



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA

Instituto Multidisciplinar em Saúde

Campus Anísio Teixeira

**ESTUDO CLÍNICO DA EFETIVIDADE DA TERAPIA FOTODINÂMICA
ANTIMICROBIANA MEDIADA POR CURCUMINA E LASERTERAPIA DE BAIXA
INTENSIDADE COMO COADJUVANTES NO TRATAMENTO DE PACIENTES
PORTADORES DE MUCOSITE ORAL**

Equipe:

Rita de Cássia Dias Viana Andrade

Luciano Pereira Rosa

VITÓRIA DA CONQUISTA-BA

2021

1 INTRODUÇÃO

A mucosite oral é uma das maiores complicações do tratamento do câncer caracterizada por inflamação e ulceração da mucosa bucal e gastrointestinal, dificultando a deglutição de alimentos sólidos, às vezes líquidos, limitando também a fala e a mastigação além de expor o paciente a infecções generalizadas por microorganismos oportunistas^(1,2,3,4). Outros fatores como o álcool e o tabaco, associação com a quimioterapia e ou radioterapia, infecções fúngicas e má higiene oral podem aumentar ou agravar o quadro^(3,5).

A sintomatologia resultante da mucosite varia desde queixa de ardência bucal a dor intensa e sangramento espontâneo e que eventualmente conduz o paciente ao estado de desnutrição e ao uso de nutrição parenteral ou através de sonda nasogástrica^(2,5). Numa fase mais severa pode levar a interrupção do tratamento antes que o mesmo tenha sido concluído⁽⁶⁾. É um efeito dose-limitante do tratamento de quimio e ou radioterapia.

Essa pesquisa tem como objetivo avaliar a efetividade da Terapia com Laser de Baixa Intensidade (LTBI) e da Terapia Fotodinâmica (PDT) mediada por curcumina e luz azul como coadjuvante ao tratamento de pacientes oncológicos portadores de mucosite oral em uso de quimioterapia e ou radioterapia.

Os pacientes que forem incluídos no estudo terão suas características coletadas e anotadas em fichas individuais.

Amostras de saliva não estimulada desses pacientes serão coletadas antes e após o tratamento com Terapia Fotodinâmica (PDT) mediado pela curcumina e *led* azul onde vamos avaliar sua efetividade na eliminação de levedura do gênero *Candida*.

Os pacientes farão uso da solução de curcumina como fotosensibilizador, que será borrifada no interior da cavidade bucal e permanecerá por 10 minutos para a impregnação ou tempo pré-irradiação, de boca fechada para impedir a incidência da luz ambiente.

Após o bochecho do agente fotossensibilizante a iluminação da cavidade oral será feita com um emissor de luz azul de diodo (LED).

Novamente após o uso do LED, amostra de saliva serão coletadas e analisadas.

A Laserterapia será realizada em seguida com comprimento de onda de 660 nm vermelho de forma pontual e contínua, diâmetro do feixe de 0,04 cm², potência de 100 mW, tempo de irradiação de 03 segundos por ponto, gerando uma fluência de 0,24 J/cm² em toda a extensão da lesão com equidistância de 1cm entre os pontos A luz será aplicada com a ponta do equipamento em contato com as úlceras.

A laserterapia será realizada 3 vezes por semana durante 30 dias ou o período em que o paciente esteja sendo submetido a Radioterapia e ou Quimioterapia. Para prevenir infecções cruzadas o equipamento será desinfetado antes e após cada aplicação com álcool 70% e o mesmo será recoberto por filme plástico de PVC substituído a cada tratamento.

Antes do início e semanalmente durante todo o tratamento, as lesões dos pacientes serão avaliadas, em ambiente adequado e reservado, pela técnica óptica não invasiva da fluorescência óptica espectral, permitindo a avaliação das alterações do tecido biológico cicatricial das lesões. A fluorescência óptica é um exame não invasivo que não causa nenhum tipo de desconforto ao paciente. O intuito desta avaliação será estabelecer uma possível relação entre a qualidade do tecido durante as fases da cicatrização tecidual e alterações na fluorescência do tecido das mesmas.

Para a avaliação da dor usaremos a Escala visual Analógica (EVA) e para a avaliação da melhora clínica usaremos uma classificação proposta pela Organização Mundial da Saúde (OMS) que faz uma graduação em 4 níveis (Grau 0 é aquele no qual não existe sinais e sintomas, Grau I ardência, eritema e dolorida — Grau II eritema, úlcera, dieta sólida — Grau III confluência de úlceras, dieta líquida — Grau IV alimentação via oral não é possível, dieta líquida.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo principal

Avaliar a efetividade da Terapia com Laser de Baixa Intensidade(LTBI), da Terapia Fotodinâmica (PDT) mediada por curcumina e luz azul como coadjuvante ao tratamento de pacientes oncológicos em uso de quimioterapia e ou radioterapia portadores de mucosite oral.

3.2 Objetivos secundários

- Descrever as características clínicas dos pacientes da amostra estudada
- Avaliar a efetividade da PDT mediada por curcumina e luz azul na eliminação de levedura do gênero *Cândida* em amostras de saliva
- Avaliar a efetividade da LTBI na melhora clínica das úlceras de pacientes portadores de mucosite oral

- Avaliar a influência do PDT mediada por curcumina e luz azul na melhora clínica das úlceras de pacientes portadores de mucosite oral
- Avaliar as alterações na fluorescência óptica espectral promovidos pelos diferentes tratamentos
- Avaliar o efeito analgésico promovido pelos diferentes tratamentos

4 REVISÃO DE LITERATURA

4.1 Mucosite

O tratamento do câncer é realizado por meio de cirurgia, radioterapia, quimioterapia, transplante de medula óssea, ou ainda pela combinação de mais de uma modalidade⁽¹⁾. Os revestimentos epiteliais da cavidade oral e da faringe podem ser afetados por alguns destes tratamentos.^(7,8)

A mucosite oral é uma das maiores complicações da terapia antineoplásica é um efeito dose limitante do tratamento de quimio e ou radioterapia caracterizada por inflamação e ulceração da mucosa bucal e gastrointestinal, dificultando a deglutição de alimentos sólidos, às vezes líquidos, limitando também a fala a mastigação além de expor o paciente a infecções generalizadas por microorganismos oportunistas^(1,2,3,6). Outros fatores como o álcool e o tabaco, associação com a quimioterapia, infecções fúngicas e má higiene oral podem aumentar ou agravar a mucosite^(3,4).

A mucosite oral vem associada a dor e interfere diretamente na qualidade de vida dos pacientes. Em pacientes neutropênicos com câncer, a mucosite representa um fator de risco clinicamente significativo para sepse⁽¹⁾. Além disso, em alguns pacientes, com a evolução da mucosite o paciente pode desencadear uma desnutrição e desidratação com debilidade sistêmica, culminando na redução ou interrupção da terapêutica ao câncer.

A sintomatologia resultante da mucosite varia desde de queixa de ardência bucal a dor intensa e sangramento espontâneo e que eventualmente conduz o paciente ao estado de desnutrição e ao uso de nutrição parenteral ou através de sonda nasogástrica^(2,4). Numa fase mais severa pode levar a interrupção do tratamento antes que o mesmo tenha sido concluído⁽⁵⁾.

A mucosite induzida por radioterapia e quimioterapia pode ser dividida em 4 fases distintas vascular, epitelial, ulcerativa e de reparo^(9,10).

Na fase vascular aproximadamente ocorre aumento da vascularização subepitelial e liberação de citocinas pró-inflamatórias pelo tecido conjuntivo. Ocorrem danos moleculares

irreparáveis na fase S do ciclo celular e morte das células epiteliais basais por apoptose.

A fase epitelial caracterizada pelo efeito proapoptótico e o efeito citotóxico da radioterapia e quimioterapia nas células basais em divisão e o grau de dano tecidual nesta fase é diretamente ligada à taxa de proliferação do epitélio oral. Ocorrência de ciclo contínuo de ampliação da lesão, que persiste bem depois da injúria inicial da radioterapia e quimioterapia porém ainda com poucos sintomas visíveis

Na fase ulcerativa ocorre a colonização por microorganismos e intensificação das lesões caracterizada pela perda da integridade da mucosa, levando a lesões extremamente dolorosas, que servem de porta de entrada para bactérias orais podendo levar a infecções sistêmicas .Fase de maior custo pois além do uso das drogas as lesões podem levar a um aumento do tempo de internamento hospitalar

A fase de reparação, depende da taxa de proliferação do epitélio, reparo hematopoético e o restabelecimento da flora micobiológica local e ausência de fatores que interferem na cicatrização como infecções e trauma mecânico local⁽¹¹⁾.

A organização Mundial da Saúde (OMS) propõe uma classificação que faz a graduação da mucosite em níveis (Grau 0 é aquele no qual não existe sinais e sintomas, Grau I ardência , eritema e dolorida — Grau II eritema, úlcera, dieta sólida — Grau III confluência de úlceras, dieta líquida — Grau IV alimentação via oral não é possível, dieta líquida.

Cerca de 90% a 97% dos pacientes que recebem a RxT, concomitante ou não à quimioterapia (QT), experimentam a ocorrência de mucosite oral Trotti A, Bellm LA, Epstein JB. Mucositis incidence, severity and associated outcomes in patients with head and neck cancer receiving radiotherapy with or without chemotherapy: a systematic literature review⁽¹²⁾.

Desses, 34% a 43% apresentam características de mucosite severa (graus III e IV). Esta representa uma complicação dose-limitante da terapêutica oncológica, capaz de tornar necessária a alteração ou até mesmo a interrupção do tratamento com sérias consequências à resposta tumoral e sobrevida do paciente⁽¹³⁾.

É de fundamental importância a prevenção e controle dos efeitos adversos orais radioinduzidos, uma vez que eles possam limitar o tratamento, levar à necessidade de interrupção temporária ou definitiva do mesmo e, dessa forma, comprometer o controle local do tumor e as taxas de sobrevida. Além disso, nos casos de interrupção, ocorre um aumento do tempo total de tratamento e diminuição da motivação do paciente em prosseguir o planejamento terapêutico e, sobretudo, a repercussão sobre o prognóstico e a qualidade de vida do paciente⁽¹⁴⁾.

Não existem protocolos de tratamento universalmente definidos⁽⁷⁾ para mucosite oral.

Muitos procedimentos foram e são utilizados, como cuidados bucais básicos, colutórios bucais, analgésicos, antibióticos, crioterapia, anestésicos locais, fatores de crescimento e citocinas, agentes anti-inflamatórios, entre outros.

A terapia com laser de baixa intensidade reduz a dor, inflamação e edema, promove cicatrização de feridas, tecidos e nervos mais profundos, e vem sendo uma opção com bons resultados para mucosite oral. Existem várias explicações para redução da dor através da laserterapia, incluindo a modulação do processo inflamatório, alteração da excitação e condução nervosa em nervos periféricos e estimulação da liberação de endorfinas endógenas⁽¹⁵⁾.

A Terapia Fotodinâmica (PDT) é baseada na associação de agentes fotossensibilizantes com luz dentro do espectro visível. Tem sido utilizado na odontologia para morte de microrganismos⁽⁷⁾. A radiação laser ativa um fotossensibilizador que é aplicado ao alvo. A sensibilização do alvo ocorre de duas formas distintas: por meio de um sistema redox que promove uma resposta citotóxica e gera radicais livres e morte celular após a interação com o meio; ou através de liberação de energia que transforma o oxigênio molecular, tornando-o citotóxico para microorganismos^(7, 12,13,14,15,16).

A cúrcuma, conhecida também açafrão da terra, é um pigmento natural de cor amarela que consiste na mistura de três curcuminóides: curcumina, demetoxicurmina e bis-demetoxicurcumina. Apresenta-se na forma de pó e tem numerosas propriedades farmacológicas, além de propriedades biológicas, como: anti-inflamatória, antioxidante, anticancerígena, antibacteriana e antifúngica. A cúrcuma pode ainda ser utilizada como fotossensibilizador na PDT como um tratamento bactericida alternativo, tendo seu pico de absorção máxima no comprimento de onda de 430 nm, espectro de fluorescência de excitação em 434 nm e de emissão em 520 nm⁽¹⁷⁾.

Desta maneira, este estudo tem por objetivo avaliar a ação da luz led associada à curcumina como fotossensibilizante sob a lesão de mucosite oral, avaliando o uso do PDT como coadjuvante a laserterapia para o tratamento da mucosite oral em pacientes oncológicos.

5 MATERIAIS E MÉTODOS

5.1 Tipo de Estudo

Será utilizado o delineamento de estudo clínico controlado experimental randomizado.

5.2 Local do estudo

A pesquisa será desenvolvida na UNACON do Hospital Geral de Vitória da Conquista (HGVC).

A Política Nacional para Prevenção e Controle do Câncer na Rede de Atenção à Saúde das Pessoas com Doenças Crônicas no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS) foi instituída através da Portaria 874, em maio de 2013^(18,19,20). Os principais objetivos desta política são a redução da mortalidade e incapacidade causadas pelo câncer e diminuição da incidência de alguns tipos de câncer, além de contribuir para a melhoria da qualidade de vida dos usuários portadores de câncer, por meio de ações de promoção, prevenção, detecção precoce, tratamento oportuno e cuidados paliativos. Para alcançar estes objetivos, foi instituída a rede de saúde especializada, no âmbito ambulatorial e no âmbito hospitalar, com oferta de tratamentos especializados de alta complexidade e densidade tecnológica.

Assim, hospitais foram habilitados como hospitais gerais com cirurgia oncológica, Centros de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (CACON), são hospitais que realizam o diagnóstico definitivo e o tratamento de todos os tipos de câncer, mas não obrigatoriamente dos cânceres raros e infantis e Unidades de Assistência de Alta Complexidade (UNACON). Estes realizam o diagnóstico definitivo e o tratamento dos cânceres mais prevalentes da região de saúde onde está inserido.

O Sudoeste baiano é composto por 41 municípios e, de acordo com dados oficiais, apresenta cerca de 1.144.138 habitantes⁽²¹⁾. O diagnóstico e tratamento de câncer desta população são realizados no município-polo de Vitória da Conquista, no Hospital Geral de Vitória da Conquista (HGVC), de natureza pública, gestão estadual e referência de urgência e trauma, e de acordo como o Cadastro Nacional de Estabelecimentos de Saúde (CNES)⁽²²⁾ apresenta habilitações de Unidade de assistência de alta complexidade em neurologia/neurocirurgia, Unidade de Terapia Intensiva (UTI) Neonatal tipo II, cuidados prolongados – enfermidades cardiovasculares, UTI II Pediátria, UTI II Adulto, serviço de radioterapia de complexo hospitalar, UNACON, cuidados prolongados – enfermidades pneumológicas, internação domiciliar e cuidados prolongados – enfermidades oncológicas.

A assistência odontológica junta-se às demais profissões no atendimento ao paciente oncológico, preparando a cavidade bucal desses pacientes que serão submetidos à quimioterapia e ou radioterapia assim como sua intercorrências. Portanto, destaca-se um atendimento multiprofissional e interdisciplinar na melhoria da qualidade de vida dos pacientes portadores de cânceres que buscam o serviço no HGVC.

5.3 População, Amostra e Amostragem

A população eleita para este estudo será composta pelos pacientes oncológicos, que estão sendo submetidos à quimioterapia e/ou radioterapia, que buscam o serviço de Odontologia do HGVC. A eleição destes pacientes é decorrente de uma maior susceptibilidade destes no aparecimento e desenvolvimento de mucosite oral durante as fases de tratamento oncológico. O cálculo amostral para uma população anual de 100 pacientes que buscam o atendimento odontológico, com intervalo de confiança de 95% e erro amostral de 5%, a população total será de 80 (oitenta) pacientes, os quais serão alocados nos grupos, de acordo com o fluxograma de randomização descrito a seguir.

A amostragem é uma técnica estatística que extrai da população uma parte (amostra). Esta será consecutiva, do tipo não probabilístico e por conveniência, e randomizada⁽²³⁾. A randomização é um processo de seleção em que cada paciente tem a mesma probabilidade de ser sorteado para formar a amostra ou para ser alocado em um dos grupos de estudo. A opção pela randomização contribuirá para que as características da amostra sejam mais homogêneas e que a intervenção seja a única variável divergente a ser estudada⁽²³⁾.

5.4 Critérios de inclusão, exclusão e retirada

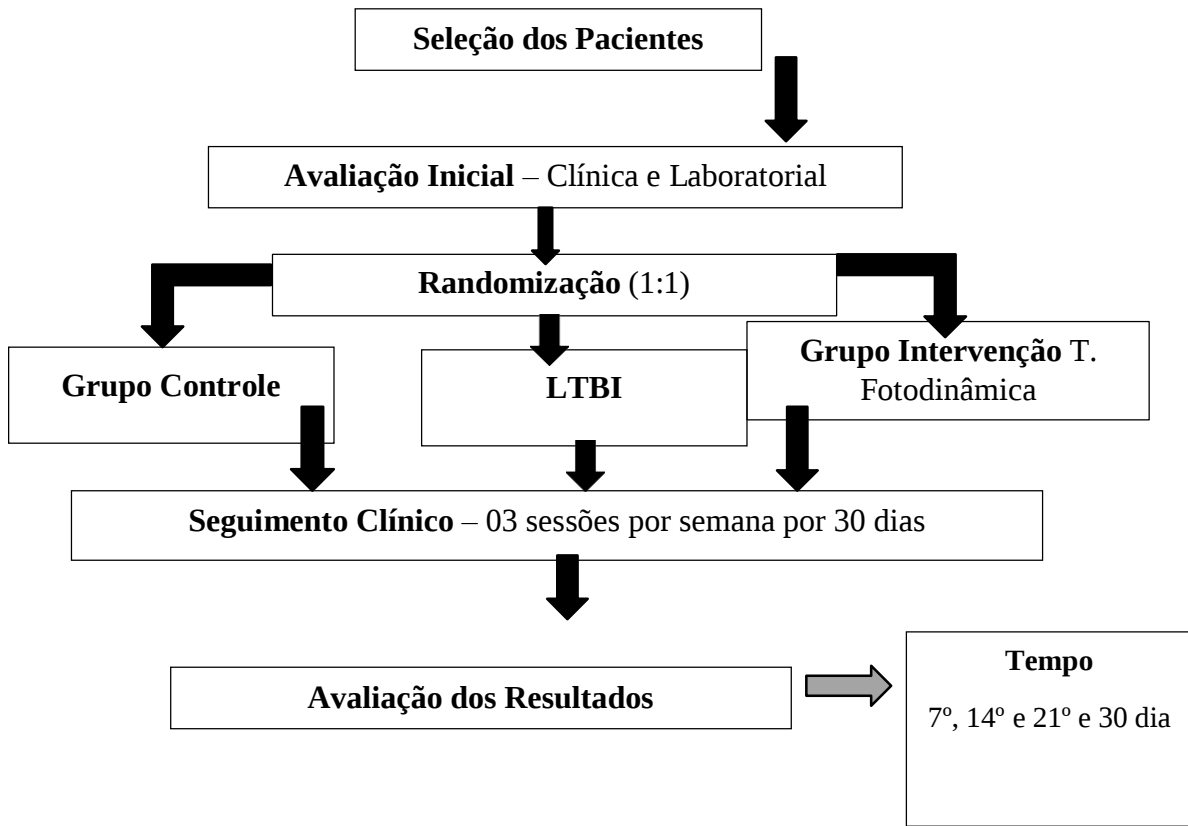
Serão utilizados como critérios de inclusão à pesquisa: 1) pacientes com idade igual ou superior a 18 anos; 2) Pacientes Oncológicos cadastrados na UNACON; 3) com lesões estáveis em processo de Quimioterapia e ou Radioterapia; 4) consentimento em participar da pesquisa através de assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Os critérios de exclusão da pesquisa são aqueles que se enquadram: 1) Os pacientes que estão recebendo medicação para o tratamento e prevenção da mucosite; 2) Pacientes incapazes de cumprir com o procedimento de tratamento ou a realização do protocolo de higiene bucal.

Por fim, os critérios de retirada serão: 1) Pacientes que abandonarem o seu grupo por livre decisão, durante o período a pesquisa; 2) Pacientes que modificarem os protocolos de QT ou RT do tratamento oncológico; 3) Pacientes que tiverem agravamento das úlceras e, portanto, recebem medicação específica para mucosite; 4) Pacientes que perfizerem internamento pelo agravamento de seu quadro oncológico.

5.5 Fluxograma do estudo

O fluxograma do estudo obedecerá às seguintes fase a seguir explicitadas



5.6 Avaliação clínica

Os pacientes que forem incluídos no estudo terão as características coletadas: sexo, idade, tipo de câncer, localização do câncer inicial, tipo de tratamento – se cirúrgico e/ou quimioterapia (QT) e/ou radioterapia (RT) e/ou imunoterapia (IT), presença de mucosite (sim ou não), número de lesões, localização da(s) mucosite(s) – de acordo com a região anatômica da cavidade bucal (labial superior, labial inferior, vestíbulo bucal superior, vestíbulo bucal inferior, palato duro, palato mole, úvula, arco palato-glosso (D/E), arco palato faríngeo (D/E), tonsilas (D/E), dorso lingual, ventre lingual, bordo lingual (D/E), mucosa alveolar superior, mucosa alveolar inferior), e respectivo grau de mucosite – de grau 0 a 4, de acordo com OMS⁽²⁴⁾, tamanho inicial (em mm² – no maior diâmetro). Os dados serão anotados em fichas individuais.

5.7 Coleta das amostras para análise microbiológica

Amostras de saliva não estimulada serão coletadas antes e após o tratamento com Terapia Fotodinâmica dos pacientes da amostra. A coleta será realizada com o auxílio de coletores universais estéreis (J Prolab, São José dos Pinhais-PR, Brasil) durante 1 minuto e

serão identificados de forma codificada. O material coletado será armazenado em ambiente refrigerado até o momento do processamento das amostras no laboratório de Microbiologia do Instituto Multidisciplinar em Saúde da Universidade Federal da Bahia (IMS/UFBA), respeitando o tempo máximo de três horas entre a coleta e processamento.

No interior do fluxo laminar, em ambiente asséptico, as amostras de saliva serão processadas através da diluição decimal de 10^{-1} , 10^{-2} e 10^{-3} . Alíquotas de 100µL das amostras iniciais e das diluições obtidas serão semeadas em duplicata em placas de Petri contendo o meio de cultura ágar Sabouraud dextrose (BHI - Difco, Detroit, USA) acrescido de 0,1 mg/mL de cloranfenicol (BHI - Difco, Detroit, USA) para o crescimento de espécies de *Candida*. As placas serão incubadas a 37°C por 48 horas em estufa B.O.D. Quando não houver crescimento durante esse período estas serão deixadas por mais cinco dias a temperatura ambiente. Após o crescimento, as colônias serão examinadas quanto às características morfológicas (tamanho, forma, superfície, halos e presença de pigmentos), contadas e o número de unidades formadoras de colônias por mililitro (UFC/mL) será calculado.

5.8 Seguimento clínico

5.8.1 Terapia fotodinâmica

Corante fotossensibilizador

Para a realização da Terapia Fotodinâmica de toda a cavidade bucal será utilizado o agente fotossensível curcumina [1,7-bis (4-hidroxi-3-metoxifenil) -1,6-heptadieno-3,5-diona] manipulado na forma de solução a 0,75%. O espectro de absorção ultravioleta-visível desta solução foi registrado entre 300 e 700nm usando cubeta de quartzo com um comprimento de onda de 1cm em espectrofotômetro UV-Vis (Varian, Darmstadt, Alemanha), e foram caracterizadas por um comprimento de onda de absorção máxima de 430nm.

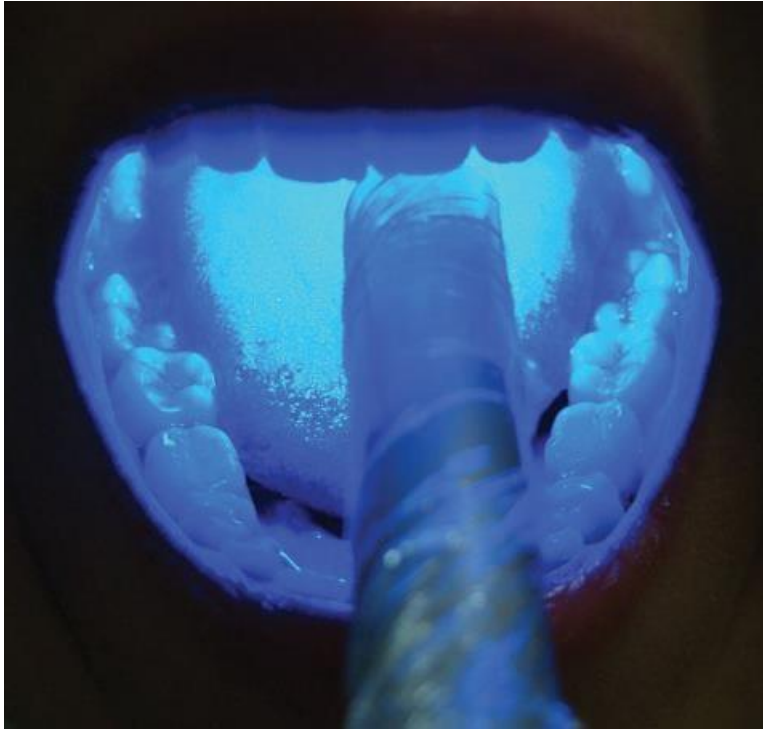
Os pacientes farão uso da solução de curcumina que será borrifada no interior da cavidade bucal e permanecerá por 10 minutos para a impregnação ou tempo pré-irradiação, de boca fechada para impedir a incidência da luz ambiente.

Fonte de luz

Após o bochecho do agente fotossensibilizante a iluminação da cavidade oral será feita com um emissor de luz azul de diodo (Prototype, Projeto Finep/Gnatus LED Edixeon, Edison Opto Corporation, New Taipei City, Taiwan), com intensidade de 67mW /cm², foco central

exibindo comprimento de onda de 450nm e fluência média estimada de 20,1J/cm² pelo tempo de 10 minutos de aplicação. O sistema de luz emitido por difusão uniforme forma uma iluminação semi-hemisférica dentro da cavidade bucal sendo capaz de irradiar toda a boca. A aplicação fototerapêutica do sistema pode ser melhor ilustrada a figura 1.

Figura 1 - Aplicação fototerapêutica



Fonte: Araújo⁽¹⁹⁾

5.8.2 Laserterapia de baixa intensidade (LTBI)

Para estabelecer o tempo de irradiação para laserterapia em mucosite oral foi considerado a formula de densidade de energia.

$$\text{Densidade de Energia (J/cm}^2\text{)} = \frac{\text{Potência (mW)} \times \text{Tempo (segundos)}}{\text{Área (cm}^2\text{)}}$$

A laserterapia será realizada com o equipamento Therapy EC (DMC, São Carlos, São Paulo, Brasil) comprimento de onda de 660 nm vermelho de forma pontual e contínua, diâmetro do feixe de 0,25 cm², potência de 100 mW, tempo de irradiação de 03 segundos por ponto, gerando uma fluência de 1,2 J/cm² em toda a extensão da lesão com equidistância de 1 cm entre os pontos A luz será aplicada com a ponta do equipamento em contato com as úlceras.

A laserterapia será realizada 3 vezes por semana durante 30 dias ou o período em que o paciente esteja sendo submetido a Radioterapia e ou Quimioterapia. Para prevenir infecções

cruzadas o equipamento será desinfetado antes e após cada aplicação com álcool 70% e o mesmo será recoberto por filme plástico de PVC substituído a cada tratamento.

5.9 Avaliação dos Resultados

5.9.1 Avaliação por meio da fluorescência óptica espectral

Antes do início e semanalmente durante todo o tratamento, as lesões dos pacientes serão avaliadas, em ambiente adequado e reservado, pela técnica óptica não invasiva da fluorescência óptica espectral, permitindo a avaliação das alterações do tecido biológico cicatricial das lesões. A fluorescência óptica é um exame não invasivo que não causa nenhum tipo de desconforto ao paciente. O intuito desta avaliação será estabelecer uma possível relação entre a qualidade do tecido durante as fases da cicatrização tecidual e alterações na fluorescência do tecido das mesmas. Também será avaliada a capacidade do método em avaliar a contaminação das úlceras por meio das alterações da fluorescência dos microrganismos que poderão colonizá-las.

Para a realização deste exame será utilizado o equipamento Evince (MMÓptics, São Carlos-SP, Brasil) que consiste em um sistema que emprega LEDs azuis ao redor de um LED ultravioleta com comprimento de onda concentrado 450nm e potência radiométrica de 1250mW (totalizando um sistema de 33W de potência elétrica), filtros ópticos (passa banda 420nm, dicróico de reflexão na banda de 390-460nm, anti-reflexo com transmissão de 95% da fluorescência e passa-alto com absorção na banda de 350-475nm e transmissão na banda de 475-800nm), um conjunto de 7 lentes para focalização dos LEDs azuis e um refletor para obtenção da intensidade de iluminação.

As imagens por fluorescência óptica serão fotografadas por sistema de câmera digital, semi-profissional (Nikon Coolpix, Manaus-AM, Brasil). A câmera será acoplada ao equipamento através de sistema desenvolvido para essa finalidade. As imagens serão capturadas com definição de 5 megapixels e armazenadas em arquivo próprio no formato *jpeg* para posterior análise de histograma RGB dos pixels verde e vermelho com o auxílio do programa Image J[®] (Research Services Branch, National Institute of Mental Health, Bethesda, Maryland, USA).

Para prevenir infecções cruzadas o equipamento será desinfetado antes e após cada aplicação com álcool 70% e o mesmo será recoberto por filme plástico de PVC substituído a cada tratamento.

5.9.2 Avaliação do efeito analgésico da Laserterapia de baixa intensidade

A avaliação do possível efeito analgésico da laserterapia será realizada através da aplicação da Escala Visual Analógica (EVA) para dor (Figura 2).

Figura 2 - Escala Visual Analógica (EVA) para avaliação da dor.



EVA consiste em um auxiliar na aferição da intensidade da dor sendo um instrumento importante para verificarmos a evolução do paciente tanto durante o tratamento quanto a cada atendimento, de maneira mais fidedigna. Também é útil para analisar a eficácia do tratamento, de acordo com o grau de melhora ou piora da dor.

A avaliação por meio da escala EVA será realizada imediatamente antes dos pacientes iniciarem os tratamentos propostos e será repetida sempre após a realização de cada procedimento durante todo o período do estudo.

5.9.3 Avaliação da melhora clínica

A avaliação da melhora clínica das lesões da mucosite será avaliada levando em conta uma classificação graduada em 4 níveis proposta pela Organização Mundial da Saúde (OMS) (I ardência, eritema — II eritema, úlcera, dieta sólida — III confluência de úlceras, dieta líquida — IV alimentação via oral não é possível, dieta líquida.). Por meio de imagens digitais obtidas antes do início dos tratamentos com câmera digital (Nikon Coolpix, Manaus-AM, Brasil) capturadas com definição de 5 megapixels e armazenadas em arquivo próprio no formato *jpeg* para posterior análise das variações da área, em centímetros quadrados, com auxílio do programa UTHSCA Image Tool versão 1.28 (University of Texas Health Science Center, San Antonio, Texas, EUA)⁽²⁵⁾. Para a realização das fotografias digitais será confeccionado um aparato metálico com o intuito de padronizar uma distância de 30 centímetros entre a câmera e

a superfície da úlcera. Também será utilizada uma régua milimetrada que será fotografada juntamente com a ferida para que a imagem da mesma possa ser ajustada a uma escala de tamanho real pelo programa de análise das imagens.

5.9.4 Período de avaliação e término do estudo

Todos os pacientes receberão os tratamentos propostos pelo período de 30 dias. Após esse período haverá um acompanhamento por mais 30 dias para verificação de possíveis recidivas das lesões ou piora do quadro.

5.10 Análise estatística

As características clínicas dos pacientes do estudo serão analisadas por meio de análise descritiva dos dados e expressos em números de ocorrência e porcentagem.

Os dados referentes ao isolamento e identificação dos microrganismos das lesões serão expressos em porcentagem entre os grupos. O logaritmo das unidades formadoras de colônia por mililitro ($\log_{10}$ UFC/mL) será calculado. A adesão aos pressupostos de normalidade e homocedasticidade será verificada utilizando o teste de normalidade Kolmogorov-Smirnov, para que seja possível selecionar os testes estatísticos.

Comparações entre o grau de cicatrização das feridas e alteração mudanças do Grau das lesões serão realizadas por meio do teste ANOVA 5%.

A avaliação do efeito analgésico antes e após a LTBI será realizada pelo teste de Friedman.

6 ORÇAMENTO FINANCEIRO

Identificação do Orçamento	Tipo	Valor em Reais (R\$)
impressão de formulários para coleta de dados	Outros	300,00
Revisão de normas e linguagem do texto final	Outros	900,00
impressão e encadernação de vias para banca e texto final	Outros	500,00
Compra de materiais (curcumina etc.)	Outros	500,00
Total em Reais (R\$)*		2.200,00

* Financiamento próprio

REFERÊNCIAS

1. Scully C, Porter S. Oral cancer. *West J Med.* 2001;174(5):348-51.
2. Spijkervet FK, Van Saene HK, Panders AK, Vermey A, Mehta DM. Scoring irradiation mucositis in head and neck cancer patients. *J Oral Pathol Med.* 1989;18(3):167-71.
3. Köstler 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(5):290-315.
4. Trotti A, Bellm LA, Epstein JB, Frame D, Fuchs HJ, Gwede CK, et al. Mucositis incidence, severity and associated outcomes in patients with head and neck cancer receiving radiotherapy with or without chemotherapy: a systematic literature review. *Radiother Oncol.* 2003;66(3):253-62.
5. Dörr W, Hamilton CS, Boyd T, Reed B, Denham JW. Radiation-induced changes in cellularity and proliferation in human oral mucosa. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001;52(4):911-7.
6. Leung WK, Dassanayake RS, Yau JY, Jin LJ, Yam WC, Samaranayake LP. Oral colonization, phenotypic, and genotypic profiles of *Candida* species in irradiated, dentate, xerostomic nasopharyngeal carcinoma survivors. *J Clin Microbiol.* 2000;38(6):2219-26.
7. Cheng KKF, Leung SF, Liang RHS, Tai JWM, Yeung RMW, Thompson DR. Severe oral mucositis associated with cancer therapy: impact on oral functional status and quality of life. 2009. Doi: 10.1007/s00520-009-0771-7. Disponível em: <https://www.dropbox.com/sh/mc7b0ysbf8d3fce/AAAYReUN4hwLaV3PvU-Neuo9a/MUCOSITE%20ORAL?dl=0&preview=Cheng++et+al%2C+2009.pdf>
8. Sonis ST, Elting LS, Keefe D, Peterson DE, Schubert M, Hauer-Jensen M, Bekele BN, Raber-Durlacher J, Donnelly J. P, Rubenstein EB. Perspectives on Cancer Therapy-Induced Mucosal Injury. *CER Supplement* May 1, 2004; 100(9)1995-2024. DOI 10.1002/cncr.20162. Disponível em:

<https://www.dropbox.com/sh/mc7b0ysbf8d3fce/AAAYReUN4hwLaV3PvU-Neuo9a/MUCOSITE%20ORAL?dl=0&preview=MUCOSITE.pdf>

11. J Oral Invest 2015; 4(1):14-18.
12. Radiother Oncol 2003; 66:253-62.
13. Kelner N, Castro JFL. Laser de baixa intensidade no tratamento da mucosite oral induzida pela radioterapia: relato de casos clínicos. Revista brasileira de cancerologia 2007; 53(1): 29-33.
14. Rev. Bras. Cir. Cabeça Pescoço 2009 abr./maio/jun.; 38(2):80-83.
15. FEKRAZAD, Reza; CHINIFORUSH, Nasim. Oral Mucositis Prevention and Management by Therapeutic Laser in Head and Neck Cancers. Journal of Lasers in Medical Sciences 2014; 5(1):1-7.
16. Fonseca MB, Tessare Júnior PO, Pallota RC, Ferreira Filho H, Denardin OVP, Rapoport A, Dedivitis RA, Veronezi JF, Genovese WJ, Ricardo ALF. Photodynamic Therapy for Root Canals Infected with. Photomedicine and Laser Surgery 2008; 26(3)p. 209–213. DOI: 10.1089/pho.2007.2124. Disponível em: [https://www.dropbox.com/sh/mc7b0ysbf8d3fce/AADZOxlh8HBW-5HF9bC96JOOa/TERAPIA%20FOTODIN%C3%82MICA%20\(PDT\)?dl=0&preview=2008+FONSECA+Photodynamic+Therapy+for+Root+Canals+Infected+with+Enterococcus+faecalis.pdf](https://www.dropbox.com/sh/mc7b0ysbf8d3fce/AADZOxlh8HBW-5HF9bC96JOOa/TERAPIA%20FOTODIN%C3%82MICA%20(PDT)?dl=0&preview=2008+FONSECA+Photodynamic+Therapy+for+Root+Canals+Infected+with+Enterococcus+faecalis.pdf)
17. Suzuki IL. Viabilização da curcumina natural nanoencapsulada para inativação fotodinâmica curcumina. 2015. 119p. Dissertação (Mestrado em Ciências) – Universidade da São Paulo, Instituto de Física de São Carlos, São Carlos, 2015. Disponível em: www.teses.usp.br/teses/disponiveis/76/76132/.../IsabellaLuizSuzuki_ME_original.pdf
18. Silva Filho CR, Saconato H, Conterno LO, Marques I, Atallah ÁN. Avaliação da qualidade de estudos clínicos e seu impacto nas metanálises. Revista de saúde Pública. 2005; 39(6): 865-73. <http://www.redalyc.org/pdf/672/67240150001.pdf>
19. Souza RF. O que é um estudo clínico randomizado? Medicina (Ribeirão Preto) 2009; 42(1):3-8. Disponível em: http://revista.fmrp.usp.br/2009/vol42n1/Simp_O_que_e_um_estudo_clinico_randomizado.pdf
20. Oliveira MAP, Parente RCM. Bras. J. Video-Sur., October / December 2010;. 3(4): 176-780. Entendendo Ensaios Clínicos Randomizados. Disponível em: https://www.sobracil.org.br/revista/jv030304/bjvs030304_176.pdf
21. Ribeiro VB. Estudo regional do Sudoeste da Bahia. Disponível em: <http://veranilzabr.blogspot.com.br/2009/01/apresentando-regio-sudoeste-da-bahia.html>
22. DATASUS. Habilitação. Disponível em: <http://cnes.datasus.gov.br/pages/estabelecimentos/ficha/habilitacao/2933302402076>

23. Kara-Junior N. Definição da população e randomização da amostra em estudos clínicos. Rev Bras Oftalmol. 2014; 73(2):67-8 Disponível em:
<http://www.scielo.br/pdf/rbof/v73n2/0034-7280-rbof-73-02-0067.pdf>
24. Bonan PRF, Lopes MA, Alves FA, Almeida OP. Aspectos clínicos, biológicos, histopatológicos e tratamentos propostos para a mucosite oral induzida por radioterapia: revisão da literatura. Revista Brasileira de Cancerologia 2005; 51(3):235-242. Disponível em:
http://www.inca.gov.br/rbc/n_51/v03/pdf/revisao2.pdf