

CENTRO UNIVERSITÁRIO DO PARÁ
ÁREA DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
CURSO DE ODONTOLOGIA
MESTRADO PROFISSIONAL EM CLÍNICA ODONTOLÓGICA

ISABELLA MELO BRITO FERREIRA

**FOTOBIMODULAÇÃO COM LED E PARÂMETROS LABORATORIAIS NO
CONTEXTO DE MUCOSITE ORAL APÓS ALTAS DOSES DE METROTEXATO EM
PACIENTES INFANTO JUVENIS**

Belém - PA

2021

ISABELLA MELO BRITO FERREIRA

**FOTOBIMODULAÇÃO COM LED E PARÂMETROS LABORATORIAIS NO
CONTEXTO DE MUCOSITE ORAL APÓS ALTAS DOSES DE METROTEXATO EM
PACIENTES INFANTO JUVENIS**

Dissertação apresentada ao programa de pós-graduação, nível mestrado profissional, do Centro Universitário do Pará, como pré-requisito para obtenção do título de mestre em odontologia

Área de concentração: Patologia Oral

Orientador: Prof. Dr. Douglas Magno
Guimarães

Belém - PA

2021

Dados Internacionais de Catalogação-na-publicação (CIP)
Biblioteca do CESUPA, Belém – PA

Ferreira, Isabella Melo Brito.

Fotobiomodulação com LED e parâmetros laboratoriais no contexto de mucosite oral após altas doses de metrotexato em pacientes infante juvenis / Isabella Melo Brito Ferreira; orientador Douglas Magno Guimarães. – 2021.

Dissertação (Mestrado) – Centro Universitário do Estado do Pará, Mestrado em Odontologia, Belém, 2021.

1. Terapia com baixa intensidade. 2. Mucosite. 3. Crianças – Quimioterapia. 4. Jovens – Quimioterapia. I. Guimarães, Douglas Magno, orient. II. Título.

CDD 23ª ed. 617.6

ISABELLA MELO BRITO FERREIRA

**FOTOBIMODULAÇÃO COM LED E PARÂMETROS LABORATORIAIS NO
CONTEXTO DE MUCOSITE ORAL APÓS ALTAS DOSES DE METROTEXATO EM
PACIENTES INFANTO JUVENIS**

Dissertação apresentada ao programa de pós-graduação, nível mestrado profissional, do Centro Universitário do Pará, como pré-requisito para obtenção do título de mestre em odontologia

Data da defesa: 16 / 04 / 2021

Conceito: _____

Banca Examinadora:

Prof. Dr. Douglas Magno Guimarães - Orientador
Centro Universitário do Pará

Prof. Dr. Fabrício Mesquita Tuji – Membro avaliador
Centro Universitário do Pará

Prof. Dr. Rafael Rodrigues Lima – Membro avaliador
Universidade Federal do Pará

“Nada se realiza de útil e grande sem a coragem.”

André Luiz / Chico Xavier

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar, agradeço a Deus acima de tudo. Sua luz me indicou a trilha para o sucesso e colocou anjos em meu caminho para que esse projeto pudesse ser realizado.

Ao meu orientador Dr. Douglas Guimarães, por sua dedicação e paciência durante a pesquisa. Seus conhecimentos e confiança na minha capacidade fizeram grande diferença no resultado final deste trabalho.

As mulheres da minha vida: mãe, madrinha e avó. Obrigada por me ensinarem a sempre buscar alcançar os meus sonhos e que a educação é o maior empoderamento a qual é a única coisa genuína da nossa existência.

A meu noivo, por estar sempre ao meu lado e me motivado em todos os momentos.

Aos meus amores caninos, Brad e minha eterna “Meroca”. Afagaram meu coração em momentos de desespero, onde pensei que não conseguiria continuar a lutar.

Ao Cesupa, aos seus docentes que nos incentivaram a percorrer o caminho da pesquisa científica e aos funcionários que sempre deixam a instituição de forma organizada e impecável.

RESUMO

O câncer é uma das principais causas de morte entre crianças e adolescentes; e a quimioterapia consta como modalidade mais utilizada. Entre as complicações orais desenvolvidas durante o tratamento quimioterápico, a mucosite oral (MO) é a mais observada e seu tratamento é extremamente necessário. A fotobiomodulação é capaz de exercer efeito analgésico e cicatrizante para o paciente, a qual torna-se uma alternativa viável para prevenção e tratamento em todas as fases da MO. **Objetivo:** estipular a efetividade do LED na prevenção da MO durante o tratamento de pacientes infanto-juvenis. **Método:** análise retrospectiva de 123 prontuários de pacientes submetidos a protocolo de terapia fotodinâmica com LED para tratamento e/ou prevenção das principais manifestações bucais relacionadas à quimioterapia através do software SALUX (Porto Alegre, RS, Brasil). **Resultados:** O protocolo de fototerapia com LED para tratamento e/ou prevenção da mucosite oral relacionada à quimioterapia foi aplicado em todos os 118 pacientes, onde 28 pacientes (23,8%) evoluíram com MO, sendo destes, 10 (35,7%) foram classificados como grau 1; 12 (42,9%) classificados como grau 2 e 6 (21,4%) como grau 3, não havendo casos classificados como grau 4. Foi observado que pacientes sem o protocolo profilático com LED desenvolvem OM 35 vezes mais que pacientes que receberam o protocolo ($p < 0.0001$). Os pacientes que desenvolveram MO apresentavam alteração nos índices sanguíneos, principalmente em hemoglobina, hematócrito, TGP e TGO. **Conclusão:** a terapia fotodinâmica é eficaz em prevenir MO em pacientes infanto-juvenis submetidos a quimioterapia, sendo valores laboratoriais de hemoglobina, uréia, TGO e TGP e quadro clínico de neutropenia febril como fatores de risco para o desenvolvimento de mucosite oral.

Palavras-chave: Terapia com Luz de Baixa Intensidade, Mucosite Oral, Metotrexato, Neutropenia febril.

ABSTRACT

Cancer is a major cause of death among children and adolescents; and chemotherapy is the most used modality. Among the oral complications developed during chemotherapy treatment, oral mucositis (OM) is the most observed and its treatment is extremely necessary. Photobiomodulation is capable of exerting an analgesic and healing effect on the patient, where it becomes a viable alternative for prevention and treatment in all stages of OM. **Objective:** to stipulate the effectiveness of LED in the prevention of OM during the treatment of children and adolescents. **Method:** retrospective analysis of 123 medical records of patients undergoing a photodynamic therapy protocol with LED for treatment and / or prevention of the main oral manifestations related to chemotherapy using the SALUX software (Porto Alegre, RS, Brazil). **Results:** The LED phototherapy protocol for the treatment and / or prevention of oral mucositis related to chemotherapy was applied in all 118 patients, where 28 patients (23.8%) evolved with OM, of which 10 (35.7%) were classified as grade 1; 12 (42.9%) classified as grade 2 and 6 (21.4%) as grade 3, with no cases classified as grade 4. It was observed that patients without the prophylactic protocol with LED develop OM 35 times more than patients who received the protocol ($p < 0.0001$). Patients who developed OM presented changes in blood indexes, mainly in hemoglobin, hematocrit, TGP and TGO. **Conclusion:** photodynamic therapy is effective in preventing OM in juvenile children undergoing chemotherapy, with laboratory values of hemoglobin, urea, TGO and TGP and clinical picture of febrile neutropenia as risk factors for the development of oral mucositis.

Keywords: Low-Level Light Therapy, Oral mucositis, Methotrexate, Febrile neutropenia.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

FIGURA 1 – Tempo médio de internação em dias com respectivos desvios padrões para pacientes sem mucosite, mucosite grau 1, mucosite grau 2 e mucosite grau 3.30

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Perfil Demográfico e Clínico dos casos analisados	28
Tabela 2 – Mediana (Md) e Desvio Padrão (SD) da ausência e/ou presença da Mucosite Oral em relação aos valores sanguíneos	30
Tabela 3 – Relação de critérios clínicos e laboratoriais com a razão de probabilidade para o desenvolvimento de mucosite oral	31
Tabela 4 – Regressão logística múltipla para ocorrência de MO para as variáveis Hb, uréia, TGO e NF.....	33

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AlInGaP – Fosfeto de Índio e Gálio e Alumínio

ATP – Adenosina Trifosfato

BFM 2009 – Protocolo do Grupo Europeu Berlim-Frankfurt- Münster

CcO – Citocromo C Oxidase

Cm² – Centímetros quadrados

DP – Desvio padrão

FBM – Fotobiomodulação

g/dL – Grama por decilitro

IDSA – Sociedade de Doenças Infecciosas da América

InGaN - Nitreto de índio e gálio

J – Joule

J/cm² – Joule por centímetro quadrado

LASER – Terapia de Baixa intensidade

LBP – Laserterapia

LED – Diodo emissor de luz

LH – Linfoma tipo Hodgkin

LLA – Leucemia Linfoblástica Aguda

LLLT – Terapia a laser de baixo nível

LMA – Leucemia Mielóide Aguda

LNH – Linfoma não Hodgkin

Mg/dL – Miligramas por decilitro

Mm³ – Milímetros Cúbicos

MO – Mucosite Oral

MTX – Metotrexato

Mw – Megawatt

NF-Kb – Fator nuclear kappa B

Nm – Nanômetro

OMS – Organização Mundial de saúde

PBMT – Terapia de Fotobiomodulação

PBM – Fotobiomodulação

QT – Quimioterapia

ROS – Espécies Reativas de Oxigênio

RT – Radioterapia

SALUX – Softwares de Gestão em Saúde do Brasil

TGP – Transaminase Glutâmico-Pirúvica

TGO – Transaminase Glutâmico Oxalacética

TNF- α – Fatores de Necrose Tumoral Alfa

U/L – Massa atômica por Litro de sangue

% – por cento

5-FU – Fluorouracil

μ M – Micrometro

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	12
2. REVISÃO DE LITERATURA.....	15
2.1Câncer infanto-juvenil	15
2.2Mucosite.....	18
2.3Fotobiomodulação	20
3. MATERIAIS E MÉTODOS	24
3.1Seleção dos pacientes	24
3.2Análise estatística	25
4. RESULTADOS.....	27
4.1Análise do perfil demográfico em relação a MO.....	27
4.2A fotobiomodulação promove a prevenção das feridas da MO	29
4.3Relação de valores sanguíneos laboratoriais com MO	29
4.4Razão de chances para o desenvolvimento MO	30
5. DISCUSSÃO	33
6. CONCLUSÃO	39
REFERÊNCIAS	40
ANEXO.....	50

1. INTRODUÇÃO

O câncer é uma das principais causas de morte em crianças, representando 1% de todas as malignas no mundo(1,2).¹⁻³ Devido sua baixa incidência, há uma certa dificuldade no seu diagnóstico, pois sua progressão é silenciosa, insidiosa e a sintomatologia costuma aparecer no estágio avançado(+3).^{6,7}

Os tipos de cânceres que ocorrem em crianças são diferentes dos adultos, principalmente no que diz respeito ao tipo histológico, clínico comportamental e topográfico. Os mais comuns entre crianças e adolescentes variam de acordo com a idade. Nesse sentido, os tumores infanto juvenis mais frequentes são as leucemias, os tumores que atingem o sistema nervoso central e os linfomas. No entanto, neuroblastoma, tumor de Wilms, retinoblastoma, tumor germinativo, osteossarcoma e sarcomas podem ser diagnosticados.⁷⁻⁹

O progresso no desenvolvimento do tratamento do câncer infanto juvenil cresceu significativamente nas últimas quatro décadas. Estima-se que em torno de 70% das crianças acometidas de câncer podem ser curadas se o diagnóstico for precoce.¹⁰ Ultimamente, o tratamento oncológico infanto juvenil é realizado principalmente em três modalidades: radioterapia, quimioterapia e cirurgia. A cirurgia atua especificamente no tecido neoplásico; já a radioterapia (RT) e a quimioterapia (QT) atuam no bloqueio ou eliminação da evolução das células cancerígenas que se proliferam ligeiramente, prejudicando sua divisão.¹²

Em relação a quimioterapia, ela consta como a modalidade mais frequentemente utilizada, associada ou não à radioterapia ou cirurgia. Embora eficaz, a quimioterapia exige uma reestruturação do cotidiano da criança, devido aos efeitos colaterais das medicações, tais como apatia, perda do apetite, náuseas, vômitos, diarreia, perda de peso, fadiga, alopecia, alteração do paladar, hematomas, sangramento nasal e bucal e problemas bucais.^{11,13,14}

A mucosa oral sofre interferência significativa quando os tratamentos antineoplásicos são realizados e, dentre as complicações orais desenvolvidas durante o tratamento quimioterápico, a mucosite oral (MO) é a mais observada habitualmente. O risco de desenvolver MO é maior entre o público infanto juvenil devido a proporção de células de proliferação rápida ser maior, embora a cura também seja mais rápida.¹⁵⁻¹⁷

A mucosite oral ocorre em até 80% das crianças em tratamento de quimioterapia.¹⁸ A MO é um fenômeno complexo que envolve uma ampla variedade de células e tecidos da mucosa oral. Ela acaba sendo uma “porta de entrada” para bactérias que residem na cavidade bucal, levando a bacteriemia da flora orofaríngea, como estreptococos do grupo viridans. Além disso, a MO tornou-se uma toxicidade limitante de dose principal e, frequentemente, pode causar a interrupção da terapia anticâncer. Há um crescente reconhecimento do impacto da mucosite oral na qualidade de vida dos pacientes pediátricos e de sua carga econômica para o sistema de saúde em decorrência do aumento do custo e da duração da internação hospitalar.¹⁹

Devido ao fato da mucosa orofaríngea - que é composta principalmente de epitélio estratificado, escamoso e não queratinizado- proteger o tecido conjuntivo fibroso e os órgãos subjacentes contra agressão mecânica e química, ela tende a suportar o impacto dos efeitos da terapia do câncer. Todavia, essas células são especialmente vulneráveis à ação citotóxica ou efeitos de limitação proliferativa da quimioterapia. Os efeitos adversos na mucosa oral causados pelos agentes quimioterápicos individuais são diferentes. Antimetabólitos (tal como 5-fluorouracil [5-FU], metotrexato), alquilado equinos (ciclofosfamida, cisplatina), antraciclinas e taxanos são claramente mais tóxicos do que bleomicina, um hidroxiureia ou etoposídeo. Nas células da mucosa oral, terapias antineoplásicas aceleram a apoptose de células naturais, o epitélio escamoso de múltiplas camadas torna-se mais fino, há inflamação e formação de ulceração.^{20,21}

Antes de iniciar qualquer nova tratamento oncológico, os pacientes devem ser encaminhados ao cirurgião-dentista para uma completa avaliação sobre sua saúde oral. Essas terapias antineoplásicas, como a quimioterapia, acarretam um alto risco de desenvolvimento da mucosite. Devido a isso, os pacientes devem fazer uma consulta preventiva com a equipe odontológica para a mesma conseguir educar os pacientes sobre os sinais e sintomas da MO, para atenuar a busca em casos de emergência causada por ela.²⁷ Essa consulta pré-tratamento facilita o estabelecimento de uma relação de confiança dentista-criança mais próxima antes do aparecimento de complicações orais relacionadas ao tratamento.²⁸

O tratamento da mucosite oral é extremamente necessário, com o intuito de aliviar os sintomas, acelerar o reparo tecidual e controlar eventuais infecções de

origem bucal. Muitos pacientes com câncer podem usar algumas medidas profiláticas para atenuar a dor causada pela OM, como crioterapia, gluconato de clorexidina, higiene oral eficiente e uso de enxaguante bucal. No entanto, essas medidas não são capazes de atuar diretamente sobre os mecanismos biológicos envolvidos em cada fase do MO. A fotobiomodulação é capaz de exercer efeito analgésico e cicatrizante para o paciente e torna-se uma alternativa viável para prevenção e tratamento em todas as etapas da mucosite oral.^{29,30}

A terapia fotobiomoduladora é um processo não térmico que consiste na aplicação de luz (através de laser ou LED) para o estímulo da aceleração da proliferação celular, cicatrização de feridas, redução da inflamação e controle da dor devido seu efeito analgésico. A aplicação dessa terapia tem como benéfico a recuperação das lesões ocasionadas pela mucosite oral, com o seu recurso bioestimulador durante as fases de inflamação, proliferação e maturação do processo de cicatrização das feridas. Esse tratamento atua na atividade celular, levando a liberação de fatores de crescimento por macrófagos, proliferação de queratinócitos, aumento da população e degranulação do mastro celular e angiogênese. Desta forma, a fototerapia acelera o processo de cicatrização de feridas, em parte, reduzindo a duração da inflamação aguda, resultando em reparo mais rápido.³¹⁻³³

A inclusão do PBM na atual diretriz da MO é baseada em várias evidências clínicas tanto para o uso, quanto para prevenção e tratamento da mucosite oral. Além de que o uso de PBM se mostra seguro e sem efeitos colaterais aos pacientes.³⁴ O objetivo desse estudo é estipular a efetividade do LED na prevenção da MO durante o tratamento de pacientes infanto-juvenis.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Câncer infanto-juvenil

O câncer infantojuvenil se refere ao que ocorre em crianças com idade 0-19 anos.³⁵ De acordo com a American Cancer Society, aproximadamente, 1 a cada 285 crianças menores de 20 anos são diagnosticadas com essa enfermidade.³⁶ Esse tipo de câncer se caracteriza pela multiplicação desordenada de células atípicas e de ocorrência em qualquer local do corpo incluindo uma variedade de doenças malignas, com incidência variável mundialmente por conta do tipo histológico, localização do tumor, idade, sexo e etnia.^{4,5}

O câncer é um diagnóstico raro em crianças, porém continua sendo uma causa importante de mortalidade infantil, com uma estimativa de 80.000 mortes por ano no mundo todo. Em países desenvolvidos, o câncer infantojuvenil representa menos de 1% de todos os casos de câncer; no entanto, em países subdesenvolvidos, onde as crianças podem constituir metade da população, essa proporção pode ser 5 vezes maior.³⁷

Embora o câncer em crianças seja raro, é a causa mais comum de morte (após acidentes) entre essa faixa etária. Nos últimos anos, apresentou preocupação no meio científico em decorrência das taxas de incidência de certas malignidades pediátricas estar aumentando. Esses achados semelhantes foram documentados nos Estados Unidos, Canadá, Austrália, nos países europeus e nas nações asiáticas.³⁸ Na América Latina, 17.500 novos casos são diagnosticados a cada ano e mais de 8.000 mortes são registrados para esta doença.³⁹

No Brasil, estima-se que 2%- 3% de todos os novos casos de câncer ocorrem em indivíduos com menos de 19 anos.^{9,40} Em 2018 foram estimados um total de 12.500 novos casos de câncer em crianças e adolescentes no território nacional, com as regiões Sudeste e Nordeste apresentando os maiores números de casos novos, 5.300 e 2.900, respectivamente, seguidas pelas regiões Centro-Oeste (1.800 novos casos), Sul (1.300 novos casos) e Norte (1.200 novos casos).^{3,8}

O câncer infantojuvenil é uma doença altamente curável quando o diagnóstico e o tratamento são realizados precocemente, porém ainda é um desafio. Os sinais e

sintomas não são necessariamente específicos, uma vez que várias enfermidades nesta faixa etária apresentam sinais e sintomas semelhantes; e geralmente envolvem um curto período de latência e crescimento rápido. Essa dificuldade em diagnosticar pode acontecer em decorrência do tipo de tumor, da idade do paciente, da suspeita clínica, da extensão da doença, do cuidado e/ou percepção da doença pelos pais, do nível de educação dos pais, da distância ao centro de tratamento e do sistema de saúde.^{10,41}

Os sintomas iniciais que a criança ou adolescente com câncer podem apresentar são inespecíficos. Todavia, alguns devem deixar de alerta e incluem drenagem crônica do ouvido, febre recorrente e inexplicável, tendência repentina de contusão, cefaleia matinal com vômitos, adenopatia sem resposta a antibiótico, mancha no olho, mudanças na visão, proptose, massa abdominal, anemia e fadiga, dor óssea, perda de peso excessiva e rápida, além de sangramento dos órgãos genitais.^{6,7}

O câncer infantojuvenil pode ser dividido em tumores hemato linfóides e tumores sólidos. Os tumores mais comuns na faixa etária de 0-14 anos são as leucemias, seguidas por tumores do sistema nervoso central e linfomas Hodgkin e não Hodgkin. Na adolescência, os linfomas se tornam mais frequentes, seguido por tumores do sistema nervoso central e leucemias.⁴²

As leucemias representam o tipo mais comum de câncer infanto juvenil.¹ Consta como uma doença clonal maligna das células hematopoiéticas, sua origem na medula óssea e causam a formação de um grande número de glóbulos brancos anormais. Esses glóbulos brancos não estão completamente formados e eles são chamados de células blásticas ou leucêmicas, resultando assim na proliferação descontrolada de células neoplásicas.⁴³⁻⁴⁵ Em crianças, leucemia linfoblástica aguda (LLA) é o tipo mais comum de câncer no sangue, sendo responsável por quase 80% dos casos.^{46,47} A LLA é caracterizada por proliferação descontrolada de células linfóides imaturas chamadas linfoblastos, que predominam na medula óssea e alteram a hematopoiese normal, afetando a linhagem de linfócitos T ou B.⁴⁸

Linfoma é um tipo de doença linfoproliferativa clonal que tem como manifestação principal a proliferação de linfonodos ou de tecido linfóide localizado em outros órgãos.⁴⁹ Eles compreendem um grupo heterogêneo de malignidades, tradicionalmente classificados como de Hodgkin (LH) e linfoma não Hodgkin (LNH).

O LH, representa aproximadamente 40% dos linfomas infantis, atingindo seu pico na adolescência e raramente é diagnosticado antes da idade de 05 anos. Enquanto, o LNH é diagnosticado principalmente no final da idade adulta e raramente em crianças, ele pode ser responsável por 6% das doenças malignas infantis.^{50,51} No Brasil, os linfomas são o segundo tipo de câncer infanto juvenil mais comum e o linfoma não-Hodgkin (LNH) é o tipo histológico mais frequente.⁵²

O tratamento do câncer infantojuvenil é demorado e exige repetidas internações hospitalares. Além disso, esse público precisa lidar com as demandas e consequências das terapias antineoplásicas. Atualmente, as principais modalidades de tratamento oncológico são: cirúrgico, imunoterápico, radioterápico e quimioterápico.^{11,53} Essas terapias antineoplásicas têm avançado significativamente nas últimas décadas, em virtude das técnicas de diagnóstico precoce e da evolução dos métodos terapêuticos. Cada um desses métodos possui particularidades, recomendações, limites, benefícios, além de possíveis complicações.⁵⁴

A quimioterapia é um tipo de tratamento oncológico sistêmico e consiste na administração de substâncias químicas, isoladas ou em combinação. Seu protocolo é instituído de acordo com o tipo de tumor, seu comportamento biológico, localização, extensão da doença, idade e condições gerais do paciente.^{13,14} Essas drogas quimioterápicas atuam na apoptose, onde a realizam contra a divisão celular. Devido a esse mecanismo, essas substâncias são eficazes no tratamento antineoplásico; atuando contra células tumorais que se dividem rapidamente, em vez de células normais relativamente quiescentes.⁵⁵ Todavia, os agentes quimioterápicos têm o mesmo poder citotóxico em células normais e malignas.¹²

Das várias toxicidades causadas pela maioria das drogas quimioterápicas, a sua capacidade de induzir dano celular no epitélio, mucosa oral e estruturas glandulares salivares; é responsável por gerar um enorme desconforto ao paciente, principalmente ao tratar-se de pacientes infantis. Essa terapia prejudica suas funções e, conseqüentemente, promove alterações quantitativas e qualitativas, que se manifestam como complicação do sistema estomatológico entre esses pacientes oncológicos.¹⁶

2.2 Mucosite

O significado geral de mucosite surgiu em 1980 para referir ao termo eritematoso, erosivo, lesões inflamatórias e ulcerativas que ocorrem na mucosa de revestimento da boca, faringe, esôfago e trato gastrointestinal. Sendo uma consequência secundária à terapia do câncer citotóxico. A mucosite oral ocorre apenas na cavidade orofaríngea e é atualmente considerada a complicação não hematológica mais grave da terapia anticâncer, afetando 40-80% dos pacientes submetidos a quimioterapia e quase todos aqueles submetidos à radioterapia de cabeça e pescoço.^{21,24,56}

A mucosite oral é a mais frequente entre as toxicidades, sintomáticas e limitantes, oriunda do regime associado aos protocolos dos tratamentos antineoplásicos. Seu desenvolvimento foi por muito tempo visto como uma consequência direta e não específica da destruição da divisão das células basais do epitélio da mucosa oral. Entretanto, as evidências recentes têm cada vez mais demonstrado que a MO induzida por quimio/radiação é na verdade o resultado de uma série complexa de eventos biológicos e celulares que ocorrem predominantemente na submucosa, com o epitélio sendo o tecido alvo. A sequência pelo qual esses eventos ocorrem foi modelado em uma sequência de cinco estágios: iniciação, dano primário a resposta, amplificação de sinal, ulceração e cura.^{22,26}

Inicialmente, a terapia induz danos celulares e gera radicais livres resultando em apoptose das células epiteliais basais. Em seguida, há a regulação positiva inflamatória por meio da geração de fatores de inflamação. Além de causar a morte celular direta, os radicais livres ativam mensageiros que transmitem sinais de receptores na superfície celular para o interior da célula. Isto leva a supra regulação de citocinas pró-inflamatórias, lesão de tecidos e morte celular. Depois há regulação positiva de citocinas pró-inflamatórias, como o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), produzido principalmente por macrófagos, desenvolvendo lesões às células da mucosa, e também ativando as vias moleculares que amplificam os ferimentos. Há também a etapa de ulceração e inflamação, na qual há um infiltrado de células inflamatórias significativas, associadas com as ulcerações da mucosa, com base em parte nos subprodutos metabólicos da colonização da microflora oral. A produção de citocinas pró-inflamatórias também é regulado positivamente devido a esta infecção

secundária. Por fim, há a cura desses ferimentos. Esta fase é caracterizada por proliferação epitelial, bem como celular e diferenciação tecidual, restaurando a integridade do epitélio oral.⁵⁷⁻⁵⁹

A mucosite oral é mais comum em pacientes pediátricos e mais grave do que em pacientes adultos e é particularmente característico do público que realiza o protocolo terapêutico com quimioterapia. A incidência de MO e seu curso depende da localização, tipo de tumor e terapia aplicada.²⁰

Nem todas as drogas quimioterápicas causam mucosite; no entanto, a dose, intensidade, duração e frequência da administração dessa terapia aumenta o risco do seu desenvolvimento. Os agentes quimioterápicos com o maior risco para sua progressão incluem 5-FU, cisplatina, ciclo fosfamida e metotrexato. Além disso, a combinação da quimioterapia à radioterapia ou vice-versa aumenta significativamente o risco de ter MO. O seu curso clínico pode ser previsível entre os pacientes que recebem quimioterapia e desenvolve mucosite oral. A ulceração tende a se tornar clinicamente aparente cerca de 3-4 dias após a infusão do início do tratamento e se agrava cerca de 7-14 dias após o início da terapia. Sua cicatrização normalmente é espontânea e em aproximadamente 2-4 semanas após a última dose de quimioterapia.^{21,57,58,60}

A caracterização da MO é observada por uma resposta inflamatória da região oro-esofágica às altas doses de quimioterapia, caracterizando-se pelo aparecimento de áreas eritematosas, seguidas de ulcerações, sangramento e edema. Resultando em dor intensa, severo desconforto, má higienização oral, disfagia, diminuição da qualidade de vida, distúrbios do sono e disfunção, a depender do tecido afetado. As lesões geralmente começam como quebras discretas em mucosa, que então se torna confluyente com o tempo, tipicamente apresentando uma pseudomembrana que cobre a superfície ulcerativa. Com exceção da gengiva, palato duro e superfície dorsal da língua; qualquer área da boca pode ser afetada, embora os locais mais comuns para mucosite ocorrer são a mucosa bucal e a parte lateral e ventral da língua, além do palato mole.^{22,23,26}

A MO resulta em desconforto grave e prejudicial à capacidade de comer, engolir e falar dos pacientes. Essa limitação causada por essas ulcerações aumenta significativamente a probabilidade de pausas não planejadas ou atrasos no tratamento, redução na dose de quimioterapia, uso de colocação de tubo de

alimentação ou uso de nutrição parenteral total, necessidade de uso intravenoso, uso de opioides e hospitalização.^{22,26,61}

A gravidade da mucosite é geralmente expressa por meio do uso de várias escalas de classificação. Todavia, a falta de um esquema uniforme para descrevê-la, que seja referida, tem sido um impedimento à consistência no relatório de curso e a gravidade da condição. Quase duas dezenas de escalas estão atualmente em uso, porém a da OMS é a mais comumente usada. Essa escala incorpora o objetivo de observar se há presença de ulceração ou eritema, dor e capacidade de alimentação do paciente. O tamanho da lesão não é levado em consideração.^{22,62}

A classificação de mucosite pela Organização Mundial da Saúde (OMS) se refere a um sistema de pontuação que é amplamente utilizado na prática clínica e em ensaios clínicos para avaliação da mucosite. Sua classificação é referente de 0 a 4. Se o paciente não apresenta sinais e sintomas, é classificado como 0. Se o paciente tiver úlceras indolores, edema ou dor leve, é classificada como 1. Se houver eritema doloroso, edema ou úlceras, mas capaz de comer, é classificado como 2. Se houver dor, eritema, edema ou úlceras, mas for incapaz de comer, é classificado como 3. Se houver uma necessidade de alimentação via parenteral ou enteral, é classificado como 4.⁵⁶

A base do tratamento da mucosite oral é paliativa. Entre os manejos podemos citar manter uma boa higiene oral para reduzir a gravidade dessa complicação, crioterapia oral, refator de crescimento de queratinócito humano combinante, bochechos com bicarbonato de sódio e benzidamina, medicamentos analgésicos, além da terapia a laser de baixo nível.²⁸

2.3 Fotobiomodulação

A terapia a laser de baixo nível (LLLT) ou de fotobiomodulação (PBMT) é uma ciência com referência na possibilidade de estimular uma ampla gama de células para melhorar a cicatrização de feridas e o crescimento celular, promovendo a reparação de tecidos, diminuição da inflamação e produzindo analgesia. A PBMT é uma abordagem terapêutica que modula a atividade biológica por meio do emprego de luz em comprimentos de onda vermelho e infravermelho próximo. Devido à baixa potência, o tratamento não causa aumento de temperatura evidente no tecido tratado

e, portanto, nenhuma mudança significativa na estrutura macroscópica do tecido. O PBMT / LLLT difere de outros tratamentos à base de luz porque não faz ablação e não é baseado em aquecimento. A modulação biológica devido à essa fototerapia é a conversão de energia luminosa em energia metabólica, o que levará à modulação do funcionamento celular, e acontece quando a luz infravermelha e próxima atinge o tecido-alvo. Essa fototerapia atua principalmente no aumento da produção de ATP e assim, causando uma curta explosão de espécies reativas de oxigênio (ROS). Além disso, estudos recentes sugeriram que o PBMT pode ativar os fatores de transcrição e vias de sinalização e pode ter um mecanismo de proteção.⁶³⁻⁶⁵

Muitos estudos relataram que vários fatores tendem a afetar as chances de sucesso dessa terapia, incluindo comprimento de onda, densidade de energia e de potência, energia total, potência total, estrutura de pulso, tamanho do ponto, características de absorção do tecido irradiado e o modelo das sessões do tratamento. Outro fator importante que deve ser levado em consideração são as propriedades ópticas do próprio tecido irradiado. Os fotoreceptores, também chamados de cromóforos, são as moléculas encontradas nos tecidos as quais absorvem a energia da luz e causam uma mudança na função celular. Os cromóforos normalmente absorvem comprimentos de onda de luz muito específicos e refletem outros, e é a absorção de energia pelos cromóforos durante a irradiação de luz que determina as respostas biológicas específicas. E a primeira questão a ser abordada é a reflexão da luz da superfície da pele, que pode ser minimizada se a sonda óptica for mantida em contato firme com a pele. O segundo questionamento é sobre a dispersão de luz dentro tecido. A dispersão é dependente do comprimento de onda, onde os comprimentos mais curtos são submetidos a dispersão mais intensa do que os de comprimento de onda maiores. E, a terceira questão é a absorção da luz pelos cromóforos que não são biologicamente ativos. O PBMT atua principalmente no cromóforo citocromo c oxidase (CcO) e na água intracelular, também na hemoglobina, mioglobina e melanina.^{63,64}

Uma consideração importante que se aplica a muitas áreas da terapia fotodinâmica é o da "dose-resposta bifásica" ou curva de Arndt-Schulz. Essa lei afirma, na sua forma original, que, "para cada substância, pequenas doses estimulam, doses moderadas inibem e grandes doses matam". Essa lei tem sido usada como um conceito conveniente para explicar as interações celulares e teciduais com a luz em

parâmetros ideais. Esse conceito, quando aplicada ao PBM, afirma que, em baixos níveis de irradiação, os fótons são absorvidos pelos cromóforos presentes dentro de organelas intracelulares – principalmente nas mitocôndrias, onde fornecem um benefício para alguma enfermidade em particular, e, se estes parâmetros são substancialmente excedidos, os benefícios desaparecem, podendo até levar a efeitos prejudiciais se a dose for extremamente alta.^{63,66}

A fotobiomodulação parece ter efeitos positivos, entre as opções terapêuticas pediátricas disponíveis, para a mucosite oral. A maioria das estratégias de tratamento podem ser vistas como ambíguas e muitas vezes imprevisíveis. Assim, o desenvolvimento do PBMT como uma possível terapia tem sido uma aplicação elementar inicial, com sofisticação aprimorada levando a uma maior ênfase na escolha do comprimento de onda e na especificação da dose. A MO é um importante efeito colateral do tratamento do câncer e sua biopatologia envolve a ativação de NF-Kb (fator de transcrição pró-inflamatório) e sub regulação de citocinas pró-inflamatórias, resultando em danos aos tecidos e manifestações clínicas de processos inflamatórios, seguida pelo processo de cicatrização. Os mecanismos pelos quais o PBMT influencia a mucosite oral ainda são desconhecidos, porém o mesmo tem papel fundamental na modulação de NF-kB, especialmente em termos de redução da dor e prevenção de lesões inflamatórias clinicamente.^{34,67,68}

A terapia fotodinâmica foi recomendada para gerenciamento de MO por várias razões. Há evidências consistentes da sua possibilidade de prevenção parcial do desenvolvimento de MO induzida por terapia de câncer, e, notavelmente, pode reduzir a intensidade da dor e promover cura. No entanto, ela ainda está buscando reconhecimento e aceitação como terapia devido depender de muitos fatores de influência como as fontes de luz, projeto de estudo rigoroso e vários protocolos de parâmetros de laser, empregados para cada aplicação clínica específica (irradiância, fluência, potência terapêutica, frequência e exposição). O impacto desses fatores levou a uma falta de consenso no estabelecimento de protocolos. Dessa forma, pesquisadores estão investindo na tentativa de entender os fenômenos da luz – laser e LED – nas interações com tecidos biológicos, bem como observar as respostas do tecido a vários comprimentos de onda, a fim de alcançar o resultado terapêutico ideal.⁶⁹

Tanto os lasers quanto os LEDs são usados no PBMT, devido não haver diferenças substanciais entre esses dois mecanismos para aplicações de fototerapia desde que todos os outros parâmetros de luz sejam iguais.⁶³ Os diodos emissores de luz (LEDs) foram introduzidos na década de 90 e rapidamente ganharam popularidade devido a seu custo muito mais baixo e a ausência de preocupações de segurança que foram associados aos lasers. Os LEDs são fontes de luz baseadas no fenômeno de eletroluminescência de materiais semicondutores, mais frequentemente InGaN (60%) e AlInGaP (38%). Seu princípio básico de operação é na aplicação do semicondutor causando separação de elétrons na seção N (negativa) e buracos na seção P (positiva). Quando os elétrons e os buracos se recombinam na seção I (intrínseca), a luz é produzida cujo comprimento de onda dependendo da energia dos elétrons. A fim de produzir um diodo laser, um guia de onda é aplicado na parte externa do diodo PIN, que atua na mesma forma como os espelhos na cavidade do laser tradicional. As principais vantagens do uso do LED estão na sua capacidade de entregar a terapia fotodinâmica em grandes áreas do corpo e misturar diferentes comprimentos de onda juntos (por exemplo, vermelho e infravermelho).^{66,70}

3. MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 Seleção dos pacientes

Foi realizado uma análise retrospectiva de 123 prontuários de pacientes submetidos a protocolo de fotobiomodulação com LED para tratamento e/ou prevenção das principais manifestações bucais relacionadas à quimioterapia, atendidos no período de junho de 2019 a agosto de 2020 junto ao Hospital Oncológico Infantil Octávio Lobo através do software SALUX (Porto Alegre, RS, Brasil). Foram incluídos na pesquisa todos os pacientes que tiveram acompanhamento odontológico durante a quimioterapia, foram excluídos, nesta pesquisa, os prontuários que não descreviam a periodicidade das aplicações para prevenção e/ou tratamento com LBP, a evolução clínica do paciente frente à FBM, resultando ao final 118 pacientes e 358 ciclos de QT. Foi utilizado o critério da Organização Mundial de Saúde para análise do estadiamento da mucosite oral: (0) pacientes sem alteração presente em mucosa oral, (1) mucosa oral eritematosa e dolorida, (2) mucosa oral com úlceras e o paciente alimenta-se normalmente, (3) presença de úlceras, e o paciente só consegue a ingestão de líquidos e (4) paciente não consegue se alimentar. Não houve interpretação de dados na coleta, eles foram transcritos exatamente como constavam no prontuário. As informações obtidas foram tabuladas em uma planilha, do programa Microsoft Office Excel 2003, analisadas de forma qualitativa e quantitativa, seguindo os dados abaixo:

- Identificação do paciente apenas pelas iniciais de seu nome;
- Idade do paciente durante o tratamento;
- Gênero;
- Diagnóstico inicial;
- Protocolo de quimioterapia;
- Demais afecções ou queixas presentes: mucosite, xerostomia, herpes simples, infecções recorrentes e/ou oportunistas.
- Taxa de excreção de MTX;
- Leucograma;
- Hemoglobina;

- Plaquetas;
- Alanina transferase (ALT);
- Aspartato transferase (AST);
- Creatinina;
- Contagem de neutrófilos;
- Número de sessões de FBM;
- Desfecho clínico.

Os critérios de toxicidade hematológica e hepática foram classificados de acordo com The National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (NCI-CTCAE version 5.0). O protocolo de FBM com LED foi: LED (arranjo de 6 LEDs, Odontollux, Cosmedical, Sao Paulo, Brasil) com comprimento de onda: 660 nm, potência: 5mW, densidade de energia: 2,7 J/cm², tempo de aplicação: 7 minutos, área do spot: 0.785 cm², com localização dos pontos de aplicação: mucosa jugal bilateral, lábio superior/inferior, soalho de boca e em ventre de língua. Os resultados obtidos foram analisados de forma descritiva e quantitativa. A pesquisa foi avaliada pelo Comitê de ética em Pesquisa (Anexo A) com parecer de aprovação de 82409317.0.0000.5169.

3.2 Análise estatística

Todos os dados foram analisados com os softwares estatísticos Graphpad Prism (GraphPad Software, La Jolla, California, USA) e Bioestat 5.0 (Instituto Mamiraua, Tefé, Amazonas, Brasil). Os dados coletados foram expressos como a média \pm DP para variáveis contínuas com distribuição gaussiana, enquanto a mediana (min./máx.) foi usada para contínuas variáveis sem distribuição gaussiana. A distribuição das variáveis categóricas foi apresentada como frequências e percentagens. As concentrações plasmáticas de MTX foram expressas como a mediana (min./máx.), e as comparações foram calculadas usando o teste qui-quadrado ou o teste exato de Fisher, conforme apropriado.

Para identificar potenciais preditores de toxicidades, usamos análises univariadas e regressões logísticas binárias multivariadas. Análises univariadas foram usadas para testar a relação entre as características dos pacientes e toxicidades. Na análise univariada, o teste de correlação de Pearson e, se necessário, o teste exato

de Fisher foram usados para avaliar a correlação das toxicidades com as variáveis categóricas e independentes. O teste de amostra (médias, populações gaussianas), bem como o teste U de Mann-Whitney (medianas, populações não gaussianas) foram usados para investigar a correlação de toxicidades com variáveis contínuas. Variáveis do paciente com valores de P menores que 0,2 foram inseridas gradativamente em um modelo multivariado de regressão logística binária. As variáveis binárias para essas análises foram masculino = 0 e feminino = 1 para sexo. Todos os testes foram bilaterais e $P < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo.

4. RESULTADOS

4.1 Análise do perfil demográfico em relação a MO

O protocolo de fotobiomodulação com LED para tratamento e/ou prevenção da mucosite oral relacionada à quimioterapia foi aplicado em todos os 118 pacientes, onde o perfil demográfico está resumido na tabela 1. A taxa de inclusão no estudo clínico foi de 50 meninas e 68 meninos, com idade média de 7 anos (intervalo de 6 meses a 18 anos). Os diagnósticos mais frequentes foram LLA (72 pacientes), osteosarcoma (16 pacientes), linfomas (10 pacientes), LMA (6 pacientes) e outros sarcomas (7 pacientes).

Dos 118 pacientes analisados, 28 pacientes (23,8%) evoluíram com MO, sendo destes, 10 (35,7%) foram classificados como grau 1; 12 (42,9%) classificados como grau 2 e 6 (21,4%) como grau 3, não havendo casos classificados como grau 4. Quando analisado com o diagnóstico, 19 eventos de MO aconteceram em leucemias, 4 em osteosarcoma, 4 em linfomas e 1 em outros tumores. Outras complicações orais do tratamento oncológico foram candidíase (11 casos, 22% das complicações orais), petéquias (3 casos, 6% das complicações orais), herpes secundária, pericoronarite e gengivite ulcerativa necrosante aguda (2 casos, 4% das complicações orais, cada) e um caso de abscesso odontológico (2% das complicações orais).

No total, foram analisados 358 ciclos de quimioterapia contendo altas doses de MTX com tempo médio de internação de 6,8 dias. Do total de ciclos, 28 (7,82%) evoluíram com MO após a alta hospitalar. O tempo médio de tratamento da mucosite foi no período de 5,29 dias, sendo para as mucosite grau 1, 2 e 3 foram; respectivamente, 8,1 dias, 14,5 dias e 15,8 dias (figura 1). A média de sessões de fotobiomodulação com LED foi de 3 sessões por ciclo de quimioterapia. Não houveram efeitos adversos emergentes do tratamento para essa terapia em qualquer paciente.

Tabela 1. Perfil Demográfico e Clínico dos casos analisados.

<i>Gênero</i>		
<i>Masculino</i>	68	57%
<i>Feminino</i>	50	43%
<i>Idade</i>		
<i>0-6 anos</i>	51	43%
<i>7-12 anos</i>	34	29%
<i>>13 anos</i>	33	28%
<i>Diagnóstico</i>		
<i>LLA B</i>	72	61%
<i>Osteosarcoma</i>	16	14%
<i>LMA</i>	6	5%
<i>Linfoma</i>	10	8%
<i>LLA T</i>	5	4%
<i>Leucemia do lactente</i>	2	2%
<i>Outros sarcomas</i>	7	6%
<i>Protocolo de QT</i>		
<i>BFM 2009</i>	62	52%
<i>GLATO</i>	13	11%
<i>RE-LLA</i>	9	8%
<i>BFM 95</i>	8	7%
<i>BFM 2002</i>	6	5%
<i>COG</i>	4	3%
<i>AML 2002</i>	4	3%
<i>Brasileiro</i>	2	2%
<i>Interfant</i>	2	2%
<i>RXVII</i>	2	2%
<i>Outros</i>	6	5%
<i>Manifestações orais</i>		
<i>Mucosite</i>	28	58%
<i>Candidíase</i>	11	22%
<i>Petéquias</i>	3	6%
<i>Herpes</i>	2	4%
<i>Pericoronarite</i>	2	4%
<i>GUNA</i>	2	4%
<i>Abscesso</i>	1	2%

LLA B: leucemia linfoblástica aguda de células B; LLA T; leucemia linfoblástica aguda de células T; LMA: leucemia mieloide aguda; GUNA: gengivite ulcerativa necrosante aguda.

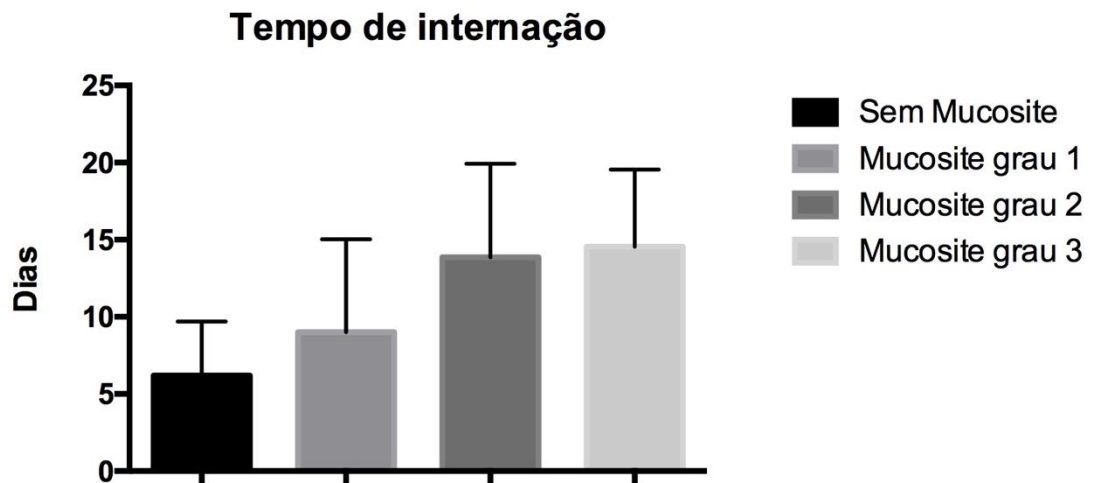


Figura 1- Tempo médio de internação em dias com respectivos desvios padrões para pacientes sem mucosite, mucosite grau 1, mucosite grau 2 e mucosite grau 3.

4.2 A fotobiomodulação promove a prevenção das feridas da MO

Nessa análise utilizamos o estudo de Valer et al. como controle positivo, pois não dispusemos de grupo controle. Seu trabalho consistiu na avaliação dos efeitos de altas doses de MTX em pacientes pediátricos, similar a nossa pesquisa, porém não utilizaram protocolo preventivo de fotobiomodulação. Os autores analisaram 255 ciclos de altas doses de MTX na qual a mucosite oral foi diagnosticada em 191 (74,9%). Dessa maneira, foi realizado teste qui-quadrado com objetivo de verificar a chance de pacientes sem fotobiomodulação desenvolver MO, e foi observado que pacientes sem o protocolo profilático de fotobiomodulação desenvolvem MO 35 vezes mais que pacientes que receberam o protocolo ($p < 0.0001$).

4.3 Relação de valores sanguíneos laboratoriais com MO

Foi realizado teste do qui-quadrado com o objetivo de identificar exames laboratoriais que pudessem estar relacionados com o desenvolvimento de MO. Os resultados evidenciaram que os pacientes que desenvolveram MO apresentavam alteração nos índices sanguíneos, principalmente em hemoglobina, hematócrito, TGP e TGO. Essa diferença estatística significativa pode ser observada na análise de variância (Tabela 2).

Tabela 2. Mediana (Md) e Desvio Padrão (SD) da ausência e/ou presença da Mucosite Oral em relação aos valores sanguíneos.

<i>Parâmetro laboratorial</i>	<i>Ausência de OM</i>		<i>Presença de OM</i>		<i>Valor de p</i>
	Md	DP	Md	DP	
<i>Hemoglobina</i>	11,24	0,10	9,474	0,3502	<0.0001
<i>Hematócrito</i>	33,77	0,29	29,15	0,9281	<0.0001
<i>Leucócito</i>	4788	308	5549	2532	0.05483
<i>Segmentados</i>	2198	116,4	3363	1669	0.076
<i>Plaquetas</i>	203929	6792	198571	32095	0.87
<i>Ureia</i>	22,03	0,57	22,71	1,99	0.72
<i>Creatinina</i>	0,38	0,001	0,35	0,017	0.23
<i>TGP</i>	64,69	4,8	153,4	50,60	<0.0001
<i>TGO</i>	45,6	4,41	77,6	19,07	0.002

4.4 Razão de chances para o desenvolvimento MO

Por intermédio da análise de variância, aceita-se a hipótese alternativa, tanto para o efeito do tratamento durante o primeiro ciclo de quimioterapia quanto para os demais ciclos. Isso significa que há diferença na média de densidade volumétrica das taxas sanguíneas. Foi realizada regressão logística simples para identificar fatores isolados que podem favorecer o desenvolvimento de MO. Para isso foi utilizado os parâmetros: Feminino (0) e masculino (1); hemoglobina $\geq 8\text{g/dL}$ (0) e $< 8\text{g/dL}$ (1); hematócrito $\geq 30\%$ (0) $< 30\%$ (1); leucócito $\geq 2 \times 10^3/\text{mm}^3$ (0) $< 2 \times 10^3/\text{mm}^3$ (1); segmentados $\geq 10^3/\text{mm}^3$ (0) $< 10^3/\text{mm}^3$ (1); plaquetas $\geq 50 \times 10^3/\text{mm}^3$ (0) $< 50 \times 10^3/\text{mm}^3$ (1), ureia $\leq 48\text{mg/dL}$ $> 48\text{mg/dL}$ (1); creatinina ≤ 0.7 (0) > 0.7 (1); TGP $\leq 123\text{U/L}$ (0) $> 123\text{U/L}$ (1); TGO $\leq 120\text{U/L}$ (0) $> 120\text{U/L}$; sem neutropenia febril (0) com neutropenia febril (1); sem excreção lenta de MTX ($\geq 0.2\mu\text{M}$ em 72 horas) (0) com excreção lenta de MTX ($< 0.2\mu\text{M}$ em 72 horas) (1).

A análise dos parâmetros está resumida na tabela 3. Pode-se observar dentro os parâmetros avaliados há destaque na hemoglobina, onde pacientes com valores abaixo de 8g/dL tem o risco aumentado em 6 vezes para desenvolver MO. Outro parâmetro com valor significativo foi contagem de leucócitos, onde valores abaixo de $2 \times 10^3/\text{mm}^3$ foram relacionados com um risco aumentado em três vezes. A função renal também desempenha um fator importante para o desenvolvimento de MO,

porém apenas para os valores de uréia, os quais medidas acima de 48mg/dL possuem o risco de desenvolver MO elevado em 6,95 vezes. As funções hepáticas foram medidas por valores de TGP e TGO e ambas apresentaram valores significantes no desenvolvimento de MO, sendo que pacientes com TGP acima de 123U/L possuem risco aumentado em 2,75 vezes, enquanto TGO acima de 120U/L possuem o risco elevado em 7,24 vezes. Além de fatores relacionados aos exames laboratoriais, foi analisado a relação com a neutropenia febril, paciente pós-quimioterapia que apresentavam febre acima de 38°C, neutrófilos abaixo de 500/mm³ e linfócitos abaixo de 1000/mm³, que mostrou como fator que aumenta o risco de desenvolvimento de MO em 4,4 vezes.

Tabela 3. Relação de critérios clínicos e laboratoriais com a razão de probabilidade para o desenvolvimento de mucosite oral.

<i>Fatores</i>	<i>Odds ratio</i>	<i>p valor</i>	<i>95% IC</i>
<i>Genero masculino</i>	0,8	0,53	0,40- 1,6
<i>Idade > 6 anos</i>	0,72	0,35	0,36- 1,44
<i>Hemoglobina</i>	6,048	0,0002	2,33- 15,64
<i>Hematocrito</i>	1,122	0,45	0,89- 1,60
<i>Leucocito</i>	3,3896	0,0012	1,62- 7,08
<i>Segmentado</i>	1,8867	0,0809	0,93- 3,76
<i>Plaqueta</i>	1,5222	0,3824	0,59- 3,91
<i>Ureia</i>	6,9545	0,0135	1,49- 32,42
<i>Creatinina</i>	0,0001	0,8140	0.0-
<i>TGP</i>	2,7530	0,0136	1,23- 6,15
<i>TGO</i>	7,24	0,002	2,56- 20,45
<i>Neutropenia febril</i>	4,41	<0,0001	2,89- 15,73
<i>Excreção lenta</i>	1,623	0,34	0,89- 2,12

Após a regressão logística simples, na qual foi identificado os principais fatores para o desenvolvimento de MO, foi realizado regressão logística múltipla com os quatro principais fatores: hemoglobina, ureia, TGO e neutropenia febril. As correlações foram feitas em pares dos principais fatores e está descrita na tabela 4. Observa-se que a associação dos fatores eleva o risco de desenvolvimento de MO.

Tabela 4. Regressão logística múltipla para ocorrência de MO para as variáveis Hb, uréia, TGO e NF

Variáveis	Odds ratio	Valor p	IC 95%
Hb + Uréia	6.669	0.02	1.34 a 33.26
Hb+ TGO	8.275	0.0001	2.83 a 24.17
Hb+ NF	7.594	<0.0001	3.14 a 18.38
Uréia+TGO	6.302	0.0008	2.16 a 18.39
Uréia+NF	6.960	<0.0001	2.95 a 16.42
TGO+NF	5.636	0.0001	2.32 a 13.67

Hb: hemoglobina; NF: neutropenia febril.

5. DISCUSSÃO

O câncer infanto juvenil representa 1% de todas as neoplasias malignas no mundo e no território brasileiro foram estimados, para o ano de 2018, um total de 12.500 novos casos.³ No Brasil, a leucemia é a neoplasia com maior prevalência nos pacientes pediátricos. Corroborando os resultados obtidos neste estudo, em que, constatou-se que a leucemia foi o tipo de câncer infanto juvenil mais encontrado (72,03%) concordando desta forma, também, com achados de outros estudos realizados anteriormente.^{1,2,16,47} Bem como, foi observado uma predominância do câncer em crianças e adolescentes do sexo masculino, o que se assemelharam aos resultados apontados em outras pesquisas realizadas.^{8,35,38} Outras informações obtidas por meio do perfil clínico desse determinado grupo de pacientes, foi a observação de maior ocorrência do câncer na idade de 0-6 anos, como protocolo quimioterápico o BFM 2009 e da forma que a principal manifestação oral foi a mucosite.

Mattos et al. observaram entre os pacientes pediátricos em tratamento quimioterápico que 47,6% desenvolveram mucosite oral grau I e 9,5% grau IV. Nossa amostra, que incluiu 118 crianças, no entanto mostrou que apenas 28 (23,72%) desenvolveram MO nos estágios 1 (10, 35,7%), 2 (12, 42,9%) e 3 (6, 21,4%). Quando analisado pelo total de ciclos de quimioterapia, 358 ciclos, apenas 7,82% evoluíram com quadro de MO, devido ao uso preventivo de LED em nossa demanda.

O presente estudo avaliou os efeitos do LED na eficácia da prevenção das lesões da MO com base na análise dos parâmetros sanguíneos em pacientes pediátricos com câncer. A fotobiomodulação realmente previne a mucosite oral grave, além de ser eficaz no tratamento desta condição clínica do público infanto juvenil em terapia quimioterápica. Apesar do bom estabelecimento do papel da terapia fotodinâmica na prevenção de MO^{31,71}, ainda faltava evidência mais robusta sobre o uso do LED. Essa estratégia de tratamento trouxe uma consequência positiva para a resolução de MO em pacientes pediátricos, onde foi observado em nossa análise. Desta forma, podemos inferir que a fototerapia tem potencial de uso tanto para a redução de casos de MO, quanto para a resolução daqueles que escaparam de um prognóstico ruim. Assim, poderíamos aumentar as indicações do uso dessa tecnologia e a qualificar no atendimento a este público.

Os resultados deste estudo são extremamente relevantes para as instituições de saúde, profissionais envolvidos com terapias antineoplásicas e pacientes que necessitam desse recurso terapêutico, devido ao uso do LED poder reduzir significativamente os custos de prevenção e tratamento da MO. Novos estudos avaliando o protocolo de tratamento com níveis séricos são necessários uma vez que os pacientes infantis representam um importante e considerável público alvo que pode se beneficiar com essa modalidade a laser. Acredita-se que esses pacientes podem aderir mais facilmente a um manejo preventivo que envolva menos visitas ao consultório odontológico. Pacientes oncológicos geralmente experimentam problemas econômicos e fisiologia debilitada, reduzindo a frequência da sessão pode tornar esta terapia mais economicamente viável e aliviar complicações orais que essa doença pode evoluir.

O uso preventivo do LED causou uma diminuição significativa no grau de MO, de acordo com os nossos achados estatísticos. Nosso estudo utilizou esse equipamento no espectro vermelho, com comprimento de onda em 660nm, feito anteriormente por outros autores.^{34,69} Uma das principais conclusões do estudo foi a observação da efetividade dessa terapia na prevenção e tratamento melhora mais rápida da MO, o que sugere que essa prevenção alcançada pode desempenhar um importante papel adjuvante no tratamento da MO. Como os pacientes com lesões severas de MO têm dificuldade de alimentação e são imunossuprimidos, remissão de lesões agudas de MO melhoram rapidamente a capacidade do paciente de se alimentar adequadamente, a melhora mais rápida da lesão causada pela MO alcançada pelos pacientes que recebem emissão de diodo pode ter uma influência positiva na sua sobrevivência.

As aplicações do LED neste estudo foram realizadas de modo pontual, nas áreas predisponentes de ocorrência da MO (mucosa jugal bilateral, lábio superior/inferior, soalho de boca e em ventre de língua), todos os dias durante a infusão do quimioterápico e programado para coincidir com o retorno do paciente para o tratamento de quimioterapia. A literatura mostra uma variação na fração de dias das aplicações ou até remissão dos sintomas.^{18,34} Ademais, Pinheiro et al. estudou sobre a cura e o potencial do alívio da dor fomentado pela fotobiomodulação através do aumento da divisão celular e modificação da condução nervosa através da liberação

de neurotransmissores, endorfinas e encefalinas. Os resultados concordaram com o estudo de Noirit-Esclassan et al. que avaliou o efeito do laser no alívio da dor submetendo 22 pacientes com MO a aplicações de laser por 4 dias em média, onde os resultados mostraram sucesso do tratamento em 77% dos casos.

Acredita-se que a terapia fotodinâmica exerce um efeito bifásico. A primeira fase é imediata e ocorre como resultado de irradiação direta dos componentes da célula, enquanto a segunda é um efeito vagaroso que ocorre depois de horas ou dias. Seus efeitos resultam na ativação de cromóforos endógenos (citocromo c oxidase, TRP), absorção de luz intercelular por água, e vários mediadores: fatores de crescimento (TGF- β 1), pro-citocinas anti-inflamatórias, metalo proteinases de matriz, e pequenas moléculas, como ATP e oxigênio reativo.³⁰ Alinca et al. acreditam que a aplicação de terapia fotodinâmica gera um efeito benéfico na recuperação da MO por ter um recurso bioestimulador durante as fases de inflamação, proliferação e maturação do processo de cicatrização de feridas, explicando dessa forma o alívio da dor e redução significativa no grau de MO obtido por pacientes em nosso ensaio.

Do ponto de vista clínico, a terapia fotodinâmica com LED previne e ajuda acelerar a recuperação de lesões de MO e, assim, desempenha um papel importante na melhoria da sobrevida de pacientes pediátricos em tratamento neoplásico. Isso foi observado por Cronshaw et al., onde observaram que por ser uma abordagem alternativa com uso de um spot maior, isso pode oferecer uma série de benefícios. Dispositivos com diâmetro do spot inferior limitam a área e volume de tecidos tratados e aumentam a complexidade da terapia como uma habilidade transferível. Enquanto isso, o outro método simplifica a identificação e o tratamento das lesões de MO, cobrindo grandes áreas para profilaxia e tratamento. Novos estudos com tamanhos de amostra maiores e projetados para avaliar a influência da emissão de diodo são justificados, e devem fornecer evidências adicionais sobre a importância da rápida remissão das lesões de MO, para apoiar a recuperação de pacientes infante juvenis submetidos à terapia anticâncer.

Outro adjuvante analisado foi o metotrexato (MTX), sendo a droga mais usualmente administrada em nossas referências e nos tratamentos de cânceres pediátricos detectados nos estudos científicos. Essa droga pode alcançar progressos consideráveis na sobrevivência a longo prazo desses pacientes, contudo sua extensa

exposição pode induzir imunossupressão, e essa supressão da imunidade ocasiona deficiência na produção de células sanguíneas, estimulando toxicidade multissistêmica; criando assim alto risco de desenvolvimento da MO, disfunções hepáticas e renais.⁷²⁻⁷⁴

O MTX é um antimetabólito que interfere na metabolização do ácido fólico. Após sua entrada na célula liga-se ao dihidrofolato redutase (DHFR), resultando em uma afinidade superior ao do folato, e essa compatibilidade inibe a conversão do dihidrofolato em tetraidrofolato. O tetraidrofolato é essencial para a biossíntese de timinas e purinas, que são necessárias para a síntese de DNA. O resultado desse bloqueio dessa síntese pelo metotrexato leva à incapacidade de divisão celular e produção de proteínas. Além de tudo, pelo menos 10% da dose administrada do MTX é biotransformado ao nível hepático pelo aldeído oxidase, onde sua metabolização está envolvida na toxicidade renal desse medicamento, além que a sua eliminação ocorre principalmente por esse órgão, o rim.⁷⁵⁻⁷⁷ Todos esses aspectos cooperam para a lesividade desse fármaco no organismo.

Esses achados respaldam o que foi observado em nossas análises, onde aspectos sanguíneos demonstraram sensibilidade as altas doses do metotrexato e assim configurando alterações nas taxas de alguns fatores. Isso decorre ao caso dos agentes quimioterápicos interferirem nas células cancerígenas da mesma forma que em tecidos com células normais ou adjacentes as células alvo anormais onde a divisão celular é rápida, como a medula óssea^{74,78}. Nela ocorre a hematopoese onde há a geração das células sanguíneas, como eritrócitos, granulócitos e plaquetas.⁷⁹

Outrossim, o efeito da intervenção antineoplásica sobre as células hemáticas e hepáticas certifica os achados em nosso estudo; onde notamos que os valores TGO e TGP aumentaram consideravelmente o risco de desenvolvimento das lesões de mucosite oral. Outro tópico importante examinado, foi a contagem da hemoglobina abaixo do nível de referência onde o identificamos como fator de risco para a ocorrência de MO. Isso é explicado por conta da mielossupressão (leucocitopenia e trombocitopenia) ser um dos maiores efeitos adversos da MO⁸⁰

As drogas quimioterápicas utilizadas no tratamento antineoplásico afetam o sistema imunológico, como na redução do número de leucócitos. Essa diminuição da

sua contagem pode estar relacionada ao agravamento de uma série de doenças inflamatórias, o que prejudica a defesa do organismo. Esse marcador hematológico tem alta sensibilidade e especificidade em prever se lesões dessa tipologia ocorrerão.^{81,82} Outro enfoque que esses medicamentos também alteram na defesa do organismo são os neutrófilos e sua contagem reduzida causa vulnerabilidade a infecções. Uma característica causada por uma instabilidade infecciosa é a presença de febre, que é uma manifestação de várias mutabilidades.⁸³ Todo esse conjunto pode vir a causar a neutropenia febril, onde consta como uma complicação comum em crianças que recebem medicação quimioterápica, bem como o MTX. De acordo com Sociedade de Doenças Infecciosas da América (IDSA) sua definição deriva de uma medição da temperatura em que esteja acima de 38 °C por mais de uma hora, juntamente com a contagem absoluta de neutrófilos ser entre < 500 / μ L ou 1.000 / μ L , pois estar abaixo desse número presumisse um risco aumentado de infecção clinicamente significativo.⁸⁴⁻⁸⁶ Essa perspectiva retifica aos encontrados em nossas averiguações, onde os pacientes pós-quimioterapia apresentaram febre acima de 38°C e neutrófilos abaixo de 500/mm³.

Nessa relação com os fatores hematológicos, foi constatado que o desenvolvimento da neutropenia e linfopenia, efeitos adversos do tratamento quimioterápico, foram previamente associadas à ocorrência de mucosite oral. Segundo relatos da literatura, o risco de evolução de MO é 3,08 vezes maior para pacientes com baixa contagem de neutrófilos do que para pacientes sem essa condição.⁸⁷ O valor encontrado no presente estudo mostra esses aspectos como fatores que aumentam o risco de desenvolvimento de MO em 4,4 vezes. Todavia, de acordo com Ye et al. a ocorrência de neutropenia foi considerada associada à mucosite oral só que apenas como um efeito colateral concomitante, em vez de um indicador de risco. Observando assim, que novos estudos são necessários para demonstrar o real papel de outros componentes imunológicos em função do desenvolvimento de MO.

Pacientes neutropênicos apresentam risco maior de suceder colonização bacteriana da mucosa lesionada, a levando a uma inflamação secundária e ao aumento dos níveis de citocinas pró-inflamatórias, o que pode agravar a MO.⁸⁸ Essa condição oral, como mencionado, pode causar neutropenia febril e isso está bem

elucidado em estudos observacionais e com as nossas observações. Há relatos existentes de uma relação temporal entre a mucosite oral e a neutropenia febril, ambas aumentam a suscetibilidade à infecção por causa de danos à função de barreira da mucosa e uma redução severa de células imunes. No entanto, o papel dos neutrófilos na patogênese da MO ainda não foi totalmente elucidado, e estudos sobre granulócitos estimulando fatores de crescimento para a prevenção e tratamento dessa inflamação mostram resultados conflitantes.^{83,88,89}

Outra condição de risco importante analisada foi da função renal. A nefrotoxicidade causada por MTX surge através da sua deposição e dos seus metabólitos dentro dos túbulos renais, prejudicando a absorção do MTX pelos rins, desenvolvendo uma lesão renal aguda, resultando no acúmulo de concentrações tóxicas e no aumento do risco de eventos adversos adicionais como a mucosite e a hepatotoxicidade. A qual foi demonstrada em nossas análises nos níveis crescentes de ureia, possuindo em até 7 vezes, o risco de desenvolver MO. Porém, nossas análises como as de Ip et al. contradizem estudos que relacionam a creatinina como indicativo da diminuição da função renal, não sendo uma mudança observada nas taxas assistidas no trabalho.^{75,76}

6. CONCLUSÃO

Em conclusão, nosso estudo indica a terapia fotodinâmica como eficaz em prevenir MO em pacientes infanto juvenis submetidos a quimioterapia, sendo valores laboratoriais de hemoglobina, uréia, TGO e TGP e quadro clínico de neutropenia febril como fatores de risco para o desenvolvimento de mucosite oral.

REFERÊNCIAS

1. Saraiva D da CA, Santos S da S, Monteiro GTR. Tendência de mortalidade por leucemias em crianças e adolescentes nas capitais dos estados brasileiros: 1980-2015. *Epidemiol e Serv Saude Rev do Sist Unico Saude do Bras.* 2018;27(3):e2017310. doi:10.5123/S1679-49742018000300004
2. Silva FF, Zandonade E, Zouain-Figueiredo GP. Analysis of childhood leukemia mortality trends in Brazil, from 1980 to 2010. *J Pediatr (Rio J)*. 2014;90(6):587-592. doi:10.1016/j.jped.2013.12.013
3. Júnior CJDS, Romão CMDSB, Alves MJRG, et al. Características clínico-epidemiológicas do câncer infantojuvenil no estado de Alagoas, Brasil. *Rev Med.* 2018;97(5):454-460. doi:10.11606/issn.1679-9836.v97i5p454-460
4. Mutti CF, Cruz VG da, Santos LF, Araújo D de, Cogo SB, Neves ET. Perfil Clínico-epidemiológico de Crianças e Adolescentes com Câncer em um Serviço de Oncologia. *Rev Bras Cancerol.* 2018;64(3):293-300. doi:10.32635/2176-9745.rbc.2018v64n3.26
5. Friestino JKO, Mendonça D, Oliveira P, Oliveira CM, Filho D de CM. Childhood cancer: Incidence and spatial patterns in the city of Campinas, Brazil, 1996-2005. *Salud Colect.* 2018;14(1):51-63. doi:10.18294/sc.2018.1200
6. De Arruda IB, De Paula JM dos SF, Da Silva RPL. Efeitos Adversos Da Quimioterapia Antineoplásica Em Crianças: O Conhecimento Dos Acompanhantes. *Cogitare Enferm.* 2009;14(3). doi:10.5380/ce.v14i3.16186
7. Ward E, DeSantis C, Robbins A, Kohler B, Jemal A. Childhood and adolescent cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin.* 2014;64(2):83-103. doi:10.3322/caac.21219
8. Spironello RA, Silva-Comar FMS, Cardia GFE, Janeiro V, Pedroso RB, Cuman RKN. Mortalidade infantil por câncer no Brasil. *Saúde e Pesqui.* 2020;13(1):115-122. doi:10.17765/2176-9206.2020v13n1p115-122
9. Silva JKO, Moreira Filho DDC, Mahayri N, Ferraz RDO, Friestino FS. Câncer infantil: monitoramento da informação através dos registros de câncer de base

- populacional. *Rev Bras Cancerol.* 2012;58(4):681-686.
10. Fermo VC, Lourençatto GN, Medeiros T dos S, Anders JC, Souza AIJ de. Early diagnosis of child cancer: the journey taken by families. *Esc Anna Nery - Rev Enferm.* 2014;18(1):54-59. doi:10.5935/1414-8145.20140008
 11. Sposito AMP, Nascimento LC, Garcia-Schinzari NR, Mitre RM de A, Pfeifer LI, Lima RAG de. O melhor da hospitalização: contribuições do brincar para o enfrentamento da quimioterapia. *Av en Enfermería.* 2018;36(3):328-337. doi:10.15446/av.enferm.v36n3.61319
 12. Crianças QEM. Manifestações bucais decorrentes da quimioterapia em crianças. 2018;4:136-159.
 13. Lopes NB, Silva LAF, Samelli AG, Matas CG. Effects of chemotherapy on the auditory system of children with cancer: a systematic literature review. *Rev CEFAC.* 2020;22(2). doi:10.1590/1982-0216/202022213919
 14. da Costa JC, de Lima RAG. Crianças/adolescentes em quimioterapia ambulatorial: implicações para a enfermagem. *Rev Lat Am Enfermagem.* 2002;10(3):321-333.
 15. Almendra Mattos RM, de Mendonça RMH, dos Santos Aguiar S. Adherence to dental treatment reduces oral complications related to cancer treatment in pediatric and adolescent patients. *Support Care Cancer.* 2020;28(2):661-670. doi:10.1007/s00520-019-04857-3
 16. Welter AP, Cericato GO, Paranhos LR, Santos TML, Rigo L. Complicações bucais em crianças e adolescentes hospitalizadas durante o tratamento antineoplásico. *J Hum Growth Dev.* 2019;29(1):93-101. doi:10.7322/jhgd.137142
 17. Noirrit-Esclassan E, Valera MC, Vignes E, et al. Photobiomodulation with a combination of two wavelengths in the treatment of oral mucositis in children: The PEDIALASE feasibility study. *Arch Pediatr.* 2019;26(5):268-274. doi:10.1016/j.arcped.2019.05.012
 18. He M, Zhang B, Shen N, Wu N, Sun J. A systematic review and meta-analysis of the effect of low-level laser therapy (LLLT) on chemotherapy-induced oral

- mucositis in pediatric and young patients. *Eur J Pediatr.* 2018;177(1):7-17. doi:10.1007/s00431-017-3043-4
19. Sung L, Robinson P, Treister N, et al. Guideline for the prevention of oral and oropharyngeal mucositis in children receiving treatment for cancer or undergoing haematopoietic stem cell transplantation. *BMJ Support Palliat Care.* 2017;7(1):7-16. doi:10.1136/bmjspcare-2014-000804
 20. Judit N, Ágnes J, Ildikó M, Egyetem D, Központ K, Kar F. Oral mucositis as the most common complication of childhood cancer therapy: Review of the literature. *Orv Hetil.* 2018;159(13):495-502. doi:10.1556/650.2018.31011
 21. Dodd M. The pathogenesis and characterization of oral mucositis associated with cancer therapy. *Oncol Nurs Forum.* 2004;31(4 Suppl):5-11. doi:10.1188/04.onf.s4.5-11
 22. Treister N, Sonis S. Mucositis: Biology and management. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2007;15(2):123-129. doi:10.1097/MOO.0b013e3280523ad6
 23. Lopes IA, Nogueira DN, Lopes IA. Manifestações orais decorrentes da quimioterapia em crianças de um centro de tratamento oncológico. *Pesqui Bras Odontopediatria Clin Integr.* 2012;12(1):113-119. doi:10.4034/PBOCI.2012.121.18
 24. CAMPOS MIDC, CAMPOS CN, AARESTRUP FM, AARESTRUP BJV. Oral mucositis in cancer treatment: Natural history, prevention and treatment. *Mol Clin Oncol.* 2014;2(3):337-340. doi:10.3892/mco.2014.253
 25. Gutiérrez-Vargas R, Velasco-Rojano E, Villasís-Keever M, et al. Validation of an instrument to measure the quality of life in children with oropharyngeal mucositis undergoing cancer treatment. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 2019;76(1):35-43. doi:10.24875/BMHIM.18000146
 26. Scully C, Sonis S, Diz PD. Oral mucositis. *Oral Dis.* 2006;12(3):229-241. doi:10.1111/j.1601-0825.2006.01258.x
 27. Brown TJ, Gupta A. Management of cancer therapy-associated oral mucositis. *J Oncol Pract.* 2020;16(3):103-109. doi:10.1200/JOP.19.00652

28. Ritwik P. Dental care for patients with childhood cancers. *Ochsner J.* 2018;18(4):351-357. doi:10.31486/toj.18.0061
29. OLIVEIRA, E.L.¹ CABRAL.G.M.P¹ GALVÃO, A.K.F.C.¹ PEDRINE, J. A.G.D¹ SILVA MCVS. D. Mucosite. *Rev Campo Do Saber.* 2018;4:16-34.
30. Pinheiro SL, Bonadiman AC, Dos Anjos Borges Lemos AL, et al. Photobiomodulation Therapy in Cancer Patients with Mucositis: A Clinical Evaluation. *Photobiomodulation, Photomedicine, Laser Surg.* 2019;37(3):142-150. doi:10.1089/photob.2018.4526
31. Anschau F, Webster J, Capra MEZ, de Azeredo da Silva ALF, Stein AT. Efficacy of low-level laser for treatment of cancer oral mucositis: a systematic review and meta-analysis. *Lasers Med Sci.* 2019;34(6):1053-1062. doi:10.1007/s10103-019-02722-7
32. Alinca SB, Saglam E, Kandas NO, et al. Comparison of the efficacy of low-level laser therapy and photodynamic therapy on oral mucositis in rats. *Lasers Med Sci.* 2019;34(7):1483-1491. doi:10.1007/s10103-019-02757-w
33. Thieme S, Ribeiro JT, dos Santos BG, et al. Comparison of photobiomodulation using either an intraoral or an extraoral laser on oral mucositis induced by chemotherapy in rats. *Support Care Cancer.* 2020;28(2):867-876. doi:10.1007/s00520-019-04889-9
34. Curra M, Pellicoli ACA, Filho NAK, et al. Photobiomodulation reduces oral mucositis by modulating NF-kB. *J Biomed Opt.* 2015;20(12):125008. doi:10.1117/1.jbo.20.12.125008
35. Chen Q, Guo Z, Liu S, et al. The cancer incidence and mortality among children and adolescents during the period of 2010-2014 in Henan Province, China. *Cancer Med.* 2019;8(2):814-823. doi:10.1002/cam4.1952
36. Shabani M, Saeedi Moghaddam S, Ataeinia B, et al. Trends of National and Subnational Incidence of Childhood Cancer Groups in Iran: 1990–2016. *Front Oncol.* 2020;9(January):1-11. doi:10.3389/fonc.2019.01428
37. Abdelmabood S, Kandil S, Megahed A, Fouda A. Delays in diagnosis and treatment among children with cancer: Egyptian perspective. *East Mediterr*

- Heal J.* 2017;23(6):422-429. doi:10.26719/2017.23.6.422
38. Xie L, Onysko J, Morrison H. *Childhood Cancer Incidence in Canada: Demographic and Geographic Variation of Temporal Trends (1992–2010)*. Vol 38.; 2018. doi:10.24095/hpcdp.38.3.01
 39. López-Jornet P, Camacho-Alonso F, López-Tortosa J, Palazon Tovar T, Rodríguez-Gonzales MA. Assessing quality of life in patients with head and neck cancer in Spain by means of EORTC QLQ-C30 and QLQ-H&N35. *J Cranio-Maxillofacial Surg.* 2012;40(7):614-620. doi:10.1016/j.jcms.2012.01.011
 40. Zouain-Figueiredo GP, Zandonade E, Amorim MHC. Cancer survival among children and adolescents at a state referral hospital in southeastern Brazil. *Rev Bras Saúde Matern Infant.* 2013;13(4):335-344. doi:10.1590/s1519-38292013000400006
 41. Grabois MF, de Oliveira EXG, Carvalho MS. Childhood cancer and pediatric oncologic care in Brazil: Access and equity. *Cad Saude Publica.* 2011;27(9):1711-1720. doi:10.1590/s0102-311x2011000900005
 42. Gómez-Mercado CA, Segura-Cardona AM, Pájaro-Cantillo DE, Mesa-Largo M. Incidencia y determinantes demográficos de la leucemia linfocítica aguda en pacientes con cáncer pediátrico, Antioquia. *Univ y Salud.* 2020;22(2):112-119. doi:10.22267/rus.202202.182
 43. Cammarata-Scalisi F, Girardi K, Strocchio L, et al. Oral manifestations and complications in childhood acute myeloid leukemia. *Cancers (Basel).* 2020;12(6):1-11. doi:10.3390/cancers12061634
 44. Zhong Q, Li BH, Zhu QQ, Zhang ZM, Zou ZH, Jin YH. The top 100 highly cited original articles on immunotherapy for childhood leukemia. *Front Pharmacol.* 2019;10(SEP):1-9. doi:10.3389/fphar.2019.01100
 45. Bahoush G, Nojoomi M. Frequency of Cytogenetic Findings and its Effect on the Outcome of Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia. *Med Arch (Sarajevo, Bosnia Herzegovina).* 2019;73(5):311-315. doi:10.5455/medarh.2019.73.311-315
 46. Huang FL, Liao EC, Li CL, Yen CY, Yu SJ. Pathogenesis of pediatric B-cell

- acute lymphoblastic leukemia: Molecular pathways and disease treatments (Review). *Oncol Lett.* 2020;20(1):448-454. doi:10.3892/ol.2020.11583
47. de Carvalho DC, Wanderley AV, dos Santos AMR, et al. Characterization of pharmacogenetic markers related to Acute Lymphoblastic Leukemia toxicity in Amazonian native Americans population. *Sci Rep.* 2020;10(1):1-9. doi:10.1038/s41598-020-67312-y
 48. Navarrete-meneses P. Alteraciones epigenéticas en leucemia linfoblástica aguda. 2017;74(4).
 49. Galvão R de L, Lima MAC, Costa TA, Santos T de O, Oliveira HF. Análise da prevalência de morbidade hospitalar por Linfoma não-hodgkin no Município de Aracaju, 2014-2016. *Brazilian J Heal Rev.* 2020;3(4):8732-8738. doi:10.34119/bjhrv3n4-118
 50. Georgakis MK, Karalexi MA, Agius D, et al. Incidence and time trends of childhood lymphomas: findings from 14 Southern and Eastern European cancer registries and the Surveillance, Epidemiology and End Results, USA. *Cancer Causes Control.* 2016;27(11):1381-1394. doi:10.1007/s10552-016-0817-3
 51. McCarten KM, Nadel HR, Shulkin BL, Cho SY. Imaging for diagnosis, staging and response assessment of Hodgkin lymphoma and non-Hodgkin lymphoma. *Pediatr Radiol.* 2019;49(11):1545-1564. doi:10.1007/s00247-019-04529-8
 52. Oliveira MCL, Sampaio KC, Brito AC, et al. 30 years of experience with non-Hodgkin lymphoma in children and adolescents: A retrospective cohort study. *Rev Assoc Med Bras.* 2020;66(1):25-30. doi:10.1590/1806-9282.66.1.25
 53. Kattner P, Strobel H, Khoshnevis N, et al. Compare and contrast: pediatric cancer versus adult malignancies. *Cancer Metastasis Rev.* 2019;38(4):673-682. doi:10.1007/s10555-019-09836-y
 54. Benedetti GM dos S, Garanhani ML, Sales CA. O tratamento do câncer infantojuvenil: Desvelando as vivências dos pais. *Rev Lat Am Enfermagem.* 2014;22(3):425-431. doi:10.1590/0104-1169.3264.2433
 55. Makin G. Principles of chemotherapy. *Paediatr Child Heal (United Kingdom).*

- 2014;24(4):161-165. doi:10.1016/j.paed.2013.09.002
56. 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(5):423-431. doi:10.1593/neo.04169
57. Lalla R V., Sonis ST, Peterson DE. Management of Oral Mucositis in Patients Who Have Cancer. *Dent Clin North Am*. 2008;52(1):61-77. doi:10.1016/j.cden.2007.10.002
58. Raber-Durlacher JE, Elad S, Barasch A. Oral mucositis. *Oral Oncol*. 2010;46(6):452-456. doi:10.1016/j.oraloncology.2010.03.012
59. Daugėlaitė G, Užkuraiytė K, Jagelavičienė E, Filipauskas A. Prevention and treatment of chemotherapy and radiotherapy induced oral mucositis. *Med*. 2019;55(2):1-14. doi:10.3390/medicina55020025
60. Villa A, Sonis ST. Mucositis: Pathobiology and management. *Curr Opin Oncol*. 2015;27(3):159-164. doi:10.1097/CCO.0000000000000180
61. Elad S, Zadik Y, Yarom N. Oral Complications of Nonsurgical Cancer Therapies. *Atlas Oral Maxillofac Surg Clin North Am*. 2017;25(2):133-147. doi:10.1016/j.cxom.2017.04.006
62. Sonis ST. Oral mucositis. *Anticancer Drugs*. 2011;22(7):607-612. doi:10.1097/CAD.0b013e3283462086
63. Zein R, Selting W, Hamblin MR. Review of light parameters and photobiomodulation efficacy: dive into complexity. *J Biomed Opt*. 2018;23(12):1. doi:10.1117/1.jbo.23.12.120901
64. El Mobadder M, Farhat F, El Mobadder W, Nammour S. Photobiomodulation therapy in the treatment of oral mucositis, dysphagia, oral dryness, taste alteration, and burning mouth sensation due to cancer therapy: A case series. *Int J Environ Res Public Health*. 2019;16(22). doi:10.3390/ijerph16224505
65. De Freitas LF, Hamblin MR. Proposed Mechanisms of Photobiomodulation or Low-Level Light Therapy. *IEEE J Sel Top Quantum Electron*. 2016;22(3):348-364. doi:10.1109/JSTQE.2016.2561201

66. Hamblin MR, Nelson ST, Strahan JR. Photobiomodulation and Cancer: What Is the Truth? *Photomed Laser Surg.* 2018;36(5):241-245.
doi:10.1089/pho.2017.4401
67. Cronshaw M, Parker S, Anagnostaki E, Mylona V, Lynch E, Grootveld M. Photobiomodulation and Oral Mucositis: A Systematic Review. *Dent J.* 2020;8(3):87. doi:10.3390/dj8030087
68. Hamblin MR. Mechanisms and applications of the anti-inflammatory effects of photobiomodulation. *AIMS Biophys.* 2017;4(3):337-361.
doi:10.3934/biophy.2017.3.337
69. Sălăgean T, Pop ID, Todea D, et al. Photobiomodulation therapy in oral mucositis and potentially malignant oral lesions: A therapy towards the future. *Cancers (Basel).* 2020;12(7):1-14. doi:10.3390/cancers12071949
70. Heiskanen V, Hamblin MR. Photobiomodulation: Lasers: vs. light emitting diodes? *Photochem Photobiol Sci.* 2018;17(8):1003-1017.
doi:10.1039/c8pp00176f
71. Kathuria V, Dhillon JK, Kalra G. Low level laser therapy: A panacea for oral maladies. *Laser Ther.* 2015;24(3):215-223. doi:10.5978/islsm.15-RA-1
72. Berté Valer J, Curra M, de Farias Gabriel A, et al. Oral mucositis in childhood cancer patients receiving high-dose methotrexate: Prevalence, relationship with other toxicities and methotrexate elimination. *Int J Paediatr Dent.* 2020.
doi:10.1111/ipd.12718
73. Flombaum CD, Liu D, Yan SQ, et al. with High-Dose Leucovorin. 2019:0-2.
74. Sajith M, Pawar A, Bafna V, Bartakke S, Subramanian K, Vaidya N. Serum Methotrexate Level and Side Effects of High Dose Methotrexate Infusion in Pediatric Patients with Acute Lymphoblastic Leukaemia (ALL). *Indian J Hematol Blood Transfus.* 2020;36(1):51-58. doi:10.1007/s12288-019-01144-3
75. Garcia H, Leblond V, Goldwasser F, et al. Renal toxicity of high-dose methotrexate. *Nephrol Ther.* 2018;14:S103-S113.
doi:10.1016/j.nephro.2018.02.015
76. Howard SC, McCormick J, Pui C, Buddington RK, Harvey RD. Preventing and

- Managing Toxicities of High-Dose Methotrexate. *Oncologist*. 2016;21(12):1471-1482. doi:10.1634/theoncologist.2015-0164
77. Fernández Megía MJ, Alós Almiñana M, Terol Castera MJ. Managing methotrexate toxicity: A case report. *Farm Hosp*. 2004;28(5):371-374.
78. Datta G, Saxena T, Datta AG. Prevalence of Oral Complications occurring in a Population of Pediatric Cancer Patients receiving Chemotherapy. *Int J Clin Pediatr Dent*. 2017;10(2):166-171. doi:10.5005/jp-journals-10005-1428
79. Dos Anjos AR, Alvares-Silva M, Borelli P. Matriz extracelular e leucemia. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2000;22(3):404-412. doi:10.1590/s1516-84842000000300007
80. Prado S, Marçon C, Rafael F, Lima G De, Souza DM De. EMERGÊNCIA MÉDICA DEVIDO AGRAVAMENTO DA MUCOSITE ORAL DURANTE QUIMIOTERAPIA : RELATO DE CASO MEDICAL EMERGENCY DUE TO AGGRAVATION OF ORAL MUCOSITIS DURING CHEMOTHERAPY : A. 1(1):32-36.
81. Ye Y, Carlsson G, Agholme MB, et al. Pretherapeutic Plasma Pro- and Anti-Inflammatory Mediators Are Related to High Risk of Oral Mucositis in Pediatric Patients with Acute Leukemia: A Prospective Cohort Study. *PLoS One*. 2013;8(5):1-7. doi:10.1371/journal.pone.0064918
82. Weissheimer C, Curra M, Gregianin LJ, et al. New photobiomodulation protocol prevents oral mucositis in hematopoietic stem cell transplantation recipients—a retrospective study. *Lasers Med Sci*. 2017;32(9):2013-2021. doi:10.1007/s10103-017-2314-7
83. Zecha JAEM, Raber-Durlacher JE, Laheij AMGA, et al. The impact of the oral cavity in febrile neutropenia and infectious complications in patients treated with myelosuppressive chemotherapy. *Support Care Cancer*. 2019;27(10):3667-3679. doi:10.1007/s00520-019-04925-8
84. Rivera-Salgado D, Valverde-Muñoz K, Ávila-Agüero ML. Neutropenia febril en niños con cáncer: Manejo en el servicio de emergencias. *Rev Chil Infectol*. 2018;35(1):62-71. doi:10.4067/s0716-10182018000100062

85. Baugh CW, Faridi MK, Mueller EL, Camargo CA, Pallin DJ. Near-universal hospitalization of US emergency department patients with cancer and febrile neutropenia. *PLoS One*. 2019;14(5):1-7. doi:10.1371/journal.pone.0216835
86. Pérez-Heras Í, Raynero-Mellado RC, Díaz-Merchán R, Domínguez-Pinilla N. Post chemotherapy febrile neutropenia. Length of stay and experience in our population. *An Pediatr*. 2020;92(3):141-146. doi:10.1016/j.anpedi.2019.05.008
87. Damascena LCL, de Lucena NNN, Ribeiro ILA, Pereira TL, Lima-Filho LMA, Valença AMG. Severe oral mucositis in pediatric cancer patients: Survival analysis and predictive factors. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(4). doi:10.3390/ijerph17041235
88. Ip WY, Epstein JB, Lee V, et al. Oral mucositis in paediatric patients after chemotherapy for cancer. *Hong Kong Med J*. 2014;20(6):4-8.
89. Berglund S, Watz E, Remberger M, et al. Granulocyte transfusions could benefit patients with severe oral mucositis after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Vox Sang*. 2019;114(7):769-777. doi:10.1111/vox.12835

ANEXO

CENTRO UNIVERSITÁRIO DO
PARÁ - CESUPA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: AVALIAÇÃO DA FOTOBIMODULAÇÃO POR LED E LASER NA PREVENÇÃO E TRATAMENTO DE MUCOSITE ORAL INDUZIDA POR METOTREXATO EM PACIENTES PEDIÁTRICOS COM LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA

Pesquisador: Douglas Magno Guimarães

Área Temática:

Versão: 4

CAAE: 82409317.0.0000.5169

Instituição Proponente: Centro Universitário do Pará - CESUPA

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.613.314

Apresentação do Projeto:

O projeto em avaliação se propõe verificar o efeito de duas formas de tratamento (indolor) a mucosite em pacientes (de 01 a 18 anos de idade) com Leucemia Linfóide Aguda (LLA).

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Avaliar e comparar o efeito de LED e LASER na prevenção e tratamento de mucosite oral e a intensidade de dor em crianças com LLA tratadas com MTX.

Objetivo Secundário:

Verificar a eficácia do LASER na prevenção de mucosite oral associada ao tratamento com MTX em crianças com LLA.

Verificar a eficácia do LASER no tratamento de mucosite oral associada ao tratamento com MTX em crianças com LLA.

Verificar a eficácia do LED na prevenção de mucosite oral associada ao tratamento com MTX em crianças com LLA.

Verificar a eficácia do LED no tratamento de mucosite oral associada ao tratamento com MTX em crianças com LLA.

Endereço: Av. Nazaré, 630

Bairro: Nazaré

CEP: 66.035-170

UF: PA

Município: BELEM

Telefone: (91)4009-2100

Fax: (91)3212-9544

E-mail: cep@cesupa.br

**CENTRO UNIVERSITÁRIO DO
PARÁ - CESUPA**



Continuação do Parecer: 2.613.314

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Independente se o seu (sua) filho (a) ou dependente participar da pesquisa, receberá toda a orientação, atendimento e esclarecimento sobre este tratamento. Examinarei a boca do (da) seu (sua) filho (a) ou dependente. Será feito um exame (contendo perguntas sobre estado de saúde geral, uso de medicamentos, saúde bucal e exame clínico. Este exame e utilização da luz vermelha não provocará dor, sofrimento, dano físico ou mental ao seu (sua) filho (a) ou dependente. Os benefícios serão acompanhamento diário odontológico durante a pesquisa, prevenção da feridas na boca, tratamento odontológico prévio ao início da quimioterapia, bem como os conhecimentos gerados por esta pesquisa de modo a manter condições melhores para a prevenção dos pacientes com feridas na cavidade oral. O tratamento com LASER ou LED não possui riscos. Os riscos são resultados do tratamento oncológico cujo o objetivo da pesquisa é diminuir, como as feridas na boca, caso aconteça, será tratada com medicamentos seguindo protocolo do hospital.

Benefícios:

Os pacientes terão acompanhamento diário com cirurgia dentista, bem como tratamento odontológico prévio ao estudo.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Considera-se o presente estudo relevante para o cuidado bucal de pacientes com LLA e para fins científicos.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Estão presentes e de acordo com os critério da Res. 466/12:

1. Folha de rosto;
2. Aceite da instituição em que ocorrerá a pesquisa;
3. TCLE;
4. Aceite do orientador da pesquisa;
5. Termo de Utilização de Dados;
6. Cronograma;
7. Termo de Assentimento.

Recomendações:

Endereço: Av. Nazaré, 630

Bairro: Nazaré

CEP: 66.035-170

UF: PA

Município: BELEM

Telefone: (91)4009-2100

Fax: (91)3212-9544

E-mail: cep@cesupa.br

**CENTRO UNIVERSITÁRIO DO
PARÁ - CESUPA**



Continuação do Parecer: 2.613.314

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Projeto atendendo aos critérios da Resolução 466/12.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1021691.pdf	14/04/2018 15:43:43		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TermoDeAssentimento.docx	14/04/2018 15:43:12	Douglas Magno Guimarães	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.docx	14/04/2018 15:42:39	Douglas Magno Guimarães	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	laserLED.docx	26/03/2018 22:55:51	Douglas Magno Guimarães	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Cartadeaceite.doc	07/03/2018 17:48:58	Douglas Magno Guimarães	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	AUThoiol.pdf	21/01/2018 16:43:47	Douglas Magno Guimarães	Aceito
Folha de Rosto	FRtamara.pdf	21/01/2018 16:43:24	Douglas Magno Guimarães	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BELEM, 22 de Abril de 2018

Assinado por:
PATRICK ABDALA FONSECA GOMES
(Coordenador)

Endereço: Av. Nazaré, 630

Bairro: Nazaré

CEP: 66.035-170

UF: PA

Município: BELEM

Telefone: (91)4009-2100

Fax: (91)3212-9544

E-mail: cep@cesupa.br