



Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto
Programa de Pós-Graduação em Enfermagem

MARIANE DE LOURDES HERNANDES MARTINS PERES

**LASERTERAPIA NO TRATAMENTO DA MUCOSITE ORAL EM PACIENTES
COM CÂNCER DE CABEÇA E PESCOÇO**

São José do Rio Preto
2021

**MARIANE DE LOURDES HERNANDES MARTINS
PERES**

**LASERTERAPIA NO TRATAMENTO DA MUCOSITE
ORAL EM PACIENTES
COM CÂNCER DE CABEÇA E PESCOÇO**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação *Stricto Sensu* em Enfermagem da Faculdade de São José do Rio Preto, para obtenção do Título de Mestre.

Eixo Temático: Medicina e Ciências Correlatas

Linha de Pesquisa: Genética e Câncer

Orientadora: Prof^a Dr^a Ana Livia Silva Galbiatti Dias

Coorientadora: Prof^a Dr^a Eny Maria Goloni Bertolo

**São José do Rio Preto
2021**

Peres, Mariane de Lourdes Hernandes Martins

Laserterapia no tratamento da mucosite oral em pacientes com câncer de cabeça e pescoço/ Mariane de Lourdes Hernandes Martins Peres. São José do Rio Preto; 2021.

47p.

Dissertação (Mestrado) – Programa de Pós-Graduação Stricto Sensu em Enfermagem da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto.

Área de concentração: Healthcare Process in Life Cycle Stages (PCCV)

Linha de Pesquisa: Processo de cuidar nos ciclos de vida (PCCV)

Grupo de Pesquisa: Genética e Biologia Molecular aplicada às Ciências da Saúde

Orientadora: Profa Dra Ana Livia Silva Galbiatti Dias

Coorientadora: Profa Dra Eny Maria Goloni Bertolo

1. Terapia a Laser; 2. Estomatite (Mucosite Oral); 3. Neoplasias de Cabeça e Pescoço

**MARIANE DE LOURDES HERNANDES MARTINS
PERES**

**LASERTERAPIA NO TRATAMENTO DA MUCOSITE
ORAL EM PACIENTES
COM CÂNCER DE CABEÇA E PESCOÇO**

BANCA EXAMINADORA

**DISSERTAÇÃO PARA OBTENÇÃO DE
TÍTULO DE MESTRE**

**Presidente e Orientadora: Profa Dra Ana Livia Silva
Galbiatti Dias**

1º Examinador:

2º Examinador:

1º Suplente:

2º Suplente:

São José do Rio Preto, 10/11/2021

SUMÁRIO

Dedicatória	i
Agradecimentos	ii
Epígrafe	iv
Lista de Figuras	v
Lista de Tabelas	vi
Lista de Abreviaturas e Símbolos	vii
Resumo	viii
Abstract	ix
Resumen	x
1. Introdução	1
1.1 Objetivos.....	5
2. Métodos	6
2.1 Análises Estatísticas.....	9
3. Resultados	11
4. Discussão	18
5. Conclusões	26
6. Referências	28

DEDICATÓRIA

Aos meus pais

Por sempre lutarem para garantir meus estudos, por nunca me deixarem desistir dos meus sonhos. Se sou o que sou hoje, devo a vocês. Obrigada por serem exemplos para mim; nada teria conseguido sem a ajuda de vocês.

À minha irmã, Isabela

Exemplo de força, perseverança, caráter e humildade. Você é amor, irmandade e família. Não existem palavras que descrevam minha gratidão. É simples: Eu por você e você por mim, sempre!

À minha avó, Mariana

Com doçura me ensinou a ver a vida. Obrigada por sempre me apoiar e acreditar nos meus sonhos.

Espero que saibam que eu amo todos vocês. Meu muito obrigada!

AGRADECIMENTOS

A Deus

Por não abandonar a Tua filha. Gratidão pela vida, de modo geral e pelas pessoas boas que nela me cercam. Abençoada sou, pois sei que estás sempre comigo. A ti Senhor, entrego todos os meus caminhos para que seja feita a Tua vontade.

À minha orientadora, Prof^a Dr^a Ana Livia Silva Galbiatti Dias

Como cientista, mulher e mãe, a Senhora é para mim um exemplo de vida. Sempre com paciência e carinho, me ensinou muito e em diversas áreas da vida. Principalmente nos momentos finais, você me guiou de uma forma que não tenho palavras para agradecer. Sua experiência e paciência, sem dúvidas, deixaram esse momento mais fácil para mim. Que honra a minha ter sido sua orientanda!

À minha co-orientadora, Prof^a Dr^a Eny Maria Goloni Bertollo

À Profa Dra Marcia Maria Urbanin Castanhole Nunes

Mesmo não sendo minha orientadora, sempre estive à disposição para ajudar no que fosse preciso. A Senhora é uma pessoa tão doce e que transmite uma paz absurda.

À minha família

A meu pai Valdecir, minha mãe Isabel, minha irmã Isabela e namorado Adriano. Vocês sempre ficaram ao meu lado, orgulharam-se de mim e quiseram o meu bem. Eu sei que com vocês posso contar sempre. Obrigada.

À família UPGEM

A cada um que deixou meus dias mais alegres dentro do laboratório. Não só pela amizade que criamos, mas também pelas coisas que aprendemos juntos.

Aos membros da banca

Por disponibilizar o tempo e compartilhar as experiências e conhecimento de vocês comigo.

Ao programa de Pós-Graduação em Enfermagem da FAMERP

Pela oportunidade. E aos funcionários do programa, por sempre com muito carinho e paciência me orientarem nas questões mais burocráticas em relação ao Mestrado.

À FAMERP e Hospital de Base

Pelo suporte estrutural e institucional. Em especial, à Maria Adélia Vasconcellos Inácio do RHC-HB e ao Flávio Rogério Bardella do TI-HB, que juntos conseguiram encontrar todos os pacientes para o meu estudo.

Ao Departamento de Otorrinolaringologia e Cirurgia de Cabeça e Pescoço na Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto

Mesmo que indiretamente, me ajudaram seguindo todos os protocolos e facilitando minha pesquisa aos prontuários. Agradeço também por cuidar tão bem dos pacientes que chegam com tanta dor a esse lugar. A empatia e o cuidado de vocês fazem toda diferença. Continuem assim.

Ao Departamento de Odontologia do Hospital de Base de São José do Rio Preto
Pela disponibilidade em sanar minhas dúvidas na pesquisa aos prontuários. Pelo carinho e atenção que me recepcionaram sempre que solicitei. Minha sincera gratidão.

A todos que direta ou indiretamente fizeram parte deste trabalho.

EPÍGRAFE

“O sucesso nasce do querer, da determinação e da persistência em se chegar a um objetivo. Mesmo não atingindo o alvo, quem busca e vence obstáculos, no mínimo fará coisas admiráveis. ”

José de Alencar

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Tempo entre a data do diagnóstico e o surgimento da mucosite dos pacientes com câncer de cabeça e pescoço (em meses)	16
Figura 2. Tempo entre o surgimento da mucosite e o início da aplicação de laserterapia dos pacientes com câncer de cabeça e pescoço (em dias)	16
Figura 3. Correlação de Pearson do desfecho clínico da mucosite em relação ao grau inicial e atual da mucosite nos pacientes avaliados	17

LISTA DE TABELAS E QUADROS

Tabela 1. Distribuição em Odds Ratio (OR) da expressão da mucosite e variáveis demográficas relacionadas ao câncer de cabeça e pescoço (idade, sexo, raça, escolaridade, tabagismo e etilismo)..... 13

Tabela 2. Distribuição em Odds Ratio (OR) da mucosite e variáveis clínicas relacionadas ao câncer de cabeça e pescoço (sítio primário, estágio tumoral, estágio nodal, estágio de metástase, estágio AJCC e tipo de tratamento)..... 14

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

AJCC: American Joint Committee on Cancer (AJCC) Tumor

ATP: Adenosina trifosfato

CCP: Câncer de Cabeça e Pescoço

FAMERP: Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto

INCA: Instituto Nacional do Câncer

M: Metástase

N: Envolvimento linfonodal

NIH: National Cancer Institute

OMS: Organização Mundial de Saúde

OR: Odds Ratio

T: Tamanho do tumor

TCLE: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TNM: Classificação de tumores malignos

UPGEM: Unidade de Pesquisa em Genética e Biologia Molecular

RESUMO

Introdução: Mucosite é uma alteração inflamatória da mucosa que pode surgir após tratamento para o câncer de cabeça e pescoço (CCP) e causar desconforto/dor. A laserterapia pode ser efetiva no tratamento da mucosite oral, entretanto, ainda não há um consenso sobre a melhor abordagem terapêutica. **Objetivos:** Traçar o perfil epidemiológico de pacientes que apresentaram mucosite, após tratamento para CCP; verificar a associação de parâmetros clínicos com o desenvolvimento da mucosite, além de verificar a eficácia terapêutica da Laserterapia na melhora da mucosite. **Métodos:** Foram avaliados retrospectivamente 586 pacientes, após tratamento para CCP atendidos em um hospital universitário no período de janeiro de 2016 a maio de 2020. Foram considerados dados demográficos, epidemiológicos, clínicos e desfechos clínicos. Para análise estática foi utilizado o teste de regressão logística múltipla pelo programa estatístico MINITAB (16.0) e teste de Normalidade D'Agostino e Pearson pelo programa estatístico GraphPad. O valor de $p \leq 0,05$ foi considerado significativo. **Resultados:** Dos 586 prontuários analisados, 282 (48,1%) pacientes apresentaram mucosite, após tratamento do câncer e 304 (51,8%) não apresentaram. A maioria dos pacientes com mucosite foi do sexo masculino, alfabetizado, cor branca, com hábitos tabagista e etilista. Foi encontrada uma associação significativa entre idade de 65 anos ou mais e hábito etilista com mucosite (idade: OR:0.52; IC:0.37-0.74; $p=0.000$ / Hábito etilista (idade: OR:1.90; IC:1.25-2.87; $p=0.002$). Nos parâmetros clínicos, foi encontrada uma significância do sitio primário orofaringe (OR:1.58; IC:1.02-2.43; $p=0.039$), estágio clínico avançado (OR:2.39; IC:1.18-4.85; $p=0.016$), tratamento quimioterápico (OR:0.61; IC: 0.41 - 0,91; $p=0.016$) e mucosite. Grau 1 de mucosite esteve presente em 55,2% dos pacientes, seguidos de 23,6% dos pacientes com grau 2 e 21,1% dos pacientes com grau 3. Do total, 57,09% (dos pacientes) com mucosite foram submetidos à aplicação de laserterapia sendo o tempo médio entre o início do tratamento e a queixa da mucosite de seis meses (± 12 meses) e o tempo médio entre a queixa da mucosite e o início da laserterapia, de 33 dias (± 47 dias). O teste de Normalidade mostrou que há diferença significativa ($p < 0,05$) nos grupos: Grau de mucosite inicial ($K^2=55.17$; $p < 0.0001$), número de sessões de laserterapia ($K^2=112.2$; $p < 0.0001$) e grau de mucosite atual ($K^2=45.50$; $p < 0.0001$). Houve significância estatística dos graus inicial e atual da mucosite ($R= 0.41$; $p < 0.0001$). A correlação de Pearson mostrou-se negativa entre grau atual da mucosite e o número de sessões de laserterapia ($R= -0,1423$; $p=0.072$). **Conclusão:** Pacientes em tratamento para o CCP que apresentam mucosite são em sua maioria do sexo masculino, com média de idade de 65 anos, raça branca, alfabetizados e com hábitos tabagista e etilista. Pacientes com idade 65 anos ou mais tem menores chances de desenvolver mucosite, pacientes com hábito etilista possuem maiores chances de desenvolver mucosite e pacientes sitio primário orofaringe e estágio avançado do câncer possuem maiores chances de desenvolver mucosite na casuística avaliada. A quimioterapia está significativamente associada ao surgimento da mucosite A laserterapia é eficaz no tratamento da mucosite e pode contribuir para melhor qualidade de vida dos pacientes que apresentam mucosite, após o tratamento para o CCP.

Palavras Chave: Terapia a Laser; Estomatite (Mucosite Oral); Neoplasias de Cabeça e Pescoço

ABSTRACT

Introduction: Mucositis is an inflammatory change in the mucosa that can appear after treatment for head and neck cancer (HNC) and cause discomfort/pain. The use of laser therapy can be effective in the treatment of oral mucositis, however, there is still no consensus on the best therapeutic approach. **Objectives:** To verify the epidemiological profile of patients who presented mucositis after treatment for CCP, to evaluate the association of clinical parameters with mucositis development and to analyse the therapeutic effectiveness of laser therapy in mucositis. **Methodos:** A total of 586 patients after HNC treatment at a school hospital from January 2016 to May 2020 were retrospectively evaluated. The main demographic, epidemiological and clinical data and clinical outcomes were considered. For statistical analysis, we used the multiple logistic regression test by the MINITAB statistical program (16.0) and the D'Agostino and Pearson Normality test by the GraphPad statistical program. The value of $p \leq 0.05$ was considered significant. **Results:** Out of the 586 medical records analyzed; 282 (48.1%) patients had mucositis after cancer treatment and 304 (51.8%) did not. Most of patients with mucositis was male, literate, white race, smokers and etilists. A significant association was found between age 65 years or older and drinking habit with mucositis (age: OR:0.52; CI:0.37-0.74; $p=0.000$ / Drinking habit (age: OR:1.90; CI:1.25-2.87; $p=0.016$). Regarding the clinical parameters, a significance of the oropharyngeal primary site (OR: 1.58; CI: 1.02-2.43; $p=0.039$), advanced clinical stage (OR: 2.39; CI: 1.18-4.85; $p=0.016$), and chemotherapy treatment (OR:0.61; CI: 0.41 - 0.91; $p=0.016$) and mucositis. Grade 1 mucositis was present in 55.2% of patients, followed by 23.6% of patients with grade 2 and 21.1% of patients with grade 3. A total of 57.09% of patients with mucositis had laser therapy; the mean time between the start of treatment and the complaint of mucositis was 6 months (± 12 months) and mean time between the complaint of mucositis and the start of laser therapy was 33 days (± 47 days). Normality test showed that there is a significant difference ($p < 0.05$) in the groups: Degree of initial mucositis ($K^2=55.17$; $p < 0.0001$), number of laser therapy sessions ($K^2=112.2$; $p < 0.0001$) and current degree of mucositis ($K^2=45.50$; $p < 0.0001$). There was statistical significance of the initial and current grades of mucositis ($R=0.41$; $p < 0.0001$). Pearson's correlation was negative between the current degree of mucositis and the number of laser therapy sessions ($R=-0.1423$; $p=0.072$). **Conclusions:** Patients after treatment for HNC who presented mucositis were male, with an average age of 65 years, white, literate, smokers and etilists. Patients aged 65 years or older are less likely to develop mucositis, while patients with alcohol consumption are more likely to develop mucositis, and patients with oropharyngeal primary site and advanced stage of cancer are more likely to develop mucositis in the evaluated casuistic. Laser therapy is effective in the treatment of mucositis and may contribute to a better quality of life for patients who have mucositis after treatment for HNC.

Key Words: Laser Therapy; Stomatitis (Oral Mucositis); Head and Neck Neoplasms

RESUMEN

Introducción: La mucositis es un cambio inflamatorio en la mucosa que puede aparecer después del tratamiento del cáncer de cabeza y cuello (PCC) y causar malestar / dolor. La terapia con láser puede ser eficaz en el tratamiento de la mucositis oral, sin embargo, todavía no existe un consenso sobre el mejor enfoque terapéutico. **Objetivos:** Elevar el perfil epidemiológico de los pacientes que presentaron mucositis después del tratamiento por PCC, verificar la asociación de parámetros clínicos con el desarrollo de mucositis, además de verificar la efectividad terapéutica de la terapia láser en la mejora de la mucositis. **Metodología:** se evaluaron retrospectivamente 586 pacientes después del tratamiento por PCC tratados en un hospital universitario entre enero de 2016 y mayo de 2020. Se consideraron los principales datos demográficos, epidemiológicos, clínicos y de evolución clínica. Para el análisis estático se utilizó la prueba de regresión logística múltiple del programa estadístico MINITAB (16.0) y la prueba de normalidad de D'Agostino y Pearson del programa estadístico GraphPad. Se consideró significativo un valor de $p \leq 0,05$. **Resultados:** De las 586 historias clínicas analizadas, 282 (48,1%) pacientes presentaron mucositis tras el tratamiento oncológico y 304 (51,8%) no. La mayoría de los pacientes con mucositis eran hombres, alfabetizados, blancos, con hábitos de fumar y beber. Se encontró asociación significativa entre la edad de 65 años o más y los hábitos de bebida con mucositis (edad: OR: 0,52; IC: 0,37-0,74; $p = 0,000$ / Hábito de bebida (edad: OR: 1,90; IC: 1,25-2,87; p) En cuanto a los parámetros clínicos, la significación del sitio orofaríngeo primario (OR: 1,58; IC: 1,02-2,43; $p = 0,039$), estadio clínico avanzado (OR: 2,39; IC: 1,18-4,85; $p = 0,016$) y tratamiento quimioterápico (OR: 0,61; IC: 0,41 - 0,91; $p = 0,016$) y mucositis. La mucositis de grado 1 estuvo presente en el 55,2% de los pacientes, seguida por el 23,6% de los pacientes con grado 2 y el 21,1% de los pacientes con grado 3. 57,09% de los pacientes con mucositis se sometió a terapia con láser, el tiempo medio entre el inicio del tratamiento y la queja de mucositis fue de 6 meses (± 12 meses) y el tiempo medio entre la queja de mucositis y el inicio de la terapia con láser de 33 días (± 47 días). La prueba de normalidad mostró que hay una diferencia significativa ($p < 0,05$) en los grupos: Grado inicial de mucositis ($K2 = 55,17$; $p < 0,0001$), número de sesiones de terapia con láser ($K2 = 112,2$; $p < 0,0001$) y grado actual de mucositis ($K2 = 45,50$; $p < 0,0001$). Hubo significación estadística de los grados iniciales y actuales de mucositis ($R = 0,41$; $p < 0,0001$). La correlación de Pearson fue negativa entre el grado actual de mucositis y el número de sesiones de terapia con láser ($R = -0,1423$; $p = 0,072$). **Conclusión:** Los pacientes en tratamiento por PCC que presentan mucositis son en su mayoría varones, con una edad media de 65 años, raza blanca, alfabetizados y con hábitos de tabaquismo y bebida. Los pacientes de 65 años o más tienen menos probabilidades de desarrollar mucositis, los pacientes con consumo de alcohol tienen más probabilidades de desarrollar mucositis y los pacientes con sitio orofaríngeo primario y estadio avanzado de cáncer tienen más probabilidades de desarrollar mucositis en la serie evaluada. La quimioterapia se asocia significativamente con la aparición de mucositis. La terapia con láser es eficaz en el tratamiento de la mucositis y puede contribuir a mejorar la calidad de vida de los pacientes con mucositis después del tratamiento por PCC. **Palabras clave:** Terapia con láser; Estomatitis (mucositis oral); Neoplasias de cabeza y cuello

1. INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

O câncer de cabeça e pescoço (CCP) ocupa a quinta posição na lista das neoplasias mais frequentes, com uma incidência mundial estimada de 780.000 novos casos por ano e 450 mil mortes ao ano. O câncer de cabeça e pescoço corresponde a tumores localizados na cavidade oral, seios da face, as três porções da faringe e as três porções da laringe¹.

As estimativas do Instituto Nacional do Câncer para o triênio 2020-2022 são de 11.180 casos em homens e de 4.010 em mulheres no Brasil para o câncer de cavidade oral, e 10,69 casos novos a cada 100 mil homens e, para as mulheres, corresponde a 3,71 para cada 100 mil mulheres. Para o câncer de laringe, o número de casos novos esperados para o Brasil no triênio 2020-2022 é de 6.470 em homens e de 1.180 em mulheres. O risco estimado será de 6,20 casos novos a cada 100 mil homens e de 1,06 casos novos a cada 100 mil mulheres². A opção de tratamento para essa doença é definida de acordo com o estágio da doença, localização anatômica e acessibilidade cirúrgica. Pode consistir em cirurgia, radioterapia e quimioterapia, utilizados em associação ou isolados³⁻⁴. A natureza e o tipo de possíveis efeitos colaterais do tratamento do câncer de cabeça e pescoço dependem do indivíduo. Os efeitos colaterais mais comuns são náusea, vômitos, diarreia, aumento da suscetibilidade à infecção, anemia, perda de cabelo, fadiga geral, dormência na mãos e pés, perda de audição, danos nos rins, problemas de sangramento, mal-estar, problemas de equilíbrio e mucosite⁵.

A mucosite é uma alteração inflamatória da mucosa que aparece em cerca de 40 por cento dos pacientes que estão em tratamento para o câncer de cabeça e pescoço e, além de causar desconforto / dor, pode afetar a saúde nutricional dos pacientes^{6,7,8-9}. A mucosite oral é classificada segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS) em quatro graus de

gravidade; Grau 0 (sem alterações), Grau 1 (eritema, irritação, dor), Grau 2 (eritema, úlceras, dieta sólida), Grau 3 (úlceras, dieta líquida) e Grau 4 (impossibilidade de alimentação)⁹⁻¹⁰.

As lesões interferem diretamente e negativamente no tratamento oncológico, pois fazem com que o tratamento seja pausado ou até mesmo interrompido. Quando presente o paciente queixa-se de dor e dificuldade na alimentação⁷⁻¹⁰. Apesar dos inúmeros estudos para se estabelecer uma conduta profilática e terapêutica para a mucosite oral, o tratamento ainda é essencialmente paliativo. É baseado no uso de anestésicos tópicos, drogas antiinflamatórias, agentes antimicrobianos tópicos e sistêmicos quando necessário¹¹. Entretanto estudos mostram que a utilização do laser de baixa de potência pode ser efetivo na prevenção e tratamento da mucosite oral, prevenindo o aparecimento da mucosite ou é aplicado nas lesões de mucosite já existentes para acelerar o processo de cura da lesão, com o intuito de melhorar a qualidade de vida dos pacientes¹²⁻¹⁰. Ele age provocando efeitos biológicos por meio de processos fotofísicos e bioquímicos, aumentando o metabolismo celular. Estimula a atividade mitocondrial, apresentando assim, a ação anti-inflamatória, analgésica e também de cicatrizador da mucosa¹³.

O laser é uma extensão de luz, que possui projeções estimuladas por radiação, sendo essas que apresentam características próprias com a finalidade de diminuir ou evitar que a lesão se manifeste¹⁴. Nesse sentido, vários estudos têm investigado o potencial benefício do laser de baixa potência para prevenção e tratamento da mucosite oral em pacientes com câncer de cabeça e pescoço, entretanto, de acordo com a literatura, ainda não há um consenso sobre a melhor abordagem terapêutica e não há protocolo estabelecido para o

tratamento da mucosite em pacientes em tratamento para o câncer de cabeça e pescoço^{15,16,17,18-19}.

1.1 OBJETIVOS

1.1.2 Objetivo geral

O presente estudo tem como objetivo geral levantar o perfil epidemiológico de pacientes que apresentaram mucosite, após tratamento para CCP; verificar a associação de parâmetros clínicos com o desenvolvimento da mucosite, além de verificar a eficácia terapêutica da Laserterapia na melhora da mucosite.

1.1.3 Objetivos específicos

- a) Levantar o perfil populacional e dados sociodemográficos de pacientes atendidos em um hospital do noroeste paulista da cidade de São José do Rio Preto, SP, que realizaram tratamento para o câncer de cabeça e pescoço nos anos de 2016 a 2020.
- b) Comparar os dados sociodemográficos e clínicos dos pacientes que realizaram tratamento para o CCP e desenvolveram mucosite com os pacientes que não apresentaram mucosite ((idade, gênero, raça, nível de alfabetização e hábitos etilista e tabagista, sitio primário, estágio tumoral (T), estágio nodal (N) e presença de metástase (M), estágio clínico e tipo de tratamento realizado)).
- c) Verificar o grau da mucosite inicial, tempo entre o início do tratamento e o surgimento da mucosite, tempo entre a data da descoberta da mucosite e o início da laserterapia, além do número de sessões de laserterapia e a evolução clínica da mucosite nos pacientes, após a laserterapia.
- d) Correlacionar o desfecho clínico da mucosite com o número de sessões de laserterapia e verificar o efeito terapêutico da laserterapia na cicatrização da mucosa oral.

2. MÉTODOS

2. MÉTODOS

Foram avaliados prontuários médicos de pacientes atendidos no serviço de Otorrinolaringologia e Cirurgia de Cabeça e Pescoço de um hospital universitário do noroeste do Estado de São Paulo, no período de janeiro de 2016 a maio de 2020. Houve dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) por se tratar de um estudo de avaliação de prontuários.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto, de acordo com a Resolução CNS nº 466 de 2012 e na Norma Operacional nº 001 de 2013 do CNS.

Trata-se de um estudo retrospectivo que descreve uma população de pacientes com câncer de cabeça e pescoço no período de 2016 a 2020 em um Hospital Universitário do Município de São José do Rio Preto-SP. Pesquisa de campo exploratória, com a finalidade de avaliar a eficácia da laserterapia no tratamento da mucosite em pacientes com câncer de cabeça e pescoço. Todos os dados do presente estudo foram obtidos por meio de análise de prontuários médicos. Para a composição da amostra foram selecionados os pacientes em tratamento para o câncer de cabeça e pescoço e que no período estudado atenderam aos critérios de elegibilidade: Pacientes de ambos os sexos, maiores de 18 anos, submetidos a tratamento oncológico, que apresentaram lesão de mucosite.

A partir da amostra selecionada, realizou-se uma análise retrospectiva dos prontuários. A análise buscou dados como: identificação do paciente e dados sociodemográficos (sexo, idade, escolaridade, ocupação, estado civil e fatores de risco), dados clínicos sítio primário do tumor, estágio do tumor, presença de metástase, estágio

clínico do câncer , tipo de tratamento,data do início do tratamento) e dados clínicos odontológicos (tempo entre o início do tratamento e o surgimento da lesão de mucosite, tempo entre o surgimento da mucosite e o início da aplicação do laser, número de sessões de laserterapia utilizadas e desfecho clínico da mucosite após laserterapia

As informações coletadas tiveram a garantia do sigilo que assegura a privacidade e o anonimato dos sujeitos quanto aos dados confidenciais envolvidos na pesquisa.

Pelas informações obtidas por meio dos prontuários, foi realizada uma análise estatística descritiva, tabelas de frequência e tabelas cruzadas, com o objetivo de verificar aspectos relevantes à pesquisa.

2.1 ANÁLISES ESTATÍSTICAS

Os dados coletados foram analisados usando-se os programas estatísticos MiniTAB (versão 14.0), GraphPad InStat 3.10 (2009) e Microsoft Excel (2016).

A análise estatística descritiva foi realizada a partir dos cálculos das medidas de tendência central, dispersão e contagens de frequências.

As comparações de frequências foram realizadas utilizando-se o Teste de Qui-quadrado de Pearson e Regressão Logística Múltipla, sendo o valor de $p \leq 0,05$ considerado estatisticamente significativo e os resultados são apresentados como Odds Ratio (OR) e intervalos de confiança de 95% (IC 95%). Odds Ratio foi utilizado para análise de risco.

A Regressão Logística Múltipla foi utilizada para verificar as variáveis demográficas e clínicas. A construção da planilha da análise estatística demográfica foi realizada considerando-se: Pacientes com mucosite (referência: pacientes sem mucosite), gênero (referência: feminino), raça (referência: não branco), nível de alfabetização (referência: alfabetizados), hábito tabagista (referência: não tabagistas) e hábito etilista (referência: não etilistas), usando o programa MiniTab para Windows (Versão 14.0).

Em relação à construção da análise estatística das variáveis clínicas foram considerados: Sítio primário tumoral cavidade oral (referência: outros), orofaringe (referência: outros), hipofaringe (referência: outros), nasofaringe (referência: outros), cavidade nasal (referência: outros), laringe (referência: outros), sítio primário oculto (referência: outros), T3, T4 (referência: Tis, T0, T1 e T2), N1, N2, N3 (referência: N0), M1 (referência: M0) e III/IV (referência: I/II) e tipo de tratamento, sendo considerado quimioterapia (referência: outros), radioterapia (referência: outros), quimioterapia/radioterapia (referência: outros),

cirurgia/quimioterapia/radioterapia (referência: outros), cirurgia/radioterapia (referência: outros), e cirurgia/quimioterapia (referência: outros).

Para a análise de correlação entre o grau da mucosite, número de aplicações de laser e grau atual da mucosite, foi verificado o teste de Normalidade D'Agostino e correlação entre as variáveis de Pearson pelo Programa estatístico GraphPad 8.0.

3. RESULTADOS

3. RESULTADOS

No total foram analisados 586 prontuários de pacientes que tiveram diagnóstico de câncer de cabeça e pescoço. Destes, 282 (48,1%) apresentaram mucosite durante ou após tratamento do câncer e 304 (51,8%) não apresentaram mucosite.

Os resultados referentes às variáveis sociodemográficas e clínicas dos pacientes com câncer de cabeça e pescoço estão descritos na Tabela 1 e 2, respectivamente.

Tabela 1. Distribuição em Odds Ratio (OR) da presença da mucosite e variáveis demográficas relacionadas ao câncer de cabeça e pescoço (idade, sexo, raça, escolaridade, tabagismo e etilismo).

Variáveis	<i>Pacientes com</i>	<i>Pacientes sem</i>	OR (IC 95%)	Valor de P
	<i>mucosite</i>	<i>mucosite</i>		
	Pacientes (n=282)	Pacientes (n=304)		
	n (%)	n (%)		
Idade				
< 65	153 (54.2)	116 (38.1)	1.00 (Ref)	
≥ 65	129 (45.7)	188 (61.8)	0.52 (0.37-0,74)	<0,05*
Sexo				
Feminino	45 (15.9)	50 (16.4)	1.00 (Ref)	
Masculino	237 (84.0)	254 (83.5)	0.86 (0.53 – 1.40)	0.543
Cor da pele				
Não brancos	27 (9.57)	40 (13.1)	1.00 (Ref)	
Branco	255 (90.4)	264 (86.8)	0.61 (0.36 – 1.05)	0.074
Nível de alfabetização				
Alfabetizados	260 (92.1)	266 (87.5)	1.00 (Ref)	
Não alfabetizados	22 (7.80)	38 (12.5)	0.71 (0.40 – 1.25)	0.231
Hábitos Tabagistas				
Não	56 (19.8)	65 (21.3)	1.00 (Ref)	
Sim	226 (80.1)	239 (78.6)	0.80 (0.49 – 1.31)	0.377
Hábitos Etilistas				
Não	92 (32.6)	137 (45.0)	1.00 (Ref)	
Sim	190 (67.3)	167 (54.9)	1.90 (1.25 – 2.87)	0.002*

Os dados de OR foram ajustados para idade, sexo, cor da pele, nível de alfabetização, hábitos tabagistas e etilistas. $p < 0.05$ foi considerado significativo no modelo de regressão logística múltipla.

Tabela 2. Distribuição em Odds Ratio (OR) da mucosite e variáveis clínicas relacionadas ao câncer de cabeça e pescoço

Variáveis	<i>Pacientes com mucosite</i>	<i>Pacientes sem mucosite</i>	OR (IC 95%)	Valor de P
	Pacientes (n=282) n (%)	Pacientes (n=304) n (%)		
Sítio primário				
Cavidade Oral	124 (43.9)	112 (36.8)	1.35 (0.97 – 1.88)	0.074
Laringe	60 (21.2)	93 (30.5)	1.62 (0.99 -1.65)	0.067
Orofaringe	58 (20.5)	43 (14.1)	1.58 (1.02 – 2.43)	0.039*
Hipofaringe	22 (7.8)	29 (9.53)	0.81 (0.45 – 1.44)	0,464
Cavidade Nasal	7 (2.4)	15 (4.93)	0.49 (0.20 – 1.23)	0.128
Nasofaringe	7 (2.4)	6 (1.97)	1.27 (0.42 – 3.82)	0.672
Sítio Primário Oculcto	4 (1.4)	6 (1.97)	0.61 (0.18 – 2.12)	0.438
Estágio tumoral				
Tis/ T0/ T1/ T2	123 (43.6)	165 (54.2)	1.00 (Ref)	
T3/T4	159 (56.3)	139 (45.7)	0.86 (0.46-1.62)	0.645
Estágio nodal				
N0	177 (62.7)	212 (69.7)	1.00 (Ref)	
N1/N2/N3	105 (37.2)	92 (30.2)	0.69 (0.47 – 1.02)	0.062
Estágio da metástase				
M0	282 (100.0)	302 (99.3)	1.00 (Ref)	
M1	0 (0)	2 (0.65)	0.00 (0.00 – *)	0.999
Estágio clínico				
AJCC				
I/II	97 (34.3)	145 (47.6)	1.00 (Ref)	
III/IV	185 (65.6)	159 (52.3)	2.39 (1.18 – 4.85)	0.016*
Tipo de tratamento				

Quimioterapia e Radio	150 (53.1)	105 (34.5)	1.33 (0.96 – 1.85)	0,087
Radioterapia	53 (18.7)	68 (22.3)	0.78 (0.52 – 1.18)	0,240
Quimioterapia	50 (17.7)	79 (25.9)	0.61 (0.41 – 0,91)	0,016*
Cirurgia/Quimio/Radio	13 (4.6)	1 (0.32)	1.75 (0.56 - 5.40)	0,333
Cirurgia / Radio	11 (3.9)	10 (3.2)	1.19 (0.50 - 2.85)	0,691
Cirurgia / Quimio	5 (1.7)	41 (13.4)	0.81 (0.18 - 3.64)	0,779

Os dados de OR foram ajustados para sítio primário, estágio do tumor, estágio nodal, estágio de metástase e estágio clínico AJCC. $p < 0.200$ foi considerado significativo no teste de qui-quadrado.

Dos 282 pacientes em tratamento e que apresentaram mucosite oral, um total de 57,09% (n=161) foram submetidos à aplicação de laser de baixa potência para melhora do efeito colateral. O grau de mucosite mais frequente foi grau 1 (n=89; 55,2%), seguido do grau 2 (n=38; 23,6%) e grau 3 (n=34; 21,2%).

O tempo médio entre o início do tratamento do câncer e a queixa da mucosite foi de seis meses (± 12 meses) (Figura 1) e o tempo médio entre a queixa da mucosite e a primeira aplicação de laser foi de 33 dias (± 47 dias). (Figura 2)

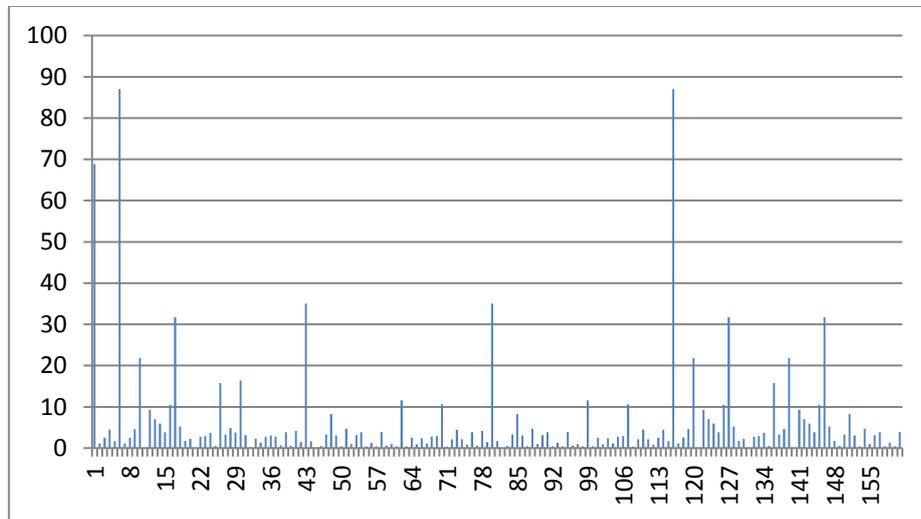


Figura 1. Tempo entre a data do diagnóstico e o surgimento da mucosite dos pacientes com câncer de cabeça e pescoço (em meses).

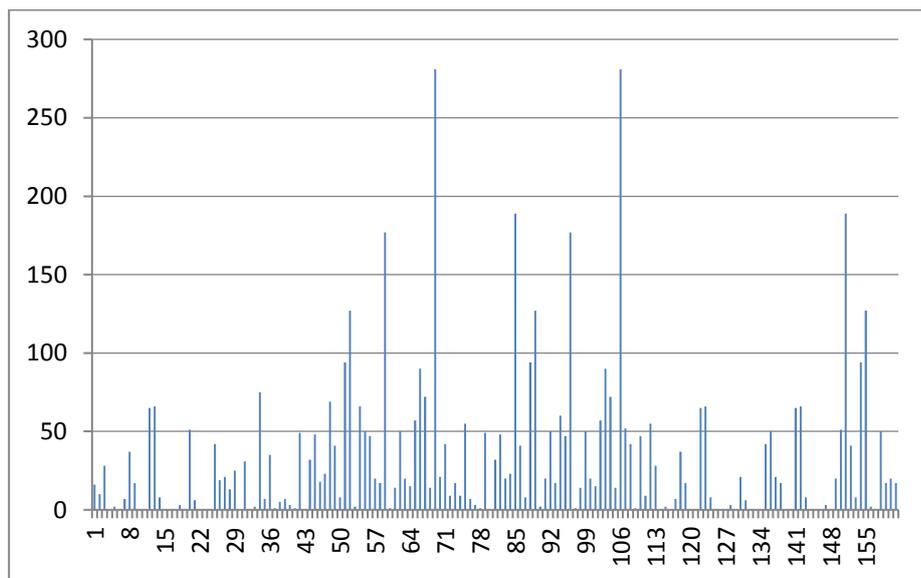


Figura 2. Tempo entre o surgimento da mucosite e o início da aplicação de laserterapia dos pacientes com câncer de cabeça e pescoço (em dias).

A média do número de sessões de laserterapia nos pacientes foi de oito aplicações. Em relação ao desfecho clínico da mucosite (inicial e atual) com o número de sessões de laserterapia. O teste de Normalidade mostrou que há diferença significativa ($p < 0,05$) nos

grupos: Grau de mucosite inicial ($K2=55.17$; $p<0.0001$), número de sessões de laserterapia ($K2=112.2$; $p<0.0001$) e grau de mucosite atual ($K2=45.50$; $p<0.0001$). Quando realizadas a correlação e a comparação dos graus inicial e atual da mucosite, houve significância estatística ($R= 0.41$; $p<0.0001$), ou seja, houve melhora no defecho clínico dos pacientes, após as sessões de laserterapia. A correlação de Pearson mostrou-se negativa entre o grau atual da mucosite e o número de sessões de laserterapia ($R= -0,1423$; $p=0.072$). Embora o resultado não tenha mostrado significância, há uma correlação negativa entre os dois grupos, ou seja, quanto maior o número de sessões de laserterapia, melhor foi o defecho clínico da mucosite atual. (Figura 3)

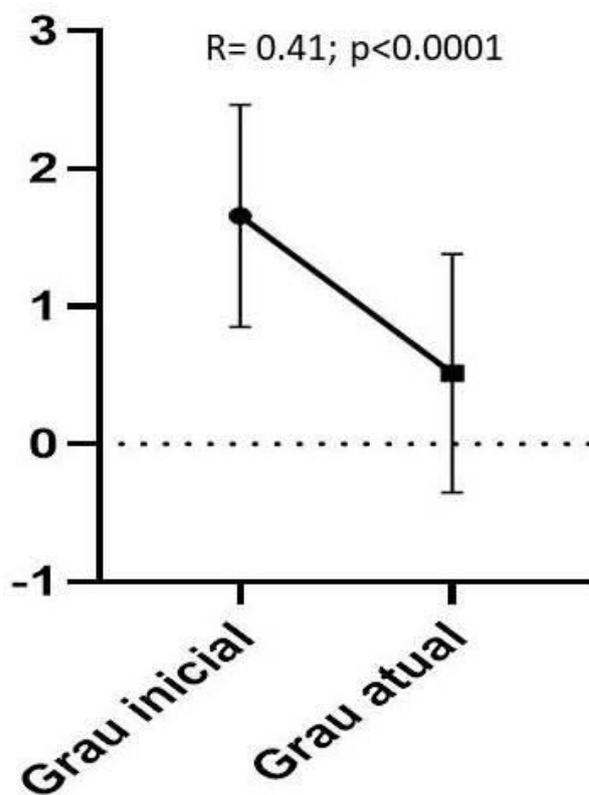


Figura 3. Correlação de Pearson do defecho clínico da mucosite em relação ao grau inicial e atual da mucosite nos pacientes avaliados.

4. DISCUSSÃO

4. DISCUSSÃO

No presente estudo foi possível avaliar 586 pacientes com câncer de cabeça e pescoço atendidos no período de janeiro de 2016 a maio de 2020 em um hospital universitário do noroeste do Estado de São Paulo. Destes, 48,1% apresentaram o efeito colateral mucosite, após o tratamento para o câncer de cabeça e pescoço. Foi encontrado que pacientes com CCP que possuem idade maior ou igual a 65 anos têm menores chances de ter mucosite, corroborando com dados da literatura que mostram que a mucosite tem maior incidência em pacientes mais jovens. Este fato pode ser explicado devido a pacientes mais jovens possuírem uma capacidade maior de atividade mitótica das células epiteliais em relação aos pacientes com idade mais avançada, nos quais a atividade mitótica das células epiteliais é diminuída. Além disso, estudos mostram que a relação entre a taxa de duplicação celular e a severidade do dano causada por algum tipo de tratamento sugere que quanto maior a idade menor a severidade dos efeitos colaterais^{20,21,22-23}.

Nosso estudo também verificou que pacientes com hábito etilista são mais propensos ao surgimento da mucosite. A ingestão de álcool pode danificar a dentição e contribuir para uma variedade de doenças bucais, incluindo estomatite, desnutrição e mucosite. O conhecimento dessas relações permitirá ao dentista questionar os pacientes sobre os hábitos sociais e fornecer orientações para incentivar um estilo de vida saudável²⁴. Pacientes com CCP que possuem o hábito tabagista e etilista têm chances maiores de ter mucosite, e outros fatores como, idade, sexo, predisposição genética, saúde oral e higiene, microflora oral, normalidade e função secretora de saliva e alimentação podem influenciar no surgimento da mucosite¹¹⁻²⁵.

Em relação ao perfil populacional e dados sociodemográficos dos pacientes com mucosite oral, foi observado que a maioria é do sexo masculino, com 65 anos de idade ou

menos, cor da pele branca, alfabetizados e com hábitos etilista e tabagista corroborando com os dados da literatura^{26,21-23}. A mucosite oral pode surgir, após o tratamento para os diversos tipos de câncer devido à ruptura das células epiteliais que revestem o trato gastrointestinal que se dividem rapidamente deixando o tecido da mucosa aberto à ulceração e infecção²³. Há indivíduos que são mais suscetíveis ao surgimento da mucosite e fatores relacionados ao tratamento, como tipo de radiação, fármaco utilizado e doses diárias estão geralmente relacionados aos efeitos sobre os tecidos normais e surgimento da mucosite. Idade, condição clínica e dental são fatores inerentes a cada paciente, que têm sido associados à presença de mucosite oral^{27,22-28}.

O CCP é visto com uma frequência de três a cinco vezes maiores em homens do que em mulheres²⁹. Baixa escolaridade, pobreza e desvantagem social são considerações prognósticas importantes para pacientes com CCP. Em consequência, um menor nível socioeconômico e raça negra apresentarem pior prognóstico, contudo, essas diferenças ainda não são completamente explicadas por dados demográficos e comorbidades³⁰, independentes da presença da mucosite.

Em relação aos parâmetros clínicos nosso estudo demonstrou que pacientes com sítio primário orofaringe possuem maiores chances de desenvolver mucosite do que pacientes que apresentam outros sítios primários²⁶. A orofaringe inclui a base da língua (a parte posterior da língua), o palato mole, as amígdalas e os pilares e as paredes laterais e posterior da garganta e segundo dados da literatura lesões diagnosticadas após tratamento de câncer de cabeça e pescoço comprometem em seu maior número a orofaringe, assim como nosso estudo. Além disso, tumores localizados na região de orofaringe apresentaram piores índices de sobrevida^{31,32-33}.

Nosso estudo também confirmou que pacientes com câncer de cabeça e pescoço com estágio clínico mais avançado (III/IV) possuem maiores chances de desenvolver a mucosite. Dados mostram que pacientes com câncer avançado apresentam uma variedade de problemas orais e os mesmos podem causar um impacto significativo no bem-estar físico, social e psicológico podem limitar a limitar as atividades diárias desses pacientes, portanto, uma avaliação odontológica inicial é de extrema importância³⁴.

Em relação ao tratamento, nossos resultados mostraram que o tratamento quimioterápico foi significativamente associado ao surgimento da mucosite, assim como, os estudos de Menezes et al.¹¹ (2014); Santos et al.²⁵ (2019) e Schirmer et al.²⁷ (2012) encontraram que cada ciclo de quimioterapia implica em risco de mucosite e pacientes que apresentaram esse quadro em um ciclo apresentam maiores riscos de reapresentá-lo nos ciclos subsequentes, respectivamente. Este fato ocorre devido aos efeitos adversos causados pelo tratamento quimioterápico, pois na cavidade bucal o quimioterápico, não atua de forma seletiva para as células neoplásicas, afetando também o epitélio de revestimento da mucosa da cavidade bucal²⁶. Na quimioterapia, a medicação age em células com características das neoplásicas, ou seja, células que tenham característica de mitose constante.

Segundo Sonis et al.³⁵ (2004), a mucosite é descrita como um processo biológico complexo, que pode ser dividido em cinco fases sequenciais caracterizadas como iniciação, sinalização, amplificação, ulceração com inflamação e cicatrização. Na fase de iniciação, sinais e sintomas comuns à mucosite oral ainda são despercebidos. O fator desencadeador (químico e/ou radioterapia) inicia o processo a partir da lesão direta sobre o material genético celular. A agressão é maior em células com alta taxa de multiplicação, por isso, células da camada basal do epitélio tendem a ser mais afetadas.

As fases de sinalização (fase de geração de mensagem) e amplificação são consequentes. A lesão ao metabolismo celular iniciado pre-dispõe o surgimento de subprodutos metabólicos tóxicos (enzimas proteolíticas e espécies reativas do oxigênio) capazes de estimular apoptose celular e a produção exacerbada de citocinas inflamatórias. Pode aumentar ainda mais a injúria celular, ou seja os moduladores inflamatórios são ativados e promovem a amplificação do sinal que leva ao destrutivo processo, de modo que o epitélio oral eventualmente se desintegre e possa ulcerar (fase de ulceração)²¹⁻²².

A fase de ulceração com inflamação é caracterizada pela perda da integridade da mucosa, resultando toda a sintomatologia da mucosite oral. Nesta fase há risco para ocorrência de infecções oportunistas em virtude do acesso de bactérias, fungos ou vírus a tecidos mais profundos o que aumenta, conseqüentemente, as chances de infecções sistêmicas pronunciadas e até choque séptico, representando a forma mais pronunciada da patologia. No final, na cicatrização observa-se proliferação, diferenciação e migração das células epiteliais. Ocorre através do aumento da liberação de fatores de crescimento, aumento da neovascularização e formação de colágeno, ocasionando o restabelecimento da integridade da mucosa²¹⁻²².

A Organização Mundial de Saúde (OMS), classifica a mucosite oral em cinco graus diversos: grau 0 -indica ausência da doença; grau I -presença de úlcera indolor, eritema ou discreta sensibilidade; grau II -presença de eritema doloroso, edema ou úlceras que não interferem na deglutição do paciente; grau III -existência de úlceras que interferem na capacidade do paciente em ingerir alimentos sólidos; e grau IV -sintomas tão severos que o paciente requer suporte enteral ou parenteral²¹.

Em relação ao desenvolvimento da mucosite, após o início do tratamento, o tempo médio da queixa foi de seis meses e o grau 1 foi o mais frequente, corroborando com outros estudos, nos quais a mucosite manifesta-se durante a primeira e a segunda semana das sessões de quimioterapia. Ela pode aparecer no início do tratamento e geralmente é caracterizada como uma área de vermelhidão generalizada que vem a ser substituída por regiões de ulceração recobertas por pseudomembrana, podendo essas serem generalizadas ou localizadas e, geralmente, colonizadas por bactérias. As lesões de mucosite surgem normalmente de três a 15 dias, após o início do tratamento, sendo perceptível antes em pacientes submetidos à quimioterapia. A mucosite induzida pela quimioterapia dura, geralmente, uma semana e tem resolução em 21 dias, após a administração dos quimioterápicos. Cada ciclo de quimioterapia implica em risco de mucosite e aqueles pacientes que apresentaram este quadro em um ciclo apresentam maiores riscos de reapresentá-lo nos ciclos subsequentes^{21,22-11}.

Fatores de risco do tratamento também incluem os locais específicos e área de superfície/volume da cabeça e pescoço mucosa irradiada, a taxa de acumulação de dose de radiação, o agente específico da quimioterapia concomitante utilizado e seus horários dose²²⁻¹¹.

Problemas de maior gravidade podem ser desencadeados pela mucosite, pois o epitélio oral ulcerado permite a entrada de microrganismos na cavidade oral, podendo causar infecções locais e sistêmicas. Em consequência da dor oral, os pacientes tendem a ficar desidratados e desnutridos²².

Nosso estudo mostrou que após a queixa da mucosite, o tempo médio para início do seu tratamento com laserterapia foi de ± 47 dias. Sabemos que a utilização do laser de baixa intensidade tem demonstrado sucesso em muitos casos, devido às suas ações estimulantes da atividade celular, da liberação de fatores de crescimento por macrófagos, da proliferação de

queratinócitos e angiogênese. Tais efeitos podem acelerar o processo de cicatrização de lesões devido, em parte, à redução na duração da inflamação de origem aguda, resultando em uma reparação tecidual mais acelerada²¹.

O laser de baixa intensidade é um dos métodos terapêuticos usados para prevenir ou tratar a mucosite oral, essa terapia tem a capacidade de induzir vários efeitos biológicos, como analgesia e modulação do processo inflamatório. Trata-se de fotobiomodulação do metabolismo celular com uma irradiação de luz intensa, mas não destrutiva²²⁻³⁶.

O laser atua sobre enzimas celulares que aumentam o mecanismo da cadeia oxidativa em mitocôndrias (potência celular), que resulta em um aumento na produção de trifosfato de adenosina (ATP), produzindo espécies reativas intracelulares de oxigênio. Diferentes comprimentos de onda agem em diferentes níveis de tecido. O laser também estimula a capacidade de proliferação e migração de fibroblastos, síntese de colágeno e angiogênese, favorecendo o reparo tecidual. Além disso, um efeito analgésico foi atribuído ao laser devido à despolarização das membranas celulares, inibição da atividade da ciclooxigenase e aumento da produção de endorfinas²²⁻³⁶.

Em relação ao desfecho clínico e tratamento da mucosite com a laserterapia, mais de 50% dos pacientes foram submetidos à aplicação de laser de baixa potência, e a média obtida foi de oito aplicações de laser. O presente estudo mostrou uma diminuição significativa no grau da mucosite, após a laserterapia, mostrando a eficácia do laser de baixa intensidade, pois os pacientes tiveram uma evolução favorável dos seus sinais e sintomas^{10,25,28}. No estudo de Rezk-Allah et al.¹⁰ (2019) houve uma diminuição da mucosite de grau 3 de 48% antes do tratamento com laser de baixa potência a 0%, após o tratamento. O estudo de Cavalcanti et al.²² (2018) mostrou que a maioria das lesões apresentou remissão em sete dias ou não teve

recorrência, o que prova a eficácia do laser de baixa intensidade na prevenção e tratamento da mucosite e sua importância como um adjuvante adicional método na rotina de pacientes em tratamento antineoplásico.

Diante do exposto, fica clara a necessidade do estabelecimento de estratégias educacionais, preventivas e curativas voltadas para a saúde bucal antes, durante e após o tratamento que visam a resolução e / ou minimização do desconforto dos pacientes^{4,9-22}.

5. CONCLUSÕES

5. CONCLUSÕES

a) O perfil populacional e dados sociodemográficos de pacientes em tratamento para o câncer de cabeça e pescoço na casuística avaliada é, em sua maioria, do sexo masculino, com média de idade de 65 anos, de cor branca, alfabetizados e com hábitos tabagista e etilista.

b) Pacientes com idade de 65 anos ou mais têm menores chances de desenvolver mucosite; enquanto que pacientes com hábito etilista possuem maiores chances de desenvolver mucosite. Pacientes com sítio primário orofaringe e estágio avançado do câncer de cabeça e pescoço possuem maiores chances de desenvolver mucosite na casuística avaliada. O tratamento quimioterápico está significativamente associado ao surgimento da mucosite

c) A mucosite inicial apresenta o grau 1 como mais frequente, sendo o tempo médio entre o início do tratamento e a queixa da mucosite é de \pm seis meses e o tempo entre a queixa da mucosite e o início da laserterapia é de ± 33 dias. O número médio de sessões de laserterapia na casuística avaliada é de oito vezes e, após as sessões de laserterapia, há uma melhora da evolução clínica da mucosite.

d) A laserterapia é significativamente eficaz no defecho clínico da mucosite na casuística avaliada.

6. REFERÊNCIAS

6. REFERÊNCIAS

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel R, Torre LA, Jemal A. Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 2018; 68:394–424.
2. INCA. Instituto Nacional do Câncer. 2020. Acesso em: julho/2021. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/o-que-e-cancer>.
3. Laura QM, Chow MD. Head and Neck Cancer. *The New England Journal of Medicine* 2020; 382;1 60-72.
4. Legouté F, Bensadoun RJ, Seegers V, Pointreau Y, Caron D, Lang P, Prévost A, Martin L, Schick U, Morvant B, Capitain, Calais G, Jadaud E. Low-level laser therapy in treatment of chemoradiotherapy-induced mucositis in head and neck cancer: results of a randomised, triple blind, multicentre phase III trial. *Radiation Oncology* 2019; <https://doi.org/10.1186/s13014-019-1292-2>.
5. National Cancer Institute [Internet]. [cited 2021]. Available from: <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/side-effects/mouth-throat/oral-complications-hp-pdq>.
6. Almståhl A, Andersson JS, Alstad T, Fagerberg-Mohlin B, Finizia C. Explorative study on quality of life in relation to salivar secretion rate in head and neck cancer patients treated with radiotherapy up to 2 years post treatment. *International Journal of Dental Hygiene* 2018; DOI: 10.1111/idh.12363.
7. Curra M, Junior LAVS, Martins MD, Santos PSS. Chemotherapy protocols and incidence of oral mucositis. An integrative review. *einstein (São Paulo)* 2018; 16(1):1-9.
8. Martins AFL, Nogueira TE, Morais MO, Oton-Leite AF, Valadares MC, Batista AC, Freitas NMA, Leles CR, Mendonça EF. Effect of photobiomodulation on the severity of oral mucositis and molecular changes in head and neck cancer patients undergoing radiotherapy: a study protocol for a cost-effectiveness randomized clinical trial. *Trials* 2019; 20, 97. <https://doi.org/10.1186/s13063-019-3196-8>.
9. Reolon LZ, Rigo L, Conto F, Cé LC. Impacto da laserterapia na qualidade de vida de pacientes oncológicos portadores de mucosite oral. *Revista de Odontologia da Unesp* 2017; 46(1): 19-27.
10. Rezk-Allah SS, Elshafi HMA, Farid RJ, Mohamed Abd, Hassan E, Alsirafy SA. Effect of Low-Level Laser Therapy in Treatment of Chemotherapy

- Induced Oral Mucositis. *Journal of Lasers in Medical Sciences*. 2019; Volume 10, Number 2.
11. Menezes AC, Rosmaninho E, Raposo B, Alencar MJS. Abordagem clínica e terapêutica da mucosite oral induzida por radioterapia e quimioterapia em pacientes com câncer. *Revista brasileira de odontologia*. 2014; v. 71, n. 1, p. 35-8.
 12. Martins AFL, Nogueira TE, Morais MO, Ferreira Oton-Leite AF, Valadares MC, Batista AC, Freitas NMA, Leles CR, EF Mendonça. Effect of photobiomodulation on the severity of oral mucositis and molecular changes in head and neck cancer patients undergoing radiotherapy: a study protocol for a cost effectiveness randomized clinical trial. *Trials*. 2019; 20:97<https://doi.org/10.1186/s13063-019-3196-8>.
 13. Dotta JH, Rocha AF, Ferrisse TM, Bufalino A, Mussucato EMS, Neto AAR, Miotto LN, Santos DSF. Uso da laserterapia no tratamento e prevenção da mucosite e xerostomia causados por radioterapia. *Revista Odontologia da Unesp* 2017; 47(N Especial):48.
 14. Albuquerque KB, Carvalho CCB, Gomes RR. Laserterapia de Baixa Potência em Mucosite Oral. *Revista Odontologia Planalto Central* 2019.
 15. Arora H, Pai KM, Maiya A, et al. Efficacy of He-Ne Laser in the prevention and treatment of radiotherapy-induced oral mucositis in oral cancer patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2008; 105:180-6, 186.e.1.
 16. Gouvêa AL, Villar RC, Castro G Jr, et al. Oral mucositis prevention by low-level laser therapy in head-and-neck cancer patients undergoing concurrent chemoradiotherapy: a phase III randomized study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 82:270-5.
 17. Carvalho PA, 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 Oncol* 2011; 47:1176-81.
 18. Gautam AP, Fernandes DJ, Vidyasagar MS, Maiya GA. Low Level Helium Neon Laser therapy for chemoradiotherapy induced oral mucositis in oral cancer patients - a randomized controlled trial. *Oral Oncol* 2012a; 48:893-7.
 19. Antunes HS, Herchenhorn D, Small IA, et al. Phase III trial of low-level laser therapy to prevent oral mucositis in head and neck cancer patients treated with concurrent chemoradiation. *Radiother Oncol* 2013; 109:297-302.

20. Porock D, Nikoletti S, Cameron F. The relationship between factors that impair wound healing and the severity of acute radiation skin and mucosal toxicities in head and neck cancer. *Cancer Nurs.* 2004; 27(1):71-8.
21. Albuquerque MECA, Silva Barros VS, Peixoto FB, Mendonça ICG, Peixoto MOB. Abordagens Terapêuticas da Mucosite Oral. *RvAcBO*, 2017; 26(2):53-57.
22. Cavalcanti AL, Macêdo DJ, Dantas FSB, Menezes KS, Silva DFB, Melo Junior WA, Cavalcanti AFC. Evaluation of Oral Mucositis Occurrence in Oncologic Patients under Antineoplastic Therapy Submitted to the Low-Level Laser Coadjuvant Therapy. *J. Clin. Med.* 2018; 7, 90; doi:10.3390/jcm7050090
23. Oral câncer foundation:
<https://oralcancerfoundation.org/complications/mucositis/> .
24. Pflipsen M, Zenchenko Y. Nutrition for oral health and oral manifestations of poor nutrition and unhealthy habits. *Review Gen Dent.* 2017;65(6):36-43.
25. Santos JNA, Felipe Rodrigues de Matos FR, Santana ITS, Ana Liz Pereira de Matos ALP. Análise de Reações Adversas após o Tratamento da Radioterapia em Adultos com Câncer de Cabeça e Pescoço. *Revista Brasileira de Cancerologia.* 2019; 65(4): e-12648.
26. Caccelli EMN, Pereira MLM, Rapoport A. Avaliação da mucosite e xerostomia como complicações do tratamento de radioterapia no câncer de boca e orofaringe. *Revista Brasileira Cir. Cabeça Pescoço*; 2009; v. 38, nº 2, p. 80 – 83.
27. Schirmer EM, Ferrari A, Trindade LCT. Evolução da mucosite oral após intervenção nutricional em pacientes oncológicos no serviço de cuidados paliativos. *Rev Dor. São Paulo.* 2012;13(2):141-6
28. Silva FA, Roussenq SC, Tavares MGS, Souza CPF, Mozzini CB, Benetti M, Dias M. Perfil Epidemiológico dos Pacientes com Câncer de Cabeça e Pescoço em um Centro Oncológico no Sul do Brasil. *Revista Brasileira de Cancerologia* 2020; 66(1): e-08455.
29. Rygalski CJ, Zhao S, Eskander A, Zhan KY, Mroz EA, Brock G, et al. Time to Surgery and Survival in Head and Neck Cancer. *Ann Surg Oncol.* 2021 Feb;28(2):877-885. doi: 10.1245/s10434-020-09326-4. Epub 2020 Nov 13.
30. Baijens L.W.J., Walshe M., Aaltonen L.M., Arens C., Cordier R., Cras P., et al. European white paper: oropharyngeal dysphagia in head and neck cancer. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2020;278(2):577-616. doi: 10.1007/s00405-020-06507-5. Epub 2020 Dec 19.
31. Almeida PNM, Albuquerque RA, Roesler E, Sobral APV. Avaliação epidemiológico-clínica da mucosite oral radioinduzida em pacientes com

32. neoplasias malignas na região de cabeça e pescoço. *Revista de Odontologia da UNESP*. 2009; 38(4): 211-16.
33. Camargos ABV, Líbera JD, Zafani LC, Carvalho MM, Oliveira LF, Oliveira MEFS, Simonato LE. Ação do laser de baixa intensidade no tratamento da mucosite oral: relato de caso. *Revista Odontologia da Unesp* 2020; 49(N Especial):84.
34. Moro JS, Maroneze MC, Ardenghi TM, Barin LM, Danesi CC. Câncer de boca e orofaringe: epidemiologia e análise da sobrevida. *Instituto Israelita de Ensino e Pesquisa Albert Einstein*. 2018;16(2):1-5.
35. Almeida KV, Carvalho CCB. Mucosite oral na terapia antineoplásica: Revisão de literatura. *R Odontol. Planal Cent*. 2020.
36. Sonis ST, Elting LS, Keefe D, Peterson DE, Schubert M, Hauer-Jensen M, Bekele N, Raber-Durlacher J, Donnelly P, Rubenstein EB. Perspectives on Cancer Therapy-Induced Mucosal Injury. *American Cancer Society*, 2004.
37. Guedes CCFV, Freitas Filho SAJ, Faria PR, Loyola AM, Sabino-Silva R, Cardoso SV. Variation of Energy in Photobiomodulation for the Control of Radiotherapy-Induced Oral Mucositis: A Clinical Study in Head and Neck Cancer Patients. *International Journal of Dentistry*. 2018; Article ID 4579279. <https://doi.org/10.1155/2018/4579279>