

Cizelene do Carmo Faleiros Veloso Guedes

**Variação de energia de
fotobiomodulação para controle da
mucosite oral induzida por radioterapia**

*Variation of energy in photobiomodulation for
the control of radiotherapy-induced oral mucositis*

Tese apresentada à Faculdade de Odontologia
da Universidade Federal de Uberlândia, para
obtenção do Título de Doutora em Odontologia,
na Área de Clínica Odontológica Integrada.

Uberlândia, 2018

Cizelene do Carmo Faleiros Veloso Guedes

**Variação de energia de
fotobiomodulação para controle da
mucosite oral induzida por radioterapia**

*Variation of energy in photobiomodulation for
the control of radiotherapy-induced oral mucositis*

Tese apresentada à Faculdade de Odontologia
da Universidade Federal de Uberlândia, para
obtenção do Título de Doutora em Odontologia,
na Área de Clínica Odontológica Integrada.

Orientador: Prof. Dr. Sérgio Vitorino Cardoso

Banca Examinadora:

Prof. Dr. Sérgio Vitorino Cardoso

Prof.Dr. João Paulo Silva Servato

Prof^a. Dr^a. Lara Maria Alencar Ramos

Prof. Dr. Robinson Sabino da Silva

Prof. Dr. Sindeval José da Silva

Uberlândia, 2018

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
Sistema de Bibliotecas da UFU, MG, Brasil.

-
- G924v
2018
- Guedes, Cizelene do Carmo Faleiros Veloso, 1974
Variação de energia de fotobiomodulação para controle da mucosite oral induzida por radioterapia / Cizelene do Carmo Faleiros Veloso Guedes. - 2018.
71 f.
- Orientador: Sérgio Vitorino Cardoso.
Tese (Doutorado) - Universidade Federal de Uberlândia, Programa de Pós-Graduação em Odontologia.
Disponível em: <http://dx.doi.org/10.14393/ufu.te.2018.453>
Inclui bibliografia.
1. Odontologia - Teses. 2. Estomatite - Teses. 3. Radioterapia - Teses. 4. Lasers em odontologia - Teses. I. Cardoso, Sérgio Vitorino. II. Universidade Federal de Uberlândia. Programa de Pós-Graduação em Odontologia. III. Título.

CDU: 616.314

Angela Aparecida Vicentini Tzi Tziboy – CRB-6/947



SERVIÇO PÚBLICO FEDERAL
MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
FACULDADE DE ODONTOLOGIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA



Ata da defesa de TESE DE DOUTORADO junto ao Programa de Pós-graduação em Odontologia da Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Uberlândia.

Defesa de: Tese de Doutorado nº 024- COPOD

Discente: **Cizelene do Carmo Faleiros Veloso Guedes** (11313ODO002)

Título do Trabalho: **Variação de energia de fotobiomodulação para controle da mucosite oral induzida por radioterapia**

Área de concentração: Clínica Odontológica Integrada.

Linha de pesquisa: Patologia e Diagnóstico Bucal

As **quatorze horas** do dia **vinte e seis de fevereiro de 2018** no Anfiteatro Bloco 4L sala 23, Campus Umuarama da Universidade Federal de Uberlândia, reuniu-se a Banca Examinadora, designada pelo Colegiado do Programa de Pós-graduação em janeiro de 2018, assim composta: Professores Doutores: Sindeval José da Silva (UFU); Robinson Sabino da Silva (UFU); João Paulo Silva Servato (UNIUBE); Lara Maria Alencar Ramos Innocentini (USP); Sérgio Vitorino Cardoso (UFU) orientador(a) do(a) candidato(a) **Cizelene do Carmo Faleiros Veloso Guedes**.

Iniciando os trabalhos o(a) presidente da mesa Dr. Sérgio Vitorino Cardoso apresentou a Comissão Examinadora e o candidato(a), agradeceu a presença do público, e concedeu ao Discente a palavra para a exposição do seu trabalho. A duração da apresentação do Discente e o tempo de arguição e resposta foram conforme as normas do Programa.

A seguir o senhor(a) presidente concedeu a palavra, pela ordem sucessivamente, aos (às) examinadores (as), que passaram a arguir o(a) candidato(a). Finalizada a arguição, que se desenvolveu dentro dos termos regimentais, a Banca, em sessão secreta, atribuiu os conceitos finais.

Em face do resultado obtido, a Banca Examinadora considerou o(a) candidato(a) A provado(a).

Esta defesa de Tese de Doutorado é parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Doutor. O competente diploma será expedido após cumprimento dos demais requisitos, conforme as normas do Programa, a legislação pertinente e a regulamentação interna da UFU.

Nada mais havendo a tratar foram encerrados os trabalhos às 19 horas e 20 minutos. Foi lavrada a presente ata que após lida e achada conforme foi assinada pela Banca Examinadora.

Prof. Dr. João Paulo Silva Servato - UNIUBE

Prof. Dr. Lara Maria Alencar Ramos Innocentini- USP

Prof. Dr. Sindeval José da Silva - UFU

Prof. Dr. Robinson Sabino da Silva - UFU

Prof. Dr. Sérgio Vitorino Cardoso - UFU
Orientador(a)

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a **Deus** por mais uma etapa vencida, pela oportunidade de aprimorar meus conhecimentos e pela força nos momentos mais difíceis.

Agradeço a meus pais **Wander** e **Glória Maria** que são a minha base, pelo amor incondicional e por sempre me apoiar e por nunca terem medido esforços para poder realizar os meus sonhos.

Agradeço também a meu grande amor, o meu esposo **Marcelo** que sem a sua ajuda, incentivo e força dificilmente conseguiria chegar até aqui. Obrigada por sempre me apoiar, pelo carinho, pelo companheirismo, amor e compreensão. Por sempre acreditar em mim e fazer parte de todas as minhas conquistas. Te amo muito.

A minha querida filha **Marcela**, o melhor presente que Deus nos deu, o nosso bem maior. Agradeço por fazer parte também desta conquista, pelo amor e carinho e por compreender os meus momentos de ausência, mas sabe o tanto que a amo.

Ao meu orientador **Sérgio Vitorino** pelo rico conhecimento adquirido com suas experiências e ensinamentos, pela objetividade, pelo comprometimento e dedicação a tudo que faz e pela tranquilidade que fez com que eu mantivesse o equilíbrio para conseguir finalizar. Exemplo a ser seguido como profissional e como pessoa.

A meus irmãos **Lucíola, Fabíola, Wander** e **Teresa Cristina**, aos meus queridos sobrinhos, cunhados, cunhadas, a todos os meus amigos e familiares que sempre me apoiaram e torcem sempre por mim, vocês são especiais na minha vida.

À toda equipe do Hospital do Câncer, a todos os **médicos radioterapeutas, técnicos da radioterapia, enfermeiros; Nelma** e **Silvia** da secretaria da radioterapia, físicos, **Luiz** e **Terezinha** da recepção, **Luiz** e equipe do arquivo,

toda equipe da secretaria que me ajudaram bastante para que o trabalho pudesse ser realizado e não mediram esforços para poder ajudar .

A todos os **residentes da Oncologia do Hospital do Câncer** que participaram do desenvolvimento do trabalho e sempre me apoiaram e ajudaram, as alunas da graduação (**Duane, Nuryê e Valquíria**) e as alunas do mestrado **Léia, Emília e Fernanda Ladico** pela grande ajuda.

À equipe de Cirurgia de Cabeça e Pescoço, os médicos **Dr. Sindeval Silva, Dra Veruska Tavares e Dr. Sávio de Moraes** pelos conhecimentos adquiridos ao longo dos anos que tive oportunidade e o prazer de poder acompanhá-los.

A todos os **professores da UFU** pelos ensinamentos ao longo desta caminhada, a todos **os funcionários** que sempre me ajudaram e ao **Programa de Pós-graduação** pela ajuda e pela compreensão.

Agradeço também ao professor **Robinson Sabino Silva** pelas trocas de experiências e ajuda na análise salivar.

Aos **pacientes do Hospital do Câncer** que participaram do trabalho e que gentilmente contribuíram para a concretização do mesmo.

A todos **meus amigos** de Patos de Minas da FPM, do **PROCEDE/UDE**, do **Curso de Especialização PSUS** e da **Prefeitura** que sempre estão torcendo por mim e aos alunos que me estimulam a buscar novos conhecimentos.

Agradeço também a todos os **professores** que disponibilizaram do seu tempo para poder estar aqui contribuindo e enriquecendo o trabalho e pelo carinho com que aceitaram o convite.

E a todas as **pessoas** que direta ou indiretamente participaram da execução do mesmo.

Obrigada é pouco para agradecer e dizer o quanto são importantes para mim e o quanto estou feliz com esta conquista. A caminhada não foi fácil, mas vocês fizeram a diferença.

E deixo a seguinte mensagem de Isaac Newton: “***se cheguei até aqui é porque me apoiei no ombro dos gigantes***”.

*Hoje sinto feliz por ter conseguido vencer mais um
desafio e por ter superado todos os obstáculos.*

*Que os conhecimentos adquiridos possam me
ajudar a transformar os caminhos por onde passar.*

Cizelene

SUMÁRIO

LISTAS DE ABREVIATURAS SIGLAS E SÍMBOLOS	VIII
LISTA DE FIGURAS E ILUSTRAÇÕES	X
RESUMO	XI
ABSTRACT	XI
1. INTRODUÇÃO	- 13 -
2. REVISÃO DE LITERATURA	- 14 -
2.1. Câncer de cabeça e pescoço	- 14 -
2.2. Radioterapia	- 15 -
2.3. Mucosite oral	- 19 -
2.4. Fotobiomodulação por laser de baixa potência	- 32 -
2.5. Fotobiomodulação com laser de baixa potência no controle da mucosite oral radioinduzida	- 35 -
3. JUSTIFICATIVA.....	- 38 -
4. OBJETIVOS DO ESTUDO.....	- 39 -
4.1. Objetivo Geral.....	- 37-
4.2. Objetivos específicos	- 39 -
5. HIPÓTESES.....	- 40 -
6. PACIENTES E MÉTODOS	- 41 -
6.1. Ética em pesquisa com seres humanos	- 41 -
6.2. Tipo de estudo	- 41 -
6.3. Definição da casuística.....	- 41 -
6.4. Orientações e coleta de dados iniciais.....	- 42 -
6.5. Protocolos de fotobiomodulação por laser	- 42 -
6.6. Avaliação da mucosite oral	- 44 -
6.7. Seguimento dos pacientes.....	- 44 -
6.8. Avaliação estatística	- 45 -
7. RESULTADOS.....	- 46 -
8. DISCUSSÃO	- 49 -
9. CONCLUSÃO	- 54 -
10. REFERÊNCIAS	- 55 -

LISTAS DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

2D – bidimensional

3D – tridimensional

Al-Ga-In-P – Alumínio, Gálio, Índio e Fósforo

ATM – articulação têmporo-mandibular

ATP – Adenosina Trifosfato

cGy – centigray

cm – centímetro

COX-2 – ciclooxigenases-2

DNA – ácido desoxirribonucleico

ECOG – Cooperativa de oncologistas Orientais

EGF – Fator de crescimento epidérmico

Ga-Al-As- Arseneto de Gálio e Alumínio

Ga-As – Arseneto de Gálio

GM-CSF- Fator estimulante de colônias de granulócitos macrófagos

Gy – Gray

He-Ne – Hélio e Neônio

IGRT – Radioterapia guiada por imagem

IMRT – Radioterapia de intensidade modulada

INCA – Instituto Nacional do Câncer

ISOO – Sociedade Internacional de Oncologia Oral

J – Joule

J / cm² – Joule por centímetro quadrado

LASER – amplificação de luz por emissão estimulada de radiação

LEDs – diodos emissores de luz

MAASC – Sociedade Multinacional para o Cuidado dos portadores de Câncer

mm – milímetro

MO – Mucosite oral

Oral mucositis

MV – milivolts

mW – miliwatts

NCI – Instituto Nacional do Câncer dos Estados Unidos

NCI-CTC – Instituto Nacional do Câncer dos Estados Unidos e Critério comum de toxicidade

nm – nanômetro

OMAS – Escala de avaliação da mucosite oral

OMS – Organização mundial de saúde

QT – quimioterapia

ROS – Espécies reativas de oxigênio

RT – radioterapia

RTOC/EORTC - Grupo de oncologistas e radioterapeutas/Organização europeia de pesquisa e tratamento do câncer

s – segundos

LISTA DE FIGURAS E ILUSTRAÇÕES

Figura1. Representação da patobiologia da MO radioinduzida.adaptado de Sonis, 2007.....	19
Quadro 1. Escala de classificação da MO, adaptada dos critérios de toxicidade da terapia oncológica estabelecidos pela OMS.....	22
Figura 2. Arquivo pessoal da evolução da MO, segundo a classificação da OMS,1979.....	23
Quadro 2. Escala do Instituto Nacional do Câncer dos Estados Unidos (NCI) e Critério comum de toxicidade (NCI-CTC) (Oton-Leite et al., 2015).....	23
Quadro 3. Escala do Grupo de oncologistas e radioterapeutas/ organização europeia de pesquisa e tratamento do câncer- RTOG/EORTC (Epstein et al., 2012).....	24
Quadro 4. Escala da cooperativa de oncologistas orientais -ECOG (Sonis et al., 2004).....	24
Quadro 5. Escala de avaliação de mucosite oral- OMAS (Franco et al., 2017).....	25
Quadro 6. Protocolo de aplicação de laser empregados no estudo (adaptado de Zecha et al., 2016).....	41
Tabela 1. Características clínicas dos participantes.....	45
Tabela 2. Ocorrência de mucosite oral.....	46

RESUMO

Introdução: A mucosite oral (MO) é um efeito adverso frequente e grave da terapia contra o câncer de cabeça e pescoço. As lesões de MO causam dor, afetam a qualidade de vida, requerem cuidados de suporte, e podem levar à interrupção do tratamento comprometendo à sua eficácia. A fotobiomodulação com o laser de baixa potência é conhecida por ser eficaz contra MO, mas a diversidade de protocolos e a possibilidade de estimular células tumorais residuais ainda são obstáculos ao seu uso mais disseminado.

Objetivo: O presente estudo teve como objetivo comparar duas doses de energia de aplicação do laser à mucosa oral de pacientes sob radioterapia contra câncer de cabeça e pescoço, buscando diferenças de efetividade no controle da MO e avaliar a taxa de recidiva tumoral.

Pacientes e métodos: Foi realizado um estudo prospectivo e duplo cego com cinquenta e oito pacientes submetidos à radioterapia que foram distribuídos aleatoriamente em dois grupos, distintos pela energia de aplicação do laser, a saber, 0,25J e 1,0J. Os grupos foram comparados de acordo com a frequência, gravidade ou duração da MO, bem como a frequência de recorrências tumorais.

Resultados: A MO foi significativamente menos freqüente em pacientes que receberam 1,0J de energia, mas os grupos não diferiram em relação à gravidade ou duração da MO. A frequência de recorrência tumoral também não variou significativamente entre os grupos.

Conclusão: A fotobiomodulação com maior dose de energia (1,0J *versus* 0,25J) está associada a um controle da MO induzida por radioterapia, e não aumenta significativamente o risco de recorrência neoplásica.

Palavras-chave: Laserterapia; Mucosite oral; Radioterapia; Câncer de cabeça e pescoço.

ABSTRACT

Introduction: Oral mucositis (MO) is a frequent and serious adverse effect of therapy for head and neck cancer. MO lesions causes pain, affect quality of life, requires supportive care, leads to discontinuation of treatment compromising its effectiveness. Photobiomodulation with the low-power laser is known to be effective against MO, but the diversity of protocols and the possibility of stimulating residual tumor cells are still obstacles to its more widespread use.

Objective: The objective of this study was to compare two doses of energy of laser application to the oral mucosa of patients undergoing radiotherapy against head and neck cancer, seeking differences in the effectiveness of MO control and to evaluate the rate of tumor recurrence.

Patients and methods: A prospective double- blind study was conducted with fifty-eight patients submitted to radiotherapy were randomly assigned to two groups, distinguished by the energy of laser application, namely 0.25J and 1.0J. The groups were compared according to the frequency, severity or duration of MO, as well as the frequency of tumor recurrences.

Results: MO was significantly less frequent in patients receiving 1.0J of energy, but the groups did not differ in relation to the severity or duration of OM. The frequency of tumor recurrence also did not vary significantly between groups.

Conclusion: Photobiomodulation with a higher energy dose (1.0J versus 0.25J) is associated with radiation therapy-induced MO, and does not significantly increase the risk of neoplastic recurrence.

Keywords: Laser therapy; Oral mucositis; Radiotherapy; Head and neck cancer

1. INTRODUÇÃO

As neoplasias malignas correspondem a diferentes doenças, todas caracterizadas pelo crescimento celular anormal e invasivo, com capacidade para espalhar-se a partes adjacentes do sítio primário e, ou, para outros órgãos distantes através de vasos linfáticos e ou sanguíneos. É a segunda principal causa de morte no mundo. O câncer de cabeça e pescoço é um dos mais comuns no Brasil. O tipo histológico mais frequente dessa forma de câncer é o carcinoma de células escamosas (Dobrossy, 2005; Ruback et al., 2012).

Dentre as principais abordagens terapêuticas contra o câncer de cabeça e pescoço está a cirurgia, radioterapia e quimioterapia ou associação de ambas. A radioterapia pode causar efeitos colaterais agudos como candidíase, disgeusia, xerostomia, trismo, e mucosite oral ou efeitos tardios ou crônicos, como cárie relacionada à radiação, osteorradionecrose e progressão da doença periodontal (Epstein et al., 2012; Merlotti et al., 2014; Ahadian et al., 2017).

A mucosite oral é um dos eventos adversos mais comuns e limitantes da terapia antineoplásica. Pode ser provocada isoladamente por quimioterapia, porém é ainda mais comum em pessoas irradiadas na região de cabeça e pescoço. Sua ocorrência pode até mesmo interromper o tratamento oncológico. Em função da frequência e da gravidade da mucosite oral, vários estudos têm sido realizados em busca de prevenção e tratamento da mesma. Em especial, destaca-se a fotobiomodulação com laser de baixa intensidade, empregada já há algumas décadas com bons resultados e aparentemente sem efeitos colaterais significativos (Bensadoun e Nair, 2012; Carrol et al., 2014; Oton-Leite et al., 2015).

Todavia, persistem algumas dificuldades para o reconhecimento da fotobiomodulação como alternativa eficiente e segura para o controle da mucosite oral. No presente estudo foram comparados dois protocolos de fotobiomodulação, distintos pela energia de aplicação do laser, a saber: 0,25J e 1,0J, quanto à incidência, início de aparecimento, intensidade ou duração das lesões de mucosite, bem como a frequência das recorrências tumorais.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1. Câncer de cabeça e pescoço

O câncer de cabeça e pescoço compreende as neoplasias malignas que acometem a cavidade oral, faringe, laringe, cavidade nasal, seios paranasais, tireóide e glândulas salivares e representam 10% de todos os cânceres humanos. No Brasil o câncer oral é um dos mais prevalentes em cabeça e pescoço, acometendo aproximadamente 40% de todos os portadores de neoplasias malignas desta região, seguido pela laringe (25%) e faringe (15%). Os 20% restantes correspondem aos demais sítios primários cervicais e aos tumores metastáticos para o pescoço de sítios distantes dessa região (INCA, 2008). A estimativa para ano de 2018, produzida pelo Instituto Nacional do Câncer (INCA), espera-se 11.200 casos novos de câncer oral para homens, estabelecendo-o como o quinto tipo de câncer mais comum nessa parte da população, e 3500 casos novos para as mulheres (INCA, 2018).

O tipo histológico mais comum de câncer em cabeça e pescoço é o carcinoma de células escamosas, que corresponde a 90% dos casos (Dobrossy, 2005; Casati et al., 2012). Os principais fatores de risco para esta neoplasia são o tabagismo, etilismo, as infecções pelo HPV (principalmente os tipos 16 e 18) e a radiação solar relacionada ao câncer de lábio. Exposição continuada a tais fatores aumenta a chance de desenvolvimento de um segundo tumor primário, e também de persistência e de recidiva tumoral (Van der Waals e Bree, 2010).

A maioria dos pacientes portadores apresenta em estágios clínicos avançados da doença (III ou IV), no momento do diagnóstico, o que resulta em menor taxa de cura. Assim, é necessário serem tratados de forma mais agressiva, mediante a combinação de diferentes modalidades terapêuticas, dentre elas a radioterapia e quimioterapia (Wong et al., 2016).

2.2. Radioterapia

Após as descobertas dos raios X por Wilhelm Conrad Roentgen em 1895, da radioatividade do urânio por Henri Becquerel em 1896, e da obtenção de outros elementos químicos radioativos (rádio e polônio) por Pierre e Marie Curie em 1897, iniciou-se a aplicação da radiação ionizante para o tratamento de doenças (Hall e Giaccia, 2012). Emil Herman Grubbe foi o primeiro americano a usar a radiação no tratamento do câncer, e desde então a lesão de mucosas decorrente da terapia antineoplásica tem sido relatada. Com o advento da quimioterapia, na década de 1940, ampliou-se ainda mais a ocorrência de mucosite oral (Shankar et al., 2017).

A radioterapia (RT) tem como fundamento biofísico o desencadeamento de morte celular a partir da interação genotóxica de radicais livres com o DNA, os quais são formados a partir da hidrólise da água, decorrente da ionização dessa molécula pela radiação (Marta, 2014; Thral, 1997). Pode ser utilizada de forma exclusiva, complementar à cirurgia, ou concomitante à quimioterapia. Pode ter finalidade curativa, eliminando o tumor ou prevenindo a sua recorrência, ou finalidade paliativa sem intenção de cura, mas reduzindo os sintomas ocasionados pelo câncer. A unidade de medida da radiação utilizada na radioterapia é o Gray (Gy) que corresponde a 100 cGy (centigrays) (Koushik et al., 2013).

O tipo de terapia oncológica a ser utilizada em cada caso é determinada, dentre outros fatores, pelo tipo histológico, estágio, localização e radiosensibilidade do tumor, bem como pela condição geral do portador da doença (Engelmeier e King, 1983).

A radiosensibilidade tumoral é a resposta do tumor à irradiação, e está relacionada com o aporte de oxigênio às células malignas e com atividade proliferativa do tumor. Assim, os tumores mais oxigenados respondem melhor a irradiação que os menos oxigenados, e também tecidos com alta atividade mitótica respondem mais rapidamente à radiação uma vez que as fases mais sensíveis do ciclo celular são G2 e mitose, pois nestas fases ocorre a propagação mitótica para a geração de células filha e a cromatina encontra-se

mais condensada, dificultando o acesso de enzimas de reparo (Joiner e Kogel, 2009; Hall e Giaccia, 2012). Como a mucosa oral está em constante divisão celular, a exposição à radiação com frequência leva ao aparecimento da mucosite (Sonis et al., 2004).

O tratamento radioterápico é dividido em frações ou doses para reduzir a toxicidade e aumentar a sua eficácia. No fracionamento convencional aplica-se uma dose única diária e no hiperfracionamento mais de uma dose diária são usadas. A radiação fracionada é usada em função de diferenças entre as respostas do tecido tumoral e do tecido normal. Células tumorais são mais sensíveis que células normais à radiação. Por outro lado, o fracionamento permite o reparo tecidual, uma vez que o tecido normal tem maior capacidade de reparo que o tumoral. Ainda, o fracionamento faz com que haja a reoxigenação de tumores hipóxicos radio-resistentes entre as frações, e então a presença do oxigênio induz a formação de radicais livres, fazendo com que consolide o dano ao DNA da célula e aumente a sua radiosensibilidade. Uma dose de 180 a 200 cGy de radiação por dia, cinco dias por semana é o que tem sido mais utilizado para o tratamento dos carcinomas de células escamosas de cabeça e pescoço (Vissink et al., 2003; Hall e Giaccia, 2012).

Existem duas modalidades básicas de radioterapia: a teleterapia, também chamada de radioterapia externa, e a braquiterapia. Na teleterapia a fonte de radiação produz feixes que são emitidos a uma distância variável de 1 cm a 1 m da pele da pessoa e direcionados ao tumor. Na braquiterapia, os feixes de radiação ficam a curta distância e as fontes radioativas ficam dentro ou próximas às áreas alvo do tumor (Huang e O'Sullivan, 2013). Na teleterapia o tratamento leva em média de 5 a 7 semanas. Já a braquiterapia apresenta período de tratamento menor, há melhor distribuição da dose e, como a irradiação é limitada ao local do tumor, menor agressão aos tecidos vizinhos (Lee et al., 2014; Kazemian et al., 2017). A radioterapia externa é a forma de tratamento radioterápico mais utilizada no tratamento do câncer da região de cabeça e pescoço (Deng et al., 2016). A braquiterapia tem sido utilizada no tratamento de cânceres da cavidade oral em estágios iniciais, ou em caso de resgate tumoral (Liu et al., 2013; Lee et al., 2014).

Até pouco tempo atrás, utilizava-se principalmente equipamentos cuja fonte de radiação era o cobalto, em técnica de radioterapia bidimensional (2D). Nesta técnica, utilizava-se a radiografia simples e a dose era calculada em apenas um ponto da radiografia. Este método dificulta a delimitação anatômica do alvo e expõe um volume maior de tecido normal à radiação (Deng et al., 2016).

Mais recentemente, foram desenvolvidas técnicas de radioterapia tridimensional (3D) com o uso de tomografia computadorizada para planejamento e acelerador linear de elétrons como fonte de radiação, os quais permitem melhor distribuição da dose de radiação ao tecido alvo, poupando mais tecidos normais que a técnica bidimensional (Matsuzaki et al., 2017). Tanto o cobalto quanto o acelerador linear utilizam uma série de reduções de campo para fornecer doses sequencialmente mais altas ao tumor primário (Al-Ansari et al., 2015).

Os equipamentos de última geração permitem usar a radioterapia de intensidade modulada (IMRT). Trata-se de técnica tridimensional, que utiliza informações de segmentação anatômica obtida por tomografia computadorizada para focar vários feixes de radiação, de diferentes tamanhos e intensidades, possibilita aplicação de altas doses de radiação concentradas no alvo tumoral, poupando os tecidos saudáveis ao redor da lesão, reduzindo assim os efeitos colaterais, como a mucosite oral (Gomez-Millan et al., 2013; Al-Ansari et al., 2015; Mills e Woo; 2015).

Outra técnica é a radioterapia guiada por imagem (IGRT) que envolve a RT 3D guiada por imagem, como tomografia, ultrassom e raio x. Localiza de forma ainda mais precisa o tumor no campo de radiação em todos os dias do tratamento, permitindo recalcular a dose (Schwarz et al., 2012).

Outra modalidade é a radioterapia que utiliza terapia de prótons ao invés de fótons para destruir as células cancerígenas. Com os prótons a dose é aplicada mais precisamente no alvo tumoral, resultando em pouca ou nenhuma saída de dose que afeta os tecidos normais localizados além da profundidade

especificada (Leeman et al., 2017). Devido ao seu alto custo ainda não é uma técnica disponível no Brasil.

Não obstante o desenvolvimento tecnológico, a radioterapia na região de cabeça e pescoço pode ocasionar diversos efeitos colaterais. A osteorradionecrose, por exemplo, ocorre em até 5% dos pacientes irradiados em cabeça e pescoço (Epstein et al., 2012). Resulta do dano irreversível da radiação aos osteócitos e sistema microvascular e desta forma, o tecido ósseo fica hipovascular, hipocelular e hipóxico. A mandíbula é mais susceptível do que a maxila devido a sua densidade ser maior e a vascularização menor (Tolentino et al., 2011).

Outro efeito colateral da irradiação em cabeça e pescoço é o acometimento das glândulas salivares. Tais órgãos são muito sensíveis à radiação e já há um declínio do fluxo salivar nos pacientes recebendo dose de radiação de 20 a 30Gy. A hipossalivação pode levar também ao aparecimento de cáries e progressão da doença periodontal (Ahadian et al., 2017). Além de contribuir para o surgimento de infecções fúngicas sendo a *Candida albicans* o agente etiológico mais frequente (Epstein et al., 2012). A saliva é um fluido rico em enzimas, anticorpos e proteínas que mantêm a homeostase da mucosa oral e limita a colonização microbiana e a mudança na quantidade e qualidade de saliva pode afetar também o curso da mucosite oral (Sonis, 2013).

A cárie relacionada à radiação é uma doença complexa e destrutiva, de caráter multifatorial, podendo levar a perda completa da estrutura dental caso não haja interrupção do processo infeccioso. É atribuída principalmente, às mudanças na produção e na composição da saliva com a radioterapia (Epstein et al., 2012). Dificuldade de higienização em função da presença de mucosite ou trismo, aumento do consumo de alimentos cariogênicos e alteração na microbiota oral são fatores que podem aumentar o risco para o desenvolvimento da mesma (Kielbassa et al., 2006).

O trismo é uma incapacidade do paciente de abrir normalmente a boca, e pode ser decorrente de cirurgia, infiltração da musculatura mastigatória pelo tumor ou radioterapia na região de cabeça e pescoço especialmente nas

regiões retromolares podendo ocorrer fibroses e consequentemente limitação dos movimentos (Epstein et al., 2012).

A disgeusia, ou seja, a alteração do paladar, ou ageusia, que é a perda do paladar é outra alteração que acomete quase todos os pacientes irradiados na região de cabeça e pescoço. Afeta a nutrição, uma vez que o sabor está diretamente relacionado com a vontade de ingestão de alimentos (Epstein et al., 2012).

Finalmente, a mucosite oral é um dos efeitos adversos mais frequentes e limitantes da terapia antineoplásica por irradiação e, ou, quimioterapia (Trotti et al., 2003). Os quimioterápicos usados concomitantes à radioterapia para região de cabeça e pescoço tem ação radiosensibilizante e podem causar um dano à mucosa e assim favorecer o aparecimento da mucosite (Bossi et al., 2014; Franco et al., 2015).

2.3. Mucosite oral

O que hoje se conhece como mucosite oral (MO) era chamado de estomatite, todavia, como esse termo era utilizado também para se referir a outras afecções que acometem a cavidade oral, a denominação “mucosite” é mais apropriada para se referir às lesões que acometem a mucosa oral e orofaringe em decorrência de terapias antineoplásicas (Köstler et al., 2001; Naidu et al., 2004; Al- Dasooqi et al., 2013; Campos et al., 2014; Shankar et al., 2017).

A mucosite oral é uma reação inflamatória aguda da mucosa oral e orofaríngea, caracterizada pela ocorrência de lesões eritematosas, ulcerativas e dolorosas (Lalla et al., 2008). É induzida pela radioterapia e, ou, quimioterapia citotóxica ou terapia sistêmica antineoplásica com o uso de terapia alvo (Lalla et al., 2008; Carvalho et al., 2011; Mallick et al., 2015; Al-Ansari et al., 2015; Franco et al., 2017; Maria et al., 2017).

A ocorrência destas lesões variam de 40% a 85% nas pessoas que foram tratadas com quimioterapia, e em 100% daquelas submetidas à radioterapia na

região de cabeça e pescoço (Trotti et al., 2003; Sonis, 2004; Vera Llonch et al., 2006; Quinn et al., 2008; Cinausero et al., 2017). É usualmente decorrente da ação da radiação sobre a mucosa da boca (Mallick et al., 2015). A quimioterapia, de forma isolada ou, especialmente, combinada à radioterapia, também pode levar ao surgimento da mucosite oral (Al-Ansari et al., 2015). Embora microorganismos que colonizam as lesões possam contribuir na patogênese da mucosite oral, ao prolongarem o tempo de reparo das mesmas, não há evidência de que essa doença possa ter caráter infeccioso (Sonis, 2013).

A patobiologia da MO foi estudada primeiramente por Sonis (1998). A injúria à mucosa é consequência de processos biológicos simultâneos, atualmente divididos em cinco fases progressivas e que em parte afetam indistintamente células tumorais e normais (Sonis, 2004; Rubstein et al., 2004; Caballero et al., 2012; Fekrazad et al., 2014; Al – Ansari et al., 2015). A primeira fase é a de iniciação, na qual ocorre dano ao DNA, resultando em degradação dos queratinócitos basais, bem como de células da submucosa, inclusive de células endoteliais. O estresse oxidativo resultante da ionização leva à formação de espécies reativas de oxigênio (ROS) que estimulam macrófagos e levam à segunda fase, definida pela ativação de vias de sinalização desencadeadas por fatores de transcrição, tais como o fator nuclear Kappa-Beta, com aumento da produção de citocinas pró inflamatórias (interleucinas IL-1 beta e IL-6, fator de necrose tumoral alfa) e incremento de ciclooxigenases-2 (COX-2) em fibroblastos submucosos e células endoteliais. Mecanismos de *feedback* positivo resultam na terceira fase, caracterizada por sinalização e amplificação do processo, até a quarta fase, definida por ulceração. Nesse momento, contaminação microbiológica das lesões estimulam macrófagos a produzir citocinas pró-inflamatórias. A duração do ciclo de renovação epitelial da mucosa, de sete a quatorze dias, é mais longo que o processo que leva às lesões, favorecendo o agravamento das mesmas (Ps et al., 2009; Satheeshkumar et al., 2010; Turner et al., 2013). Finalmente, ocorre a quinta fase, de reparo tecidual, iniciada com a interrupção do dano, regeneração celular e reestabelecimento da microbiota normal, em parte pelo aumento de fatores de crescimento, da vascularização e da formação de

colágeno (Sonis, 2004; Sonis, 2009; Raber-Durlacher et al., 2010; Fekrazad e Chiniforush, 2014; Mallick et al., 2015; Al-Ansari et al., 2015).

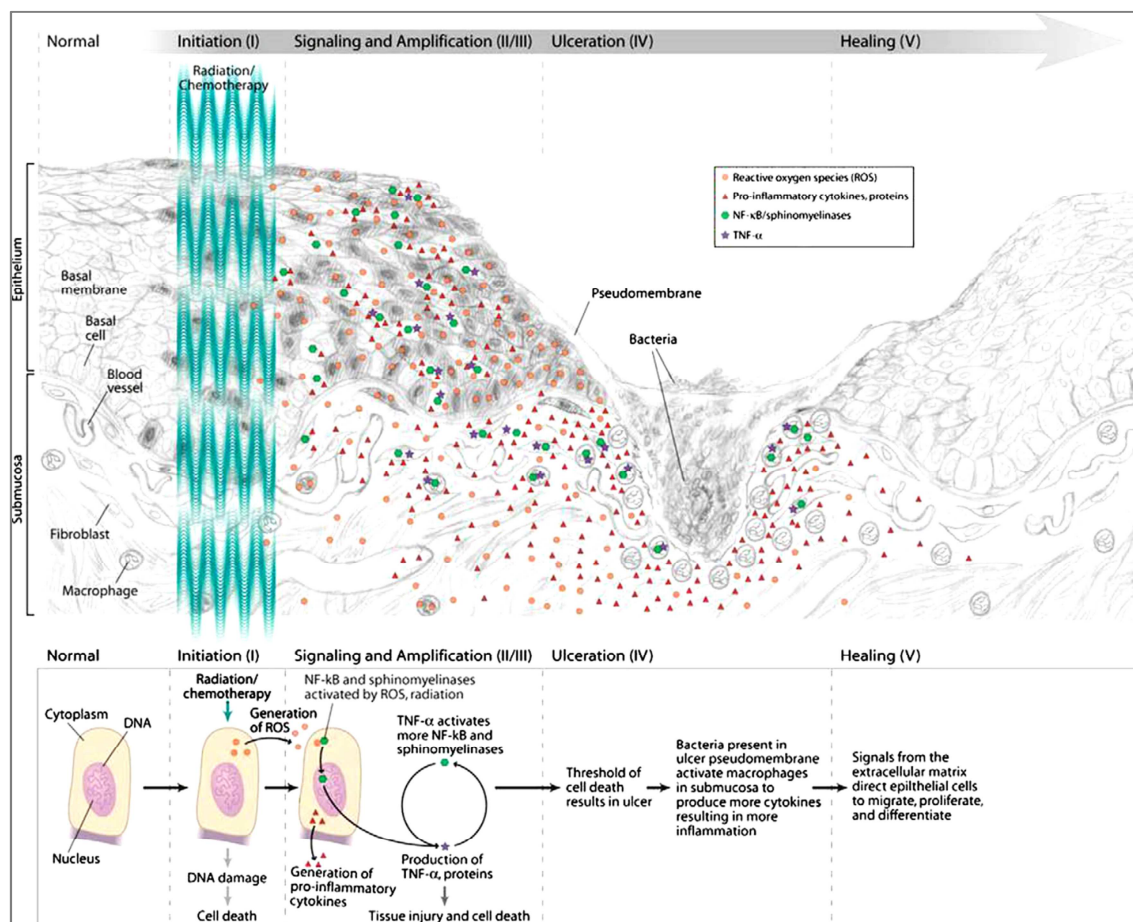


Figura 1. Representação da patobiologia da mucosite oral adaptado de Sonis, 2007.

A incidência, intensidade e duração da mucosite dependem do tipo e da dose de tratamento antineoplásico, da localização do tumor primário e, ou, como já foi dito além do status clínico do enfermo. A incidência e intensidade da reação inflamatória dependem de diversos outros fatores (Sonis et al., 2004; Steinman et al., 2012; Al- Dasooqi et al., 2013; Campos et al., 2014; Mallick et al., 2015; Franco et al., 2015; De Sanctis et al., 2016). A fonte de radiação é claramente relevante na determinação do risco de desenvolvimento da mucosite oral, visto que a frequência e especialmente a intensidade desse

problema são inferiores com o uso da técnica 3D com o IMRT do que nas pessoas tratadas com a técnica 3D conformacional e do que com a 2D com fonte de cobalto (Krstevska et al., 2011; Al-Ansari et al., 2015; Mills e Woo; 2015; Deng et al., 2016; Narayan e Kumari, 2017). Essa diferença decorre do fato que na técnica bidimensional a maior parte da mucosa está no campo de radiação (Mallick et al., 2015). O risco de desenvolvimento da mucosite oral aumenta com a dose total de radiação aplicada, de forma que para doses acima de 5.000cGy o risco é maior e geralmente, a radioterapia na região de cabeça e pescoço envolve doses totais de 6.000 a 7000cGy (Pfister et al., 2015). O risco de mucosite também aumenta em função direta do fracionamento, sendo mais frequente nos pacientes submetidos à radioterapia hiperfracionada (mais de uma dose de radiação por dia) do que os que receberam radioterapia fracionada convencional (uma dose de radiação por dia) (Lalla et al., 2008). A associação de radioterapia com a quimioterapia também aumenta a incidência de mucosite (Sonis, 2004; Villa e Sonis, 2015). O aumento do volume do tumor primário no campo de radiação também aumenta o risco de desenvolvimento de mucosite oral. Finalmente, tumores localizados na região da cavidade oral e orofaringe apresentam maior risco de desenvolvimento de mucosite do que outras regiões da região de cabeça e pescoço (Trotti et al., 2003; Lalla et al., 2008; Sonis, 2013).

Em relação aos fatores relacionados à pessoa ou indivíduo, hábitos e comorbidades, alguns estudos sugerem discreta tendência de aparecimento de mucosite em mulheres (Sonis et al., 2004; Vokurka et al., 2006; Owilia et al., 2012). A doença ocorre ainda com mais frequência em idosos, devido à dificuldade no processo de reparo, e nos muito jovens onde a taxa de renovação celular é alta e também por possuírem mais receptores de fatores de crescimento epitelial (Owilia et al., 2012; Caballero et al., 2012). A mucosite oral também é mais comum em fumantes, em decorrência da geração constante de processo inflamatório e do prejuízo à defesa do hospedeiro contra vírus e bactérias, causando mudança na microbiota oral e atraso no reparo tecidual (Lixuan et al., 2010; Nikota e Stampfli, 2012; Owlia et al., 2012). Da mesma forma, o consumo excessivo de álcool, pela geração mais intensa de radicais livres quando do acúmulo do metabólito acetaldeído, além do álcool

predispor a má nutrição e imunossupressão (De Sanctis et al., 2016). A higiene oral precária e a presença de doenças periodontais causam mudança na microbiota oral. Os portadores de comorbidades como a diabetes melitus apresenta alterações na síntese de colágeno, a nutrição inadequada que resulta em atrofia da mucosa e dificuldade no processo de reparo, e a hipossalivação que pode causar mudança na qualidade e quantidade de saliva alterando o fluxo salivar, o pH bucal, a viscosidade da saliva, a concentração de íons e proteínas e alterando a atividade antimicrobiana da saliva (Trotti et al., 2003; Sonis et al., 2004; Steinman et al., 2012; Sonis, 2013; Campos et al., 2014; Peterson et al., 2015; Mallick et al., 2015; Franco et al., 2015; De Sanctis et al., 2016).

Clinicamente a mucosite oral se manifesta de forma gradativa, iniciada com atrofia e posterior desenvolvimento de edema, eritema, ulceração e formação de pseudomembrana (Raber- Durlacher et al., 2010). Qualquer região da mucosa não queratinizada da boca ou exposta à trauma pode ser acometida pela mucosite, enquanto as áreas recobertas por mucosa queratinizada são menos afetadas (Lalla et al., 2008; Antunes et al., 2008). As topografias mais acometidas são a mucosa jugal e labial, a borda lateral e o ventre lingual, o assoalho bucal e o palato mole (Al-Ansari et al., 2015).

Usualmente no final da primeira semana de tratamento iniciam a hiperemia das mucosas e aumento na sensibilidade dolorosa. A perda da integridade da mucosa, o surgimento de ulcerações e a piora da dor ocorrem no final da segunda semana. À medida que a terapia antitumoral evolui as úlceras ficam mais difusas, confluentes e mais dolorosas (Villa e Sonis, 2015). O diagnóstico da mucosite é obtido pelo exame clínico composto pela anamnese e exame físico do paciente e pelo questionamento sobre dor e comprometimento de alimentação (Lalla et al., 2017).

À medida que a reação inflamatória se instala ocorre um ciclo vicioso de grau e intensidade variáveis. A mucosite oral causa sensibilidade e dor, sendo necessário uso de analgésicos e até de opióides. O controle da dor é de fundamental importância, pois a dor intensa dificulta também a higiene oral e isso favorece as infecções locais e/ou sistêmicas. A disfagia causa

comprometimento nutricional, com significativa perda de peso e alterações nas respostas fisiológicas. Nos casos de MO grave é necessária alimentação por sonda nasoenteral ou gástrica. Tudo isso aumenta o sofrimento, a insegurança da pessoa e dos familiares. Onera os sistemas de saúde especialmente quando demanda hospitalização do enfermo pelo agravamento da sua condição geral de saúde. Aumenta o custo do tratamento do paciente, especialmente quando demanda hospitalização do paciente pelo agravamento de sua condição geral de saúde. Pode levar à interrupção e atraso no tratamento, o que pode comprometer o controle tumoral e o prognóstico, e assim a cura e a qualidade de vida dos pacientes (Sonis et al., 2001; Steinmann et al., 2012; Migliorati et al., 2013; Lalla et al., 2014; Mallick et al 2015; Bonomi et al., 2015; Villa e Sonis, 2015; Ahadian et al., 2017; Franco et al., 2017; Cinausero et al., 2017). De forma a ordenar o entendimento sobre a manifestação clínica da mucosite oral, diversas escalas têm sido propostas para classificação e graduação das lesões. A mais utilizada é aquela definida conforme os critérios de toxicidade da terapia oncológica estabelecidos pela Organização Mundial da Saúde (OMS, 1979), apresentada no Quadro 1 e ilustrada na Figura 2.

Quadro 1. Escala de classificação da mucosite oral, adaptada dos critérios de toxicidade da terapia oncológica estabelecidos pela Organização Mundial da Saúde (OMS, 1979).

Grau	Intensidade	Manifestação clínica
0	Nenhuma	ausente (nenhum sinal e sintoma).
1	Suave	Dor e eritema.
2	Moderada	Eritema e úlceras orais, consegue ingerir alimentos líquidos e sólidos.
3	Grave	Úlceras orais, consegue ingerir apenas alimentos líquidos.
4	Risco de vida	Alimentação oral não é possível.

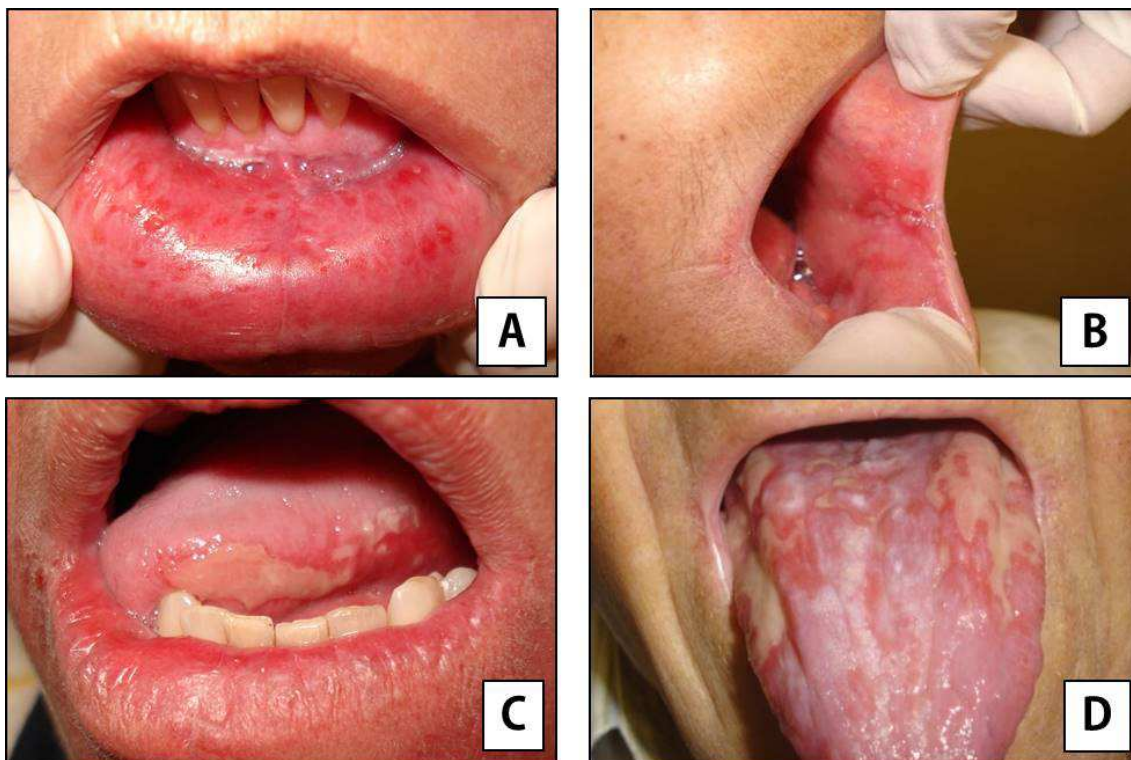


Figura 2. Imagens de arquivo pessoal autorizadas pelo paciente mostrando a evolução da mucosite oral, segundo a classificação da Organização Mundial de Saúde (OMS, 1979). A – Grau 1, B – Grau 2, C – Grau 3, D – Grau 4.

Diversas outras escalas tem sido propostas e utilizadas, com as principais sendo apresentadas nos Quadros 2 a 5.

Quadro 2. Escala do Instituto Nacional do Câncer dos Estados Unidos (NCI) e Critério comum de toxicidade (NCI-CTC) (Oton-Leite et al., 2015)

Graus	Manifestações clínicas
0	Ausente
1	eritema
2	Úlceras de até 1,5 cm e não contíguas
3	Úlceras mais de 1,5 cm e contíguas
4	Úlceras com necrose e/ou sangramento

Quadro 3. Escala do Grupo de oncologistas e radioterapeutas/ organização europeia de pesquisa e tratamento do câncer- RTOG/EORTC (Epstein et al., 2012)

Graus	Manifestações clínicas
0	Ausente
1	Eritema
2	Presença de mucosite
3	Mais da metade da mucosa afetada pela mucosite
4	Necrose e hemorragia, componente funcional graduado pelo paciente

Quadro 4. Escala da Cooperativa de oncologistas orientais - ECOG (Sonis et al., 2004)

Graus	Manifestações clínicas
0	Ausente.
1	Eritema com dor suave
2	Eritema, edema ou úlcera, porém o paciente consegue se alimentar.
3	Eritema, edema ou úlcera, porém o paciente não consegue se alimentar.
4	Requer alimentação enteral ou parenteral

Quadro 5. Escala de avaliação de mucosite oral - OMAS (Franco et al., 2017).

	Graus	Manifestações clínicas
Úlceras	0	Ausente
	1	Lesão com menos de 1cm ²
	2	Lesões de 1 a 3cm ²
	3	Lesão com mais de 3cm ²
Eritema	0	Ausente
	1	Eritema discreto a moderado
	2	Eritema intenso

A prevenção e o tratamento da MO ainda são desafiadoras. Existem vários estudos a respeito das mais diversas modalidades terapêuticas, tais como o uso de agentes antissépticos, antiinflamatórios, citoprotetores, bioestimulantes, agentes naturais, antioxidantes, drogas imunomoduladoras e outros agentes, a crioterapia e também a fotobiomodulação (Keefe et al., 2007; Lalla et al., 2008; Owilia et al., 2012; Caballero et al 2012; Sonis, 2013; Lalla et al., 2014; Mallick et al., 2015; Villa e Sonis, 2015; De Sanctis et al., 2016). Os principais exemplos são listados a seguir.

Agentes antissépticos:

A **clorexidina** (Gluconato de clorexidina) é um antisséptico tópico, mais efetivo em pH alcalino do que ácido, a presença de matéria orgânica reduz a sua eficácia (Kumar, 2015). Um dos efeitos adversos reversíveis relatados do seu uso prolongado é a pigmentação dos dentes e da língua e alteração no paladar (Cardona et al., 2017). Seu uso como bochecho (0,1%, 0,12% ou 0,2%) foi recomendado para prevenção da mucosite induzida pela quimioterapia e não para a associada à radioterapia e é utilizada também para tratamento de outras infecções orais (Mcguire et al., 2013).

O **Iodo povidine** é outro antisséptico, geralmente usado para desinfecção de feridas na pele, mas que seu uso na forma de bochechos não demonstrou eficácia na prevenção e tratamento da mucosite oral (De Sanctis et al., 2016).

O uso colutório de **solução salina normal ou alcalina (bicarbonato de sódio)** é indicada na prevenção da mucosite oral nas pessoas em uso de terapias antineoplásicas (Mallick et al., 2015).

Agentes antiinflamatórios:

A **Benzidamina-HCL** é um analgésico e anti-inflamatório não esteroidal utilizado como bochecho, com função analgésica, anestésica, anti-inflamatória e antimicrobiana com a propriedade de inibir a produção de citocinas pró-inflamatórias como o fator de necrose tumoral alfa e interleucina-1 beta (Villa e Sonis, 2015; Lalla et al., 2014). O benefício desta droga foi demonstrado apenas nas pessoas tratadas com radioterapia nas doses de até 50Gy e sem quimioterapia neoadjuvante (Epstein et al., 2001; Rubstein et al., 2004; Keefe et al., 2007; Lalla et al., 2008; kazemian et al., 2009; Sonis, 2013 ; Lalla et al., 2014; Mallick et al., 2015; Sheibani et al., 2015; Cinausero et al., 2017).

A **Prostaglandina E** tem uma eficácia questionável, enquanto Mallick et al., 2015 demonstraram redução na incidência de MO em indivíduos tratados com quimioterapia, outros autores não obtiveram resultados semelhantes (Lalla et al., 2012; Lalla et al., 2014).

Agentes citoprotetores:

O **Sucralfato** é uma molécula complexa que apresenta em sua estrutura uma porção de hidrato de carbono e uma porção inorgânica (alumínio, sulfato). Ele cria uma barreira protetora ao ser aplicado sobre úlceras. É utilizado desde 1968 para tratamento de úlceras duodenais, a utilização como bochechos não demonstraram eficácia na prevenção da MO (De Sanctis et al., 2016).

Os **Hidróxidos de alumínio e magnésio** são utilizados como bochechos e apresentam propriedades citoprotetoras pelo controle de acidez e formação de películas protetoras e têm sido utilizados na prevenção e tratamento da mucosite oral (Dib et al., 2000).

Agentes bioestimulantes:

A **Palifermina** é um fator recombinante de crescimento de queratinócitos, e é a única droga aprovada para tratamento da mucosite oral pela Food and Drug Administration e pela Agência Europeia de Medicamentos para o controle da mucosite em portadores de doenças hematológicas que receberão quimioterapia citotóxica de altas doses antes do transplante de medula óssea ou de células tronco hematopoiéticas (Lalla et al., 2008; Villa e Sonis, 2013; Lalla et al., 2014). A via endovenosa é a única forma de administração e o alto custo limita o seu uso, além disso, seu emprego em outras formas de câncer não é indicado, pois há dúvidas quanto à capacidade de estimular o crescimento tumoral (Lalla et al., 2008).

O **Fator estimulante de colônias de granulócitos macrófagos (GM-CSF)** é um fator de crescimento glicoprotéico para a linhagem mielóide de células hematopoiéticas. Desde 1990 é utilizado como bochecho (Mallick et al., 2015), mas estudos realizados com este fator de crescimento não demonstraram eficácia na prevenção e tratamento da MO (Keefe et al., 2007; De Sanctis et al., 2016).

O **Fator de crescimento epidérmico (EGF)** induz a angiogênese, favorecendo a nutrição dos tecidos. Também foi utilizado na forma de spray no tratamento da mucosite mostrando ser benéfico, mas mais estudos são necessários (Caballero et al., 2012).

Agentes naturais:

O **Mel** promove a cura de feridas (Owlia et al., 2012). É um produto natural, nutritivo, agradável, econômico e tem ação antimicrobiana e anti-inflamatória. Tem sido utilizado de forma tópica no tratamento da mucosite oral e tem demonstrado ser efetivo na redução da mesma, mas tem risco de agravar a cárie relacionada à radiação (Khalil et al., 2014; Xu et al., 2016; Amanat et al., 2017). Mas há ainda na literatura científica poucos trabalhos a seu respeito, necessitando de mais estudos randomizados e multicêntricos (Xu et al., 2016).

A **Camomila** é uma planta que tem ação anti-inflamatória, antibacteriana e antifúngica. O bochecho ou chá com sua solução tem demonstrado resultados positivos no alívio da dor e no processo de reparo das lesões (Naidu et al., 2004).

O **Aloe vera** conhecida como Caraguatá, Erva Babosa, Babosa de Botica, ou Babos, é uma planta conhecida por suas propriedades medicinais e cosméticas. É usada em forma de gel ou colutório (Caballero et al., 2012). Porém não há evidência da eficácia de seu uso em relação ao placebo (De Sanctis et al., 2016).

Agentes antioxidantes:

A **Amifostina** foi uma das primeiras drogas usadas para o controle da mucosite e para reduzir danos às glândulas salivares (Villa e Sonis, 2015; Nicolatou- Galitis et al., 2013). Tem efeitos radioprotetores por propiciar a eliminação de radicais livre e é administrado por via endovenosa. Porém, causa efeitos adversos tais como tonturas, náuseas e vômitos, hipotensão arterial. Por tais motivos, associados ao seu alto custo, não tem sido recomendada para portadores de câncer na região de cabeça e pescoço em terapias antitumorais (Rades et al., 2004; De Sanctis et al., 2016).

O **Beta caroteno** como suplemento tem demonstrado redução da incidência e severidade da mucosite em pacientes em tratamento radio e quimioterápico para câncer de cabeça e pescoço (Mose et al., 1997; Mills et al., 1988; Mallick et al., 2015).

A **Glutamina** é um aminoácido que exibe propriedades antioxidantes. Reduz a produção de citocinas pró-inflamatórias ou apoptóticas (Coeffier et al., 2002; Evans et al., 2003). Promove o reparo tecidual com o aumento da síntese de colágeno pelos fibroblastos (Bellon et al., 1987). Seu uso tem mostrado redução da incidência da MO nos pacientes submetidos à quimioterapia (Lalla et al., 2008). Pode ser usada de forma tópica ou sistêmica, e é contra- indicado seu uso intravenoso (Cinausero et al., 2017).

A **Vitamina E** tem ação antioxidante, e sua aplicação direta nas lesões de mucosite demonstrou melhor resposta em pacientes submetidos à quimioterapia (Chaitanya et al., 2017).

O **Zinco** tem efeito antioxidante e é importante para o reparo tecidual. O seu uso como suplemento via oral tem demonstrado ser efetivo na redução da intensidade da mucosite oral nos pacientes recebendo radioterapia ou quimioterapia. Contudo demonstrou redução da sua eficácia em pacientes tabagistas submetidos à radioterapia (Lalla et al., 2014).

Drogas imunomoduladoras:

A **Pentoxifilina** é um inibidor do fator de necrose tumoral-alfa. Existem estudos demonstrando sua eficácia na redução da incidência da mucosite com administração via oral em pacientes recebendo quimioterapia para transplante de medula óssea (Villa e Sonis,2013; Mallick et al.,2015).

A **Indometacina spray** tem sido utilizada para alívio da dor nos pacientes com mucosite na região de orofaringe (Momo et al., 2017).

Outros agentes:

A **Pilocarpina** é um agonista colinérgico que estimula a secreção salivar. Foi usada para prevenção da mucosite oral em pacientes em tratamento quimioterápico, mas causa efeitos colaterais como epigastralgias, cefaléia, náuseas, diarreia, calafrios, eritema, astenia, tonturas, vasodilatação, poliúria, taquicardia e sudorese (Tolentino et al.,2011; Owilia et al., 2012).

A **Lidocaína, xilocaína, benzocaína** são substâncias anestésicas utilizadas em aplicações tópicas para o alívio da dor nos pacientes com lesões extensas (Kostler et al., 2001).

Os **Opióides** têm sido usados no controle da dor intensa principalmente nas feridas de grau 3 e 4 (Lalla et al., 2014).

A **Crioterapia** é utilizada desde 1990 para redução da MO em pacientes recebendo quimioterapia com 5-fluorouracil, metotrexato e melfalan (De

Sanctis et al., 2016). Os cubos de gelo são aplicados geralmente 5 minutos antes da administração do quimioterápico até 30 minutos depois (Lalla et al., 2008 e Campos et al., 2014). Causa vasoconstrição local e diminui o fluxo sanguíneo (Lalla et al., 2008; Owlia et al., 2012). Não tem sido recomendada para pacientes em tratamento radioterápico devido ao risco de menor oxigenação dos tecidos, podendo diminuir assim a eficácia do tratamento oncológico (De Sanctis et al., 2016).

Contudo, nenhuma destas opções terapêuticas é considerada suficiente para prevenir as lesões de mucosite oral (Maria et al., 2017). O Grupo de Estudos sobre Mucosite da Sociedade Multinacional para o cuidado com os portadores de câncer (MAASC) e a Sociedade Internacional de Oncologia Oral (ISOO) sugerem que no tratamento da mucosite devam ser realizados o suporte nutricional, o controle da dor, a descontaminação da cavidade oral, o controle da hipossalivação e de sangramentos, bem como realizar intervenções terapêuticas específicas (Lalla et al., 2008).

Nesse sentido, a fotobiomodulação pelo uso de laser de baixa potência é uma modalidade terapêutica que desde a década de 90 vêm sendo utilizado na prevenção e tratamento da mucosite oral, diminuindo a dor, a intensidade e a duração das lesões de mucosite (Bensadoun e Nair, 2012).

2.4. Fotobiomodulação por laser de baixa potência

A palavra LASER é um acrônimo para “amplificação de luz por emissão estimulada de radiação” (Jaggar et al., 2007; Bensadoun e Nair, 2012). Trata-se de dispositivos que emitem luz através de um processo de amplificação óptica baseada na emissão estimulada de fótons (Chung et al., 2012).

Funções do laser

A fotobiomodulação do metabolismo celular pela aplicação de luz intensa, mas não destrutiva pode ser obtida com diodos emissores de luz (*LEDs*) ou por lasers de baixa potência, e pode desencadear respostas anti-inflamatórias, analgésicas e biomoduladoras do reparo tecidual (Oton-Leite, 2015; Zecha et al., 2016). Tais respostas decorrem da absorção de energia por cromóforos

celulares, o que promove mudanças na respiração mitocondrial, aumentando a síntese de ATP e reduzindo a produção de espécies reativas de oxigênio e de citocinas pró-inflamatórias, relacionadas ao desenvolvimento da MO. As mudanças geradas ativam a síntese de colágeno e estimula a proliferação e a capacidade de migração de fibroblastos (Basso et al., 2012), controlam a resposta inflamatória, aumentam a angiogênese e promovem o reparo tecidual (Mohkovska e Mayberry, 2005; Lalla et al., 2008; Fekrazad et al., 2012; Yadav e Gupta, 2017). A fotobiomodulação tem efeito analgésico pela capacidade de promover a despolarização das membranas celulares, bloqueando o impulso nervoso (Bjordan et al., 2011; Fekrazad e Chiniforush, 2014), além de inibir especificamente a formação ou a ação de mediadores álgicos tais como ciclo-oxigenases e prostanglandinas, ou por aumentar a produção de mediadores analgésicos como a endorfina B, o que resulta na diminuição da atividade das fibras C e alteração do limiar da dor e também na redução da serotonina e supressão dos nociceptores (Walsh, 1997; Fekrazad et al., 2012; Carrol et al., 2014; De Sanctis et al., 2016).

Dispositivos lasers produzem radiação eletromagnética com características especiais. A luz emitida é monocromática, ou seja, tem a mesma cor e o mesmo comprimento de onda, é unidirecional por propagar-se sempre na mesma direção, é coerente pelo fato dos fótons serem emitidos em uma mesma direção e sem divergências e colimada por propagar-se com feixes de onda praticamente paralela (Bjordan et al., 2011). A aplicação biomédica do laser é baseada na descoberta da interação da luz com a matéria (Einstein, 1917; Fekrazad et al., 2012; Zecha et al., 2016). O primeiro dispositivo emissor de laser foi construído por Theodore Maiman em 1960. Desde então o laser vem sendo aplicado para o tratamento de diversas doenças (Chung et al., 2012).

O laser é um dispositivo não invasivo e de fácil aplicação. É um método não farmacológico e seguro, visto que não há registro de toxicidade ou efeito mutagênico, e tem a capacidade de alterar a função celular de forma não térmica e não destrutiva (Moshkovska e Mayberry, 2005; Jadaud et al., 2012; Anders et al., 2015; Gonelli et al., 2016).

A luz laser possui quatro tipos de interação com o tecido alvo, os quais dependem das propriedades ópticas desse tecido: absorção, transmissão, reflexão e espalhamento. Ocorre absorção quando parte da luz é convertida em diferentes formas de energia em fotoreceptores ou cromóforos, sendo a propriedade mais importante para o efeito biológico do laser. O comprimento de onda do aparelho de fotobiomodulação que é responsável pela absorção e poder de penetração ao tecido. Na transmissão, a energia que parte da luz é direcionada ao tecido, atravessando o mesmo e depende também do comprimento de onda. Na reflexão parte da luz é devolvida pelo tecido ao ambiente, ou seja, a luz é redirecionada de forma relativamente coerente. No espalhamento, parte da luz é dispersada e difundida dentro dos tecidos (David e Gupta, 2015).

Basicamente, existem dois tipos de laser. O laser de alta potência, ou intensidade, tem efeitos térmicos, convertendo a energia em calor e é usado em propósitos médicos para ablação, corte e coagulação. Dispositivos de laser de baixa potência, ou intensidade, tem efeito medicinal biomodulador e não térmico. Ambos os tipos tem aplicações odontológicas, citando-se como exemplo a dor miofacial, as nevralgias, o reparo tecidual após exodontia dos terceiros molares e cirurgias periodontais, endodônticas e de implantes, a hipersensibilidade dentinária, as aftas, o herpes, e as desordens da ATM (Thorsen et al., 1992; Ohtsuka et al., 1992; Fernando et al., 1993; Gerschman et al., 1994; Pinheiro et al., 1997; Walsh, 1997; Fekrazad et al., 2012). Para a prevenção e tratamento da mucosite oral utiliza-se o laser de baixa intensidade (Bensadoun e Nair, 2012).

Atualmente o laser de baixa intensidade tem sido utilizado com o propósito de fotobiomodulação, no controle da mucosite oral. Envolve a exposição de células ou tecidos em níveis baixos de luz vermelha (visível) cujo comprimento de onda varia de 600 a 700nm, e é usada para o tratamento de tecidos superficiais, ou de luz infravermelha, que varia de 780 a 950nm, e é usada no tratamento dos tecidos mais profundos (Chung et al., 2012). O laser visível, por ter um comprimento de onda menor, mostrou-se mais efetivo para o tratamento da mucosite que o infravermelho, uma vez que é absorvido pela

camada superficial da mucosa oral favorecendo o processo de reparo (Schubert et al., 2007).

Dos materiais mais comumente utilizados nos dispositivos lasers de baixa intensidade empregados para fotobiomodulação em Odontologia, pode-se citar a mistura gasosa de Hélio e Neônio (He-Ne), o diodo semiconductor de Arseneto de Gálio (Ga-As), Arseneto de Gálio e Alumínio (Ga-Al-As) e o de (Al-Ga-In-P) Alumínio-Gálio-Índio-Fósforo. O laser de He-Ne apresenta luz vermelha, com comprimento de onda de 632,8nm. O laser de Alumínio-Gálio-Índio-Fósforo (Al-Ga-In-P) também possui luz vermelha e seu comprimento de onda varia de 630 a 685nm. Já o laser de Arseneto de Gálio (Ga-As) possui luz infravermelha com comprimento de onda de 904nm, bem como o de Arseneto de Gálio e Alumínio (Ga-Al-As) com comprimento de onda de 780 a 870nm (Bjordal, 2011; Bensadoun e Nair, 2012; Chung et al., 2012; Fekrazad et al., 2014).

Os parâmetros que devem ser especificados para uso do laser são comprimento de onda (aferido em nanômetros / nm), potência (miliwatts / mW), energia (Joules / J), tempo (segundos / s), área (centímetros / cm), dose (J/cm²). Todavia, não existe padronização quanto aos parâmetros da utilização do laser na literatura (Carvalho, 2011; Gonnelli, 2014). Como por exemplo, alguns estudos descrevem a dose em energia por área (J/cm²), a energia em (J) Joule (Schubert et al., 2007; Bjordal, 2011; Migliorati et al., 2013; Fekrazad et al., 2014; Oberoi et al., 2014). Sendo assim, o estudo sobre fotobiomodulação com variação da energia do laser se faz necessário, para estabelecimento de um melhor protocolo a ser utilizado na prática clínica para prevenção e tratamento da MO.

2.5. Fotobiomodulação com laser de baixa potência no controle da mucosite oral radioinduzida

O uso da fotobiomodulação com laser de baixa potência para controle profilático e terapêutico da mucosite oral foi iniciado por Ciais et al., em 1992, em pacientes em tratamento com quimioterapia recebendo o 5-fluorouracil.

Depois, Barash et al., 1995 e Cowen et al., 1997 utilizaram laser de He-Ne em pacientes de transplante de medula óssea, tendo verificado decréscimo na gravidade mas não na incidência de mucosite oral (Migliorati, et al., 2013).

O uso do laser em relação à mucosite oral induzida por radioterapia foi iniciado por Bensadoun et al., em 1999. Diversos estudos foram realizados sobre o tratamento da mucosite oral com laser de baixa potência, usualmente comparado a uma luz placebo. Tais estudos mostram que o laser pode retardar o aparecimento das lesões, reduzir a dor e a gravidade da mucosite (Barash et al., 1995; Bensadoun et al., 1999; Arun Maya et al., 2006; Schubert et al., 2007; Genot-Klastersky et al., 2008; Gautam et al., 2012; Antunes et al., 2013; Oton-Leite et al., 2015; González- Arriagada et al., 2017). Recomenda-se que a fotobiomodulação por laser de baixa potência seja aplicada do início ao final da radioterapia ou até a cicatrização total das lesões de mucosite quando presentes (Bjordal et al 2011; Gautan et al., 2012; Bensadoun e Nair, 2012; Antunes et al., 2013; Oberoi et al., 2014).

Por exemplo, o estudo de Bensadoun et al (1999) foi realizado com 30 pacientes irradiados convencionalmente (por aceleradores lineares ou fontes de cobalto) na região de orofaringe, hipofaringe e cavidade oral, com dose total de 65Gy. Os pacientes então investigados não haviam realizado cirurgia prévia e nem quimioterapia concomitante à radioterapia. Foi utilizado laser He-Ne, comparado a uma luz placebo, aplicados uma vez ao dia, cinco dias da semana, por sete semanas, antes da sessão de radioterapia. Verificou-se que a média do grau de mucosite foi de 2,1 no grupo sem laser e 1,7 para o grupo laser. A frequência de semanas com mucosite grau 3 segundo escala da OMS foi de 35,22% para o grupo sem laser e 7,62% para o grupo laser. Houve também redução da dor entre a segunda e sétima semana de radioterapia e sua frequência foi de 23,8% sem laser contra 1,9% com o laser. Portanto, demonstrou-se que o laser foi capaz de reduzir a duração e gravidade das lesões de mucosite.

Atualmente, para prevenção da mucosite oral, a MAASC e a ISOO recomendam o uso de laser no comprimento de onda em torno de 632,8nm em

pacientes irradiados na região de cabeça e pescoço com dose de 50 Gy sem quimioterapia associada (Lalla et al., 2014).

Bensadoun e Nair (2012) sugeriram que o comprimento de onda adequado para uso dos lasers de He/Ne é de 632,8nm, e para os laser de diodo de 630-950nm. Para a luz vermelha, deve variar entre 633 e 685nm e a infravermelha de 780 a 830nm. A potência dos dispositivos lasers variam de 10 a 150mW. A dose para toda superfície tratada não pode ser inferior a 2J/cm² para o vermelho, e 3J/cm² para o infravermelho de forma profilática, e ainda não inferior a 4J/cm² de forma terapêutica para o vermelho e infravermelho. A aplicação deve ser feita pontualmente, com distância de 1cm² entre os pontos, de 6 a 20 pontos de aplicação para cobrir a área da lesão. O tempo é em estabelecido em segundos, multiplicando-se a dose (J/cm²) pela superfície (cm²) e então dividindo pela potência (W). O laser deve ser aplicado por um profissional treinado, no mínimo 3 vezes por semana até a cicatrização das lesões de mucosite. A energia (J) corresponde à potência multiplicada pelo tempo. A dose (J/cm²) corresponde à potência multiplicada pelo tempo, dividido pela área do spot quando aplicado de forma pontual.

Para a prevenção da mucosite, os sítios de aplicação do laser são a mucosa labial inferior e superior, mucosa jugal bilateral, lateral de língua bilateral, ventre lingual, assoalho bucal e palato, sempre excluindo-se áreas tumorais ou previamente ocupadas por tumor (Schubert et al., 2007; Gautan et al., 2012; Oton-leite et al., 2015).

3. JUSTIFICATIVA

Os protocolos de fotobiomodulação para o controle da mucosite oral variam amplamente, levando a dificuldades em padronizar seu uso em contextos clínicos.

Assim, para melhorar a compreensão do efeito clínico do laser de baixa potência no controle da mucosite oral, bem como do risco da fotobiomodulação estimular o crescimento de células neoplásicas residuais, o presente estudo comparou duas energias do laser aplicadas à mucosa oral de pacientes submetidos à radioterapia contra câncer de cabeça e pescoço e avaliou a taxa de recidiva tumoral.

4. OBJETIVOS DO ESTUDO

4.1. Objetivo geral

Ampliar o conhecimento sobre o controle da mucosite oral com a fotobiomodulação com laser de baixa potência, com foco na comparação entre duas diferentes doses de energia (0,25J e 1,0J).

4.2. Objetivos específicos

- Verificar qual das duas energias (0,25J e 1J) é mais efetiva na prevenção e tratamento da mucosite oral.
- Avaliar os graus de mucosite oral nos pacientes irradiados na região de cabeça e pescoço.
- Verificar se a energia de fotobiomodulação aumenta ou não a frequência de recidiva tumoral.

5. HIPÓTESES

- A fotobiomodulação com aplicação de 1,0J de energia por laser é mais efetiva no controle da mucosite oral radioinduzida do que a aplicação de 0,25J.
- A fotobiomodulação com aplicação de 1,0J de energia laser não se associa a maior frequência de recidiva de neoplasia maligna do que a aplicação de 0,25J de energia.

6. PACIENTES E MÉTODOS

6.1. Ética em pesquisa com seres humanos

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Uberlândia (CEP/UFU 506136/2014). Todos os participantes assinaram termo de consentimento livre e esclarecido.

6.2. Tipo de estudo

O estudo envolveu a comparação prospectiva de dois protocolos clínicos de utilização de laser de baixa potência para controle da mucosite oral radioinduzida, com alocação randomizada dos participantes, de forma duplo-cega pelo desconhecimento dos pacientes e dos avaliadores quanto ao protocolo utilizado em cada paciente.

Os pacientes foram alocados entre os grupos por distribuição aleatória simples, a partir de planejamento prévio (estadio, sitio tumor, status nutricional, idade) gerado pelo software Excel (Microsoft Corporation, EUA), considerando estimativa prévia de 30 participantes por grupo. Durante todo o tratamento, os pacientes não tiveram conhecimento de qual energia estava sendo aplicada.

6.3. Definição da casuística

Foram inicialmente considerados para inclusão neste estudo todos os pacientes que iniciaram tratamento oncológico radioterápico para carcinomas de células escamosas de cabeça e pescoço (CID- C01 a C06, C09, C10 e C32) no Setor de Oncologia do Hospital de Clínicas de Uberlândia, no período de maio a julho de 2015. O recrutamento, mediante convite e consentimento livre e esclarecido, foi realizado pela equipe do Serviço de Estomatologia do Setor de Oncologia na primeira consulta desses pacientes nesse Serviço. Após consentimento inicial, foram excluídos aqueles que já haviam sido submetidos

a qualquer forma de radioterapia, os que apresentavam em mal estado geral em qualquer fase do tratamento, os que não atingiram dose total de radiação igual ou superior a 4.000cGy, que tenham desenvolvido xerostomia evidente antes da quarta semana de radioterapia, ou que tenham recebido menos de quatro aplicações de laser em alguma das semanas do tratamento.

Todos os pacientes recrutados receberam tratamento radioterápico convencional com acelerador linear de 6MV (Clinac 600C, Varian Medical Systems, CA, EUA), com doses diárias de 180cGy, cinco dias por semana.

6.4. Orientações e coleta de dados iniciais

Todos os pacientes iniciaram cuidados odontológicos previamente à radioterapia. Durante a primeira consulta odontológica, foram coletadas informações sobre a história médica dos pacientes, eliminados possíveis focos infecciosos, e feitas orientações quanto aos procedimentos profiláticos contra a possível ocorrência de mucosite oral. Tais cuidados incluíam o uso colutório (por um minuto, três vezes ao dia) de suspensão mucoprotetora composta por hidróxido de alumínio, hidróxido de magnésio e oxetacaína (Droxaine® Daudt Laboratory, Rio de Janeiro, Brasil), com propriedades antiácidas e anestésicas, bem como o uso de escovas dentais macias.

Na primeira consulta odontológica, foram ainda coletadas informações sobre o sexo, idade e hábitos dos pacientes, bem como sobre a localização e estadiamento clínico dos tumores.

6.5. Protocolos de fotobiomodulação por laser

Face à importância desse procedimento esse estudo avaliou dois protocolos de fotobiomodulação por laser de baixa potência, distintos pela energia administrada por aplicação pontual do laser, sendo então denominados de “0,25J” e “1.0J”. Detalhes de cada protocolo são apresentados no Quadro 6.

Quadro 6. Protocolos de aplicação de laser empregados no estudo (adaptado de Zecha et al., 2016)

	Energias de aplicação	
	0.25J	1.0J
Fonte	Laser semiconductor de Índio-Gálio-Alumínio-Fósforo*	Laser semiconductor de Índio-Gálio-Alumínio-Fósforo**
Comprimento de onda	660nm (vermelho visível)	660nm (vermelho visível)
Potência	25mW	100mW
Ponta ativa	4mm ²	3mm ²
Abertura do feixe	4mm ²	3mm ²
Irradiância	W/cm ²	W/cm ²
Energia	0,25J	1,0J
Tempo	10s	10s
Dose	6,3J/cm ²	33J/cm ²
Modo de operação	Onda contínua ou pulso	Onda contínua ou pulso
Relação com o tecido	Intra-oral	Intra-oral
Período	Concomitante à RT	Concomitante à RT

* Twin Flex Evolution, MMOptics Ltda, São Carlos, São Paulo, Brasil.

**Laser Duo, MMOptics Ltda, São Carlos, São Paulo, Brasil.

Os dispositivos lasers eram diariamente calibrados antes do uso clínico, com um potenciômetro (Laser Check, MMOptics Ltda.). O laser foi aplicado pelo mesmo operador, quatro dias por semana, do primeiro ao último dia de radioterapia ou até a resolução de lesões persistentes de mucosite oral. Como proteção, a ponta ativa do dispositivo era coberta com membrana de plástico translúcido, e óculos de proteção eram utilizados pelo paciente e pelo operador do laser.

O laser foi aplicado de forma pontual, em ângulo perpendicular, tocando suavemente a superfície da mucosa. Os seguintes sítios anatômicos receberam aplicação do laser, exceto quando relacionados à área inicialmente afetada pelo tumor primário: mucosa labial inferior e superior (quatro pontos em cada), mucosa jugal (quatro pontos em cada lado), borda lateral da língua (três pontos em cada lado), ventre lingual (um ponto), assoalho bucal (um ponto em cada lado) e orofaringe (três pontos). Cada sessão de aplicação do laser levou aproximadamente de 10 a 15 minutos.

6.6. Avaliação da mucosite oral

O registro de ocorrência de mucosite oral, considerando o início, a topografia, a intensidade e a duração das lesões, era realizado diariamente por um (a) observador (a) independente, sem conhecimento do protocolo de fotobiomodulação empregado em cada paciente.

Para a avaliação de intensidade, a mucosite foi graduada segundo critérios de toxicidade da terapia oncológica estabelecidos pela Organização Mundial de Saúde (OMS) em 1979, apresentados no Quadro 1. A escolha da escala da OMS é por ser o pioneiro e é o adotado no serviço.

6.7. Seguimento dos pacientes

Após o término da radioterapia, todos os pacientes foram acompanhados trimestralmente até dezembro de 2017 pelo mesmo profissional para investigação de possíveis recorrências tumorais. O seguimento considerou exame clínico local, regional (pelos profissionais do serviço ou interconsultas médicas), biópsias e exames complementares conforme à indicação clínica.

6.8. Avaliação estatística

Os dados obtidos foram inicialmente avaliados por estatística descritiva considerando, quando pertinente, o emprego de categorias, médias e, ou, medianas, e de frequência relativa (percentuais).

A incidência, início e intensidade da mucosite oral, bem como a frequência de recorrência tumoral, foram comparadas entre os grupos por teste de qui-quadrado. A duração das lesões foi analisada por teste *t*. Essas análises foram realizadas com o software *GraphPad Prism*, versão 6.03 (*GraphPad*, San Diego, CA, EUA). O índice de significância considerou *p* menor que 0,05.

7. RESULTADOS

A amostra do estudo foi composta de 58 pacientes, sendo que a maioria era de homens (88%), e a idade desta população variou de 30 a 85 anos, com média de 59,5 anos. A maioria era tabagista (93%) e etilista (91,3%). Os tumores primários estavam localizados em laringe (39,7%), orofaringe (27,5%) e cavidade oral (32,8%). Metade dos casos apresentava metástases regionais, enquanto nenhum caso de metástase distante foi encontrada. A maioria dos casos apresentou com carcinomas em estágios avançados (79,3% em estágios III ou IV), por isso foi indicado radioterapia com ou sem quimioterapia em 44 casos (75,9%), dos quais 31 (70,5%) em esquema adjuvante ou neoadjuvante. O tratamento complementar com radioterapia e quimioterapia foi indicado em nove pessoas (15,6%) após o tratamento cirúrgico. Recorrência tumoral foi encontrada em 14 casos (24%) e não variou significativamente entre os grupos.

Dos pacientes recrutados, 30 receberam 0,25J de energia laser enquanto outros 28 pacientes receberam 1,0J de energia. A comparação dos grupos de acordo com as características clínicas dos casos é apresentada na Tabela 1.

Tabela 1. Características clínicas dos participantes, segundo alocação nos protocolos em estudo.

		Energia		<i>p</i>
		0.25J	1.0J	
Número de pacientes		30	28	
Média de idade (anos)		59.5	59.5	> 0.05*
Tabagistas		29 (96.7%)	26 (89.3%)	> 0.05**
Etilistas		28 (93.3%)	26 (89.3%)	> 0.05**
Sítio primário	Laringe	13 (43.3%)	10 (35.7%)	> 0.05**
	Orofaringe	9 (30.0%)	7 (25.0%)	
	Cavidade oral	8 (26.7%)	11 (39.3%)	
Estadiamento clínico	I ou II	5 (16.7%)	7 (25.0%)	> 0.05**
	III ou IV	25 (83.3%)	21 (75.0%)	
Associação com quimioterapia		23 (76.7%)	18 (64.3%)	> 0.05**
Recorrência tumoral		8 (26.7%)	6 (21.4%)	> 0.05**

(* t-teste; ** teste qui-quadrado)

Todos os pacientes toleraram bem a aplicação do laser. A única queixa, de ocorrência comum a todos os participantes que desenvolveram mucosite, foi de dor leve a moderada quando a ponta do dispositivo tocava as lesões. Nenhum outro efeito adverso foi encontrado.

Conforme demonstrado na Tabela 2, a mucosite oral ocorreu em 43 pacientes (74,1%) e foi significativamente menos freqüente em pacientes que receberam 1,0J de energia. Ocorrência precoce (na primeira semana de radioterapia), grave (graus 3 ou 4) ou lesões persistentes (com duração de duas ou mais semanas) foram observados em 20 (34%), 15 (26%) ou 40 (69%) pacientes, respectivamente. A variação da energia do laser não influenciou essas variáveis.

Tabela 2. Ocorrência de mucosite oral, segundo alocação nos protocolos em estudo.

Mucosite oral		Protocolo		p
		0,25J	1,0J	
Incidência	Sim	26	17	0.04*
	Não	4	11	
Início	Precoce (1 ^a semana)	8	12	0.27*
	Nenhuma ou tardia (2 ^a semana ou posterior)	22	16	
Duração (semanas)	média (\pm SEM)	2.9 (0.3)	2.5 (0.5)	0.51**
Intensidade	Grau 0, 1 ou 2	24	19	0.37*
	Grau 3 ou 4	6	9	

* Teste qui-quadrado; ** *t*.-teste

8. DISCUSSÃO

A radioterapia tem sido usada no tratamento do câncer de cabeça e pescoço com vistas à preservação orgânica e funcional. Este progresso tem sido alcançado com o desenvolvimento de novos métodos para induzir a sensibilização das células neoplásicas pela radioterapia, com a utilização de tecnologias de irradiação mais avançadas (Chen et al., 2015).

A radiação ionizante exerce seus efeitos antineoplásicos através da indução direta da quebra da cadeia de DNA, bem como da ativação de algumas vias de sinalização, em ambos os casos levando à morte celular e à inflamação (Eriksson et al., 2010). Infelizmente, as células saudáveis também são afetadas pela radiação e sofrerão as mesmas conseqüências, levando a efeitos adversos agudos imediatos ou tardios, tais como mucosite oral, disfunção das glândulas salivares, cáries relacionadas à radiação, ageusia e disgeusia, disfagia e dificuldades de fala, osteorradionecrose e alteração do desenvolvimento craniofacial (Tolentino, 2011). Além disso, a interrupção da radioterapia em função da piora do estado geral do paciente decorrentes de tais eventos adversos pode contribuir para a proliferação de células tumorais residuais e assim aumentar o risco de recorrências loco-regionais (Russo et al., 2008). Portanto, os efeitos adversos da radioterapia precisam ser controlados.

Mais de 80% dos pacientes que recebem radioterapia na região de cabeça e pescoço devem desenvolver algum grau de mucosite oral. Quase 50% desses pacientes apresentarão lesões graves (Trotti et al., 2003). Quimioterapia concomitante, radioterapia hiperfracionada, alta dose de radiação (mais de 5.000cGy), má higiene bucal, mau estado nutricional e tabagismo tem sido identificados como fatores de risco para induzir a mucosite oral (Franco et al., 2017).

A maioria dos pacientes com câncer de cabeça e pescoço apresentaram com a doença em estágios avançados (III e IV), fato que justifica a radioterapia como modalidade principal de tratamento, pois o tratamento cirúrgico não

melhora a sobrevida e ainda pode piorar a qualidade de vida (Wong et al., 2016).

No nosso estudo, verificou-se maior frequência de tumores na região de laringe, diferentemente de dados do INCA (INCA, 2008), que mostram prevalência do câncer de boca. É possível que o critério de seleção, relacionado à realização de tratamento radioterápico, possa ter reduzido a proporção de casos de câncer de boca, uma vez que grande parte desses casos são tratados apenas por cirurgia.

Verificou-se maior acometimento no sexo masculino, em acordo com o que tem sido apresentado em outros estudos (Dobrossy, 2005; Inca, 2015; Retting e Souza, 2015; Gupta et al., 2016). Mais de 90% dos pacientes da presente casuística eram tabagistas e etilistas, fatores que provavelmente levaram ao surgimento da doença (Dobrossy, 2005).

É fato reconhecido que eventos adversos são menos comuns e graves quando a irradiação é feita com a técnica 3D utilizando o IMRT do que com a técnica 3D conformacional e 2D (Gosh et al., 2016). No serviço avaliado, não há disponibilidade dessa técnica mais avançada, justificando o uso exclusivo do acelerador linear nos casos avaliados.

A incidência geral de mucosite oral no presente estudo (74,1%) foi ligeiramente menor do que a que tem sido relatada em estudos anteriores (Trotti et al., 2003; Arun Maya et al., 2006; Carvalho et al., 2011; Gautan et al., 2012; Antunes et al., 2013; Otton – Leite et al., 2015), apesar do uso de altas doses de radioterapia convencional. Isso provavelmente deveu-se ao efeito de medidas preventivas intensivas, incluindo o uso de suspensão oral (Droxaine®) à base de magnésio e hidróxido de alumínio, a qual tem sido empiricamente prescrita no Brasil como enxaguatório bucal para pacientes em radioterapia, por proporcionar algum conforto aos pacientes com mucosite oral, além de contribuir para a neutralização do pH oral e também por termos mais pacientes com tumores de laringe.

Na cavidade oral, a fotobiomodulação com laser tem sido utilizada para controlar a dor na lesão associada ao trauma, nevralgia, distúrbios das

articulações temporomandibulares, hipersensibilidade dentinária ou lesões mucosas ulcerativas, além de melhorar a cicatrização dos tecidos moles, entre outras aplicações (Carrol et al., 2014).

O uso da fotobiomodulação para controle da mucosite oral foi inicialmente relatada no início da década de 1990, em pacientes em tratamento com o 5-fluorouracil (Cias et al., 1992). Depois foi aplicada para reduzir a intensidade e a duração da mucosite oral induzida por radiação (Bensadoun et al., 1999).

A fotobiomodulação é capaz de reduzir a dor e a severidade, bem como de retardar o início do aparecimento da mucosite oral (Barasch et al., 1995; Bensadoun et al., 1999; Arun Maya et al., 2006; Schubert et al., 2007; Genot-Klastersky et al., 2008; Gautan et al., 2012; Antunes et al., 2013; Oton- Leite et al., 2015). Os lasers visíveis, de comprimento de onda vermelho (633-685nm), foram considerados úteis na prevenção da mucosite oral quando aplicados com dose mínima de 2J/cm² e para fins terapêuticos com dose mínima de 4J/cm² (Bensadoun e Nair, 2012). As doses utilizadas no presente estudo corresponderam a 6,3 e 33J/cm², estão dentro desses limiares.

No entanto, não há consenso sobre os parâmetros para o uso da fotobiomodulação para controlar a mucosite oral induzida por radiação. Por exemplo, há variação nos aparelhos de laser, no momento de aplicação do laser em relação à radioterapia, no comprimento de onda, na energia, no tempo e nos locais anatômicos para irradiação (Bjordal et al., 2011; Migliorati et al., 2013; Fekrazad e Chiniforush, 2014; Oberoi et al., 2014). A intensidade reduzida ou o uso muito breve da luz não produzirão uma resposta biológica adequada, enquanto uma exposição excessivamente intensa ou prolongada irá inibir esta resposta (Chung et al., 2012). Assim, é relevante investigar a combinação mais eficaz da aplicação e tempo. Uma meta-análise de ensaios clínicos randomizados observou redução não estatisticamente significativa no risco de mucosite oral com doses mais elevadas de energia do laser quando comparado com placebo (Oberoi et al., 2014).

Apenas um estudo prévio comparou dois protocolos de aplicação de energia, tendo observado melhores resultados com maior dose (3,8J/cm² e

1,3J/cm²) (Carvalho et al., 2011). A utilização da energia de 0,25J e de 1,0J por aplicação foi avaliada de forma independente em estudos prévios diferentes, e ambas foram efetivas na redução da mucosite oral quando comparadas com o placebo (Kouri et al., 2009; Simões et al., 2009; Antunes et al., 2013).

No presente estudo, o uso profilático de 1,0J de energia por ponto em vez de 0,25J resultou em uma redução de quase 30% na incidência de mucosite oral induzida por radiação. Este resultado foi devido principalmente a uma diminuição nos graus I, II e IV em pacientes que receberam 1.0J, no entanto, o Grau III aumentou. Todavia, a relevância desta melhora deve ser observada com cautela, uma vez que a variação na produção de energia não influenciou a intensidade ou a duração das lesões.

Aplicamos o laser nos mesmos sítios anatômicos utilizados por (Schubert et al., 2007; Gautan et al., 2012; Gouvêa de Lima et al., 2012; Oton Leite et al., 2015; Gonnelli et al., 2016) para prevenção e tratamento da mucosite oral, mas houve variação nos estudos em relação a quantidade de pontos aplicados em cada sítio anatômico.

Finalmente, há preocupações quanto ao uso do laser em áreas previamente acometidas por tumores prévios devido a um potencial efeito estimulante do crescimento de células neoplásicas residuais (De Sanctis et al., 2016). A proliferação de células neoplásicas após a irradiação com laser de baixa potência apoia esta suposição (Kreisler et al., 2003; Werneck et al., 2005; Henriques et al., 2014). Por outro lado, evidências experimentais demonstraram que o laser de baixa potência não causa genotoxicidade ou mutagenicidade apesar da citotoxicidade relacionada ao estresse oxidativo (Khan et al., 2015). Em nosso estudo, a frequência de recorrências não foi associada à energia da irradiação do laser. Este resultado deve ser visto com cautela diante da extensão limitada do seguimento (um ano e sete meses), mas pode ser tomado como evidência da segurança da fotobiomodulação para prevenir mucosite oral induzida por radiação em pacientes com câncer. Nesse sentido, a fotobiomodulação para controle da mucosite oral recentemente foi

associada a um melhor prognóstico (sobrevida livre de progressão) para pacientes com câncer de cabeça e pescoço (Antunes et al., 2017).

9. CONCLUSÃO

A fotobiomodulação com a energia de 1,0J está associada a uma pequena redução da incidência em relação à energia de 0,25J na prevenção da mucosite oral induzida por radioterapia, e não aumentou significativamente o risco de recorrência tumoral no período avaliado.

Consideramos necessários mais estudos com a utilização da fotobiomodulação utilizando o laser de baixa intensidade para prevenção e tratamento da mucosite oral.

10. REFERÊNCIAS

- 1-Ahadian H, Yassaie S, Bouzarjomeri FB, Targhi MG, Kheirollahi K. Oral complications of the oromaxillofacial area radiotherapy. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2017; 18 (3): 721-725.
- 2- Al Ansari S, Zecha JAEM, Barasch A, Lange, J, Rozema FR, Raber-Durlacher JE. Oral mucositis induced by anticancer therapies. *Curr Oral Health Rep*. 2015; 2: 202-211. <https://doi.org/10.1007/s40496-015-0069-4>
- 3- Al- Dasooqi N, Sonis ST, Bowen JM, Bateman E, Blijlevens N, Gibson RJ, et al. Emerging evidence on the pathology of mucositis. *Support Care Cancer*. 2013; 1-9.
- 4- Amanat A, Ahmed A, Kasmi A, Aziz B. The Effect of Honey on Radiation Induced Oral Mucositis in Head Neck Cancer Patients. *Indian Journal of Palliative Care*. 2017; 23: 317-320. https://doi.org/10.4103/IJPC.IJPC_146_16
- 5- Anders JJ, Lazalame RJ, Arany PR. Low level light/laser therapy versus photobiomodulation therapy. *Photomed Laser Surg*. 2015; 33:183-184. <https://doi.org/10.1089/pho.2015.9848>
- 6- Antunes HS, Ferreira EMS, Matos VD, Pinheiro CT, Ferreira CG. The impact of low power in the treatment of conditioning induced oral mucositis: a report of 11 clinical cases and their review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2008; 13(3):E189-92.
- 7- Antunes HS, Herchenhorn D, Small IA, Araújo CM, Viegas CM, Cabral E, et al. Phase III trial of low level laser therapy to prevent oral mucositis in head neck cancer patients treated with concurrent chemoradiation. *Radiother Oncol*. 2013; 109:297-302. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2013.08.010>
- 8- Antunes HS, Herchenhorn D, Small IA, Araújo CMM, Viégas CMP, Ramos GA, Dias FL, Ferreira CG. Long-term survival of a randomized phase III trial of head and neck cancer patients receiving concurrent chemoradiation therapy with or without low-level laser therapy (LLLT) to prevent oral mucositis. *Oral Oncology*. 2017; 11-15. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2017.05.018>
- 9- Arun Maiya G, Sagar MS, Fernandes D. Effect of low level helium neon (He-Ne) laser in the prevention e treatment of radiation induced mucositis in head neck cancer patients. *Indian J Med Res*. 2006; 399-402.
- 10- Barash A, Peterson DE, Tanzer JM, et al. Helium- neon laser effects on conditioning induced oral mucositis in bone marrow transplantation patients. *Cancer*. 1995; 76: 2550-2556. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19951215\)76:12<2550::AID-CNCR2820761222>3.0.CO;2-X](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19951215)76:12<2550::AID-CNCR2820761222>3.0.CO;2-X)
- 11- Basso FG, Pansani TN, Turrioni AP, Bagnato VS, Hebling J, de Souza Costa CA. In vitro wound healing improvement by low-level laser therapy application in cultured gingival fibroblasts. *International Journal of Dentistry*. 2012; 1- 6.

<https://doi.org/10.1155/2012/719452>

12- Bellon G, Monboisse JC, Randoux A, Borel JP. Effects of preformed proline and proline amino acid precursors (including glutamine) on collagen synthesis in human fibroblast cultures. *Biochim Biophys Acta*. 1987; 930(1): 39-47.

[https://doi.org/10.1016/0167-4889\(87\)90153-4](https://doi.org/10.1016/0167-4889(87)90153-4)

13- Bensadoun RJ, Franquin JC, Ciais C, Darcourt V, Schubert MM, Viot M, et al. Low energy He/Ne laser in prevention of radiation induced mucositis. *Support Care Cancer*. 1999; 7(4): 244-52.

<https://doi.org/10.1007/s005200050256>

14- Bensadoun RJ, Nair RG. Low level laser therapy in the prevention and treatment of cancer therapy- induced mucositis: 2012 state of the art based on literature review and meta- analysis. *Curr Opin Oncology*. 2012; 24:363-370.

<https://doi.org/10.1097/CCO.0b013e328352eaa3>

15- Bjordal JM, Bensadoun RJ, Tuner J, Frigo L, Gjerde K, Martins RABL. A systematic review with meta-analysis of the effect of low level laser therapy (LLLT) in cancer therapy-induced oral mucositis. *Support Care Cancer*. 2011; 19:1069-1077.

<https://doi.org/10.1007/s00520-011-1202-0>

16- Bonomi M, Batt K. Supportive Management of Mucositis and metabolic Derangements in head and neck cancer patients. *Cancers*. 2015; 7:1743-1757.

<https://doi.org/10.3390/cancers7030862>

17- Bossi P, Numico G, De Sanctis V, Ruo Redda MG, Reali A, Belgioia L, et al. Prevention and treatment of oral mucositis in patients with head and neck cancer treated with (chemo) radiation: report of an Italian survey. *Support Care Cancer*. 2014; 22 (7): 1889-1896.

<https://doi.org/10.1007/s00520-014-2166-7>

18- Caballero AR, Lagares DT, Garcia MR, Ibanez JP, Padilla DG, Perez JLG, et al. *Journal Oral Maxillofacial Surg*. 2012; 41:225-238.

<https://doi.org/10.1016/j.ijom.2011.10.011>

19- Campos MIC, Campos CN, Aarestrup FM, Aarestrup BJV. Oral mucositis in cancer treatment: Natural history, prevention and treatment (Review). *Molecular and Clinical Oncology*. 2014; 2:337-340.

<https://doi.org/10.3892/mco.2014.253>

20- Cardona A, Balouch A, Mohammed MA, Sedghizadeh PP, Enciso R. Efficacy of Chlorhexidine for the Prevention and Treatment of Oral Mucositis in Cancer Patients: A Systematic Review with Meta-analyses. *Journal of Oral Pathology e Medicine*. 2017; 46:680-688.

<https://doi.org/10.1111/jop.12549>

21- Carroll JD, Milward MR, Cooper PR, Hadis M, Palin WM. Developments in low level light therapy (LLLT) for dentistry. *Dental Materials*. 2014; 30 (5): 465-475.

<https://doi.org/10.1016/j.dental.2014.02.006>

22- Carvalho PAG, Jaguar GC, Pellizzon AC, Prado JD, Lopes RN, Alves FA. Evaluation of low level laser therapy in the prevention and treatment of radiation induced mucositis:

a double-blind randomized study in head and neck cancer patients. *Oral Oncology*. 2011; 47:1176-1181.

<https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2011.08.021>

23- Casati MFM, Vasconcelos JA, Vergnhanini GS, Contreiro PF, Graça TB, Kanda JL. Epidemiologia do câncer de cabeça e pescoço no Brasil: estudo transversal de base populacional. *Rev. Bras. Cir. Cabeça Pescoço*, 2012; 41(4): 186-191.

24- Chaitanya NC, Muthukrishnan A, Babu DBG, Kumari CS, Lakshmi MA, Palati G, Alan KS. Role of Vitamin E and Vitamin A in Oral Mucositis Induced by Cancer Chemo/Radiotherapy. A Meta- analysis. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 2017; 11(5):6-9.

<https://doi.org/10.7860/JCDR/2017/26845.9905>

25- Chen J, Liu P, Wang Q, Wu L, Zhang X. Influence of Intensity-Modulated Radiation Therapy on the Life Quality of Patients with Nasopharyngeal Carcinoma. *Cell Biochem Biophys* 2015; 73:731–736.

<https://doi.org/10.1007/s12013-015-0638-0>

26- Chung H, Dai T, Sharma SK, Huang YY, Carroll JD, Hamblin MR. The Nuts and Bolts of Low-level Laser (Light) Therapy. *Ann Biomed Eng*. 2012; 40(2): 516–533.

<https://doi.org/10.1007/s10439-011-0454-7>

27- Ciais G, Namer M, Schneider M, Demard F, Pourreau-Schneider N, Martin PM, Soudry M, Franquin JC, Zattara H. Laser therapy in the prevention and treatment of mucositis caused by anticancer chemotherapy. *Bull Cancer*. 1992; 79 (2):183-91.

28- Cinausero M, Aprile G, Ermacora P, Basile D, Vitale MG, Fanotto V, et al. New frontiers in the pathobiology and treatment of câncer regimen related mucosal injury. *Frontiers in Pharmacology*. 2017; 1-15.

<https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00354>

29- Coeffier M, Marion R, Leplingard A, Lerebours E, Ducrotte P, Dechelotte P. Glutamine decreases interleukin 8 and interleukin 6 but not nitric oxide and prostaglandins e2 production by human gut in vitro. *Cytokine*. 2002; 18(2):92-97.

<https://doi.org/10.1006/cyto.2002.1027>

30- Cowen D, Tardieu C, Schubert M, Peterson D, Resbeut M, Faucher C, franquin JC. Low energy Helium-Neon laser in the prevention of oral mucositis in patients undergoing bone marrow transplant: results of a double blind randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1997; 38:697-703.

[https://doi.org/10.1016/S0360-3016\(97\)00076-X](https://doi.org/10.1016/S0360-3016(97)00076-X)

31- David CM, Gupta P. Lasers in Dentistry: A review. *International Journal of Advanced Health Sciences*. 2015; 2: 1-7.

32- De Sanctis V, Bossi P, Sanguineti G, Trippa F, Ferrari D, Bacigalupo A, et al. Mucositis in head and neck cancer patients treated with radiotherapy and systemic therapies: literature review and consensus statement. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2016; 147–66.

<https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2016.01.010>

33- Deng JY, Wang C, Shi XH, Jiang GL, Wang Y, Liu Y, Zhao KL. Reduced toxicity with

three dimensional conformal radiotherapy or intensity modulated radiotherapy compared with conventional two dimensional radiotherapy for esophageal squamous cell carcinoma: a secondary analysis of data from four prospective clinical trials. 2016; 29:1121127.

34- Dib LL, Gonçalves RCC, Kowalski LP, Salvajoli JV. Abordagem multidisciplinar das complicações orais da radioterapia. Rev APCD. 2000; 54(5): 391-6.

35- Dobrossy L. Epidemiology of head neck cancer: magnitude of the problem. Cancer and metastasis reviews. 2005; 24:9-17.
<https://doi.org/10.1007/s10555-005-5044-4>

36- Einstein A. The Quantum Theory of Radiation. Phys.Z. 1917; 18:121.

37- Engelmeir RL, King GE. Complications of head and neck radiation therapy and their management. Maxillofacial Prosthetics.Dental implants.1983; 49 (3): 514-522.

38- Epstein JB, Thariat J, Bensadoun RJ, Barasch A, Murphy BA, Kolnick L, et al. Oral Complications of Cancer and Cancer Therapy. Ca Cancer J Clin. 2012; 62:400-422.
<https://doi.org/10.3322/caac.21157>

39- Eriksson D, Stigbrand T. Radiation-induced cell death mechanisms. Tumor Biol. 2010; 31:363–372.
<https://doi.org/10.1007/s13277-010-0042-8>

40- Evans ME, Jones DP, Ziegler TR.Glutamine prevents cytokine induced apoptosis in human colonic epithelial cells. J Nutr. 2003; 133 (10):3065-3071.
<https://doi.org/10.1093/jn/133.10.3065>

41- Fekrazad R, Chiniforush N, Bouraima SA, Valipour M, Aslani M, Zare M, et al. Low level laser Therapy in management of complications after intra Oral surgeries. Lasers in Medical Sciences. 2012; 3(4):135-40.

42- Fekrazad R, Chiniforush N. Oral mucositis prevention and management by therapeutic laser in head and neck cancers. Journal of Lasers in Medical Sciences. 2014; 5:1-7.

43- Fernando S, Hill CM, Walker R. A randomised double blind comparative study of low level laser therapy following surgical extraction of lower third molar teeth. Br J Oral Maxillofac Surg. 1993; 31(3):170-2.
[https://doi.org/10.1016/0266-4356\(93\)90118-G](https://doi.org/10.1016/0266-4356(93)90118-G)

44- Franco P, Martini S, Di Muzio J, Cavallini C, Arcadipane F, Rampino M, et al. Prospective assessment of oral mucositis and its impact on quality of life and patient-reported outcomes during radiotherapy for head and neck cancer. Med Oncol. 2017; 34-81.
<https://doi.org/10.1007/s12032-017-0950-1>

45- Franco P, Potenza I, Schena M, Riva G, Pecorari G, Garzino, et al. Induction chemotherapy and sequential concomitant chemo-radiation in locally advanced head and neck cancers: how induction-phase intensity and treatment breaks may impact on clinical outcomes. Anticancer Res. 2015; 35:6247–54.

- 46- Gautan AP, Fernandes DJ, Vidyasagar MS, Maya AG, VadhiraBM. Low level laser therapy for concurrent chemoradiotherapy induced oral mucositis in head and neck cancer patients - A triple blinded randomized controlled trial. *Radiotherapy and Oncology*. 2012; 349-354.
<https://doi.org/10.1016/j.radonc.2012.06.011>
- 47- Genot-Klastersky MT, Klastersky J, Awada F, awada A, Crombez P, Martinez MD et al. The use of low energy (LEL) for the prevention of chemotherapy and or radiotherapy induced oral mucositis in cancer patients: results from two prospective studies. *Support Care Cancer*. 2008; 16:1381-1387.
<https://doi.org/10.1007/s00520-008-0439-8>
- 48- Gerschman JA, Ruben J, Gebart-Eaglemont J. Low level laser therapy for dentinal tooth hypersensitivity. *Aust Dent J*. 1994; 39(6):353-7.
<https://doi.org/10.1111/j.1834-7819.1994.tb03105.x>
- 49- Gomez-Millan J, Fernandez JR, Carmona JAM. Current status of IMRT in head neck cancer. *Reports of Practical Oncology and Radiotherapy*. 2013; 18: 371–375.
<https://doi.org/10.1016/j.rpor.2013.09.008>
- 50- Gonnelli FAS, Palma LF, Giordani AJ, Deboni ALS, Dias RS, Segreto RA, Segreto HRM. Low level laser therapy for the prevention of low salivar flow rate after radiotherapy and chemotherapy in patients with head and neck cancer. *Radiol Bras*. 2016; 49(2):86:91.
- 51- González-Arriagada WA, Ramos LMA, Andrade MAC, Lopes MA. Efficacy of low level laser therapy as an auxiliary tool for management of acute side effects of head and neck radiotherapy. *Journal of Cosmetics and Laser Therapy*. 2017; 1-19.
- 52- Gosh G, Tallari R, Malvya A. Toxicity Profile of IMRT vs 3D-CRT in Head Neck Cancer: A Retrospective Study. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 2016; 10 (9):1-3.
<https://doi.org/10.7860/JCDR/2016/21457.8583>
- 53- Gouvêa de Lima A, Villar RC, Castro Jr G, Antequera R, Gil E, Rosalmeida MC, et al. Oral mucositis prevention by low level laser therapy in head and neck câncer patients undergoing concurrent chemoradiotherapy: A phase III randomized study. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys*. 2012; 82(1): 270–275.
<https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2010.10.012>
- 54- Gupta B, Johnson NW, Kumar N. Global Epidemiology of Head and Neck Cancers: A Continuing Challenge. *Oncology*. 2016; 1-11.
<https://doi.org/10.1159/000446117>
- 55- Hall EJ, Giaccia AJ. *Radiobiology for the radiologist*. Philadelphia Lippincott Willians & Willians. 2012; 7^a ed.
- 56- Henriques ACG, Ginani F, Oliveira RM, Keesen TSL, Barboza CAG, Rocha HAO, Castro JFL, Coletta RD, Freitas RA. Low-level laser therapy promotes proliferation and invasion of oral squamous cell carcinoma cells. *Lasers Med Sci*. 2014; 1-11.
<https://doi.org/10.1007/s10103-014-1535-2>
- 57- Huang SH, O'Sullivan B. Oral Cancer : Current role of radiotherapy and

chemotherapy. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2013; 18 (2): E233-40.

<https://doi.org/10.4317/medoral.18772>

58- Instituto Nacional do Câncer (INCA). Ações de enfermagem para o controle do câncer: uma proposta de integração ensino-serviço. 2008; 3.^a ed. Rio de Janeiro.

59- Instituto Nacional do Câncer (INCA). Estimativa 2018. Incidência do câncer no Brasil. Rio de Janeiro. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2018>. Acesso em fevereiro 2018.

60- Jadaud E, Bensadoun RJ. Low level laser therapy: a standard of supportive care for câncer therapy-induced oral mucositis in head neck cancer patients. Laser therapy. 2012; 21(4):297-303.

<https://doi.org/10.5978/islsm.12-RE-01>

61- Jaggar GC, Prado JD, Nishimoto IN, Pinheiro MC, Castro Jr DO, Cruz-Perez D, et al. Low energy laser therapy for prevention of oral mucositis in hematopoietic stem cell transplantation. Dis Oral. 2007; 13 (6):538-43.

<https://doi.org/10.1111/j.1601-0825.2006.01330.x>

62- Joiner M, Kogel AV. Basic clinical radiobiology. London Hodder Arnold. 2009; 4.^a ed.

63- Kazemian A, Babaei M, LashKari M, Ghaletaki R, Garajei A, Langroudi MM. Adjuvant high dose rate brachytherapy in the management of oral cavity cancers: 5 years of experience in Iran. J Contemp Brachytherapy. 2017; 9(4): 323-329.

<https://doi.org/10.5114/jcb.2017.69806>

64- Kazemian A, Kamian S, Aghili M, Hashemi FA, Haddad P. Benzydamine for prophylaxis of radiation induced oral mucositis in head and neck cancers: a double-blind placebo controlled randomized clinical trial. Eur J Cancer Care. 2009; 18: 174-178.

<https://doi.org/10.1111/j.1365-2354.2008.00943.x>

65- Keefe DM, Schubert MM, Elting LS, Sonis ST, Epstein JB, Raber-Durlacher JE, et al. Updated clinical practice guidelines for the prevention and treatment of mucositis. Cancer. 2007; 820-831.

<https://doi.org/10.1002/cncr.22484>

66- Khalil AT, Khan I, Ahmad K, Khan YA, Khan J, Shinwari ZK. Antibacterial activity of honey in north-west Pakistan against select human pathogens. J Tradit Chin Med. 2014; 34:86-9.

[https://doi.org/10.1016/S0254-6272\(14\)60059-5](https://doi.org/10.1016/S0254-6272(14)60059-5)

67- Khan I, Tang E, Arany P. Molecular pathway of near-infrared laser phototoxicity involves ATF-4 orchestrated ER stress. Scientific Reports. 2015; 5: 1-14.

<https://doi.org/10.1038/srep10581>

68- Khouri VY, Stracieri AB, Rodrigues MC, et al. Use of therapeutic laser for prevention and treatment of oral mucositis. Braz Dent J. 2009; 20: 215-220.

<https://doi.org/10.1590/S0103-64402009000300008>

- 69- Kielbassa AM, Hinkelbein W, Hellwig E, Meyer-Luckel H. Radiation-related damage to dentition. *Lancet Oncol*. 2006; 7(4): 326-35.
[https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(06\)70658-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(06)70658-1)
- 70- Kostler WJ, Hejna M, Wenzel C, Zielinski CC. Oral Mucositis Complicating Chemotherapy and /or Radiotherapy: Options for Prevention and Treatment. *CA Cancer J Clin*. 2001; 51:290-315.
<https://doi.org/10.3322/canjclin.51.5.290>
- 71- Koushik ASK, Harish K, Avinash HU. Principles of Radiation Oncology: A Beam's Eye View for a Surgeon. *Indian J Surg Oncol*. 2013; 4(3):255-262.
<https://doi.org/10.1007/s13193-013-0231-1>
- 72- Kreisler M, Christoffers AB, Willershausen B, D'Hoedt B. Low-level 809 nm GaAlAs laser irradiation increases the proliferation rate of human laryngeal carcinoma cells in vitro. *Lasers Med Sci*. 2003; 18: 100-103.
<https://doi.org/10.1007/s10103-003-0265-7>
- 73- Krstevska V, Stojkovski I, Zafirova-Ivanova B. Radical radiotherapy for squamous cell carcinoma of the larynx comparison of three dimensional conformal radiotherapy with cobalt 60 teletherapy. *Prilozi*. 2011; 32(2):199-212.
- 74- Kumar K. A Clinical Study to Know the Effect of Chlorhexidine Mouth Wash on Radiation Induced Oral Mucositis. *J Bioengineer & Biomedical Sci* 2015; 5:1-3.
<https://doi.org/10.4172/2155-9538.1000150>
- 75- Lalla R V, Sonis ST, Peterson DE. Management of oral mucositis in patients with cancer. *Dent Clin North American*. 2008; 52 (1): 61-77.
<https://doi.org/10.1016/j.cden.2007.10.002>
- 76- Lalla RV, Bowen J, Barasch A, Elting L, Epstein J, Keefe M. MASCC/ISOO Clinical Practice Guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy. *Cancer*. 2014; 1453-1463.
<https://doi.org/10.1002/cncr.28592>
- 77- Lalla RV, Gordon GB, Schubert M, Silverman S, Hutten M, Sonis ST, et al. A randomized double-blind, placebo controlled trial of misoprostol for oral mucositis secondary to high dose chemotherapy. *Support Care Cancer*. 2012; 20: 1797-1804.
<https://doi.org/10.1007/s00520-011-1277-7>
- 78- Lalla RV, Treister N, Sollecito T, Schmidt B, Patton LL, Mohammadi K, et al. Oral complications at six months after radiation therapy for head neck cancer. *Oral diseases*. 2017; 1-30.
- 79- Lee SU, Cho KH, Moon SH, Choi SW, Park JY, Yun T, et al. Clinical outcome of high dose rate interstitial brachytherapy in patients with oral cavity cancer. *Radiation Oncology Journal*. 2014; 32(4):238-246.
<https://doi.org/10.3857/roj.2014.32.4.238>
- 80- Leeman JE, Romesser PB, Zhou Y, MacBride S, Riaz N, Sherman E, et al. Proton therapy for head and neck cancer: expanding the therapeutic window. *Lancet Oncol*. 2017; 18 (5): e254-65.

[https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30179-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30179-1)

81- Liu Z, Huang S, Zhang D. High Dose Rate versus Low Dose Rate Brachytherapy for Oral Cancer- A Meta- Analysis of Clinical Trials. Plos One. 2013; 8 (6): 1-6.

82- Lixuan Z, Jingcheng D, Wenqin Y, Jianhua H, Baojun L, Xiaotao F. Baicalin attenuates inflammation by inhibiting NF-kappa B activation in cigarette smoke induced inflammatory models. Pulm Pharmacol Ther. 2010; 23:411-9.
<https://doi.org/10.1016/j.pupt.2010.05.004>

83- Mallick S, Benson R, Rath GK. Radiation induced oral mucositis: a review of current literature on prevention and management. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2015; 1-9.

84- Maria OM, Eliopoulos N, Muanza T. Radiatin Induced Oral mucositis. Frontiers in Oncology. 2017; 7:1-23.
<https://doi.org/10.3389/fonc.2017.00089>

85- Marta GN. Radiobiologia: princípios básicos aplicados à prática clínica. Diagnóstico e tratamento. 2014; 19 (1): 45-47.

86- Matsuzaki, H, Tanaka-Matsuzaki K, Miyazaki F, Aoyama H, Ihara H, Katayama N, et al. The role of dentistry other than oral care in patients undergoing radiotherapy for head and neck cancer. Japanese Dental Science Review. 2017; 53(2): 46-52.
<https://doi.org/10.1016/j.jdsr.2016.09.003>

87- Mcguire DB, Fulton JS, Park J, Brown CG, Correa ME, Eilers J, Elad S et al. Systematic review of basic oral care for the management of oral mucositis in cancer patients. Support Care Cancer. 2013; 21(11):3165-3177.
<https://doi.org/10.1007/s00520-013-1942-0>

88- Merlotti A, Alterio D, Tagliante V, Muraglia A, Lastrucci L, Manzo R, et al. Technical guidelines for head and neck câncer IMRT on behalf of the Italian association of radiation oncology head and neck working group. Radiation Oncology. 2014; 1-32.
<https://doi.org/10.1186/s13014-014-0264-9>

89- Migliorati C, Hewson I, Lalla RV, Antunes HS, Estilo CL, Hodgson B, et al. Systematic review of laser and other light therapy for the management of oral mucositis in cancer patients. Support Care Cancer. 2013; 21:333-341.
<https://doi.org/10.1007/s00520-012-1605-6>

90- Mills EE. The modifying effect of beta carotene on radiation and radiotherapy and chemotherapy induced oral mucositis. Br J Cancer. 1988; 57:416-417.
<https://doi.org/10.1038/bjc.1988.94>

91- Mills MD, Woo SY. History of IMRT. Intensity Modulated Radiation Therapy Clinical evidence and techniques. 2015; E3-14.

92- Mohkovska T, Mayberry J. It is time to test low level laser therapy in great Britain. Postgrad Med J. 2005; 81(957): 436-41.
<https://doi.org/10.1136/pgmj.2004.027755>

- 93- Momo K, Nagaoka H, Kizawa Y, Bukawa H, Chiba S, khoda Y, Homma M. Assessment of indomethacin oral spray for the treatment of oropharyngeal mucositis induced pain during anticancer therapy. *Support Care Cancer*. 2017; 1-4.
- 94- Mose S, Adamietz IA, Saran F, Thilmann C, Heyd R, Knecht R, Bottcher HD. Can prophylactic application of immunoglobulin decrease radiotherapy induced oral mucositis. *Am J Clin Oncol*. 1997; 20:407-411.
<https://doi.org/10.1097/00000421-199708000-00018>
- 95- Naidu MUR, Ramana GV, Rani PU, Mohan IK, Suman A, Roy P. Chemotherapy Induced and/or Radiation Therapy Induced Oral Mucositis –Complicating the Treatment of Cancer. *Neoplasia*. 2004; 6: 423–431.
<https://doi.org/10.1593/neo.04169>
- 96- Narayan S, Kumari S. Comparison of three dimensional conformal radiotherapy with cobalt 60 teletherapy in squamous cell carcinoma of laynx. *Journal of innovative research in clinical e medical sciences*. 2017, 1-41.
- 97- Nicolatou-Galitis O, Sarri T, Bowen J, Palma M, Kouloulis VE, Niscola P. Systematic review of amifostine for the management of oral mucositis in cancer patients. *Support Care Cancer*. 2013; 21:357-364.
<https://doi.org/10.1007/s00520-012-1613-6>
- 98- Nikota JK, Stämpfli MR. Cigarette smoke-induced inflammation and respiratory host defense: Insights from animal models. *Pulm Pharmacol Ther* 2012; 25:257-62.
<https://doi.org/10.1016/j.pupt.2012.05.005>
- 99- Oberoi S, Zamperlini-Neto G, Beyene J, Treister NS, Sung L. Effect of prophylactic Low Level laser therapy on oral Mucositis: A systematic Review and meta-Analysis. *Plos on*. 2014; 9: 1-10.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0107418>
- 100- Ohtsuka H, Kemmotsu O, Dozaki S, Imai M. Low reactive-level laser therapy near the stellate ganglion for postherpetic facial neuralgia. *Masui*. 1992; 41(11):1809-13.
- 101- Oton leite AF, Silva GBL, Morais MO, Silva TA, Leles, CR, Valadares MC, et al. Effect of Low level laser Therapy on Chemoradiotherapy induced Oral Mucositis and salivar inflammatory mediators in Head and Neck cancer patients. 2015; 1-10.
- 102- Owlia F, Kazemeini SK, Ghoiami N. Prevention and management of mucositis in patients with cancer: a Review article. *Iran Journal of cancer prevention*. 2012; 216-220.
- 103- Peterson DE, Boers-Doets CB, Bensadoun RJ, Herrstedt J. Management of oral and gastrointestinal mucosal injury. *ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow up*. 2015; 139-151.
- 104- Pfister DG, Spencer S, Brizel DM, Burtneess B, Busse PM, Caudell JJ, et al. Head and Neck Cancers. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN*. 2015; 13 (7):847-855.
<https://doi.org/10.6004/jnccn.2015.0102>

- 105- Pinheiro AL, Cavalcanti ET, Pinheiro TI, Alves MJ, Manzi CT. Low-level laser therapy in the management of disorders of the maxillofacial region. *J Clin Laser Med Surg.* 1997; 15(4):181-3.
- 106- Ps SK, Balan A, Sankar A, Bose T. Radiation induced oral mucositis. *Indian J Palliat Care.* 2009; 15: 95-102.
<https://doi.org/10.4103/0973-1075.58452>
- 107- Quinn B, Potting CMJ, Stone R, Blijlevens NMA, M Fliedner. Margulies A, et al. Guidelines for the assessment of oral mucositis in adult in chemotherapy, radiotherapy and haematopoietic stem cell transplant patients. *European J Cancer.* 2008; 44:61-72.
<https://doi.org/10.1016/j.ejca.2007.09.014>
- 108- Raber-Durlacher JE, Elad S, Barash A. Oral mucositis. *Oral Oncology.* 2010; 46: 452-456.
<https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2010.03.012>
- 109- Rades D, Fehlauer F, Bajrovic A, Mahlmann B, Richter E, Albert W. Serious adverse effects of amifostine during radiotherapy in head and neck cancer patients. *Radiother Oncol.* 2004; 70:261-70.
<https://doi.org/10.1016/j.radonc.2003.10.005>
- 110- Retting EM, D' Souza G. Epidemiology of Head Neck Cancer. *Surg Oncol Clin.* 2015; 1-18.
- 111- Ruback MJ, Galbiatti AL, Arantes LM, Marucci GH, Russo A, Ruiz-Cintra MT, et al. Clinical and epidemiological characteristics of patients in the head and neck surgery department of a university hospital. *Sao Paulo Med J.* 2012; 130(5):307-13.
<https://doi.org/10.1590/S1516-31802012000500007>
- 112- Rubstein EB, Peterson DE, Schubert M, Keefe D, McGuire D, Epstein J, et al. Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Treatment of Cancer Therapy Induced Oral and Gastrointestinal Mucositis. *Cancer.* 2004; 100 (9):2026-2046.
<https://doi.org/10.1002/cncr.20163>
- 113- Russo G, Haddad R, Posner M, Machtay M. Radiation treatment breaks and ulcerative mucositis in head and neck cancer. *The Oncologist.* 2008; 13 (8):886-898.
<https://doi.org/10.1634/theoncologist.2008-0024>
- 114- Satheeshkumar OS, Chamba MS, Balan A, Sreelatha KT, Bhatathiri VN, Bose T. Effectiveness of triclosan in the management of radiation induced oral mucositis: a randomized clinical trial. *J Cancer Res Ther.* 2010; 6:466-72.
<https://doi.org/10.4103/0973-1482.77109>
- 115- Schubert MM, Eduardo FP, Guthrie KA, Franquin JC, Bensadoun RJJ, Migliorati CA, et al. A phase III randomized double-blind placebo controlled clinical trial to determine the efficacy of low level laser therapy for prevention of oral mucositis in patients undergoing hematopoietic cell transplantation. *Support Care Cancer.* 2007; 15:1145-1154.
<https://doi.org/10.1007/s00520-007-0238-7>
- 116- Schwarz M, Giske K, Stoll A, Nill S, Huber PE, Debus J, et al. IGRT versus non-

IGRT for postoperative head-and-neck IMRT patients: dosimetric consequences arising from a PTV margin reduction. *Radiat Oncol.* 2012; 7: 133.
<https://doi.org/10.1186/1748-717X-7-133>

117- Shankar A, Roy S, Bandari M, Rath GK, Biswa AS, Kanodia R et al. Current Trends in Management of Oral Mucositis in cancer Treatment. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2017; 18 (8): 2019-2026.

118- Sheibani KM, Mafi AR, Moghaddan S, Taslimi F, Amiran A, Ameri A. Efficacy of benzydamine oral rinse in prevention and management of radiation-induced oral mucositis: a double-blind placebo controlled randomized clinical trial. *Asia Pac.J Clin Oncol.* 2015; 11:22-27.
<https://doi.org/10.1111/ajco.12288>

119- Simões A, Eduardo FP, Luiz AC, Campos L, Sá PH, Cristófaró M, et al. Laser phototherapy as topical prophylaxis against head and neck cancer radiotherapy induced oral mucositis: comparison between low and high/low power laser. *Lasers SurgMed.* 2009; 41: 264-270.
<https://doi.org/10.1002/lsm.20758>

120- Sonis ST, Bting LS, Keefe D, Peterson DE, Schubert M, Hauer-Jensen M, et al. Perspectives on Cancer Therapy Induced Mucosal Injury. *Cancer Supplement.* 2004; 100(9):1995-2025.
<https://doi.org/10.1002/cncr.20162>

121- Sonis ST, Oster G, Fuchs H, Bellm L, Bradford WZ, Edelsberg J, et al. Oral mucositis and the clinical and economic outcomes of hemtopoietic stem cell transplantation. *J Clin Oncol.* 2001; 19(8): 2201-5.
<https://doi.org/10.1200/JCO.2001.19.8.2201>

122- Sonis ST. The Pathobiology of mucositis. *Nature Reviews Cancer.* 2004; 4:277- 284.
<https://doi.org/10.1038/nrc1318>

123- Sonis ST. Mucositis as a biological process: a new hypothesis for the development of chemotherapy induced stomatotoxicity. *Oral Oncol.*1988; 34:39-43.
[https://doi.org/10.1016/S1368-8375\(97\)00053-5](https://doi.org/10.1016/S1368-8375(97)00053-5)

124- Sonis ST. Oral mucositis in head and neck cancer: risk, biology, and management. *Asco Educacional Book.* 2013; E236-240.

125- Sonis ST. Pathobiology of oral mucositis: novel insights and opportunities. *J Support Oncol.* 2007; 5:3-11.

126- Sonis, ST. Mucositis: the impact, biology and therapeutic opportunities of oral mucositis. *Oral Oncology.* 2009; 45: 1015-1020.
<https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2009.08.006>

127- Steinman D, Eilers V, Beynenson D, Buhck H, Fink M. Effect of trammel S On pain and discomfort in radiation induced oral mucositis: a preliminary observational study. *Althern Ther Health Med.* 2012; 18:12-18.

128- Thorsen H, Gam AN, Svensson BH, Jess M, Jensen MK, Piculell I, Schack LK, Skjøtt

K. Low level laser therapy for myofascial pain in the neck and shoulder girdle. A double-blind, cross-over study. *Scand J. Rheumatol.* 1992; 21(3):139-41.

<https://doi.org/10.3109/03009749209095086>

129- Thrall DE. Biologic basis of radiation therapy. *Radiation Oncology.* 1997; 21-33.

[https://doi.org/10.1016/S0195-5616\(97\)50003-9](https://doi.org/10.1016/S0195-5616(97)50003-9)

130- Tolentino ES, Centurion BS, Ferreira LHC, Souza AP, Damante JH, Rubira-Bullen RF. Oral adverse effects of head and neck radiotherapy: literature review and suggestion of a clinical oral care guideline for irradiated patients. *J Appl Oral Sci.* 2011; 19 (5):448-54.

<https://doi.org/10.1590/S1678-77572011000500003>

131- Trotti A, Bellm LA, Epstein JB, Frame D, Fuchs HJ, Gwede CK et al. 2003. Mucositis incidence, severity and associated outcomes in patients with head neck cancer receiving radiotherapy with or without chemotherapy: a systematic literature review. *Radiotherapy and oncology.* 2003; 66: 253-262.

[https://doi.org/10.1016/S0167-8140\(02\)00404-8](https://doi.org/10.1016/S0167-8140(02)00404-8)

132- Turner L, Mupparapu M, Akintoye SO. Review of the complications associated with treatment of oropharyngeal cancer: a guide for the dental practitioner. *Quintessence Int.* 2013; 44: 267-79.

133- Van der Waal I, Bree R. Second primary tumours in oral cancer. *Oral Oncology.* 2010; 46(6):426–428.

<https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2010.02.018>

134- Vera-Llonch M, Oster G, Hagiwara M, Sonis S. Oral Mucositis in Patients Undergoing Radiation Treatment for Head and Neck Carcinoma. Risk Factors and Clinical Consequences. *Cancer.* 2006; 106(2):329-336.

<https://doi.org/10.1002/cncr.21622>

135- Villa A, Sonis ST. Mucositis: Pathobiology and management. *Curr Opin Oncol.* 2015; 27(3): 159-164.

<https://doi.org/10.1097/CCO.0000000000000180>

136- Vissink A, Jansma J, Spijkervet FKL, Burlage FR, Coppes RP. Oral Sequelae of Head and Neck Radiotherapy. *Crit Rev Oral Biol Med.* 2003; 14 (3):199-212.

<https://doi.org/10.1177/154411130301400305>

137- Vokurka S, Bystrická E, Koza V, Scudlová J, Pavlicová V, Valentová D, Visokaiová M, Misaniová L. Higher incidence of chemotherapy induced oral mucositis in females: a supplement of multivariate analysis to a randomized multicenter study. 2006; 14: 974-976.

138- Walsh LJ. The current status of low level laser therapy in dentistry. Part 1. Soft tissue applications. *Australian dental Journal.* 1997; 42-44.

<https://doi.org/10.1111/j.1834-7819.1997.tb00129.x>

139- Werneck CE, Pinheiro ALB, Pacheco MTT, Soares CP, Castro JLF. Laser Light Is Capable of Inducing Proliferation of Carcinoma Cells in Culture: A Spectroscopic in Vitro Study. *Photomedicine and Laser Surgery.* 2005; 23 (3):300-303.

<https://doi.org/10.1089/pho.2005.23.300>

140- Wong SJ, Heron DE, Stenson K, Ling DC, Vargo JA. Locoregional Recurrent or

Second Primary Head and Neck Cancer: Management Strategies and Challenges. .Asco Educational Book. 2016; E284-292.

141- World Health Organization (WHO). Handbook for reporting results for cancer treatment. WHO Offset Publication n° 48, Geneva, Switzerland 1979; 15-22.

142- Xu JL, Xia R, Sun ZH, Sun L, Min X, Liu C, et al. Effects of honey use on the management of radio/ chemotherapy induced mucositis: a meta-analysis of randomized controlled trials. Int. J. Oral Maxillofac. Surg. 2016, 1-8.
<https://doi.org/10.1016/j.ijom.2016.04.023>

143- Yadav A, Gupta A. Noninvasive red and near-infrared wavelength-induced photobiomodulation: promoting impaired cutaneous wound healing. Photodermatol Photoimmunol Photomed. 2017; 33: 4-13.
<https://doi.org/10.1111/phpp.12282>

144- Zecha JAEM, Raber- Durlacher JE, Nair RG, Epstein JB, Sonis ST, Elad S et al. Low Level laser therapy/ photobiomodulation in the management of side effects of chemoradiation therapy in the head and neck cancer: part 1: mechanisms of action, dosimetric, and safety considerations. Support Care Cancer. 2016; 24:2781-2792.
<https://doi.org/10.1007/s00520-016-3152-z>

145- Zecha JAEM, Raber-Durlacher JE, Nair RG, Epstein JB, Elad S, Hamblin MR et al. Low level laser therapy/photobiomodulation in the management of side effects of chemoradiation therapy in head neck cancer: part2: proposed applications and treatment protocols. Support Care Cancer. 2016; 24: 2793-2805.
<https://doi.org/10.1007/s00520-016-3153-y>

Adendo 1 – Artigo científico produzido a partir dos resultados da presente tese, aceito para publicação no periódico **International Journal of Dentistry**.

 Online Proofing System

Hindawi

Sérgio Vitorino Cardoso Logout

International Journal of Dentistry

Home Help

 Track changes

International Journal of Dentistry
Article ID 4579279

 Download PDF

Research Article

Variation of Energy in Photobiomodulation for the Control of Radiotherapy-Induced Oral Mucositis: A Clinical Study in Head and Neck Cancer patients

Cizelene do Carmo Faleiros Veloso Guedes,¹ Silas Antonio Juvencio de Freitas Filho ,² Paulo Rogério de Faria ,³ Adriano Mota Loyola ,¹ Robinson Sabino-Silva ,⁴ and Sérgio Vitorino Cardoso ¹

¹Area of Pathology, School of Dentistry, Federal University of Uberlândia, Uberlândia, MG, Brazil

²Department of Surgery, Stomatology, Pathology, and Radiology, Area of Pathology, Bauru School of Dentistry, University of São Paulo, Bauru, SP, Brazil

³Department of Morphology, Biomedical Sciences Institute, Federal University of Uberlândia, Uberlândia, MG, Brazil

⁴Department of Physiology, Biomedical Sciences Institute, Federal University of Uberlândia, Uberlândia, MG, Brazil

Correspondence should be addressed to Sérgio Vitorino Cardoso

Received 15 November 2017; Accepted 10 January 2018

Academic Editor: Hani Mawardi

Copyright © 2018 Cizelene do Carmo Faleiros Veloso Guedes et al. This is an open access article distributed under the [Creative Commons Attribution License](#), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.