0	0	0	0	0
Ciclo 2-B	0	0	0	0	0	0	0
Ciclo 3-A	0	0	0	0	0	0	0
Ciclo 3-B	0	0	0	0	0	0	0
Ciclo 4-A	0	0	0	0	0	0	0
Ciclo 4-B	0	0	0	0	0	0	0
Ciclo 5-A	0	0	0	0	0	0	0
Ciclo 5-B	0	0	0	0	0	0	0

MJ – mucosa jugal
LD – lado direito

BL – bordo lateral de língua
AB – assoalho bucal

VL – ventre lingual
LI – lábio inferior

DL – dorso de língua
LE – lado esquerdo

Na seqüência, da FIG.13 à FIG.17, pode-se observar uma mesma área fotografada, durante os cinco dias de avaliação de uma das fases do ciclo, para exemplificar e demonstrar a padronização utilizada.

A área fotografada é a do assoalho bucal e ventre lingual, durante os cinco dias de avaliação do quarto ciclo quimioterápico, na fase A, demonstrando que não houve nenhuma lesão de mucosite oral:

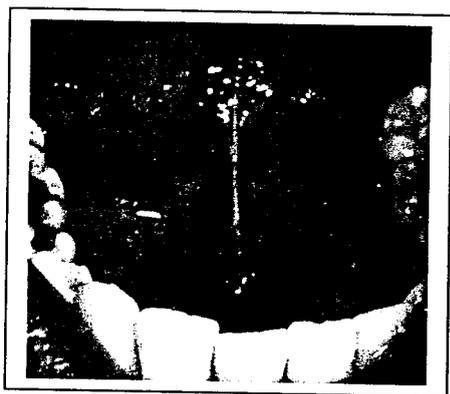


FIGURA 13 – avaliação do dia 1



FIGURA 14 – avaliação do dia 3



FIGURA 15 – avaliação do dia 7



FIGURA 16 – avaliação do dia 10

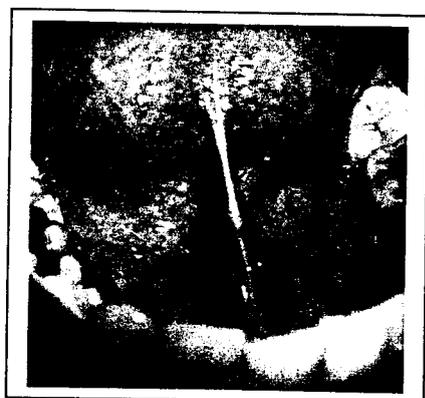


FIGURA 17 – avaliação do dia 13

Para análise da dor, o paciente fez uma marca na linha de 10 cm, com uma caneta, indicando a presença ou não de dor (e quantificando a mesma, caso houvesse). Posteriormente, estas fichas foram avaliadas e todas as linhas foram medidas, demonstrando que o paciente não sentiu dor em nenhuma das fases dos ciclos quimioterápicos. Os resultados foram compilados na TAB.4.

TABELA 4 – Avaliação da dor, segundo a análise VAS.

CICLO	DIAS DE AVALIAÇÃO				
	D1	D3	D7	D10	D13
Ciclo 1-A	Sem dor	Sem dor	Sem dor	Sem dor	Sem dor
Ciclo 1-B	Sem dor	Sem dor	Sem dor	Sem dor	Sem dor
Ciclo 2-A	Sem dor	Sem dor	Sem dor	Sem dor	Sem dor
Ciclo 2-B	Sem dor	Sem dor	Sem dor	Sem dor	Sem dor
Ciclo 3-A	Sem dor	Sem dor	Sem dor	Sem dor	Sem dor
Ciclo 3-B	Sem dor	Sem dor	Sem dor	Sem dor	Sem dor
Ciclo 4-A	Sem dor	Sem dor	Sem dor	Sem dor	Sem dor
Ciclo 4-B	Sem dor	Sem dor	Sem dor	Sem dor	Sem dor
Ciclo 5-A	Sem dor	Sem dor	Sem dor	Sem dor	Sem dor
Ciclo 5-B	Sem dor	Sem dor	Sem dor	Sem dor	Sem dor

6 DISCUSSÃO

A mucosite oral é uma complicação bastante comum de tratamentos antineoplásicos baseados em altas doses de quimioterapia, associados ou não à radioterapia. Esta afecção oral representa um grande risco aos pacientes, especialmente nas fases onde ocorre a imunossupressão, pois os torna mais susceptíveis a infecções fúngicas, virais e bacterianas³³. Muitos estudos têm sido desenvolvidos, no sentido de prevenir e controlar a mucosite provocada pelo tratamento oncológico, pois esta complicação é tida como dose-limitante, ou seja, muitas vezes atinge graus tão avançados que torna necessária a diminuição das doses terapêuticas ou até impossibilita a continuidade do tratamento quimio ou radioterápico, podendo diminuir a sobrevida do paciente³³.

É muito difícil determinar quais pacientes desenvolverão a mucosite oral, pois existem muitas variáveis que interferem no aparecimento das lesões. Porém, sabe-se que alguns fatores aumentam o risco de aparecimento desta complicação, como fatores ligados diretamente ao paciente e à quimioterapia utilizada^{32,33}.

Para o presente estudo de caso, o paciente selecionado fez tratamento quimioterápico com o regime ABVD, utilizando, portanto, drogas potencialmente mucosite indutoras, como a doxorrubicina e a bleomicina, que usualmente provocam mucosite oral³. Além disso, o regime de tratamento deste estudo envolve administração das drogas duas vezes por ciclo, com quinze dias de intervalo entre as infusões, o que aumenta o risco de mucosite pela maior frequência de administração das drogas³¹.

A incidência de mucosite oral aumentou muito nas últimas décadas, pois os regimes de quimioterapia e radioterapia têm sido cada vez mais agressivos, a fim de diminuir a necessidade de cirurgia, geralmente bastante mutilante no caso do câncer. Assim, com os novos protocolos de preservação de órgãos, como são chamados, as doses dos agentes quimioterápicos empregadas têm sido bem mais altas, além da associação de drogas, utilizada para aumentar as chances de cura dos pacientes. A sobrevida aumenta, conseqüentemente, mas, como resultado dessa terapia mais agressiva, todas as toxicidades decorrentes do tratamento aumentam também, entre elas a mucosite oral.

Entre as terapias propostas para esta complicação encontram-se o *laser* em baixa intensidade e os *LEDs*, que vêm demonstrando bastante eficácia na prevenção e

controle da mucosite oral em pacientes submetidos a terapias antineoplásicas agressivas, sendo técnicas seguras e bem toleradas pelos pacientes.

Os resultados do presente estudo de caso demonstraram que os *LEDs* mostraram-se bastante seguros, não causando nenhum efeito colateral ou desconforto ao paciente. Estes resultados também foram relatados em outros estudos publicados, tanto com a utilização de *laser* em baixa intensidade^{2,4,6,7,10,11,43,45}, como com a utilização de *LEDs*¹⁶, para prevenção e tratamento de mucosite oral.

Entretanto, apesar da segurança propiciada pelo uso de *LEDs*, é preciso ressaltar a importância da proteção ocular com óculos específicos, pois sabe-se que esses comprimentos de onda utilizados podem causar danos à retina. Este cuidado também foi adotado em outros estudos semelhantes, que utilizaram o *laser* para prevenção de mucosite oral^{2,4,6,7,10,11,45}. Ainda que os *LEDs* representem um risco menor de danos à retina¹⁶, o uso de óculos de proteção foi adotado neste estudo para garantir a proteção do paciente, assim como foi feito no estudo realizado por Whelan *et al.*¹⁶, que também utilizou *LEDs* para prevenção de mucosite oral.

Os resultados do nosso estudo demonstraram que os *LEDs* foram eficazes na prevenção de mucosite oral neste paciente, que não apresentou nenhum grau de mucosite durante todos os ciclos de quimioterapia avaliados. É importante ressaltar o fato de que todos os pacientes com este protocolo quimioterápico que foram anteriormente tratados nesta clínica oncológica do presente estudo tiveram mucosite oral, de diferentes graus, e este foi o primeiro caso a não manifestar esta complicação. Esses pacientes também haviam usado enxaguatórios bucais semelhantes, bem como substitutos salivares, de forma que a única diferença terapêutica entre eles e o presente paciente foi a utilização dos *LEDs* por este.

Nossos resultados condizem com alguns estudos prévios já publicados. Entretanto, não há relatos na literatura de estudos semelhantes que tenham avaliado especificamente este protocolo de quimioterapia. Geralmente, os estudos de prevenção de mucosite oral têm sido feitos em pacientes submetidos a transplante de medula óssea porque, além de envolverem protocolos bastante agressivos no condicionamento pré-transplante e as drogas serem administradas em uma única vez, os pacientes encontram-se sob regime de internação hospitalar, o que facilita o estudo com *laser* ou *LEDs*, já que estes exigem irradiações diárias. Além disso, o uso de *LEDs* para prevenção de mucosite oral e reparação tecidual está sendo proposto há pouco tempo, e ainda não há, na literatura, muitos trabalhos publicados com esta metodologia.

Assim, para que um estudo como o nosso, onde acompanhamos o paciente em todos os ciclos quimioterápicos, fosse realizado com um número significativo de pacientes, seria necessário um tempo muito maior de pesquisa.

A maioria dos estudos prévios relatados na literatura difere do nosso estudo de caso por ter sido realizada com *laser* em baixa intensidade e com um grupo maior de pacientes, onde os resultados demonstraram que alguns deles tiveram prevenção total das lesões, ou seja, não desenvolveram mucosite oral, outros desenvolveram graus moderados e poucos manifestaram graus mais severos. No presente estudo de caso, o paciente não apresentou mucosite oral, o que sugere que os *LEDs* tenham sido eficazes na prevenção das lesões e, conseqüentemente, da dor, como também foi demonstrado no estudo de Whelan *et al.*¹⁶, que avaliou o uso de *LEDs* desenvolvidos pela NASA na prevenção de mucosite oral em pacientes pediátricos submetidos a TMO. Os resultados demonstraram que, dos 32 pacientes participantes, três não apresentaram nenhum grau de mucosite oral, ou seja, aproximadamente 10 % dos pacientes¹⁶ tiveram resultados idênticos aos do nosso estudo, não apresentando as lesões. Somente um paciente do grupo apresentou um grau mais severo de mucosite oral e os demais tiveram mucosite mais branda, o que demonstra também a eficácia dos *LEDs*, pois a severidade esperada com este protocolo era bastante elevada. Este estudo difere do nosso em alguns aspectos, pois utilizou irradiações extra-orais e diferentes comprimentos de onda.

Outro estudo que apresentou resultado semelhante ao nosso, no sentido de prevenção total das lesões em alguns pacientes, foi o de Migliorati *et al.*², porém utilizando um *laser* em baixa intensidade – um diodo de AsGaAl, com comprimento de onda no infravermelho. Dos 11 pacientes irradiados, dois receberam altas doses de quimioterapia (um deles recebeu doxorrubicina, uma das drogas utilizadas no nosso estudo de caso) e não tiveram nenhum grau de mucosite oral, não manifestando, portanto, sintomatologia dolorosa. Os demais pacientes do grupo desenvolveram mucosite em diferentes graus, mas nenhum deles teve o índice máximo de dor.

Já em outros estudos realizados em prevenção de mucosite oral, o *laser* e os *LEDs* não foram capazes de evitar o aparecimento das lesões, como no nosso estudo, mas fizeram com que estas se manifestassem de maneira mais branda, de modo que os pacientes puderam suportar melhor o tratamento antineoplásico. Essa atenuação no grau de mucosite oral, obtida com o uso preventivo de *laser* ou *LEDs*, faz muita diferença na qualidade de vida do paciente oncológico, que sente menos dor e consegue se alimentar melhor, evitando assim a alimentação parenteral e respondendo melhor à terapia

antineoplásica, já que se encontra mais nutrido e menos abalado psicologicamente. Um estudo de Bensadoun *et al.*⁴⁵ exemplifica perfeitamente esta situação, pois os resultados demonstraram que o *laser* de He-Ne diminuiu significativamente o grau de mucosite oral, embora todos os pacientes tenham manifestado esta complicação. A escala de avaliação dos graus de mucosite oral utilizada neste estudo foi a da WHO, que condiz com a do presente estudo de caso. Como resultado do estudo, obteve-se que o número de semanas em que os pacientes tiveram grau 3 de mucosite foi de 37 (35,22 %) para o grupo controle e de 8 (7,62 %) para o grupo *laser*. Conseqüentemente, houve um aumento no número de semanas em que os pacientes tiveram grau um de mucosite oral, sendo que os pacientes do grupo controle tiveram durante 11 semanas (10,46 %), enquanto os do grupo *laser* tiveram por 31 semanas (29,5 %) este grau mais brando.

No presente estudo de caso a terapia com *LEDs* foi usada de forma preventiva, antes do aparecimento da mucosite. Um artigo de Sandoval *et al.*⁴³ também mostrou redução na intensidade da mucosite oral na maioria dos pacientes, porém, através do manejo da mucosite oral, ou seja, as lesões foram irradiadas após sua manifestação clínica, o que difere do nosso estudo. Baseando-se em uma escala funcional, os resultados mostraram redução de mucosite grau III (que indica incapacidade de ingerir alimentos sólidos) em 42,85 % dos casos. Baseando-se em aspectos clínicos, houve redução da mucosite grau IV (presença de úlceras) em 75 % dos pacientes que apresentavam esta condição, no início da *laserterapia*. Assim como no trabalho de Bensadoun *et al.*⁴⁵, o estudo de Sandoval *et al.*⁴³ mostrou que o *laser* promoveu uma diminuição da incidência de graus III e IV e, conseqüentemente, promoveu um aumento no índice de mucosite graus I e II, que são formas mais brandas da doença.

No nosso estudo, a dose utilizada foi de 3,6 J/cm², suficiente para evitar que o paciente desenvolvesse mucosite, sendo semelhante à dose adotada em estudos prévios com *LEDs* para prevenção de mucosite oral^{16,24}, que é de 4 J/cm². A dose empregada com *laser* de baixa potência para prevenção de mucosite geralmente gira em torno de 2 J/cm², conforme relatado em estudos prévios^{7,43}.

Ainda em relação aos resultados, em alguns ciclos quimioterápicos do presente estudo, foi observado um pequeno eritema na mucosa oral do paciente, somente na região da carúncula sublingual e apenas no dia de administração dos agentes quimioterápicos (D1 e/ou D15), desaparecendo completamente nos dias seguintes. Este aspecto avermelhado da mucosa pode ocorrer devido à eliminação das drogas quimioterápicas pelas glândulas

salivares, mas não é indicativo de mucosite oral, já que esta demanda um período maior (pelo menos três dias) para se manifestar clinicamente³³.

Quanto à metodologia, optamos por irradiações diárias, durante cinco dias consecutivos, iniciando sempre no mesmo dia da quimioterapia. Esta metodologia coincide com diversos estudos prévios^{4,10,45}, onde os pacientes receberam irradiações com *laser* ou *LEDs*, para prevenção de mucosite oral. O objetivo de iniciar as irradiações no mesmo dia da quimioterapia foi justamente prevenir que as lesões de mucosite aparecessem, pois acredita-se que a atuação preventiva do *laser* e dos *LEDs* seja pela modulação do processo inflamatório que se instala nos primeiros dias³³, iniciando logo após a administração das drogas.

Entretando, esta metodologia não é condizente com alguns estudos prévios, onde o início das irradiações com *laser* ou *LEDs* não foi concomitante com o início da terapia antineoplásica. Um exemplo disso pode ser observado no trabalho de Whelan *et al.*¹⁶, onde as irradiações com *LEDs* tiveram início no primeiro dia após o TMO, e não no mesmo dia do condicionamento pré-transplante, o que seria condizente com o presente estudo. Essa diferença no dia de início das irradiações também pode ser observada no estudo de Barasch *et al.*⁶, onde os pacientes iniciavam a profilaxia com *laser* de He-Ne no dia do término do condicionamento pré-transplante, ou seja, um a dois dias antes do TMO.

Essas diferenças são importantes, pois mostram que os trabalhos podem estar atuando em fases distintas da mucosite oral, obtendo, assim, respostas teciduais diferentes. Desta forma, estudos que iniciam as irradiações nos dias seguintes à administração das drogas podem estar agindo em fases mais avançadas da mucosite, e não mais na fase inflamatória, como foi nosso objetivo ao adotar esta metodologia. Além disso, para haver uma comparação mais fiel entre os estudos, seria importante que todos iniciassem as irradiações no mesmo dia.

No presente estudo, foi adotado um tempo de irradiação de cinco dias. Também notamos diferença em comparação a outros trabalhos, onde se optou por irradiar os pacientes durante um tempo maior, como observado no artigo de Migliorati *et al.*². Neste, 11 pacientes receberam irradiações diárias de *laser* diodo AsGaAl, sendo iniciadas cinco dias antes do transplante de medula óssea e seguindo até cinco dias após o TMO, totalizando dez dias de *laserterapia*.

Nosso estudo também difere, neste sentido, do trabalho realizado por Eduardo¹¹ com um *laser* diodo de AsGaAl, onde as irradiações tinham início sempre no primeiro dia

de condicionamento pré-transplante, estendendo-se até dois dias após o TMO, ou seja, dois dias a mais de irradiação em relação ao nosso estudo.

Esta discussão é importante, pois a metodologia adotada no nosso estudo, de cinco dias consecutivos de irradiação, leva em consideração as fases da mucosite oral, para atuarmos antes da fase ulcerativa, já que é um trabalho de prevenção. Como a fase ulcerativa ocorre sete dias após a administração das drogas, aproximadamente, seria razoável que as irradiações durassem no máximo sete dias, para que os *LEDs* atuassem de forma preventiva, como foi nosso objetivo. Acreditamos que a atuação acima deste período implicaria em ação curativa, e não somente preventiva, como mostra bem o trabalho de Sandoval *et al.*⁴³, 2003. Neste, as irradiações eram feitas quando as lesões de mucosite já estavam presentes e persistiam enquanto durassem os sintomas, o que variava de acordo com cada paciente.

O paciente deste estudo de caso não apresentou nenhuma sintomatologia dolorosa, pois não teve mucosite oral. Não houve ardência nem desconforto durante todo o período avaliado. Entretanto, em razão da ausência de mucosite oral, a dor nem pôde ser adequadamente avaliada, pois a eficácia dos *LEDs* na analgesia somente poderia ser aferida no caso de manifestação das lesões, já que estudos demonstram que a intensidade da dor está diretamente relacionada com os graus de mucosite oral. A dor provocada pela mucosite tem início geralmente de quatro a cinco dias após a administração das drogas, e aumenta gradualmente com o passar dos dias, sendo mais intensa entre 7 a 14 dias após a quimioterapia³⁴.

Mesmo não tendo sido possível avaliar a ação dos *LEDs* na analgesia no nosso estudo, acreditamos que a metodologia adotada esteja no caminho certo, pois diversos trabalhos anteriores que avaliaram a diminuição da dor com o uso de *laserterapia* ou *LEDs* mostraram eficiência na redução da sintomatologia dolorosa. Em um estudo de Migliorati *et al.*², que teve como objetivo avaliar o uso do *laser* AsGaAl no controle da dor, em pacientes submetidos a TMO e altas doses de quimioterapia, os resultados demonstraram que a terapia foi bastante efetiva, diminuindo a dor significativamente. Nenhum dos pacientes teve grau máximo de dor (10), e a maioria associou a irradiação diária de *laser* com o imediato alívio da sintomatologia dolorosa.

Em outro estudo, de Cowen *et al.*⁴, os resultados sugerem que o *laser* de He-Ne diminuiu a dor e, conseqüentemente, a duração das administrações de morfina. O grupo *laser* também demonstrou melhor capacidade de deglutição e mais produção de saliva.

Este estudo coincide com diversos trabalhos, onde o *laser* e os *LEDs* foram eficientes na diminuição da dor provocada pela mucosite oral^{6,7,10,11,16,43,45}.

O presente estudo utilizou os *LEDs*, ao invés do *laser*, como está sendo proposto em diversos trabalhos em andamento nos Estados Unidos, na Europa e no Brasil. Há muita discussão em relação à utilização dos *LEDs* em substituição ao *laser* nestes estudos, mas muitas pesquisas vêm demonstrando que ambos têm efeitos muito semelhantes na reparação tecidual e analgesia^{16,20,21,22,24,27}.

Em relação às regiões anatômicas escolhidas para irradiação com os *LEDs*, no presente estudo optou-se, na sua maioria, por sítios localizados em mucosa não-queratinizada, onde a incidência da mucosite oral é maior, segundo trabalhos anteriores³⁵. Percebemos que este aspecto está bastante consolidado na literatura, já que a maioria dos estudos optou também por mais sítios da mucosa não-queratinizada.

Portanto, as áreas anatômicas irradiadas neste estudo foram a mucosa jugal, mucosa do lábio inferior, assoalho bucal, ventre lingual, bordos linguais e dorso lingual. Nossa escolha foi condizente com alguns trabalhos prévios, com pequenas modificações. Nos estudos de Cowen *et al.*⁴ e Tardieu *et al.*¹⁰, por exemplo, além destas áreas citadas, optou-se por irradiar também a gengiva adjacente e a mucosa do lábio superior. No trabalho de Barasch *et al.*⁶, foi irradiado também o palato mole, além das áreas abordadas no presente estudo de caso. Já no estudo de Eduardo¹¹, as áreas irradiadas são bastante semelhantes às do nosso estudo, diferindo apenas por incluir o lábio inferior (além da mucosa interna) e excluir o dorso lingual.

Entretanto, encontramos diferenças importantes na metodologia adotada em estudos que optaram por avaliar somente alguma região específica da cavidade oral, como os trabalhos de Bensadoun *et al.*⁴⁵ e Bensadoun e Ciais⁷, onde as irradiações foram feitas somente na região posterior: terço posterior da mucosa jugal, palato mole e pilares anteriores. Acreditamos, porém, que irradiações restritas a uma região não são adequadas, pois a mucosite se manifesta em vários sítios da cavidade oral, simultaneamente. Para maior benefício dos pacientes, é preciso abranger uma área maior.

Embora não existam muitos trabalhos com *LEDs* especificamente para prevenção de mucosite oral, muitos estudos vêm avaliando sua ação na reparação tecidual, com resultados bastante promissores^{20,21,22,24,27}.

Uma vantagem dos *LEDs* em relação ao *laser* em baixa intensidade é a possibilidade que já existe de ser desenvolvido de forma a conter, no mesmo equipamento, mais de um comprimento de onda^{20,22,24,27}. Desta forma, o equipamento pode conter *LEDs*

de comprimentos de onda tanto no vermelho (680 nm) quanto no infravermelho (730 nm, 880 nm), montados de forma a abranger uma área maior de irradiação^{20,22,24,27}. Apesar de muitos aspectos a respeito do mecanismo de ação dos *lasers* e *LEDs* nos tecidos ainda não terem sido completamente elucidados, sabe-se que o comprimento de onda está diretamente relacionado com a profundidade de penetração, e que o vermelho tem menor penetração, em relação ao infravermelho.

Assim, um aspecto importante abordado no trabalho de Eduardo¹¹ foi justamente essa necessidade de que a prevenção ou manejo da mucosite oral contasse com a combinação dos dois comprimentos de onda, pois a mucosite resulta de uma série de reações que ocorrem tanto nos tecidos epiteliais como nos tecidos subepiteliais. Desta forma, a associação dos comprimentos de onda permitiria que a mucosite fosse abordada de forma mais ampla, já que o vermelho tem menor penetração, tendo melhor efeito cicatrizante e o infravermelho atinge camadas mais profundas, chegando aos tecidos subepiteliais, tendo maior ação analgésica^{11,42}. Portanto, muitos pesquisadores vêm explorando a possibilidade desta associação de comprimentos de onda também nos *lasers*, e os *LEDs* vêm ao encontro desta idéia, pois já permitem a montagem de equipamentos contendo tanto os *LEDs* vermelhos como os infravermelhos.

Há algumas considerações importantes, ainda em relação à metodologia do presente estudo de caso, que devem ser discutidas. Entre estas, estão as dificuldades encontradas na irradiação do paciente. As irradiações com *LEDs* iniciavam-se sempre no mesmo dia do início da terapia oncológica, ou seja, no mesmo dia da quimioterapia, neste caso. Em todos os ciclos, nas duas fases, o paciente sentiu muitas náuseas e até vômito durante a infusão das drogas, persistindo durante os três dias seguintes. Este fato não chegou a causar a interrupção da terapia com os *LEDs*, mas fez com que as sessões se estendessem por um período maior. Esta ocorrência é muito comum, já que são complicações freqüentes da terapia oncológica, também tendo sido relatada no estudo de Migliorati *et al.*², onde as irradiações precisaram ser interrompidas por alguns instantes, devido ao vômito ou náuseas – sem, no entanto, impedir que o protocolo fosse completado.

Em alguns estudos, entretanto, este problema foi tão importante que chegou até a impossibilitar a continuidade da pesquisa. Um exemplo desta situação foi descrita no estudo de Barasch *et al.*⁶, onde um dos pacientes foi excluído do estudo, pois teve náuseas e vômitos muito intensos, decorrentes da quimioterapia, não tolerando a manipulação oral logo em seguida, para a irradiação com *laser*.

Este problema acaba causando outra dificuldade, que é o aumento do tempo das sessões, pois é preciso esperar o paciente se recompor após as náuseas e vômito, nestes dias de quimioterapia. Neste estudo de caso, 27 pontos da cavidade oral eram irradiados por sessão de *LEDs*. Pela potência do equipamento, para depositar a dose desejada de $3,6 \text{ J/cm}^2$, cada ponto foi irradiado por 60 segundos, de modo que a irradiação da cavidade oral inteira demorou 27 minutos por sessão. É preciso considerar que este é o tempo de irradiação, mas que o tempo da sessão é maior, já que é preciso contar os minutos em que a terapia precisa ser interrompida para que o paciente possa tossir, vomitar ou descansar, se necessário.

Todas estas complicações fazem parte do tratamento oncológico e, portanto, devem ser consideradas. É necessário tentar adequar o *laser* ou os *LEDs*, a fim de diminuir o tempo de irradiação e, com isso, proporcionar mais conforto aos pacientes, com sessões mais rápidas. Uma forma de diminuir o tempo de irradiação é aumentar a potência do equipamento, desde que respeitados os limites biológicos. Já existem equipamentos sendo projetados neste sentido, utilizando os *clusters*, ou seja, agrupamentos de *LEDs* montados em um mesmo equipamento, dispostos de forma a permitir irradiação extra-oral. A NASA desenvolveu este tipo de equipamento, e outros pesquisadores e empresas de *laser* estão produzindo estes arranjos, tanto para a área de odontologia, quanto para a fisioterapia, onde os tecidos lesados geralmente envolvem áreas mais extensas, demandando maior tempo de irradiação.

A equipe de Whelan^{16,20,22,24,27} vem desenvolvendo diversos trabalhos com o este tipo de *cluster*, onde os *LEDs* podem ser montados com diferentes comprimentos de onda, o que amplia a ação do equipamento. Em um estudo de Whelan *et al.*¹⁶ os pesquisadores utilizaram este tipo de equipamento para a prevenção de mucosite oral, em pacientes submetidos a transplante de medula óssea. O estudo apresenta como vantagens justamente o fato da irradiação poder ser feita de maneira extra-oral (o que evitaria a manipulação da boca do paciente, quando este estivesse sofrendo de náuseas e vômitos) e o tempo de irradiação que, para uma dose de 4 J/cm^2 (um pouco maior que a dose utilizada no nosso estudo), foi de aproximadamente dois minutos e meio (71 segundos de cada lado), enquanto no nosso estudo foi de 27 minutos.

Não podemos esquecer, entretanto, que a intensidade de radiação decai com a penetração tecidual, diminuindo exponencialmente, conforme demonstra a Lei de Beer. Assim, mais estudos são necessários a fim de comprovar se a intensidade que chega até a mucosa oral, após esta atenuação, é de fato a mais adequada.

Estes ajustes de metodologia são necessários a fim de otimizar a utilização dos *LEDs* e *lasers* na prevenção e manejo da mucosite oral, de modo a trazer um conforto ainda maior aos pacientes. Mas mesmo com estas limitações, o equipamento com *LEDs* de irradiação intraoral utilizado no nosso trabalho mostrou-se bastante efetivo na prevenção de mucosite oral, tendo cumprido o objetivo do estudo.

É sempre importante salientar, no entanto, que a mucosite é uma afecção complexa, sendo muito difícil determinar com precisão que pacientes desenvolverão as lesões. Embora neste estudo de caso muitos fatores predispunham ao aparecimento da mucosite (protocolo quimioterápico agressivo, alta frequência de administração das drogas e idade reduzida do paciente) e apesar de todos os pacientes anteriormente tratados nesta clínica com o mesmo protocolo terem desenvolvido mucosite oral, existe a possibilidade de que este paciente não apresentasse as lesões.

Assim, como este trabalho é um estudo de um único caso, sabemos que os resultados não são suficientes para afirmar a eficácia da terapia, mas são animadores, no sentido de demonstrar que a metodologia é adequada. É por isso que nossa discussão teve como foco principal a metodologia do trabalho, destacando os aspectos positivos e também as dificuldades encontradas, pois acreditamos que o estudo de caso sirva principalmente para indicar uma metodologia adequada para que, a partir dela, novos estudos sejam realizados – daí com um número maior de pacientes a fim de demonstrar se a terapia é de fato estatisticamente eficaz. Tudo com o intuito de beneficiar um número cada vez maior de pacientes, trazendo mais qualidade de vida durante o tratamento de câncer.

7 CONCLUSÃO

Pode-se concluir que a terapia com *LEDs* demonstrou ser um método seguro e efetivo na prevenção de mucosite oral neste paciente submetido a tratamento ABVD para doença de Hodgkin, nas condições utilizadas neste estudo.

ANEXO 1 – Termo de consentimento livre e esclarecido.

Termo de consentimento para participação do estudo de caso para avaliar a ação dos *LEDs* (diodos emissores de luz) na prevenção de mucosite oral em paciente submetido ao regime quimioterápico ABVD como tratamento de doença de Hodgkin.

Equipe:

Pesquisadora Responsável: Leticia Lang Bicudo – (14) 3227-9090, (14) 9794-9531, (14) 3232-9388.

Orientadores: Denise Maria Zezell – (11) 3816-9086, (11) 3816-9313;
e Carlos de Paula Eduardo – (11) 3085-2188.

Médico oncologista: Rogério Jorge Castro – (14) 3227-9090.

Mucosite oral é uma consequência bastante comum dos tratamentos de quimioterapia e radioterapia. É uma condição onde a mucosa da boca se torna avermelhada e com úlceras, que são bastante doloridas. Por esse motivo, a mucosite atrapalha a alimentação, ficando difícil comer e beber. É muito importante manter a boca e os dentes bem limpos durante o tratamento, para ajudar a prevenir a mucosite oral.

Os *LEDs* (um tipo de aparelho que emite luz) têm mostrado bons resultados na prevenção de mucosites orais, pois sua luz estimula a cicatrização e diminui a dor, segundo estudos desenvolvidos em outros hospitais.

Este estudo tem o objetivo de avaliar os efeitos benéficos dos *LEDs* na prevenção de mucosites orais causadas pela quimioterapia usada para o tratamento de doença de Hodgkin. O regime de tratamento para essa doença é o ABVD, onde duas drogas são conhecidas por seu potencial de provocar mucosite – bleomicina e doxorubicina.

O paciente que participar deste estudo de caso fará uso dos medicamentos Biotène (gel para manter a boca úmida e enxaguatório bucal) e receberá orientações de higiene oral. Além disso, receberá aplicações diárias de *LEDs*, começando no primeiro dia da quimioterapia e se estendendo até o quinto dia após a quimioterapia, e se repetindo do décimo quinto dia ao décimo nono dia.

As aplicações de *LEDs* serão feitas uma vez ao dia. Serão usados óculos de proteção durante todo o tratamento. Para a aplicação, o aparelho de *LEDs* é posicionado dentro da boca, em alguns pontos, por alguns minutos. Não há sensação de dor ou desconforto durante o tratamento.

Depois da quimioterapia, sua boca será examinada por um profissional da equipe, que anotarás as condições da mucosa. Esse exame demora de 3 a 4 minutos e não deve provocar desconforto em você. Você também será questionado quanto à dor, durante esse exame. Isso ocorrerá nos dias 1, 3, 7, 10 e 13 após a quimioterapia.

O estudo com *LEDs* pode resultar em benefícios ou simplesmente não alterar a evolução natural da mucosite oral.

Você não vai ter dor, ardência ou outras sensações em consequência do tratamento com *LEDs* ou do uso dos medicamentos Biotene, que são neutros. O único cuidado que deve ser tomado durante as aplicações de *LEDs* é o uso de óculos de proteção pois, sem este, a luz poderia causar danos aos olhos.

O benefício que você poderá ter com o tratamento é a diminuição da severidade e duração da mucosite oral, diminuindo também a dor, o que facilita a alimentação.

Você pode escolher não participar deste estudo, e receber os medicamentos tópicos e sistêmicos convencionais. Converse com seu médico sobre essas outras opções.

Sua decisão de participar deste estudo é voluntária: você pode escolher se quer participar ou não. Mesmo se decidir participar da pesquisa, você pode desistir a qualquer momento, por qualquer motivo, sem sofrer qualquer prejuízo. Basta você avisar alguém da equipe que pretende sair do estudo, se desejar. Essa decisão não irá interferir no seu tratamento médico, que prosseguirá da mesma maneira.

Se você tem perguntas sobre esse estudo, pergunte à equipe listada no início deste termo de consentimento. Só assine este documento se você não tiver dúvidas.

Sua identidade será preservada. Nós vamos tentar manter suas informações pessoais tão sigilosas quanto possível. Não podemos garantir sigilo absoluto, pois algumas informações serão utilizadas para pesquisas. Mas tudo será feito respeitando todos os princípios de ética. Sua identidade não será divulgada em nenhum resultado ou publicação. Suas informações registradas no estudo incluem história médica, resultados de exames de sangue e outros, descrição de cirurgias e tratamentos, além de fotografias, que serão obtidas de forma a não permitir sua identificação.

Não há custos para participar deste estudo. O tratamento com *LEDs* e os medicamentos da Biotene serão oferecidos sem nenhum custo, assim como todas as avaliações que fazem parte deste estudo.

Você não receberá nenhum tipo de remuneração por participar desse estudo.

Se você tiver dúvidas sobre os procedimentos, riscos e benefícios relacionados à pesquisa, pode entrar em contato, sempre que achar necessário, com qualquer membro da equipe, identificados no início deste termo de consentimento.

A responsabilidade sobre o aparelho de *LEDs* é da empresa MM Optics LTDA, cabendo à mesma toda a garantia sobre os parâmetros corretos do equipamento.

Este estudo não oferece riscos. Os pesquisadores assumirão a responsabilidade por danos comprovadamente oriundos da realização do presente estudo.

.....

Eu concordo em participar deste estudo. Tive a oportunidade de fazer perguntas sobre a pesquisa e todas as minhas dúvidas foram devidamente esclarecidas. Nenhuma garantia ou promessa de resultados me foi feita. Eu dou permissão para que todo o meu registro médico e exames sejam incluídos no estudo, bem como autorizo a realização de fotografias quando necessário. Eu receberei uma cópia assinada deste documento.

Declaro que, após convenientemente esclarecido pelo pesquisador e compreendido o que me foi explicado, consinto em participar do presente protocolo de pesquisa.

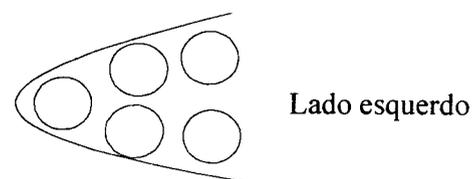
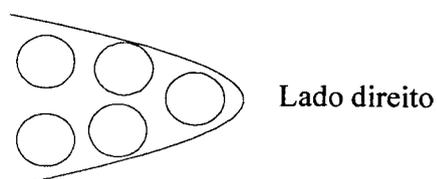
Local e data:

assinatura do sujeito da pesquisa ou responsável legal

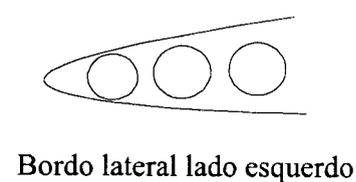
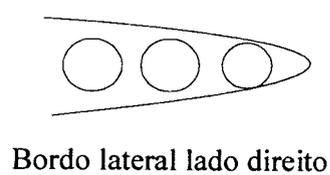
assinatura do pesquisador (carimbo ou nome legível)

ANEXO 2 – Esquema de irradiação com os *LEDs*.

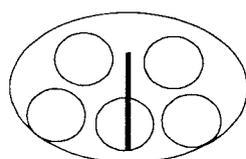
Mucosa jugal:



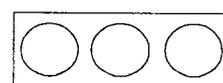
Língua:



Assoalho bucal e ventre lingual:



Lábio inferior:



Legenda:

○ - ponto de irradiação dos *LEDs* (corresponde à área da ponteira de acrílico)

— - freio lingual

Tempo de irradiação: 1 minuto por ponto.
Total (27 pontos) - 27 minutos.

ANEXO 3 – Ficha de avaliação do grau de mucosite oral e escala de dor VAS.

Ciclo:

Dia do ciclo:

Data:

Avaliação da mucosa, segundo a escala da Organização Mundial de Saúde (WHO):

	MJ - LD	BL - LD	AB e VL	LI	DL	BL - LE	MJ - LE
1- inflamação, eritema							
2- eritema, úlceras, pode ingerir sólidos							
3- úlceras, somente alimentação líquida							
4- alimentação oral impossível, hemorragia							

MJ – mucosa jugal
LD – lado direito

BL – bordo lateral de língua
AB – assoalho bucal

VL – ventre lingual
LI – lábio inferior

DL – dorso de língua
LE – lado esquerdo

Escala da dor bucal (VAS):

Sem dor _____ pior dor possível

Resultado:

Comentários:

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. KAUFMAN, D.; LONGO, D.L. Hodgkin's Disease IN: *Clinical Oncology*, 2 ed., ABELOFF *et al.*, cap.90, p.2620-2657, Churchill Livingstone, 2000.
2. MIGLIORATI, C.; MASSUMOTO, C.; EDUARDO, F.P.; MULLER, K.P.; CARRIERI, T.; HAYPEK, P.; EDUARDO, C.P. Low-energy Laser Therapy in Oral Mucositis. *J Oral Laser Applications*, v.1, p.97-101, 2001.
3. PETERSON, D.E. Pretreatment Strategies for Infection Prevention in Chemotherapy Patients in: *National Cancer Institute Monographs*, n.9, p.61-71, 1990.
4. COWEN, D.; TARDIEU, C.; SCHUBERT, M.; PETERSON, D.; RESBEUT, M.; FAUCHER, C.; FRANQUIN, J.C. Low energy Helion-Neon laser in the prevention of oral mucositis in patients undergoing bone marrow transplant: results of a double blind randomized trial. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, v.38, n.4, p.697-703, 1997.
5. RIBEIRO, K.C.B.; ESTEVES, A.R.F.; DIB, L.L.; BIANCHI, A. Atuação odontológica na prevenção e tratamento de complicações orais da terapêutica oncológica em crianças. *Acta Oncol. Brasil.*, v.17, n.1, p.29-32, 1997.
6. BARASCH, A.; PETERSON, D.E.; TANZER, J.M.; D'AMBROSIO, J.A.; NUKI, K.; SCHUBERT, M.M.; FRANQUIN, J.C.; CLIVE, J.; TUTSCHKA, P. Helion-Neon Laser Effects on Conditioning-Induced Oral Mucositis in Bone Marrow Transplantation Patients. *Cancer*, v.76, n.12, p.2550-2556, dec.1995.
7. BENSADOUN, R.J.; CIAIS, G. Radiation – and Chemotherapy – induced Mucositis in Oncology: Results of Multicenter Phase III Studies. *J Oral Laser Applications*, v.2, n.2, p.115-120, 2002.
8. KARU, T.I. Photobiological Fundamentals of Low-Power Laser Therapy. *IEEE Journal of Quantum Electronics*, v.QE23, n.10, p.1703-1717, oct.1997.
9. SCHINDL, A.; SCHINDL, M.; PERNERSTORFER-SCHÖN, H.; SCHINDL, L. Low-Intensity Laser Therapy: A Review. *Journal of Investigative Medicine*, v.48, n.5, p.312-326, sep.2000.
10. TARDIEU, C.; COWEN, D.; CHARPIN, C.; FRANQUIN, J.C. Effects of 60m Watts HeNe Laser on Oral Mucosa. In: 6TH INTERNATIONAL CONGRESS ON LASERS IN DENTISTRY, 1998.

11. EDUARDO, F.P. *Efeitos da radiação laser em baixa intensidade de 650nm e 780nm na prevenção de mucosite oral em pacientes submetidos a transplante de medula óssea*. 2003. Dissertação (Mestrado) – Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares (Autarquia Associada à Universidade de São Paulo), São Paulo.
12. GARCIA, V.G.; OKAMOTO, T.; THEODORO, L.H.; MILANEZI, L.A.; GARCIA, J.L.V. Processo de reparo em feridas de extração dental tratadas com laser em baixa intensidade (904nm), com diferentes energias de irradiação. Estudo Histológico em ratos. *Faculdade de Odontologia de Lins/UNIEMP*, v.13, n.2, 2001.
13. BRADLEY, P. The orofacial region: laser practice. In: OSWAL, V.; REMACLE, M. (Ed.). *Principles and Practice of Lasers in Otorhinolaryngology and Head and Neck Surgery*. Netherlands: Kugler Publications, 2002, cap.20, p.361-380.
14. SIMUNOVIC, Z.; IVANKOVICH, A.D.; DEPOLO, A. Wound healing if Animal and Human Body Sport and Traffic Accident Injuries Using Low-Level Laser Therapy Treatment: A Randomized Clinical Study of Seventy-Four Patients with Control Group. *J of Clinical Laser Medicine & Surgery*, v.18, n.2, p. 67-73, 2000.
15. ALMEIDA-LOPES, L.; RIGAU, J.; ZÂNGARO, R.A.; GUIDUGLI-NETO, J.; JAEGER, M.M.M. Comparison of the Low Level Laser Therapy Effects on Cultured Human Gingival Fibroblasts Proliferation Using Different Irradiance and Same Fluence. *Lasers in Surgery and Medicine*, v.29, p.179-184, 2001.
16. WHELAN, H.T.; CONELLY, J.F.; HODGSON, B.D.; BARBEAU, L.; POST, A.C.; BULLARD, G.; BUCHMANN, E.V.; KANE, M.; WHELAN, N.T.; WARWICK, A.; MARGOLIS, D. NASA Light-Emitting Diodes for the Prevention of Oral Mucositis in Pediatric Bone Marrow Transplant Patients. *J of Clinical Laser Medicine & Surgery*, v.20, n.6, p.319-324, 2002.
17. NASA News. NASA Space Technology Shines Light on Healing. Dec.2000. Disponível em:
<<http://www.msfc.nasa.gov.news>>. Acesso em 06/08/2003.
18. Disponível em:<<http://www.mcw.edu/whelan/>>. Acesso em 06/08/2003.
19. Disponível em: <http://www.hbomedtoday.com/HMT_5/516.html>. Acesso em 07/08/2003.
20. WHELAN, H.T.; BUCHMANN, E.V.; DHOKALIA, A.; KANE, M.P.; WHELAN, N.T.; WONG-RILEY, M.T.T.; EELLS, J.T.; GOULD, L.J.; HAMMAMIEH, R.; DAS, R.; JETT, M. Effect of NASA Light-Emitting Diode Irradiation on Molecular Changes for Wound Healing in Diabetic Mice. *J of Clinical Laser Medicine & Surgery*, v.21, n.2, p.67-74, 2003.

21. WONG-RILEY, M.T.T.; BAI, X.; BUCHMANN, E.; WHELAN, H.T. Light-emitting diode treatment reverses the effect of TTX on cytochrome oxidase in neurons. *NeuroReport (Neurochemistry)*, v.12, n.148, p.3033-3037, 2001.
22. WHELAN, H.T.; HOULE, J.M.; DONOHOE, D.L.; BAJIC, D.M.; SCHIMIDT, M.H.; REICHERT, K.W.; WEYENBERG, G.T.; LARSON, D.L.; MEYER, G.A.; CAVINESS, J.A. Medical Applications of Space Light-Emitting Diode Technology – Space Station and Beyond. *Space Technology and Applications International Forum*, 1999 (CP458).
23. EELLS, J.T.; HENRY, M.M.; SUMMERFELT, P.; WONG-RILEY, M.T.T.; BUCHMAN, E.V.; KANE, M.; WHELAN, N.T.; WHELAN, H.T. Therapeutic Photobiomodulation for Methanol-Induced Retinal Toxicity. *Proceedings... National Academy of Sciences (USA)*, v.100, n.6, p.3439-3444, 2003.
24. WHELAN, H.T.; SMITS, R.L.; BUCHMAN, E.V.; WHELAN, N.T.; TURNER, S.G.; MARGOLIS, D.A.; CEVENINI, V.; STINSON, H.; IGNATIUS, R.; MARTIN, T.; CWIKLINSKI, J.; PHILIPPI, A.F.; GRAF, W.R.; HODGSON, B.; GOULD, L.; KANE, M.; CHEN, G.; CAVINESS, J. Effect of NASA Light-Emitting Diode Irradiation on Wound Healing. *Journal of Clinical Laser Medicine & Surgery*, v.19, n.6, p.305-314, 2001.
25. Disponível em: <<http://www.alliedlighttherapy.com/page1.html#II>>. Acesso em 06/08/2003.
26. SCHUBERT, M.; WILLIAMS, B.E.; LLOYD, M.E.; DONALSON, G.; CHAPKO, M.K. Clinical Assessment Scale for the Rating of Oral Mucosal Changes Associates with Bone Marrow Transplantation: Development of an Oral Mucositis Index. *Cancer*, v.69, n.10, p.2469-2477, 1992.
27. WHELAN, H.T.; BUCHMANN, E.V.; WHELAN, N.T.; TURNER, S.G.; CEVENINI, V.; STINSON, H.; IGNATIUS, R.; MARTIN, T.; CWIKLINSKI, J.; MEYER, G.A.; HODGSON, B.; GOULD, L.; KANE, M.; CHEN, G.; CAVINESS, J. NASA Light Emitting Diode Medical Applications From Deep Space to Deep Sea. *Space Technology and Applications International Forum: American Institute of Physics*, 2001 (CP552).
28. MARTINS DE CASTRO, R.F.; DEZOTTI, M.S.G.; AZEVEDO, L.R.; AQUILANTE, A.G.; XAVIER, C.R.G. Atenção odontológica aos pacientes oncológicos antes, durante e depois do tratamento antineoplásico. *Rev. Odontol. UNCID*, v.14, n.1, p.63-74, jan./abr.2002.
29. DEF INTERATIVO 2003/2004 – disponível em: <http://www.epuc.com.br/def/> - acesso em 28/06/2004.
30. PERRY, M.C.; ANDERSON, C.M.; DONEHOWER, R.C. Chemotherapy IN: *Clinical Oncology*, 2 ed., ABELOFF *et al.*, cap.17, p.378-422, Churchill Livingstone, 2000.

31. LOPRINZI, C.L.; GASTINEAU, D.A.; FOOTE, R.L. Oral Complications IN: *Clinical Oncology*, 2 ed., ABELOFF *et al.*, cap.44, p.965-979, Churchill Livingstone, 2000.
32. SONIS, S.T.; SONIS, A.L.; LIEBERMAN, A. Oral complications in patients receiving treatment for malignancies other than of the head and neck. *Jada*, v. 97, p. 468-472, 1978.
33. SONIS, S.T. Mucositis as a biological process: a new hypothesis for the development of chemotherapy-induced stomatotoxicity. *Oral Oncology*. n.34, p.39-43, 1998.
34. KOLBINSON, D.A.; SCHUBERT, M.M.; FLOURNOY, N.; TRUELOVE, E.L. Early oral changes following bone marrow transplantation. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, v.66, p. 130-138, 1988.
35. WOO, S.B.; SONIS, S.T.; MONOPOLI, M.M.; SONIS, A.L. A Longitudinal Study of Oral Ulcerative Mucositis in Bone Marrow Transplant Recipients. *Cancer*, v.72, n.5, 1993.
36. MCGUIRE, D.B.; ALTOMONTE, V.; PETERSON, D.E.; WINGARD, J.R.; JONES, R.J.; GROCHOW, L.B. Patterns of Mucositis and Pain in Patients Receiving Preparative Chemotherapy and Bone Marrow Transplantation. *ONF*, v.20, n.10, p.1493-1502, 1993.
37. BARASCH, A.; PETERSON, D.E. Risk factors for ulcerative oral mucositis in cancer patients: unanswered questions. *Oral Oncology*, v.39, p.91-100, 2003.
38. KARU, T. Molecular Mechanism of the Therapeutic Effect of Low-Intensity Laser Radiation. *Lasers in the Life Sciences*, v.2, n.1, p.53-74, 1988.
39. KARU, T. Mechanisms of Low-Power Laser Light action on cellular level IN: *Lasers in medicine and dentistry: basic science and up-to-date clinical application of low level laser therapy: LLLT: editor & coordinating author Zlatko Simunovic – Rijeka: Vitagraf, 2000, 544p.*
40. RIBEIRO, M.S.; ZECELL, D.M. Laser de Baixa Intensidade IN: *A Odontologia e o Laser – Atuação do Laser na Especialidade Odontológica*. Gutknecht, N. & Eduardo, C.P., p.217-240, Quintessence Editora Ltda., 2004.
41. RIBEIRO, M.S.; ZECELL, D.M. Laser em Baixa Intensidade IN: *Tratado de Medicina Estética*. MAIO, M. [editor], v.2, p.1149-1166, Roca, São Paulo, 2004.
42. ENWEMEKA, C.; PARKER, J.C.; DOWDY, D.S.; HARKNESS, E.E.; SANFORD, L.E.; WOODRUFF, L.D. The Efficacy of Low-Power Lasers in Tissue Repair and Pain Control: A Meta-Analysis Study. *Photomedicine and Laser Surgery*, v.22, n.4, p.323-329, 2004.

43. SANDOVAL, R.L.; KOGA, D.H.; BULOTO, L.S.; SUZUKI, R.; DIB, L.L.
Manejo da mucosite oral induzida por quimioterapia e radioterapia com *laser* de baixa potência: resultados iniciais do Hospital A.C.Camargo. *J Appl Oral Sci*, v.11, n.4, p.337-41, 2003.
44. Disponível em: <http://www1.jaycar.com.au/images_uploaded/ledlaser.pdf>
acesso em 21/10/2004.
45. BENSADOUN, R.J.; FRANQUIN, J.C.; CIAIS, G.; DAR COURT, V.;
SCHUBERT, M.M.; VIOT, M.; DEJOU, J.; TARDIEU, C.; BENEZERY, K.;
NGUYEN, T.D.; LANDOYER, Y.; DASSONVILLE, O.; POISSONNET, G.;
VALLICIONI, J.; THYSS, A.; HAMDI, M.; CHAUVEL, P.; DEMARD, F.
Low-energy He/Ne laser in the prevention of radiation-induced mucositis. *Sup. Care Cancer*, n.7, p.244-252, 1999.



Ministério
da Ciência
e Tecnologia



Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares

Diretoria de Ensino & Informação Científica e Tecnológica
Av. Prof. Lineu Prestes, 2242 Cidade Universitária CEP: 05508-000

Fone/Fax(0XX11) 3816 - 9148
SÃO PAULO - São Paulo - Brasil
<http://www.ipen.br>

O Ipen é uma autarquia vinculada à Secretaria de Ciência, Tecnologia e Desenvolvimento Econômico e Turismo do Estado de São Paulo, gerida técnica, administrativa e financeiramente pela Comissão Nacional de Energia Nuclear, órgão do Ministério da Ciência e Tecnologia, e associada à Universidade de São Paulo.
