

NATALICE SOUSA DE OLIVEIRA

Laser de baixa intensidade na prevenção de mucosite oral quimioinduzida em pacientes pediátricos com leucemia aguda, HC/UFMG 2012-2013

Dissertação apresentada ao *Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Infectologia e Medicina Tropical*, da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial para obtenção de título de Mestre.

Área de concentração: Infectologia e Medicina Tropical

Orientador: Prof. José Carlos Serufo
Co-orientador: Prof^a Célia Regina Moreira Lanza

Belo Horizonte
2014

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

REITOR

Clélio Campolina Diniz

VICE- REITORA

Rocksane de Carvalho Norton

PRÓ-REITOR DE PÓS-GRADUAÇÃO

Ricardo Santiago Gomez

PRÓ-REITOR DE PESQUISA

Renato de Lima Santos

DIRETOR DA FACULDADE DE MEDICINA

Francisco José Penna

VICE- DIRETOR DA FACULDADE DE MEDICINA

Tarcizo Afonso Nunes

COORDENADOR DO CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO

Prof. Manoel Otávio da Costa Rocha

SUB-COORDENADORA DO CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO

Prof^a Teresa Cristina de Abreu Ferrari

COLEGIADO DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE: INFECTOLOGIA E MEDICINA TROPICAL

Prof. Vandack Alencar Nobre Jr. (Coordenador)

Prof. Manoel Otávio da Costa Rocha

Prof. Antonio Luiz Pinho Ribeiro

Prof^a Denise Utsch Gonçalves

Prof. Eduardo Antônio Ferraz Coelho

Prof^a Mariângela Carneiro (Titular)

Paula Souza Lage de Carvalho (Representante Discente)

EPÍGRAFE

“Quando abro a porta de uma nova descoberta já encontro Deus lá dentro.”

Albert Einstein

DEDICATÓRIA

À minha família.

AGRADECIMENTOS

A Deus, por tudo!

Ao meu orientador, Prof. **Dr. José Carlos Serufo**, ser humano extraordinário que, com dedicação, paciência e seriedade científica, ensinou-me todos os passos para a realização desse trabalho.

À minha co-orientadora, **Prof^ª. Célia Regina Moreira Lanza**, por confiar em meu trabalho e ser fiel a uma causa: transformar a odontologia no contexto hospitalar. Agradeço, especialmente, pelo carinho e acolhida nos momentos difíceis.

Ao prof. **Henrique Pretti**, com admiração. Pelas constantes atitudes solidárias e de encorajamento.

Ao prof. **Lincoln Dias Lanza**, pelo incentivo ao meu aprimoramento profissional, conduzindo-me nos primeiros passos da pesquisa científica sobre os benefícios do laser na prática odontológica.

À **Dr^a. Rachel Aparecida Ferreira Fernandes**, coordenadora do Serviço de Hematologia do HC-ufmg, pela disponibilidade e interesse na realização dessa pesquisa.

Ao **prof. Dr. Manoel Otávio da Costa Rocha** que com sua inteligência e sensibilidade, muda os rumos do programa de Ciências da Saúde: Infectologia e Medicina Tropical, expandindo oportunidades e incentivos à interdisciplinaridade na construção do conhecimento. Orgulho-me de ter sido sua aluna!

À **prof^a Denise Vieira Travassos**, coordenadora do Serviço de Odontologia Hospitalar do HC-UFMG, pela autorização de estágio voluntário no Ambulatório Borges da Costa.

Aos **acadêmicos e residentes e demais** dentistas do Serviço de Odontologia Hospitalar do HC-UFMG. A participação de vocês foi fundamental para a realização desse trabalho. Eu e certamente todos os pacientes submetidos à laserterapia seremos eternamente gratos, pelo compromisso e prontidão nas interconsultas.

Às **crianças e adolescentes**, pacientes do Serviço de Oncologia Pediátrica e aos seus familiares, pela confiança.

Aos **colegas do Mestrado**, especialmente a Juliana de Abreu Oliveira, pelas críticas e sugestões durante a apresentação desse projeto na disciplina DIP.

À equipe de **pediatria e hematologia** do HC-ufmg, pelo apoio e disponibilidade em esclarecer minhas dúvidas.

Ao **Capes**, pela bolsa de estudo concedida.

A todas as pessoas que, em algum momento, contribuíram para a realização desse trabalho

Que Deus abençoe a todos!

RESUMO

A mucosite oral é a toxicidade não-hematológica mais prevalente e de maior morbidade decorrente do tratamento antineoplásico que, além de provocar sofrimento, pode afetar a sobrevivência do paciente. O objetivo deste estudo foi avaliar a eficácia clínica do protocolo de laser de baixa intensidade na prevenção da mucosite oral quimioinduzida, comparando ciclos com irradiação profilática de laser diodo AsGaAl ($\lambda = 660 \text{ nm}$; $P = 40 \text{ mW}$, dose 4 J/cm^2) e ciclos sem irradiação. Informações sobre o perfil clínico-demográfico, possíveis fatores de risco para mucosite oral e curso da doença foram coletadas de prontuário médico-odontológico de 53 crianças e adolescentes com leucemia aguda, submetidos a 222 ciclos de quimioterapia, no Hospital das Clínicas da UFMG, no período de 2012 a 2013. Foram analisadas associações sobre condições de saúde bucal, ciclos de quimioterapia, padrão de neutropenia, intercorrências infecciosas, estado nutricional no desfecho clínico da mucosite. A mucosite ocorreu em 41,9% dos ciclos de quimioterapia. A chance de desenvolver mucosite oral nos ciclos finais (7 a 10) foi 7,34 vezes maior do que nos ciclos iniciais (1 a 6); na neutropenia febril foi 4,19 vezes maior do que na neutropenia funcional; quando se utilizou antimicrobiano terapêutico foi 2,08 vezes maior; e a chance na gengivite foi 2,12 vezes maior. Quanto à gravidade da mucosite oral, apenas o padrão de neutropenia ($p = 0,035$) uso terapêutico de antimicrobiano ($p = 0,006$) e presença de infecção bacteriana, fúngica e/ou múltipla ($p = 0,004$) apresentaram evidência de associação. Após verificar similaridade entre os grupos quanto às variáveis estudadas, concluiu-se que a aplicação de laser profilático não reduziu a frequência de mucosite oral quimioinduzida, porém mostrou-se efetiva na redução de sua gravidade, sem apresentar efeitos adversos, justificando sua recomendação como medida preventiva em crianças e adolescentes sob risco.

Palavras-chave: Leucemia aguda, mucosite oral quimioinduzida, laser de baixa intensidade.

ABSTRACT

Oral mucositis is the non-hematologic toxicity most prevalent and of morbidity resulting from the antineoplastic treatment, which besides suffering, can affect the longevity of the patient. The purpose of this study is to evaluate the clinical efficacy of the low-level laser protocol for the prevention of chemo induced oral mucositis, comparing cycles of prophylactic irradiation of diode laser InGaAl ($\lambda = 660 \text{ nm}$; $P = 40 \text{ mW}$, dose 4 J/cm^2) with no radiation cycles. Information about the demographic and clinical profile, which are risk factors for the oral mucositis and the course of the disease were collected from the medical and dental records of 53 children and teenagers who had acute leukemia, submitted to 222 cycles of chemotherapy, at Hospital das Clínicas of UFMG, from 2012 to 2013. Connections of the following topics were analyzed: the correlations about the buccal health conditions, chemotherapy cycles, neutropenia standards, infectious events, nutritional state on the clinical outcome of the mucositis. The mucositis occurred in 41.9% of the chemotherapy cycles. The change for the development of oral mucositis in the final cycles (7 to 10) was 7.34 times bigger than in the initial cycles (1 to 6); in the febrile neutropenia, it is 4.19 times bigger than in the functional neutropenia, when the antimicrobial therapy is used, it was 2.08 times bigger. And, in case of gingivitis, the chance was 2.12 times bigger. As regards the severity of the oral mucositis, only the standard of neutropenia ($p = 0.035$), the use of antimicrobial therapy ($p = 0.006$) and the presence of bacterial, fungal and/or multiple infection ($p = 0.004$) presented evidence of connections. After checking the similarity among the groups related to the variables studied, we concluded that the use of prophylactic laser did not reduce the frequency of chemo induced oral mucositis, but it showed effectiveness in the reduction of its severity, not presenting adverse effects, thus, justifying its recommendation as a preventive procedure for children and teenagers under risk.

Key words: Acute leukemia, chemo induced oral mucositis, low-level laser.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

FIGURA 1: Comprimento de onda dos lasers	27
FIGURA 2: Fluxograma de recrutamento de pacientes.....	32

LISTA DE TABELAS

TABELA 1: Ações do laser de baixa intensidade na mucosite oral.....	27
TABELA 2: Estudos sobre diferentes protocolos de irradiação com o laser de baixa intensidade no manejo mucosite	28
TABELA 3: Variáveis do estudo	33
TABELA 4: Principais características apresentadas pelos pacientes incluídos no estudo, HC/UFMG, 2012-2013.....	37
TABELA 5: Frequência de mucosite oral quimioinduzida em pacientes pediátricos com leucemia aguda, segundo os grupos irradiado e não irradiado, HC/UFMG, 2012-2013	38
TABELA 6: Gravidade da mucosite oral quimioinduzida em pacientes pediátricos com leucemia aguda, segundo os grupos irradiado e não irradiado, HC/UFMG, 2012-2013.....	38
TABELA 7: Desenvolvimento de mucosite oral quimioinduzida em pacientes pediátricos com leucemia aguda, segundo as variáveis indicadoras de saúde bucal, HC/UFMG, 2012-2013	39
TABELA 8: Desenvolvimento de mucosite oral quimioinduzida, em pacientes pediátricos com leucemia aguda, em relação à classificação nutricional, HC/UFMG, 2012-2013	40
TABELA 9: Desenvolvimento de mucosite oral quimioinduzida, em pacientes pediátricos com leucemia aguda, em relação ao número de ciclos e fases do protocolo de quimioterapia, HC/UFMG, 2012-2013	40
TABELA 10: Desenvolvimento de mucosite oral quimioinduzida, em pacientes pediátricos com leucemia aguda, em relação ao padrão de neutropenia, HC/UFMG, 2012-2013	41
TABELA 11: Desenvolvimento de mucosite oral quimioinduzida, em pacientes pediátricos com leucemia aguda, em relação a intercorrências infecciosas e recidiva da doença, HC/UFMG, 2012-2013.....	41
TABELA 12: Modelo da regressão logística para identificação dos fatores associados com o desenvolvimento da mucosite oral quimioinduzida, em pacientes pediátricos com leucemia aguda, HC/UFMG, 2012-2013.....	42
TABELA 13: Gravidade da mucosite oral quimioinduzida em pacientes pediátricos com leucemia aguda, em relação aos fatores de risco HC/UFMG, 2012-013.....	42
TABELA 14: Diferenças entre os grupos, irradiado e não irradiado, quanto a variáveis comumente relacionadas ao risco de mucosite oral, HC/UFMG, 2012-2013.....	63

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

- CTCAE - *Common Terminology Criteria for Adverse Events*
- FAB - *French American British - Cooperative Leukemia Group*
- GaAlAs – Arseneto de gálio e alumínio
- GBTLI – Grupo Brasileiro de tratamento de Leucemia Infantil
- HTLV – *High Intensity Laser Therapy*
- HC/UFMG – Hospital das clínicas/Universidade Federal de Minas Gerais
- HeNe – Hélio-Neônio
- IL-1 – Interleucina-1
- J/cm² – Joules por centímetro quadrado
- LBI – Laser de baixa intensidade
- LLA – Leucemia linfoblástica aguda
- LLLT – *Low Level Laser Therapy*
- LMA – Leucemia mielóide aguda
- mW - Miliwatt
- MTX - Metotrexato
- MO – Mucosite oral
- MASCC/ISOO - *Mucositis Study Group of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer/International Society of Oral Oncology*
- nm - Nanômetro
- NCI - *National Cancer Institute*
- NOPHO - *Nordic Society of Pediatric Hematology and Oncology*
- OMS – Organização Mundial de Saúde
- QT – Quimioterapia
- RT – Radioterapia
- RTOG - *Radiation Therapy Oncology Group*
- SNC – Sistema Nervoso Central
- TCPH – Transplante de células progenitoras hematopoiéticas
- WHO - *World Health Organization*
- VO – Via oral
- λ = Comprimento de onda
- μm – Micrômetro

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	12
2. REVISÃO DE LITERATURA	14
2.1 LEUCEMIAS AGUDAS	14
2.2 MUCOSITE	16
<i>ETIOPATOGENIA</i>	17
<i>FATORES DE RISCO</i>	18
<i>FISIOPATOLOGIA</i>	19
<i>MANIFESTAÇÃO CLÍNICA</i>	20
<i>DIAGNÓSTICO</i>	21
<i>DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL</i>	21
<i>TRATAMENTO</i>	22
<i>PREVENÇÃO</i>	23
<i>PROGNÓSTICO</i>	25
2.3 LASERTERAPIA	25
3. OBJETIVOS	29
3.1 OBJETIVO GERAL	29
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	29
4. PACIENTES E MÉTODOS	30
<i>CONSIDERAÇÕES ÉTICAS</i>	30
<i>DEFINIÇÕES</i>	30
<i>DELINEAMENTO DO ESTUDO</i>	31
<i>CRITÉRIO DE INCLUSÃO</i>	31
<i>CRITÉRIO DE EXCLUSÃO</i>	31
<i>CÁLCULO AMOSTRAL</i>	31
<i>SELEÇÃO DA AMOSTRA</i>	32
<i>VARIÁVEIS DO ESTUDO</i>	32
<i>DESCRIÇÃO DAS VARIÁVEIS</i>	34
<i>ANÁLISE ESTATÍSTICA</i>	35
<i>PESQUISA BIBLIOGRÁFICA E REDAÇÃO DO ESTUDO</i>	36
5. RESULTADOS	37
6. DISCUSSÃO	43
7. LIMITAÇÕES DO ESTUDO	49
8. CONCLUSÕES	50
10. CONSIDERAÇÕES FINAIS	51
11. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	52
12. APÊNDICES	60
13. ANEXOS	65
ANEXO A: CARTA DE APROVAÇÃO DO COEP- UFMG	65
ANEXO B: CARTA DE APROVAÇÃO DA DEPE – HC/ UFMG	66
ANEXO C: ATA DA DEFESA	67
ANEXO D: DECLARAÇÃO DE APROVAÇÃO	68
ANEXO E: ARTIGO - LOW-LEVEL LASER FOR PREVENTION OF CHEMOTHERAPY-INDUCED ORAL MUCOSITIS IN PEDIATRIC PATIENTS WITH ACUTE LEUKEMIA, HC/UFMG 2012-2013	69

1. INTRODUÇÃO

A mucosite oral quimioinduzida ou radioinduzida é reação inflamatória resultante de interações complexas de diversos fatores, tendo como principal causa a estomatotoxicidade direta e indireta dos agentes antineoplásicos. Acomete sobretudo tecido com alta taxa de renovação celular, como a mucosa oral. Pode afetar até 100% dos transplantados de medula óssea, sendo o efeito secundário mais grave nos primeiros 100 dias após o transplante; aproximadamente 60% dos pacientes submetidos à radioterapia, alcançando 80% nos irradiados na região cabeça e pescoço e 40% dos submetidos a protocolos quimioterápicos para tratamento de câncer, os quais podem desenvolver quadros graves que requerem intervenção multiprofissional (Rubenstein *et al.*, 2004; Epstein & Schubert 2004).

Trata-se de complicação comum, de morbidade relevante capaz de determinar dor moderada a grave, aumento do risco de infecções locais e sistêmicas, distúrbios funcionais (como o comprometimento da mastigação, da deglutição e da fala), distúrbios nutricionais, distúrbios do sono, dificuldade de higienização bucal, entre outros (Barasch *et al.*, 1995; Maiya *et al.*, 2006; Lalla *et al.*, 2008; Mañas *et al.*, 2009). Essas alterações, dependendo do estágio e da gravidade das lesões ulceradas, poderão ter repercussões sistêmicas graves, como septicemias, advindas da mielossupressão que exacerbam processos infecciosos dento-bucais e insuficiência respiratória, decorrente do sangramento e do edema da orofaringe, podendo requerer intubação orotraqueal. Tais intercorrências, geralmente de caráter dose-limitante, culminam no atraso do tratamento pela redução e/ou interrupção forçada dos agentes antineoplásicos, com conseqüente alteração da resposta tumoral e sobrevida do paciente. Os efeitos nocivos, além de refletirem negativamente na qualidade de vida dos pacientes, aumentam o tempo de internação e custos do tratamento (Cheng *et al.*, 2012; Carlotto *et al.*, 2013).

Atualmente a abordagem terapêutica frente à mucosite oral é amplamente focada em medidas paliativas, como o controle da dor, suporte nutricional e manutenção de boa higiene oral. O laser de baixa intensidade tem se mostrado efetivo como método preventivo e/ou terapêutico em mucosite oral induzida por radioterapia/quimioterapia, com resultado satisfatório, tanto clínico, como funcional (Cowen *et al.*, 1997; Bensadoun *et al.*, 1999; Arora *et al.*, 2008; Genot *et al.*, 2008). Atua acelerando o

processo de cicatrização das feridas, além de ter efeitos anti-inflamatório, analgésico e biomodulador. Pacientes em tratamento oncológico, quando submetidos à irradiação com laser terapêutico, apresentam redução da frequência e gravidade da mucosite oral, bem como do uso de morfina, uma vez que atenua a intensidade da dor (Barasch *et al.*, 1995; Genot *et al.*, 2005; Guatam *et al.*, 2013).

O domínio de intervenções que atuam prevenindo, diagnosticando e tratando essas afecções assume papel cada vez mais relevante. O presente estudo avaliou os efeitos do laser de baixa intensidade, método atraumático, de baixo custo e não invasivo, na prevenção de mucosite oral quimioinduzida, bem como os fatores associados, em pacientes pediátricos com leucemia aguda, tratados no Hospital das Clínicas da UFMG.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Leucemias Agudas

As leucemias agudas são as neoplasias mais freqüentes em crianças, correspondendo a cerca de 30% de todas as doenças malignas em pacientes com menos de 14 anos de idade. (Siegel, 2012). Resulta da proliferação de células hematopoiéticas anormais, cujos mecanismos de diferenciação, regulação e apoptose encontram-se alterados. O diagnóstico é realizado pelo exame citológico do sangue periférico, medula óssea e do líquido (Neville, 2004). Sua caracterização é feita por marcação citoquímica, imunofenotipagem e análise citogenética de anormalidades cromossômicas (Oliveira, 1990).

Dependendo do tipo de célula de origem classificam-se em linfoblástica (*proliferação de clones anormais de células linfóides, as quais podem exibir características de linfócitos B ou T*) e mieloblástica (*ou não linfocítica, consiste na proliferação de linhagem mielóide, como monócitos, hemáceas e plaquetas*); Segundo a classificação e definição da FAB (*French American British - Cooperative Leukemia Group*), a leucemia linfoblástica aguda (LLA) apresenta-se como três subtipos morfológicos, L1, L2, L3, e a leucemia mielóide aguda (LMA), de acordo com o estágio de desenvolvimento celular, em oito, M0, M1, M2, M3, M4, M5, M6, M7, (Bennett *et al.*, 1981; Farias *et al.*, 2004) (APÊNDICE A).

Considerando aspectos imunofenotípicos e morfológicos do clone neoplásico, é de extrema importância realizar o diagnóstico diferencial, face à implicação direta na evolução clínica, na escolha do curso da terapia, bem como no prognóstico. A diferenciação entre LMA e LLA, além de alguns sinais clínicos característicos, é realizada pela identificação de expressões genéticas, reações de antígenos que definem o tipo celular ou a fase de diferenciação e alterações cromossômicas ou moleculares (Hegedus *et al.*, 2005).

As leucemias agudas apresentam quadro clínico heterogêneo que geralmente reflete a intensidade do comprometimento medular e extramedular. As manifestações clínicas da LLA são semelhantes à da LMA, mas com alta incidência de comprometimento do sistema nervoso central. Os blastos leucêmicos podem infiltrar-se em outros órgãos, com preferência em linfonodos, baço, fígado, gengiva, orbita,

desencadeando diferentes complicações (Mckenna *et al.*, 2000). Podem ocorrer aumento das glândulas salivares, priapismo e síndromes compressivas medulares. Manifestam-se como fadiga, letargia, febre, petéquias, dor óssea (difusa ou localizada) com padrão variável, adenomegalias, hepatoesplenomegalia, além de alta incidência de distúrbios no sistema nervoso central (Oliveira, 1990).

As complicações orais decorrentes das leucemias englobam mucosites, ulcerações, infecções oportunistas, xerostomia, sangramento e edema gengival, alterações no desenvolvimento dos dentes e maxilares, entre outras (Hou *et al.*, 1997; Alpaslan *et al.*, 1999).

Essas manifestações classificam-se: 1. lesões primárias - resultantes de infiltração das células leucêmicas nas estruturas orais, como infiltração gengival e óssea; 2. lesões secundárias - resultantes do caráter mielossupressivo da doença, como lesões associadas à anemia, tendência a sangramento, susceptibilidade a infecções e úlceras; 3. lesões terciárias - relacionadas à terapia mielossupressiva e imunossupressiva que engloba efeitos diretos da droga sobre os tecidos orais, devido a atrofia epitelial e necrose decorrente (estomatotoxicidade direta) e, alterações induzidas em outros tecidos (estomatotoxicidade indireta) (Declerck, *et al.*, 1988; Orbak *et al.*, 1997).

O tratamento da leucemia aguda envolve a terapia de suporte, como hemotransfusão e antibioticoterapia, e a terapia específica, predominantemente a combinação entre drogas de diferentes mecanismos de ação visando ao efeito sinérgico entre os fármacos. Alguns desses agentes apresentam alto potencial de induzir complicações citotóxicas, uma vez que não atuam seletivamente sobre as células neoplásicas, o que resulta em efeitos deletérios sobre as células saudáveis, principalmente as que exibem acentuada atividade proliferativa, em especial as do sistema hematopoiético, da pele, cabelos e membranas mucosas (Sonis *et al.*, 1998). Embora o grau de toxicidade varie de acordo com a dose, o número de ciclos, as drogas utilizadas ou a combinação destas, reações colaterais como náuseas, vômito, diarreia, alopecia e mucosite permanecem essencialmente inevitáveis. O desafio em relação a abordagem dessas alterações é o desenvolvimento de terapias que modulem a toxicidade da radio ou quimioterapia (QT) preservando a eficácia da sua ação tumoricida.

Dependendo da especificidade no ciclo celular drogas antineoplásicas classificam-se em ciclo-dependentes - atuam indiscriminadamente durante todo o ciclo celular - e ciclo-independentes - exercem seu efeito independente das fases dos ciclos replicativos. Existem ainda drogas fase-específicas que atuam em determinadas fases do

ciclo celular. Com relação à estrutura química classificam-se em quatro classes: agente alquilantes, antimetabólicos, alcalóides e antibióticos antitumorais.

A quimioterapia da LLA envolve administração de esquema com múltiplas drogas, geralmente aplicados em três fases, indução, consolidação/intensificação e manutenção. A indução tem por objetivo uma remissão clínica da doença em quatro semanas, enquanto a consolidação/intensificação constitui-se fase de tratamento intensivo com o objetivo de evitar o surgimento de clones resistente e a manutenção o tratamento prolongado, com duração de dois a três anos para evitar recidiva da doença. O sucesso do tratamento requer terapia concomitante que trate de forma eficaz o envolvimento extramedular. Considerados espaços anatômicos com má penetração da maioria dos agentes utilizados no tratamento da LLA, o sistema nervoso central (SNC) e os testículos representam os sítios extramedulares mais importantes. O tratamento da LMA possui abordagem terapêutica ainda baseada em experiência clínica e análises retrospectivas. Existe escassez de dados sobre o regime de tratamento ideal e a estratificação de risco é dada pela citogenética tumoral, usada para avaliar prognóstico, chance de resposta à quimioterapia de indução, risco de recidiva e seleção para ensaios clínicos (Shoch *et al.*, 2004; Armand *et al.*, 2007).

2.2 Mucosite

Mucosite refere-se a qualquer reação inflamatória que acomete membranas mucosas, associada, em especial, a infecções, deficiência nutricional e toxicidades. Reações inflamatórias resultantes da toxicidade intrínseca de determinados fármacos quimioterápicos e/ou radioterapia podem afetar diferentes órgãos e tecidos, como medula óssea, trato gastrointestinal, rim, bexiga, nervos periféricos, sistema nervoso central, pulmão, coração e gônadas.

A citotoxicidade que acomete o trato gastrointestinal provoca alterações de sua integridade e função que, dependendo da intensidade, condiciona um espectro sintomático e clínico complexo, caracterizado pela coexistência de sintomatologia dolorosa intensa, aumento da predisposição a hemorragias e complicações infecciosas locais ou sistêmicas (ruptura da barreira epitelial, imunossupressão adquirida), distúrbios funcionais (como o comprometimento da mastigação, da deglutição e da fala), distúrbio nutricional (diminuição da ingesta, má absorção, entre outros), distúrbio hidroeletrólítico (secundário a diarreias) e distúrbios do sono, além da dificuldade de

higienização bucal (Barasch *et al.*, 1995; Sonis, 2004; Maiya *et al.*, 2006; Keefe *et al.*, 2007; Lalla *et al.*, 2008).

Embora o dano gastrointestinal seja relevante, a maior parte das pesquisas e instrumentos de avaliação concentra-se na manifestação bucal, que é a reação mais comum, precoce e impactante dentre os efeitos estomatotóxicos, no qual a seqüência de destruição tecidual, inflamação e infecção acarretam mucosite dolorosa e debilitante. O grau de toxicidade envolve uma variedade de fatores, como posologia e composição do regime adotado, uso concomitante de radioterapia e susceptibilidade individual (Declerk *et al.*, 1988; Trotti *et al.*, 2003). De caráter dose-limitante, a mucosite oral (MO) afeta diretamente a sobrevida do paciente, uma vez que a interrupção parcial ou completa do tratamento antineoplásico aumenta o risco de proliferação das células tumorais, dificultando o controle da neoplasia maligna (Bensadoun *et al.*, 2002; Trotti *et al.*, 2003; Avritscher *et al.*, 2004). Seu impacto negativo na qualidade de vida impõe o estabelecimento de terapêuticas preventivas que permitam evitar ou reduzir sua ocorrência e gravidade.

Etiopatogenia

Interações complexas de diversos fatores, como alterações na integridade da mucosa, na microbiota oral e na composição salivar, relacionados, quer ao câncer em si quer a efeitos adversos diretos e indiretos de agentes antineoplásicos, intensificam-se em alguns indivíduos, definindo a etiopatogenia e graus de intensidade da mucosite (Zarina *et al.*, 2005). Infartos associados à infiltração de células leucêmicas nos capilares podem acarretar esfoliação da mucosa comprometendo sua integridade, resultando com freqüência em inflamações e/ou infecções. São particularmente sensíveis aos efeitos citotóxicos diretos as regiões de proliferação acelerada, como as células da camada basal da mucosa oral que temporariamente perdem a capacidade de renovação e, uma vez rompida a continuidade do revestimento epitelial, a seqüência de destruição tecidual, inflamação e infecção acarretam mucosite dolorosa e debilitante. Além disso, em decorrência do efeito citotóxico das drogas nas células precursoras da medula óssea, acredita-se que a estomatotoxicidade indireta seja determinada pela supressão da resposta imunológica, especificamente associada à redução do número de plaquetas e granulócitos (Ducan, 2003, Sonis *et al.*, 2004).

Fatores de risco

O desenvolvimento da mucosite é influenciado por diversas variáveis relacionadas ao paciente, ao tipo de tratamento e a características do câncer (Childers *et al.*, 1993; Porock, 2002; Scully *et al.*, 2006) entre os quais se destacam:

- **FATORES RELACIONADOS AO PACIENTE:** faixa etária, gênero, hábitos deletérios, álcool/cigarro, estado de saúde geral, leucometria inicial, função renal, estado nutricional, presença de co-morbidades, diagnóstico de base, patologias orofaciais pré-existentes, padrão de higiene oral antes, durante e após o tratamento oncológico, diabetes, composição e fluxo salivar, níveis de citocinas, trauma local, níveis de ansiedade.
- **FATORES RELACIONADOS À TERAPIA:** radioterapia (tipo de radiação empregada, dose total, esquema de fracionamento, tipo de aparelho); quimioterapia: especificidade do agente quimioterápico, esquema de tratamento (mono ou poliquimioterapia), combinação de modalidades (concomitância de radioterapia e altas doses de quimioterapia), número de ciclos, dose, frequência e tempo do tratamento.
- **FATORES RELACIONADOS AO TUMOR:** tipo histológico, estadiamento, sítio anatômico.

Alguns autores registram que os pacientes jovens desenvolvem mucosite mais frequentemente que o paciente idoso, mesmo com similares regimes terapêuticos e doença de base (Sonis, 1998; Epstein & Schubert, 2004).

Podem contribuir de forma significativa para mucosite a presença desnutrição, havendo necessidade de rastreamento rigoroso (Peterson *et al.* 2011). Mudanças na qualidade e quantidade de saliva secretada, o que pode gerar alteração do paladar e redução do apetite, contribuem ainda mais para acentuar o déficit nutricional (Main *et al.*, 1984; Chin, 1998;).

Condições orais, como cálculos salivares, raízes residuais, abscessos periapicais crônicos, dentes cariados, restaurações infiltradas, doença periodontal e aparelhos protéticos, podem desencadear episódios de infecção, sobretudo no período de imunossupressão ou neutropenia, com reflexo direto na evolução clínica da mucosite (Sonis *et al.*, 2004; Ducan *at al.*,2003). Na presença de lesões ulcerativas, o desconforto provocado pelas ulcerações e o risco de lesão traumática secundária à escovação

desencorajam a higiene oral favorecendo o acúmulo de placa bacteriana e inflamação gengival, o que debilita ainda mais as condições de saúde bucal e geral do paciente.

Entre os agentes citotóxicos freqüentemente associados ao desenvolvimento de dano à mucosa oral e gastrointestinal destacam-se: metotrexato (MTX), etoposido, ciclofosfamida, doxorubicina, sulfato de bleomicina, 5-fluorouracil (5-fu), sulfato de vinblastina, sulfato de vincristina, busulfan, melfalano, paclitaxel e docetaxel. O metotrexato em dose elevada, etoposido, melfalano e radiação hiperfracionada relacionam-se a formas mais graves (Dodd *et al.*, 2000; Brown *et al.*, 2004; Kwong, 2004; Barker, 2005).

Indivíduos que expressam fenótipos que resultam em deficiência de enzimas necessárias para o metabolismo de drogas específicas apresentam risco aumentado de toxicidade. (Sonis, 2004). O MTX, embora tenha acrescentado importante incremento na sobrevida global, quando administrado em altas doses, é o antimetabólito que propicia maior incidência de efeitos adversos sobre mucosas (Asselin *et al.*, 2011).

A associação de drogas imunossupressoras bem como o regime de administração em ciclos podem potencializar o aparecimento de mucosite, enquanto a radiação concomitante à quimioterapia aumenta o potencial de estomatotoxicidade. Pacientes onco-hematológicos são mais susceptíveis à mucotoxicidade indireta que paciente com tumores sólidos, decorrente principalmente da produção mais prolongada e intensa de mielossupressão (Sonis *et al.*, 2004).

Fisiopatologia

A patogênese da mucosite é complexa e reflete as interações dinâmicas das células do epitélio e da submucosa. A identificação dos eventos moleculares que levam às lesões da mucosa induzidas pelo tratamento forneceu as bases para prevenção e tratamento da mucosite. O processo fisiopatológico do rompimento da barreira epitelial envolve cinco fases distintas (Sonis, 2004):

Iniciação: danos provocados pela quimioterapia e/ou radioterapia em alvos de DNA e não DNA, tanto como um efeito direto, como mediado por reatividade do oxigênio.

Regulação e geração de mensageiros: a lesão inicial ativa o factor de transcrição nuclear fator-kappa B, conduzindo à produção de uma variedade de proteínas biologicamente ativas, incluindo as citocinas pró-inflamatórias.

Sinalização e amplificação: o acúmulo de citocinas pró-inflamatórias danifica diretamente os tecidos circundantes, e o efeito é amplificado através de realimentação da reação inflamatória. Esta fase precede o desenvolvimento de manifestação clínica de mucosite.

Ulceração: perda de integridade da mucosa resulta em lesões clinicamente dolorosas, associadas à colonização bacteriana secundária.

Cura: mucosite é, em geral, auto-limitada e uma vez que evolua para cura, o tecido se restabelece completamente.

Manifestação Clínica

As lesões de mucosite podem acometer toda a mucosa do trato gastrointestinal, da boca ao ânus. A mucosite oral acomete principalmente regiões da mucosa não-queratinizada como palato mole, mucosa jugal, borda lateral da língua, parede faríngea, pilares amigdalianos, lábios, ventre da língua e soalho da boca. A manifestação clínica é variável, caracterizada inicialmente por lesões atróficas, eritematosas, sem comprometimento da integridade da mucosa bucal ou, em casos mais graves, por eritema, edema e lesões ulceradas extremamente debilitantes (Kolbinson *et al.*, 1988; Epstein *et al.*, 2003; Cheng *et al.*, 2012).

As primeiras alterações podem surgir logo após o início da terapia e atinge o pico de incidência por volta do sétimo dia. Os sinais e sintomas mais precoces incluem eritema e edema, sensação de queimação e aumento da sensibilidade a alimentos quentes e condimentados. Nessa fase, as condições de saúde bucal e o padrão de higiene oral mostram-se decisivos na evolução dos efeitos estomatotóxicos (Epstein *et al.*, 2003).

Nos estágios mais avançados, a presença de lesões ulcerativas pode induzir a complicações clinicamente debilitantes, algumas de repercussões sistêmicas graves, como septicemias, particularmente em neutropênicos, e, insuficiência respiratória, decorrente do sangramento e do edema da orofaringe, que podem evoluir para necessidade intubação orotraqueal (Cowen *et al.*, 1997; Sonis *et al.*, 1998; Ruescher *et al.*, 1998), além de complicações que provocam graves distúrbios nutricionais culminando na necessidade do aporte de dieta via nasoentérica ou parenteral (Rosenthal, 2007).

Diagnóstico

O diagnóstico da mucosite oral é baseado nos achados clínicos e na cronologia do desenvolvimento das lesões. Inúmeros critérios são descritos para a gradação da mucosite: presença de eritema e/ou ulcerações combinado a comprometimentos subjetivos e funcionais como dor e capacidade de alimentação; estado físico geral e nutricional do paciente associada à inspeção da cavidade oral; avaliação do número de células diferenciadas viáveis esfoliadas da mucosa bucal irradiada; avaliação do tamanho das lesões.

As escalas mais amplamente utilizadas são as propostas pela *World Health Organization* (WHO) e pelo *National Cancer Institute* (NCI) (Sonis *et al.*, 2004; Peterson *et al.*, 2011). A escala da WHO gradua a mucosite oral em cinco níveis: Grau 0 – ausência de alterações; grau 1 – dolorimento/eritema; grau 2 – eritema/úlceras (dieta sólida tolerada); grau 3 – úlceras (somente dieta líquida); grau 4 – não consegue se alimentar (WHO, 1979). O *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE), Version 4.0, June 2010, desenvolvido pelo *National Cancer Institute* (NCI), gradua a mucosite numa escala de 1 a 5 em base de achados clínicos e sintomatologia: grau 1 - assintomático ou sintomas leves/intervenção não indicada; grau 2 - dor moderada, não interferindo com ingestão oral/indicado adequação dietética; grau 3 - dor intensa, interferindo com ingestão oral; grau 4 - evolução potencialmente fatal, indicado intervenção urgente; e grau 5 – morte.

Diagnóstico diferencial

As lesões de mucosite apresentam caráter inespecífico, podendo ser confundida com outros tipos de alteração da mucosa bucal e toxicidades. Determinar a causa de úlceras orais é sempre um desafio. O diagnóstico diferencial depende do aspecto clínico das lesões, da história do seu aparecimento, sua localização nos tecidos bucais e de sua sintomatologia, além de biópsias e testes laboratoriais, muitas vezes necessários para que o tratamento específico seja prontamente instituído. As principais manifestações orais que podem ser vistas em receptores de medula óssea e em doentes submetidos à quimioterapia ou a radioterapia são: hiperqueratose, úlcera pseudomembranosa, edema e eritema mucoso, linfadenopatia, infecções herpéticas, fúngicas e bacterianas (Tsuyuki *et al.*, 2012)

Cultura microbiológica deve ser realizada se eritema e úlceras estão localizados em áreas incomuns, como tecidos queratinizados do palato duro, gengiva inserida e dorso da língua, ou se as lesões persistem fora do período de nadir neutropênico.

A biópsia não é rotineiramente necessária para diagnóstico da mucosite oral, sendo indicada em casos específicos: quando houver suspeita de infecção fúngica profunda, que pode se apresentar como úlcera discreta e de rápido crescimento tanto na mucosa queratinizada ou não queratinizada; na presença de lesões ulcerativas exacerbadas, em transplantados de medula óssea, sem alterações de pele e contagem absoluta de neutrófilos, que sugere emergência da doença aguda do enxerto contra o hospedeiro (DECH).

O diagnóstico diferencial de lesões orais do herpes e da mucosite ulcerativa pode ser difícil. Material coletado da superfície de lesões suspeitas deve ser cultivado para identificação do agente. Lesões herpéticas tendem a acometer ambas as áreas, queratinizados e não queratinizados. Caso o paciente esteja em uso de agentes antivirais profiláticos, a possibilidade de cepas resistentes deve ser considerada. Infecções secundárias podem disseminar e envolver outros órgãos. No caso das herpéticas, quando reconhecidas com precocidade podem ser tratadas efetivamente.

Tratamento

Aspectos clínicos e epidemiológicos da mucosite oral estão bem fundamentados, no entanto inexistente consenso quanto ao tratamento e prevenção. Durante a fase aguda, as intervenções são focadas em medidas que visem a atenuar sintomatologia dolorosa, bem com complicações secundárias relacionadas a desidratação, hemorragias, disfunções nutricionais/metabólicas, quadros infecciosos locais e/ou sistêmicos, entre outros.

Quando se trata de tratamento específico, diferentes fases da mucosite devem ser consideradas, visando ao bloqueio da inibição da proliferação das células epiteliais durante a exposição ao fármaco, bem como a facilitação de maturação e cicatrização epitelial (Biron, 2000).

A adequação prévia da cavidade bucal, como remoção de focos de infecção e fatores irritantes locais possibilita uma redução considerável na gravidade da mucosite bucal. As fomas leves de MO devem ser tratadas com boa higiene oral, utilizando-se de escovas com cerdas macias, objetivando minimizar traumas locais. Enxaguatórios

buciais e dentifrícios contendo potenciais irritantes químicos, como álcool, fenol, aromático e óleo glicerinado, prolongam a mucosite, e devem ser evitados. Recomenda-se na mucosite moderada combinações de drogas opiáceas e não opiáceas. Quando não há alívio da dor, ou a mucosite é grave, pode ser necessário administrar infusões intravenosas de morfina. O uso de anestésico local produz redução temporária da dor, no entanto, diminui a percepção gustativa e térmica, possibilitando traumatismo e inibindo o reflexo de deglutição.

O grupo de estudos da Associação Multinacional de Cuidados de Suporte ao Câncer e da Sociedade Internacional de Oncologia Oral (MASCC/ISOO) recomenda para o tratamento da mucosite o uso de agentes tópicos e sistêmicos, tais como: clindamicina, “*Granulocyte-colony-stimulating factor*”, “*Granulocyte-macrophage-colony-stimulating factor*”, antiinflamatórios não esteróides, polimixina E, tobramicina e anfotericina, análogos de prostaglandina E2, inibidores de prostaglandina, nitrato de prata, alginato de sódio, esteroides, tetraclorodecaóxido, *Traumeel S* (medicamento homeopático a base de vários extratos, entre eles arnica, calêndula e *Atropa belladonna*) e *Tretinoin cream 0,1%* (ácido all-trans-retinóico em base de cera, óleo de soja). Entretanto os autores salientam a falta de evidência científica para indicação ou proibição desse produtos, tornando imprescindível a realização de novos estudos clínicos randomizados placebo controlados (Rubenstein *et al.*, 2004).

O laser de baixa intensidade atua acelerando o processo de cicatrização das feridas, além de ter efeitos anti-inflamatório, analgésico e biomodulador, mostrando-se método efetivo na prevenção e terapêutica da mucosite oral induzida por radio/quimioterapia, com resultado satisfatório, tanto clínico, como funcional (Cowen *et al.*, 1997; Bensadoun *et al.*, 1999; Arora *et al.*, 2008; Genot *et al.*, 2008; Hodgson *et al.*, 2012). Nas últimas décadas seu uso vem se ampliando na prevenção e tratamento da mucosite oral em pacientes submetidos ao tratamento antineoplásico. Isto se deve principalmente ao fato de o paciente apresentar melhora da sintomatologia dolorosa e conseqüentemente melhora da qualidade de vida, relacionada a aspectos simples como falar, mastigar e deglutir (Rubenstein *et al.*, 2004; Khouri *et al.*, 2009; Kuhn *et al.*, 2009; Eduardo *et al.*, 2009).

Prevenção

Diferentes estratégias têm sido adotadas visando à prevenção de mucosite. Em sua grande maioria são fundamentadas em pesquisas clínicas randomizadas que compararam apenas determinada abordagem com placebo ou com não-tratamento. Embora haja evidencia da eficácia dessas abordagens, há também limitações quanto a generalização dos benefícios, pois a maioria dos estudos não contempla número suficiente de participantes, de forma a permitir análise de subgrupos por tipo de doença e agente quimioterápico, restringindo com isso seus reais benefícios (Worthington *et al.*, 2011).

O exame diário da cavidade oral facilita a detecção e erradicação precoce de focos infecciosos dento-buciais, sendo essencial que o tratamento de cáries, doença periodontal e a extração de dentes propensos a complicações antecede ao início dos ciclos, já que neutropenia e trombocitopenia constituem contra-indicação à manipulação dentária. Além disso, monitorização do auto-cuidado, especialmente quanto à regularidade e qualidade da higienização oral, sugere importante papel preventivo, uma vez que reduzindo o biofilme local limitam-se infecções oportunistas e inflamação tecidual (Dodd *et al.*, 2000;; Soga *et al.*, 2010; Cheng *et al.*, 2011).

Apresentam benefícios clínicos de comprovada significância estatística o fator de crescimento para queratinócitos (Palifermin®), que estimula a proliferação, migração e diferenciação de células epiteliais, utilizado sobretudo na prevenção de ulcerações (Elting *et al.*, 2007); a crioterapia, que reduz a infiltração de agentes tóxicos na mucosa oral, em especial para o 5-fluorouracil (5-FU) (Scully *et al.*, 2006); e o laser de baixa intensidade utilizado antes e durante a QT, que atua no controle da dor, redução de citocinas pró-inflamatórias e melhora o reparo tecidual (Lubart *at al.*, 2005; Stokman *et al.*, 2006; Khouri *et al.*, 2009).

Outras intervenções propostas, porém com menor relevância, destacam-se: sucralfato, amifostina, benzydramida, complexos vitamínicos, combinação de antifúngicos e antibióticos e gluconato de clorexidina 0,12%. Este último, embora vastamente utilizado, apresenta resultados científicos variáveis, mostrando-se pouco efetivo na maioria dos estudos (Spijkervet *et AL.*, 1989; Ferreti *et al.*, 1990; Dodd *et al.*, 2000; Luglie *et al.*, 2002; Gabriel *et al.*, 2005; Potting *et al.*, 2006).

Quando possível, deve-se evitar medicamentos, como antieméticos, anticolinérgicos ou antidepressivos tricíclicos, que alterem a função salivar, importante na manutenção da homeostasia da cavidade oral. A redução e alterações dos seus constituintes no processo de proteção e reparo da mucosa, bem como no controle da

microbiota bucal, favorecem a ocorrência de infecções (Schubert, *et al.*, 1987; Epstein *et al.*, 2000).

Prognóstico

As manifestações bucais da mucosite tendem a regredir espontaneamente em cerca de duas semanas. No entanto, diferentes fatores influenciam nesse caráter autolimitante, como: 1. O grau da mielossupressão induzida, tipo de quimioterápico utilizado, condições de saúde bucal; 2. A presença de infecção e xerostomia que aumentam a morbimortalidade, com risco quatro vezes maior de desenvolver septicemia; 3. A imunossupressão secundária, quando acompanhada de toxicidade medular, também interfere no prognóstico (Williams *et al.*, 1991; Scully *et al.*, 1996; Sonis, 1998); e 4. A associação de microorganismos oportunistas, como *Candida spp.* e *Herpes simplex vírus tipo 1* (HSV -1), que constitui fator de risco significativo para o agravamento da mucosite (Mendonça, 2012).

2.3 Laserterapia

Em 1917, Albert Einstein lançou as bases do laser, quando teorizou que a amplificação fotoelétrica poderia emitir uma única frequência ou emissão estimulada. O termo *LASER* é um acrônimo de “*LIGHT AMPLIFICATION BY STIMULATED EMISSION OF RADIATION*” – amplificação de luz por emissão estimulada de irradiação. A luz laser difere da luz comum na medida em que é *MONOCROMÁTICA* – composta de um único comprimento de onda e apresenta caráter *COERENTE* e *DIRECIONAL* – todo o feixe tem o mesmo comprimento de onda e propaga na mesma direção.

Um emissor de laser é composto de três partes: uma fonte de energia, um meio ativo e dois ou mais espelhos que formam a cavidade óptica ou o ressonador. O comprimento de onda e outras propriedades do laser são determinados primariamente pela composição do meio ativo, o qual pode ser um gás, um cristal ou um semicondutor em estado sólido.

A energia luminosa de um laser pode produzir quatro tipos diferentes de interação com o tecido alvo: *REFLEXÃO* – redirecionamento do feixe na superfície, sem interação com o tecido alvo; *TRANSMISSÃO* de energia através do tecido, novamente sem ação no tecido alvo; *DIFUSÃO* de energia resultando no

enfraquecimento dos tecidos adjacentes com efeito indesejável e, ABSORÇÃO de energia pelo tecido-alvo. A radiação deve ser absorvida para produzir uma mudança física e/ou química, que resulte em uma resposta biológica (Catão, 2004).

Diferentes comprimentos de onda possuem diferentes coeficientes de absorção nos tecidos e classifica os lasers em dois grandes grupos: lasers de baixa intensidade e lasers de alta intensidade, diferenciando-se basicamente no modo de atuação e pelos efeitos que podem produzir nos materiais ou tecidos biológicos.

Os lasers de alta intensidade, também conhecidos como *Power Laser* ou laser cirúrgico (HILT – High Intensity Laser Treatment), produzem efeito térmicos que possibilitam coagulação, corte, vaporização e carbonização. Os lasers de baixa intensidade, também conhecidos como *Soft Laser* ou laser terapêutico (LILT – Low Intensity Laser Therapy), não resultam em efeitos térmicos mensuráveis clinicamente, seus efeitos terapêuticos são desencadeados predominantemente pela ação fotoquímica e fotofísica da radiação em sítios celulares específicos, cuja interação com o tecido promove efeitos anti-inflamatórios, analgésicos, antiedematosos e cicatrizantes (Karu, 1988; Karu 1997). Os laser de baixa intensidade, como Hélio-Neônio (He-Ne) e o Arseneto de Gálio-Alumínio (GaAlAs), situadas na região do vermelho e infravermelho do espectro eletromagnético (comprimento de onda entre 632 e 830 nm), são os mais utilizadas terapeuticamente no manejo da mucosite (Figura 1).

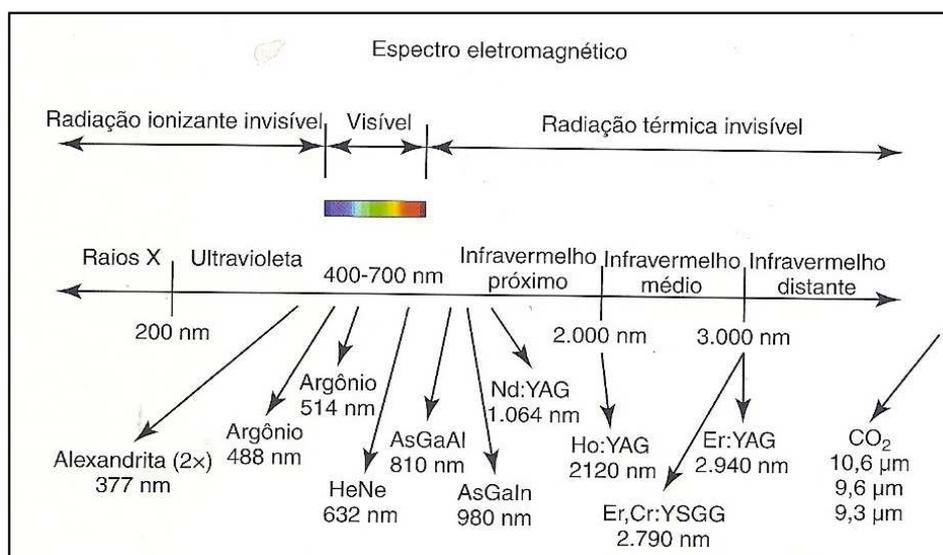


FIGURA 1: Comprimento de onda dos *lasers*
 Fonte: Gracco *et al.*, 2011

Embora os mecanismos celulares resultantes dessa interação não sejam adequadamente entendidos, diversos estudos têm mostrado a capacidade biomoduladora do LBI no processo inflamatório da mucosite (Tabela 1).

TABELA 1: Ações do laser de baixa intensidade na mucosite oral

Ações do laser de baixa intensidade	Autores
Previne a mucosite oral	Schubert <i>et al.</i> , 2007; Maiya <i>et al.</i> , 2006 ; Khoury <i>et al.</i> , 2009
Reduz a gravidade da mucosite oral	Barasch <i>et al.</i> , 1995; Jaguar <i>et al.</i> , 2007
Reduz a duração da mucosite oral quando associado a cuidados orais	Kuhn <i>et al.</i> , 2009
Reduz a sintomatologia dolorosa	Stokman <i>et al.</i> , 2006; Hodgson <i>et al.</i> , 2012; Arora H, <i>et al.</i> , 2008
Acelera a regeneração tecidual	Breaverman <i>et al.</i> , 1989; Lalla <i>et al.</i> , 2008

Entre os possíveis mecanismos de ação celular do laser de baixa intensidade propostos para justificar os resultados científicos encontrados, destacam-se: diminuição do infiltrado inflamatório neutrofílico, aumento do processo de angiogênese, redução dos níveis de oxigênio reativo e de citocinas pró-inflamatórias, como supressão da COX-2 e da IL-2, indução do reparo tecidual por meio de células mesenquimais e sinalizadores da matriz extracelular, organização do tecido de granulação e do colágeno, entre outros (Lalla *et al.*, 2008; Barasch *et al.*, 1995; Bensadoun *et al.*, 2002; Whelan, *et al.*, 2002; Eduardo *et al.*, 2009; França *et al.*, 2009).

Dependendo do propósito, a intervenção com laser de baixa intensidade deve seguir os seguintes parâmetros: escolha do comprimento de onda, densidade de energia, densidade de potência, tipo de regime de operação, frequência do pulso, número de sessões, características ópticas do tecido e coeficiente de absorção e espalhamento (Catão 2004). A padronização dos protocolos sobre a utilização do LBI na abordagem da mucosite ainda não está totalmente elucidada. A Tabela 2 resume estudos com

diferentes parâmetros de irradiação do laser de baixa intensidade no manejo da mucosite.

TABELA 2: Estudos sobre diferentes protocolos de irradiação com o laser de baixa intensidade no manejo da mucosite

Amostra	Protocolo LBI	Resultado	Autor
Pacientes adultos pós TMO	Uso preventivo – Laser vermelho (He-Ne): $\lambda=632,8$ nm, 25 mW, 1J/cm ²	Diminuição significativa da dor e dos índices de MO	Barasch <i>et al.</i> , 1995
Pacientes adultos – condicionamento pré –TCPH	Uso preventivo – Laser vermelho (He-Ne): $\lambda=632,8$ nm, 60 mW, 1,5 J/cm ²	Maior número de dias sem MO ou com grau I; redução do número de dias com mucosite grau III	Cowen <i>et al.</i> , 1997
Radioterapia para tratamento câncer de cabeça e pescoço	Uso preventivo – Laser He-Ne: $\lambda=632,8$ nm, 60 mW, 2J/cm ²	Redução média do grau de MO; redução da dor e melhora na capacidade de deglutição	Bensadoun <i>et al.</i> , 1999
Pacientes pediátricos – condicionamento pré-TCPH	Uso preventivo unilateral - Laser vermelho ($\lambda=670$ nm, 56 mW, 4J/cm ²)	Menor incidência de MO ulcerativa; não houve diferença significativa entre os lados irradiados ou não	Whelan <i>et al.</i> , 2002
Pacientes pediátricos e adolescentes – altas doses de QT	Uso preventivo – laser infravermelho (AsGaAl; $\lambda=780$ nm, 4J/cm ²)	Sem diferença estatística entre os grupos	Cruz <i>et al.</i> , 2007
Pacientes acima de 12 anos - altas doses de QT e/ou RT	Grupo I: laser terapêutico ($\lambda=660$ nm e 780 nm; 25 mW; 6,3J/ cm ² ; 10 s) Grupo II: terapia convencional (uso de bochechos –“Mucositis Formula”: bezidamina, nistatina e neututocaina)	Diferença estatística entre os grupos segundo os critérios da WHO – laser reduziu a frequência e a severidade da mucosite.	Khoury <i>et al.</i> , 2009
Crianças (acima de três anos) e adolescentes que receberam QT ou transplante de medula	Grupo A- cinco dias de laser AsGaAl ($\lambda=830$ nm 100 mW, 4J/ cm ²) mais cuidados bucais Grupo 2-placebo: mesmo laser desligado, mais cuidados bucais	Diferença estatística entre os grupos – terapia com laser associada a cuidados bucais reduziram a duração da mucosite quimioterápica	Kuhn <i>et al.</i> , 2009

Nota – QT: quimioterapia; TCPH: transplante de células progenitoras hematopoiéticas; RT: radioterapia; WHO: *World Health Organization*; He-Ne: Hélio-Neônio; GaAlAs: Arseneto de Gálio-Alumínio; TMO: transplante de medula óssea

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Avaliar a aplicação do laser de baixa intensidade (LBI) na prevenção da mucosite oral quimioinduzida em pacientes pediátricos com leucemia aguda, internados no HC-UFMG.

3.2 Objetivos Específicos

1. Avaliar a influência do laser profilático de baixa intensidade na ***ocorrência da mucosite oral quimioinduzida*** por ciclo de tratamento em pacientes pediátricos com leucemia aguda, submetidos ou não à irradiação preventiva com laser de baixa intensidade.
2. Avaliar a influência do laser profilático de baixa intensidade na ***gravidade da mucosite oral quimioinduzida*** por ciclo de tratamento em pacientes pediátricos com leucemia aguda, submetidos ou não à irradiação preventiva com laser de baixa intensidade.
3. Identificar os ***fatores de risco para o desenvolvimento*** da mucosite oral quimioinduzida, por ciclo de tratamento em pacientes pediátricos com leucemia aguda.
4. Identificar os ***fatores de risco associados à gravidade*** da mucosite oral quimioinduzida, por ciclo de tratamento em pacientes pediátricos com leucemia aguda.

4. PACIENTES E MÉTODOS

Considerações Éticas

Este estudo obteve aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais (COEP-UFMG) - processo nº 01155712600005149 (Anexo 1) e pela Diretoria de Ensino Pesquisa e Extensão do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (DEPE/HC-UFMG) - processo nº 088/12 (Anexo 2). Os pacientes internados durante o desenvolvimento da pesquisa foram esclarecidos e, aqueles e/ou seus responsáveis que, após a leitura, aceitaram participar do estudo, assinaram o Termo de Consentimento Livre Esclarecido – TCLE (Apêndice 1) determinado para este protocolo.

Definições

Mucosite Oral:

O diagnóstico da mucosite oral considerou os parâmetros de toxicidade preconizados pela Organização Mundial de Saúde – OMS (Grau 0: ausência de lesões; Grau 1: dor e eritema; Grau 2: eritema + úlcera, alimenta-se com sólidos; Grau 3: úlcera; dieta líquida exclusiva; Grau 4: não consegue se alimentar). Esses critérios foram categorizados em três grupos: sem mucosite (Grau 0); mucosite leve/moderada (Grau I e II) e mucosite grave (Grau III e IV). Avaliação da cavidade oral do paciente foi realizada por ambas as equipes, médica e odontológica, do Serviço de Oncologia e Hematologia do HC/UFMG.

Protocolo de irradiação

Foi usado o Twin Laser®; Reg. ANVISA/MS nº80051420007 – MM Optics Ltda. Trata-se de aparelho de laser diodo AsGaAl que possui ponteiras para dois tipos de laser: potencia máxima de 40 mW; $\lambda = 660$ nm (laser vermelho) e potencia máxima de 70 mW, $\lambda = 780$ (laser infravermelho).

O protocolo LBI para uso preventivo usou a irradiação diária, na forma de varredura (em toda a cavidade oral), de 4J /cm² de densidade de energia (laser vermelho), 10 s por ponto, nos três primeiros dias de cada ciclo da quimioterapia, priorizando regiões intraorais mais susceptíveis à mucosite, incluindo lábios superiores e inferiores, palato mole, mucosa jugal bilateral, dorso lingual, assoalho bucal e região

dos vestibulos bimaxilares. A mucosite em evoluçao recebe irradiaçao terapêutica com dose diária de 4 J/cm² (laser vermelho; $\lambda = 660$ nm), na forma de varredura e pontual, até a regressão completa dos sinais/sintomas. A presença de desconforto/dor na região da garganta, foi tratada com irradiaçao de 6 J/cm² (laser infravermelho) na região de orofaringe externa.

Delineamento do estudo

A pesquisa foi realizada no Hospital das Clínicas da UFMG. Trata-se de estudo observacional, com acompanhamento dos prontuários médicos-odontológicos, de pacientes pediátricos submetidos a tratamento quimioterápico, no período de janeiro de 2012 a dezembro de 2013. A população do estudo constituiu-se de dois grupos:

grupo I: Grupo irradiado ou Laser profilático: pacientes com leucemia aguda, sob quimioterapia, que tiveram a cavidade oral irradiada com laser de baixa intensidade;

grupo II: Grupo não irradiado: pacientes com leucemia aguda, sob quimioterapia, que não tiveram a cavidade oral irradiada com laser de baixa intensidade.

Critério de Inclusão

Prontuários de pacientes, com diagnóstico de leucemia aguda, de ambos os sexos, com idade até 17 anos, submetidos a tratamento quimioterápico, sob acompanhamento odontológico, irradiados ou não profilaticamente com laser de baixa intensidade, cujos responsáveis e/ou pacientes foram informados do projeto, seus objetivos, riscos e benefícios. Todos os pacientes nestas condições foram convidados a participar do estudo e aqueles que concordaram e assinaram o TCLE tiveram seus prontuários médicos acompanhados e analisados.

Critério de Exclusão

Foram excluídos do estudo os pacientes portadores de doenças infecto-contagiosas e outras neoplasias, bem como aqueles que preencheram os critérios de inclusão, mas possuíam registros médicos-odontológicos incompletos e/ou não localizados.

Cálculo Amostral

A ocorrência de mucosite em pacientes após a sessão de quimioterapia é de 35% a 40%. O tamanho da amostra foi definido considerando uma redução de 18% da

ocorrência de mucosite como resposta positiva do tratamento (aplicação de laser profilático), ou seja, fixando-se em 35% a ocorrência de mucosite para o cálculo amostral, considerou-se como resposta positiva o limite de 17%. Assim, foi necessário incluir uma amostra mínima de 101 sessões de quimioterapia em cada grupo para se obter um poder de 80% e um nível de significância de 5%.

Seleção da amostra

Pacientes pediátricos com diagnóstico de leucemia aguda, submetidos a tratamento quimioterápico no HC-UFMG, foram recrutados a partir da aprovação do COEP. O fluxograma abaixo resume as etapas desse recrutamento (Figura 2).

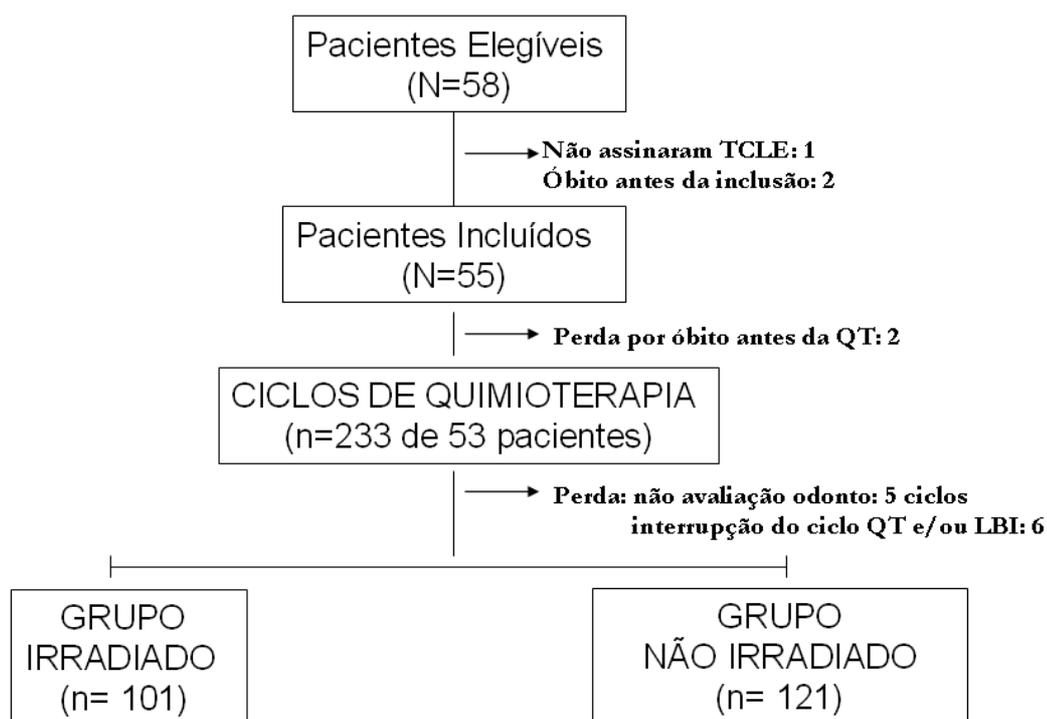


FIGURA 2: Fluxograma de recrutamento dos pacientes

Variáveis do estudo

Foram estudadas as variáveis relacionadas à graduação da mucosite oral, condições de saúde bucal, padrão de neutropenia, estado nutricional, fase/ciclo da

quimioterapia, intercorrências clínicas, de acordo com o detalhamento apresentado na Tabela 3.

TABELA 3: Variáveis do estudo

Condições analisadas	Variáveis do estudo
1. Laser de baixa intensidade	Grupo irradiado Grupo não irradiado
2. Gradação da mucosite	Grau O – ausência de mucosite Grau I e II – mucosite leve/moderada Grau III e IV – mucosite grave
3. Condições de saúde bucal	Presença de lesão cariiosa Esfoliação dentária Irrupção dentária Gengivite Placa bacteriana e/ou tártaro supragengivais Outras comorbidades bucais
4. Padrão nutricional	Inalterado Risco nutricional leve (inapetente) Risco nutricional grave Desnutrição Obesidade
5. Ciclo/Fase do Protocolo	Indução Reindução Consolidação Intensificação Interfase Manutenção
6. Padrão de neutropenia	Neutropenia funcional Neutropenia febril sem foco Neutropenia febril com foco Neutropenia grave Ocorrência de infecções
7. Intercorrências	Tipo de infecção Uso de antimicrobiano Recidiva da doença

Descrição das variáveis

Avaliação das condições de saúde bucal

Os pacientes inseridos no estudo foram submetidos à avaliação clínica-odontológica após solicitação médica da interconsulta. O serviço de Odontologia é constituído por professores e alunos da Faculdade de Odontologia da UFMG que mantém escala de plantão no HC/UFMG para avaliação e acompanhamento das condições de saúde bucal de pacientes, internados e/ou ambulatoriais. Os achados clínico-odontológicos dessa avaliação foram transcritos no prontuário médico e na ficha de solicitação de interconsulta. Todos os pacientes, independente do grupo, receberam orientações verbais e por escrito do protocolo de higiene oral durante todas as fases do tratamento, tanto pela equipe médica como pela odontológica. Além disso, quando houve indicação e condições clínicas de intervenção, os mesmos foram encaminhados para adequação do meio bucal no serviço de odontologia anexo ao Hospital das Clínicas da UFMG e, para atendimento especializado, à Faculdade de Odontologia da UFMG.

Padrão nutricional

A avaliação nutricional foi realizada diariamente por nutricionistas e médicos do serviço que classificam os pacientes de acordo com parâmetros apresentados na Tabela 3. O padrão nutricional obtido – risco nutricional leve, risco nutricional grave, desnutrição, obesidade – foi transcrito do prontuário do paciente.

Fase/ciclo da Quimioterapia

O Serviço de Hematologia e Oncologia do HC/UFMG adota prioritariamente o protocolo de tratamento preconizado pelo Grupo Brasileiro de Tratamento da Leucemia Linfoblástica Infantil, na sua revisão de 2009 (GBTLI - 2009), para a LLA (APÊNCIDE D). Esse protocolo classifica o paciente baseado no risco de recidiva da doença e em função de parâmetros hematológicos e fatores genéticos (Brandalise, *et al.*, 2009). Para o tratamento da LMA prioriza-se o uso do protocolo do *Nordic Society of Pediatric Hematology and Oncology* (NOPHO - 93) cuja estratificação de risco é dada pela citogenética tumoral (Forestier *et al.*, 2003). As diferentes fases desses tratamentos, seja indução, reindução, intensificação, consolidação, interfase e manutenção, comportam

diferentes esquemas de poliquimioterapia, administrados em um ou mais ciclos, orientados pelo grupo de risco e pela resposta ao tratamento.

Padrão de neutropenia

A avaliação do padrão neutropênico foi realizada por médicos do serviço que adotam critérios clínico-hematológicos, classificando os pacientes conforme parâmetros apresentados na Tabela 3.

Intercorrências clínicas

Nesse estudo foram consideradas a ocorrência de infecção relacionando o tipo e a medicação utilizada, além de sinais e achados de recidiva da doença, precoce ou tardia. Em casos de intercorrências o paciente foi orientado a procurar o serviço para avaliação e, se necessário, internação.

- Ocorrência de infecção: Diagnóstico clínico e/ou laboratorial de infecção. Categorizada como 1. Presente; 2. Ausente.
- Uso de antimicrobiano: 1. Não; 2. Profilático; 3. Terapêutico.
- Tipo de infecção: A presença de infecção foi categorizada segundo o grupo de microrganismos em: 0. Ausente; 1. Viral; 2. Bacteriana; 3. Fúngica; e 4. Múltipla.
- Recidiva da doença: essa variável foi categorizada em recidiva precoce, quando as alterações onco-hematológicas se manifestaram com o tratamento em curso, ou em recidiva tardia, quando as alterações retornaram após a cura da doença.

Análise Estatística

Os dados coletados foram armazenados em banco de dados editado no programa Microsoft Office Professional Edição 2003. Realizou-se a análise de dados no programa SPSS 14.0 for *Windows*. Na análise comparativa entre os grupos do estudo em relação às variáveis categóricas utilizou-se o teste Qui-quadrado ou o teste Exato de Fisher. Além disso, a análise de Regressão Logística foi utilizada com o objetivo de identificar de forma conjunta os fatores relacionados com o desenvolvimento da mucosite. Todos

os resultados foram considerados significativos para probabilidade de significância inferior a 5% ($p < 0,05$), tendo, portanto, pelo menos 95% de confiança nas conclusões apresentadas.

Pesquisa Bibliográfica e Redação do Estudo

O levantamento bibliográfico foi realizado nas bases de dados LILACS e MEDLINE, além de sítios da OMS, PNUD, IBGE, Ministério da Saúde do Brasil e acervo da UFMG, onde foram selecionados periódicos, dissertações e teses. Os descritores usados foram mucosite, mucosite oral, leucemia aguda, pediatria, oncologia pediátrica, laser de baixa intensidade.

Realizaram-se, ainda, pesquisas por palavra-chave e por autor. Referências relevantes citadas nos artigos foram localizadas e analisadas. Foram usados outros filtros como publicação nos últimos 10 anos, limites de humanos, idade de zero a 17 anos e idiomas português, francês, inglês e italiano.

A redação deste estudo seguiu as normas de citações em documentos NBR 10520 da Associação Brasileira de Normas Técnicas – ABNT (2002b), as normas NBR 6024, ABNT (2003) para numeração progressiva das seções. Na padronização das referências utilizaram-se as normas de Vancouver, adotadas por todos os periódicos indexados da área médica e biológica. Empregou-se o sistema de citação autor-data, e as referências foram organizadas em lista em ordem alfabética.

5. RESULTADOS

Este estudo iniciou-se com 58 pacientes com leucemia aguda. O responsável por um paciente não assinou o TCLE, outros quatro evoluíram para óbito, sendo dois antes da inclusão e dois antes do início da quimioterapia, totalizando 53 pacientes incluídos com faixa etária até 17 anos de idade, sendo 54,7 % do sexo masculino (Tabela 4). Dos 233 ciclos de QT iniciais, a que foram submetidos esse pacientes, houve perda de 11 ciclos, decorrente da não avaliação odontológica (n = 5) e da interrupção do ciclo de QT e/ou irradiação (n = 6). Finalmente, 222 ciclos foram distribuídos em dois grupos (101 - ciclos com irradiação e 121 - ciclos sem irradiação) (Figura 2). A aplicação do laser foi bem tolerada por todos os pacientes, não havendo registro de efeitos indesejáveis atribuíveis a seu uso.

Tabela 4: Principais características apresentadas pelos pacientes incluídos no estudo, HC/UFMG, 2012-2013

Característica	Distribuição	
	N	%
Faixa etária		
Até 2 anos	10	18,9
De 3 a 5 anos	15	28,3
De 6 a 9 anos	12	22,6
De 10 a 12 anos	7	13,2
De 13 a 17 anos	9	17,0
Total	53	100,0
Sexo		
Masculino	29	54,7
Feminino	24	45,3
Total	53	100,0
Doença de base		
LLA	40	75,5
LMA	13	24,5
Total	53	100,0

n= número de pacientes

A frequência da mucosite encontrada nos dois grupos, 42,6% nos ciclos irradiados e 41,3% nos ciclos não irradiados, está apresentada na Tabela 5.

TABELA 5: Frequência de mucosite oral quimioinduzida em pacientes pediátricos com leucemia aguda, segundo os grupos irradiado e não irradiado, HC/UFMG, 2012-2013

Mucosite	Irradiado		não irradiado		p
	n	%	N	%	
Ausente	58	57,4	71	58,7	0,851
Presente	43	42,6	50	41,3	
Total	101	100,0	121	100,0	

Nota: a probabilidade de significância refere-se ao teste Qui-quadrado n= número de ciclo de quimioterapia

A caracterização dos ciclos com mucosite apresentados quanto à gravidade encontra-se na Tabela 6. Pode-se observar o percentual de ciclos com grau III ou IV igual a 7% nos ciclos irradiados e, igual a 22% nos ciclos não irradiados.

TABELA 6: Gravidade da mucosite oral quimioinduzida em pacientes pediátricos com leucemia aguda, segundo os grupos irradiado e não irradiado, HC/UFMG, 2012-2013

Gravidade da mucosite	Irradiado		não irradiado		p
	n	%	N	%	
Grau 1 ou 2	40	93,0	39	78,0	0,043
Grau 3 ou 4	3	7,0	11	22,0	
Total	43	100,0	50	100,0	

Nota: a probabilidade de significância refere-se ao teste Qui-quadrado n= número de ciclo de quimioterapia

A relação entre o desenvolvimento de mucosite oral quimioinduzida e variáveis indicadoras de saúde bucal - lesão cariada, esfoliação dentária, irrupção dentária, placa bacteriana e/ou tártaro supragengivais e gengivite – está apresentada na Tabela 7.

TABELA 7: Desenvolvimento de mucosite oral quimioinduzida em pacientes pediátricos com leucemia aguda, segundo as variáveis indicadoras de saúde bucal, HC/UFMG, 2012-2013

Variável	Desenvolvimento de mucosite				Total	p
	Não		Sim			
	n	%	N	%		
Lesão cariosa						
Presente	50	64,1	28	35,9	78	0,202
Ausente	79	55,2	64	44,8	143	
NR			1		221	
Esfoliação dentária						
Presente	27	64,3	15	35,7	42	0,368
Ausente	102	56,7	78	43,3	180	
NR					222	
Irrupção dentária						
Presente	16	45,7	19	54,3	35	0,098
Ausente	113	60,8	73	39,2	186	
NR			1		221	
Gengivite						
Presente	27	45,0	33	55,0	60	0,016
Ausente	102	63,0	60	37,0	162	
NR					222	
Placa bacteriana / tártaro supra-gengivais						
Presente	20	47,6	22	52,4	42	0,165
Ausente	104	59,4	71	40,6	175	
NR	5				217	

Nota: a probabilidade de significância refere-se ao teste Qui-quadrado n= número de ciclos de quimioterapia

A evidência de associação entre o estado nutricional e o desenvolvimento de mucosite oral quimioinduzida encontra-se na Tabela 8.

TABELA 8: Desenvolvimento de mucosite oral quimioinduzida, em pacientes pediátricos com leucemia aguda, em relação à classificação nutricional, HC/UFMG, 2012-2013

Classificação nutricional	Desenvolvimento de mucosite				Total	p
	Não		Sim			
	n	%	n	%		
Inalterado	85	65,4	45	34,6	130	0,028 **
Risco nutricional leve	22	52,4	20	47,6	42	
Risco nutricional grave	9	47,4	10	52,6	19	
Desnutrido	6	35,3	11	64,7	17	
Obesidade	4	100,0	0	0,0	4	
NR	3		7		212	

Nota: a probabilidade de significância refere-se ao teste Exato de Fisher n= número de ciclos de quimioterapia

A Tabela 9 apresenta o desenvolvimento de mucosite oral quimioinduzida nos pacientes incluídos, em relação ao número de ciclos e às fases do protocolo de quimioterapia.

TABELA 9: Desenvolvimento de mucosite oral quimioinduzida, em pacientes pediátricos com leucemia aguda, em relação ao número de ciclos e fases do protocolo de quimioterapia, HC/UFMG, 2012-2013

Variáveis	Desenvolvimento de mucosite				Total	p
	Não		Sim			
	n	%	n	%		
Fase do ciclo						
Pré-fase	2	100,0	0	0,0	2	0,194**
Indução	22	45,8	26	54,2	48	
Reindução	4	57,1	3	42,9	7	
Consolidação	57	60,6	37	39,4	94	
Intensificação	27	67,5	13	32,5	40	
Interfase	17	58,6	12	41,4	29	
Manutenção	0	0,0	2	100,0	2	
					222	
Nº do ciclo						
1	22	48,9	23	51,1	45	0,016*
2	20	52,6	18	47,4	38	
3 ou 4	44	66,7	22	33,3	66	
5 ou 6	32	71,1	13	28,9	45	
7 a 10	10	37,0	17	63,0	27	
NR	1				221	

Nota: a probabilidade de significância refere-se ao teste Exato de Fisher n= número de ciclos de quimioterapia

Outras variáveis potencialmente relacionadas ao desenvolvimento de mucosite oral quimioinduzida que avaliam o padrão de neutropenia, intercorrências infecciosas e recidiva da doença encontram-se nas Tabelas 10 e 11.

TABELA 10: Desenvolvimento de mucosite oral quimioinduzida, em pacientes pediátricos com leucemia aguda, em relação ao padrão de neutropenia, HC/UFMG, 2012-2013

Padrão de neutropenia	Desenvolvimento de mucosite				Total	p
	Não		Sim			
	n	%	n	%		
Neutropenia funcional	79	78,2	22	21,8	101	<0,001*
Neutropenia febril sem foco	27	46,6	31	53,4	58	
Neutropenia febril com foco	14	35,0	26	65,0	40	
Neutropenia Grave	9	39,1	14	60,9	23	
					212	

Nota: a probabilidade de significância refere-se ao teste Qui-quadrado n= número de ciclos de quimioterapia

TABELA 11: Desenvolvimento de mucosite oral quimioinduzida, em pacientes pediátricos com leucemia aguda, em relação a intercorrências infecciosas e recidiva da doença, HC/UFMG, 2012-2013

Variáveis	Desenvolvimento de mucosite				Total	p
	Não		Sim			
	N	%	n	%		
Recidiva da doença						
Ausente	92	54,1	78	45,9	170	0,125
Precoce	9	75,0	3	25,0	12	
Tardia	26	68,4	12	31,6	38	
NR	2				220	
Uso de antimicrobiano						
Sem uso	57	76,0	18	24,0	75	<0,001*
Profilático	33	64,7	18	35,3	51	
Esquema	33	38,4	53	61,6	86	
NR	6		4		212	
Presença de infecção						
Não	92	66,2	47	33,8	139	0,002
Sim	37	44,6	46	55,4	83	
NR					222	
Tipo de infecção						
Ausente	92	66,2	47	33,8	139	0,013
Viral	8	57,1	6	42,9	14	
Bacteriana	20	47,6	22	52,4	42	
Fúngica	5	31,3	11	68,8	16	
Múltipla	4	36,4	7	63,6	11	
					222	

Nota: a probabilidade de significância refere-se ao teste Qui-quadrado n= número de ciclos de quimioterapia

Análise de regressão logística foi realizada com o objetivo de identificar os fatores associados com o desenvolvimento da mucosite. Os fatores que foram levados em consideração nesta análise, com respectiva definição, estão relacionados na Tabela 12.

TABELA 12: Modelo final da regressão logística para identificação dos fatores associados com o desenvolvimento da mucosite oral quimioinduzida, em pacientes pediátricos com leucemia aguda, HC/UFMG, 2012-2013

Variáveis	Coeficiente	χ^2 de Wald	P	OR
Intercepto	-2,007	32,359	< 0,001	
Número do ciclo	1,994	15,337	< 0,001	7,34
Neutropenia	1,432	11,005	0,001	4,19
Indicação de ATB	0,734	3,471	0,062	2,08
Gengivite	0,749	4,107	0,043	2,12

As variáveis que apresentaram evidência de associação com a gravidade da mucosite oral quimioinduzida estão relacionada na Tabela 13.

TABELA 13: Gravidade da mucosite oral quimioinduzida em pacientes pediátricos com leucemia aguda, em relação aos fatores de risco, HC/UFMG, 2012-2013

Variável	Grau da mucosite				Total	P
	I ou II		III ou IV			
	n	%	N	%		
Nº do ciclo						
Até 6	63	82,9	13	17,1	76	0,453**
7 a 10	16	94,1	1,0	5,90	17	
					93	
Neutropenia						
Funcional	22	100	0,00	0,00	22	0,035**
Febril ou grave	57	80,3	14	19,7	71	
					93	
Indicação de antibiótico						
Sem uso ou profilático	35	97,2	1,0	2,80	36	0,006*
Esquema	40	75,5	13	24,5	53	
NR	4				89	
Infecção						
Ausente ou viral	50	94,3	3,0	5,70	53	0,004*
Bacteriana / fúngica / múltipla	29	72,5	11	27,5	40	

Nota: a probabilidade de significância (p) refere-se ao teste Qui-quadrado (*) ou teste Exato de Fisher (**) n= número de ciclos de quimioterapia

6. DISCUSSÃO

Neste estudo observacional avaliou-se a utilização profilática do laser de baixa intensidade na mucosite quimioinduzida de pacientes portadores de leucemia aguda. Os resultados mostraram que o uso do laser profilático no início de cada ciclo de tratamento quimioterápico não reduziu o risco de ocorrência da mucosite oral ($p = 0,851$), porém reduziu sua gravidade ($p = 0,043$), conforme dados apresentados nas Tabelas 5 e 6.

Os estudos que avaliam a eficácia clínica do LBI na redução de morbidades relacionadas à MO são ainda limitados. Embora os ensaios clínicos randomizados ratifiquem o potencial do LBI em reduzir a necessidade de analgésicos opióides e nutrição parenteral, bem como da incidência de gravidade de MO, sua ação concentra-se sobre as últimas fases da patogênese, confirmando, em grande parte, seu potencial terapêutico em reduzir significativamente a dor, a gravidade e a duração das lesões, porém com pouca evidência de benefícios preventivos (Genot *et al.*, 2005; Cruz *et al.*, 2007; Abramoff *et al.*, 2008; Cauwels *et al.*, 2011; Arbabi-Kalati *et al.*, 2013; Guatam *et al.*, 2013).

Duas recentes metanálises apontaram evidências do efeito do LBI. Bjordal (2011) analisando 11 estudos randomizados, envolvendo 415 pacientes, quando utilizado em doses acima de 1 J/cm^2 , encontrou uma redução do risco relativo (RR) de desenvolver mucosite oral de 2,72 (IC 95%: 1,98-3,74) e redução na gravidade e duração da úlcera, já instalada, com o laser terapêutico. Um dos estudos incluídos nesta metanálise, o de Cruz e colaboradores, concluiu que o LBI não mostrou benefício na profilaxia da mucosite oral. No entanto, esses autores não avaliaram o efeito do LBI na gravidade da mucosite. Outros autores (Bensadoun *et al.*, 2012), em metanálise abarcando 33 estudos, observaram redução do RR de ocorrência da mucosite oral de 2,45 (IC 95%: 1,85-3,18), quando o laser de baixa intensidade foi aplicado em doses entre $2\text{-}3 \text{ J/cm}^2$. Neste estudo, em que foi adotado fluência de 4 J/cm^2 em uso preventivo, não se observou redução de ocorrência da mucosite oral quimioinduzida e, embora não tenha avaliado o efeito do tratamento de úlceras instaladas, observou redução da gravidade das lesões com o uso do laser preventivo.

A análise das variáveis de interesse deste estudo não evidenciou diferença entre os grupos, irradiado e não irradiado, quanto a fatores potencialmente relacionados ao

risco de MO , a saber: condições de saúde bucal (lesão cáriosa, esfoliação dentária, irrupção dentária, gengivite, placa bacteriana e/ou tártaro supra-gengivais); estado nutricional (inalterado, risco nutricional leve, risco nutricional grave, desnutrição e obesidade); fases dos ciclos de quimioterapia (indução, reindução, consolidação, intensificação, interfase e manutenção); padrão de neutropenia (neutropenia funcional, neutropenia sem foco, neutropenia com foco, neutropenia grave); intercorrências infecciosas (ocorrência de infecção, tratamento antimicrobiano e grupo de infecção); e recidiva da doença, conforme Tabela 14 (APÊNDICE E).

A triagem de pacientes submetidos preventivamente ao LBI, feita aleatoriamente pelos médicos do serviço, poderia ter selecionado pacientes com maior risco de ocorrência de MO. A ausência de diferenças entre os grupos, quanto às variáveis de risco estudadas, resumidas na Tabela 14 (Apêndice E), permitiu avaliar os efeitos do laser aplicado no início da quimioterapia, antes da manifestação da mucosite, bem como dos fatores de risco para o seu desenvolvimento e seus determinantes da gravidade.

A identificação de fatores de risco da mucosite oral quase sempre não é tarefa fácil. A interação complexa dos diversos fatores, que definem sua etiopatogenia e os graus de intensidade, resulta em ampla variação individual, quando se constata que pacientes tratados com mesmo protocolo quimioterápico, com as mesmas drogas, na mesma faixa etária e com padrão similar de higiene bucal, evoluem com apresentação clínica diferenciada. Apresentaram evidência de risco para o desenvolvimento de mucosite oral quimioinduzida: presença de gengivite ($p = 0,016$), neutropenia ($p = 0,001$), estado nutricional ($p = 0,028$), nº do ciclo de quimioterapia ($p=0,016$), presença de infecção ($p = 0,002$); uso terapêutico de antimicrobiano ($p = 0,002$), grupo de infecção ($p = 0,013$).

A análise multivariada para identificação de fatores de risco independentes em pacientes pediátricos sob quimioterapia (Tabela 12) evidenciou que a chance de associar-se com mucosite é: 7,34 vezes maior nos ciclos finais (7 a 10) do que nos iniciais (1 a 6); 4,19 vezes maior na neutropenia febril do que na funcional; 2,08 vezes maior quando em uso de antibiótico terapêutico do que profilático ou sem indicação de uso; 2,12 vezes maior diante de mucosite. Além disso, pode-se dizer que há maior risco de ocorrer mucosite: a partir do sexto ciclo, se houver um quadro febril, com ou sem foco ou neutropenia grave, uso terapêutico de antimicrobiano e, se houver a presença de gengivite.

As sistematizações propostas por pesquisadores do *Cochrane Collaboration*, do *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN), do *European Oncology Nursing Society* (EONS) e da *Oncology Nursing Society* (ONS), embora nem sempre consensuais, destacam a necessidade de atenção multiprofissional para prevenir ou reduzir a gravidade da MO induzida por quimio e/ou radioterapia, bem como educação dos pacientes e familiares e equipe de saúde para o manejo dessa afecção (Ferreira *et al.*, 2011).

A ênfase nos cuidados orais decorre de comprovada diversidade microbiana no momento do diagnóstico de câncer que, além de favorecer modificação mais pronunciada da microbiota, especialmente aumento de Gram-negativo durante o tratamento quimioterápico, favorece o agravamento da mucosite (Ye *et al.*, 2013). Além disso, o comprometimento da integridade estrutural disponibiliza novas estruturas glicoconjugadas na superfície mucosa que, associadas à formação de pseudomembranas, agregam vantagens seletivas sobre a microflora oral, favorecendo a fixação de patógenos oportunistas e a entrada de microrganismos na submucosa, o que pode resultar em propagação sistêmica. (Ducan *et al.*, 2003).

Sabe-se que higiene oral inadequada, dentes com atividade de cárie, infecções crônicas e agudas do sistema periodontal são preditores da incidência e gravidade da MO (Coracin, *et al.*, 2013). A ocorrência de mucosite ulcerativa em crianças que seguem o protocolo de higiene bucal é reduzida em 38% quando comparada ao grupo controle (Cheng, 2001). Nesse estudo todos os pacientes e seus responsáveis foram orientados quanto aos cuidados rotineiros de higiene bucal, caseiros e durante as internações. As variáveis indicadoras de saúde bucal desse estudo não apontaram associação significativa para desenvolvimento de MO, com exceção da gengivite que apresentou evidências na análise uni ($p = 0,016$) e multivariada ($p = 0,043$), embora excluída enquanto fator de risco para gravidade.

Em que pese as dificuldades para se definir os parâmetros de desnutrição em pacientes pediátricos, cerca de um terço dos óbitos ocorre em decorrência da desnutrição, e não da doença propriamente dita. Além disso, embora a prevalência e os fatores que contribuem para a desnutrição em câncer infantil sejam ainda controversos, estima-se prevalência entre 0% e 10% na leucemia, 20% e 50% no neuroblastoma e até 30 % em outras doenças malignas (Brinksma *et al.*, 2012).

Acredita-se que o estado nutricional encontra-se entre os principais fatores que modulam a estomatotoxicidade da terapia antitumoral, usualmente uma reação dose-

dependente e associada a outras manifestações de toxicidade. Neste estudo, os dados mostrados na Tabela 8 apontam associação da classificação nutricional com o desenvolvimento da mucosite ($p = 0,028$). No entanto, a análise comparativa não confirmou sua influência no desenvolvimento e/ou gravidade da MO. Crianças em tratamento quimioterápico podem apresentar ingesta alimentar reduzida, devido à falta de apetite ou ao envolvimento estomatotóxico, o que as torna em risco de desnutrição e intolerância à quimio e/ou radioterapia, bem como ao aumento de infecções locais e sistêmicas, ampliando os já extensos fatores que influenciam negativamente na qualidade de vida do paciente oncológico. (Andrassy *et al.*, 1998; Lobato-Mendizábal *et al.*, 1989; Hafiz *et al.*, 2008).

A terapia oncológica moderna é cada vez mais intervencionista, utiliza doses de quimioterápicos, isoladas ou combinadas, cada vez maiores, na tentativa de superar a resistência primária das neoplasias e de alcançar maior eficiência nas terapêuticas de salvamento (Souza, 2000). Infelizmente, o desenvolvimento de terapias que modulem a toxicidade, preservando a eficácia da ação tumoricida, ainda permanece um desafio, mantendo a MO como intercorrência clínica indesejável, mas esperada. O medicamento e a intensidade das dosagens, a frequência de administração e a duração do tratamento, entre outras causas são determinantes na sua evolução. No tratamento das leucemias, várias drogas sabidamente estomatotóxicas, como metotrexate, daunorrubicina, vespesid, ciclofosfamida, 6-mercaptopurina e 6-tioguanina, são administradas em conjunto nas diferentes fases do tratamento, o que dificulta a identificação de fator de risco independente. Além disso, os protocolos de tratamento dos centros especializados são diferentes e frequentemente adaptados.

Sabe-se que a ocorrência de MO em paciente com doses padrão de QT varia em torno de 40 % e em crianças menores de 12 anos de idade atinge 65 %. Parece provável que o índice mitótico elevado das células da mucosa bucal contribui como adjuvante para MO nesse grupo etário (Sonis, 2001). O risco de MO também pode variar entre ciclos, com o nível de ansiedade e a experiência prévia de mucosite como fatores de risco significativamente associados à maior probabilidade de sua ocorrência (Cheng *et al.*, 2011).

Neste estudo 41,9% (93/222) dos ciclos manifestaram MO em algum momento do tratamento quimioterápico, sendo o grupo irradiado e o não irradiado com 42,6% e 41,3%, respectivamente. Observou-se tendência de associação entre a ocorrência de mucosite e o efeito cumulativo dessa terapêutica, verificando-se um aumento do risco

de mucosite nos ciclos subseqüentes (7 a 10 ciclos = 63 %, $p = 0,016$), embora sua frequência não tenha sido estatisticamente significativa entre as diferentes fases do tratamento,

As manifestações clínicas gerais da leucemia decorrem primariamente da invasão medular que, resulta em citopenias (anemia, trombocitopenia, leucopenia e/ou neutropenia) e, da citotoxicidade secundária à imunossupressão induzida pela terapia antineoplásica. Dos efeitos citotóxicos diretos e indiretos associados, a liberação de mediadores inflamatórios, a perda dos constituintes salivares protetores e a neutropenia induzida contribuem para o desenvolvimento de mucosite e alargam o grupo de fatores de risco para sua ocorrência. Dentre esses, a neutropenia mostra-se o fator mais importante, com maior probabilidade de ocorrência e início mais precoce. (Cheng *et al.*, 2001).

A MO constitui-se em importante sinal de gravidade, sendo ao mesmo tempo consequência do estado imune e da resposta citotóxica individual. Souza e colaboradores (2008) mostraram que a presença de mucosite, grau maior que dois, é preditora de gravidade na neutropenia febril de pacientes oncológicos. Pacientes neutropênicos possuem microbiota oral diferente da encontrada em pessoas saudáveis, principalmente em relação ao aumento de microrganismos Gram-negativos. Suas ulcerações são clinicamente visíveis quando as primeiras evidências de neutropenia também aparecem e, representam fator de risco para sepse, aumentando seu RR em quatro vezes (Sonis, 1998). Os resultados deste trabalho mostram a neutropenia como significativo fator de risco, tanto em relação ao desenvolvimento da mucosite ($p = 0,001$) como em relação à sua gravidade ($p = 0,035$).

Considerando os dados clínico-laboratoriais, a neutropenia pode ser classificada em funcional, febril sem foco de infecção conhecido, febril com foco determinado e neutropenia grave com alto risco de morte. Essa classificação, que visa estadiar a gravidade da neutropenia, nos achados aqui apresentados, mostrou forte associação com a MO ($p < 0,001$), em acordo com estudos já citados, e ainda, sem relato na literatura, mostrou-se um preditor de gravidade da lesão oral ($p = 0,035$) quando analisada considerando-se a neutropenia funcional em comparação às demais.

Na análise dos possíveis fatores de risco para gravidade da mucosite encontrou-se evidência de associação entre o grau da mucosite com padrão de neutropenia, uso de antimicrobiano e presença de infecção. O percentual de ciclos com grau de mucosite III ou IV foi significativamente superior naqueles com infecção bacteriana, fúngica ou

múltipla. Além disso, houve maior percentual de mucosite grave nos ciclos em que o paciente apresentou quadro febril (com ou sem foco) ou neutropenia grave. E, nos ciclos em que houve indicação terapêutica de antimicrobiano, o percentual de mucosite grau III ou IV foi superior quando comparado com os ciclos em que o antimicrobiano não foi indicado ou foi indicado por afecção viral.

As elevadas taxas de cura das leucemias infantis devem-se principalmente ao progresso na introdução de novas drogas, com protocolos terapêuticos adequados à multiplicidade de cuidados com o paciente, à infraestrutura hospitalar adequada, ao controle de infecção e distúrbios metabólicos e, ao suporte psicossocial e econômico às famílias dos pacientes. Porém, essa realidade se contrasta com as altas taxas de recidiva da doença e com a menor sobrevida global em países de baixa e média renda (Depasse *et al.*, 2013).

Mesmo com os altos índices de cura, aproximadamente 20 a 30% das crianças com LLA apresentam recidiva da doença, a qual ocorre geralmente nos primeiros cinco anos após o diagnóstico e tratamento. Neste estudo, não foi observada relação entre os ciclos de tratamento pós recidivas - classificadas como ausente, precoce ou tardia - e a presença de mucosite, sendo que a perda de dois casos em 222 não afetou a análise ($p = 0,125$).

Embora este estudo não tenha sido randomizado, com os grupos constituídos aleatoriamente pelos médicos do serviço, as variáveis de interesse, selecionadas em função de conhecido potencial de risco para mucosite, apresentaram distribuição homogênea entre os grupos irradiado e não irradiado com laser profilático. A análise multivariada mostrou que as maiores chances para desenvolvimento da MO estão associadas à presença de gengivite, ao número de ciclos de quimioterapia, ao padrão de neutropenia e ao uso terapêutico de antimicrobiano. Quanto à gravidade da MO, apenas o padrão de neutropenia, uso terapêutico de antimicrobiano e presença de infecção apresentaram evidência de associação. A similaridade entre os grupos, quanto às variáveis estudadas, reforça o nosso achado quanto aos efeitos benéficos do laser profilático na redução da gravidade da MO.

Demonstrou-se neste estudo observacional que o uso do laser de baixa intensidade, nos três primeiros dias de cada ciclo de tratamento quimioterápico, foi capaz de reduzir a gravidade da MO (graus 3 e 4) de 22 % (grupo não irradiado) para 7 % (grupo irradiado preventivamente), o que torna o método excelente opção indicada a todos os pacientes sob risco de MO. Permanece como desafio o ajuste do protocolo de

laserterapia, em especial, quanto às doses e frequência diária das irradiações, assim como a identificação de fatores risco independentes, que poderiam sinalizar ajustes neste protocolo.

7. LIMITAÇÕES DO ESTUDO

As características do serviço de hematologia do HC, que adota o uso não rotineiro da laserterapia profilática, realizada apenas sob solicitação médica individualizada, não permitiram o desenvolvimento de estudo randomizado. A alocação de pacientes e ciclos de QT em que se empregou o laser profilático seguiu curso aleatório, mas em parte dependente da experiência do médico assistente com resposta favorável do laser em ciclos anteriores e, às vezes, influenciada por solicitação dos familiares que relataram benefícios de tratamentos anteriores. Isso pode ter levado a inclusão de casos mais graves no grupo que recebeu laser profilático, porém não houve diferenças entre os grupos (irradiado e não irradiado), quanto às variáveis de risco estudadas. Portanto, não há indícios que tenha sido uma importante limitação.

O desenho do estudo não avaliou ajustes no protocolo quanto a doses e frequência diária de aplicação, em face de características individuais de risco. Também não permitiu identificar fatores de risco independentes para manifestação de mucosite bucal frente aos diferentes regimes de tratamento quimioterápico.

Este estudo não avaliou a contribuição da consulta odontológica na orientação dos cuidados e higienização bucal, como também não determinou os benefícios do tratamento odontológico pré-quimioterapia de condições que afetam a saúde bucal. Também não avaliou a influência do laser sobre as variáveis associadas à gravidade da mucosite.

8. CONCLUSÕES

A irradiação com laser de baixa intensidade, método não-invasivo, não-farmacológico e de baixo custo, embora não tenha mostrado influência na ocorrência, reduziu significativamente a gravidade da mucosite oral quimioinduzida, justificando sua recomendação como medida preventiva em crianças e adolescentes com leucemia aguda.

A mucosite ocorreu em 41,9% dos ciclos de quimioterapia. A chance de desenvolver mucosite oral nos ciclos finais (7 a 10) foi 7,34 vezes maior do que nos ciclos iniciais (1 a 6); na neutropenia febril foi 4,19 vezes maior do que na neutropenia funcional; quando se utilizou antimicrobiano terapêutico foi 2,08 vezes maior; e a chance na gengivite foi 2,12 vezes maior.

A gravidade da mucosite mostrou evidência de associação com padrão de neutropenia ($p = 0,035$), uso de antimicrobiano terapêutico ($p = 0,006$) e presença de infecção bacteriana, fúngica e/ou múltipla ($p = 0,004$).

10. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Embora este estudo não tenha observado redução na frequência da MO demonstrou que o uso preventivo do laser de baixa intensidade reduziu a gravidade da mucosite de 27% (grupo não irradiado) para 7% (grupo irradiado).

Dada a ausência de efeitos colaterais e o baixo custo, aliado ao sucesso da irradiação com laser, é possível recomendar seu uso profilático em todos os casos em risco de desenvolver mucosite oral em decorrência de quimioterapia antitumoral.

Estudos clínicos randomizados são necessários para melhor elucidar os efeitos benéficos da utilização do laser de baixa intensidade e ampliar sua utilização como terapia principal ou coadjuvante nos quadros de mucosite quimioterápica. A literatura ressalta seu valor na melhora da qualidade de vida e na redução da dor de pacientes em tratamento e destaca também suas limitações, alicerçadas nas variações pessoais da resposta tecidual.

Os resultados desse estudo inicial sugerem a realização de estudo randomizado para aferir a redução na frequência da mucosite oral pelo laser profilático, bem como ganhos secundários relevantes como: garantia da nutrição oral; redução no uso de analgésicos e antibióticos; redução da duração e gravidade da lesão oral; e abreviatura da internação além da não interrupção do tratamento.

Analisar e otimizar diferentes protocolos ajustando parâmetros do laser e efeitos educativos da consulta odontológica com ênfase na higienização bucal também se tornaram demandas evidentes, assim como redimensionar o protocolo de laserterapia, em especial, quanto às doses e frequência diária das irradiações, e a identificação de fatores risco- independentes, que poderiam sinalizar ajuste neste protocolo.

11. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Abramoff MM, Lopes NN, Lopes LA, Dib LL, Guilherme A, Caran EM, Barreto AD, Lee ML, Petrilli AS. Low-level laser therapy in the prevention and treatment of chemotherapy-induced oral mucositis in young patients. *Photomed Laser Surg.* 2008 26(4):393-400.
2. Alpaslan G. Disturbances in oral and dental structures in patients with pediatric lymphoma after chemotherapy. A preliminary report. *Oral Surg Oral Med, Oral Pathol, Oral Radiol, and Endod* 2008; 87:317-21.
3. Andrassy RJ, Chwals WJ. Nutritional support of the pediatric oncology patient. *Nutrition.* 1998 Jan;14(1):124-9.
4. Arbabi-Kalati F, Moridi T. Evaluation of the effect of low level laser on prevention of chemotherapy-induced mucositis. *Acta Med Iran.* 2013;51(3):157-62.
5. Armand P, Kim HT, DeAngelo DJ, Ho VT, Cutler CS, Stone RM, Ritz J, Alyea EP, Antin JH, Soiffer RJ. Impact of cytogenetics on outcome of de novo and therapy-related AML and MDS after allogeneic transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2007;13(6):655.
6. Arora H, Pai KM, Maiya A, Vidyasagar MS, Rajeev A. Efficacy of He-Ne laser in the prevention and treatment of radiotherapy-induced oral mucositis in oral cancer patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Oral Endod* 2008;105:180-6.
7. Asselin BL, Devidas M, Wang C, Pullen J, Borowitz MJ, Hutchison R, Lipshultz SE, Camitta BM. Effectiveness of high-dose methotrexate in T-cell lymphoblastic leukemia and advanced-stage lymphoblastic lymphoma: a randomized study by the Children's Oncology Group. *Blood.* 2011 Jul 28;118(4):874-83.
8. Avritscher EB, Cooksley CD, Elting LS. Scope and epidemiology of cancer therapy-induced oral and gastrointestinal mucositis. *Semin Oncol Nurs* 2004; 20:3-10.
9. Barasch A, Peterson DE, Tanzer JM, D'Ambrosio JA, Nuki K, Schubert MM, et al. Helio-neon laser effects on conditioning-induced oral mucositis in bone marrow transplantation patients. *Cancer* 1995;76(12):2550-6.
10. Barker CC, Anderson RA, Sauve RS, Butzner JD. Complications in pediatric patients post-BMT. *Bone Marrow Transplant* 2005;36:51-8.
11. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DAG, Gralnick HR, Sultan C. The morphological classification of acute lymphoblastic leukaemia : Concordance among observers and clinical correlations. *Br J Hematol* 1981;47:553-51.
12. Bensadoun RJ, Ciais G, Darcourt V, Schubert MM, Viot M, Dejou J, et al.. Low-energy He/Ne laser in the prevention of radiation-induced mucositis. A multicenter phase III randomized study in patients with head and neck cancer. *Support Care Cancer* 1999;7:244-52.

13. Bensadoun RJ, Ciais G. Radiation – and Chemotherapy – induced Mucositis in Oncology: Results of Multicenter Phase III Studies. *J Oral Laser Applications* 2002;2(2):115-20.
14. Bensadoun RJ, Nair RG. Low-level laser therapy in the prevention and treatment of cancer therapy-induced mucositis: 2012 state of the art based on literature review and meta-analysis. *Curr Opin Oncol.* 2012 Jul;24(4):363-70.
15. Biron P, Sebban C, Gourmet R, Chvetzoff G, Philip I, Blay JY. Research controversies in management of oral mucositis. *Support Care Cancer* 2000;8(1):68-71.
16. Bjordal JM, Bensadoun RJ, Tuner J, Frigo L, Gjerde K, Lopes-Martins RA. A systematic review with meta-analysis of the effect of low-level laser therapy (LLLT) in cancer therapy-induced oral mucositis. *Support Care Cancer.* 2011;19(8):1069-77.
17. Brandalise S. *et al.* Protocolo de Tratamento da Leucemia Linfóide Aguda da Criança e do Adolescente GBTLI LLA-2009. ALL Brazilian Group. Leukemia, 2009.
18. Breaverman B, McCarthy RJ, Ivankovich AD, Forde DE, Overfield M, Bapna MS. Effect of helium-neon and infrared laser irradiation on wound healing in rabbits. *Lasers Surg Med* 1989; 9(1):50-8.
19. Brinksma A, Huizinga G, Sulkers E, Kamps W, Roodbol P, Tissing W. Malnutrition in childhood cancer patients: a review on its prevalence and possible causes. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2012 ;83(2):249-75.
20. Brown CG, Wingard J. Clinical consequences of oral mucositis. *Semin Oncol Nurs* 2004; 20:16-21.
21. Catão MHCV. Os benefícios do laser de baixa intensidade na clínica odontológica e na estomatologia. *Ver Bras Patol Oral.* 2004;3:324-18.
22. Carlotto A, Hogsett VL, Maiorini EM, Razulis JG, Sonis ST. The economic burden of toxicities associated with cancer treatment: review of the literature and analysis of nausea and vomiting, diarrhoea, oral mucositis and fatigue. *Pharmacoeconomics.* 2013 Sep;31(9):753-66.
23. Cauwels RG, Martens LC. Low level laser therapy in oral mucositis: a pilot study. *Eur Arch Paediatr Dent.* 2011;12(2):118-23.
24. Cheng KK, Lee V, Li CH, Goggins W, Thompson DR, Yuen HL, Epstein JB. Incidence and risk factors of oral mucositis in paediatric and adolescent patients undergoing chemotherapy. *Oral Oncol* 2011;47(3):153-62.
25. Cheng KK, Lee V, Li CH, Yuen HL, Epstein JB. Oral mucositis in pediatric and adolescent patients undergoing chemotherapy: the impact of symptoms on quality of life. *Support Care Cancer.* 2012; 20(10):2335-42.
26. Cheng KK, Molassioti A, Chang AM, Wai WC, Cheung SS. Evaluation of an oral care protocol intervention in the prevention of chemotherapy-induced oral mucositis in paediatric cancer patients. *Eur J Cancer* 2001; 37(16):2056-63.
27. Childers NK, Stinnett EA, Wheeler P, Wright JT, Castleberry RP, Dasanayake AP. Oral complications in children with cancer. *Oral Surg Oral Med Oral Path* 1993;75(1):41-7.

28. Chin EA. A brief overview of the oral complications in pediatric oncology patients and suggested management strategies. *ASDC J Dent Child* 1998;65(6):468-73.
29. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 4.0, June 2010, National Institutes of Health, National Cancer Institute. Available at: http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf (Accessed October 22, 2013).
30. Coracin FL, Santos PS, Gallottini MH, Saboya R, Musqueira PT, Barban A, Chamone Dde A, Dulley FL, Nunes FD. Oral health as a predictive factor for oral mucositis. *Clinics (Sao Paulo)*. 2013; 68(6):792-96.
31. Cowen D, Tardieu C, Schubert M, Peterson D, Resbeut M, Faucher C, et al.. Low energy helium-neon laser in the prevention of oral mucositis in patients undergoing bone marrow transplant: results of a double blind randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;38(4):697-703.
32. Cruz LB, Ribeiro AS, Rech A, et al. Influence of low-energy laser in the prevention of oral mucositis in children with cancer receiving chemotherapy. *Pediatr Blood Cancer* 2007;48:435-440.
33. Declerck D, Vinckier F. Oral complications of leukemia. *Quintessence Int* 1988;19(8):575-83.
34. Depasse J, Caniza MA, Quessar A, Khattab M, Hessissen L, Ribeiro R, Cherkaoui S, Benchekroun S, Matthay KK. Infections in hospitalized children and young adults with acute leukemia in Morocco. . *Pediatr Blood Cancer*. 2013;60(6):916-22.
35. Dodd MJ, Larson PJ, Dibble SL, Miaskowski C, Greespan D, MacPhail L, et al. Randomized trial clinical of chlorexidine versus placebo for prevention of oral mucositis in patients receiving chemotherapy. *Oncol Nurs Forum* 1996; 23(6):921-7.
36. Dodd MJ, Dibble SL, Miaskowski C, et al. Randomized clinical trial of the effectiveness of 3 commonly used mouthwashes to treat chemotherapy-induced mucositis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2000;90:39- 47.
37. Ducan M, Grant G. Review article: oral and intestinal mucositis – causes and possible treatments. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003;18(9):853-74.
38. Eduardo FP, Bezinelli L, Luiz AC, Correa L, Vogel C, Eduardo CP. Severity of oral mucositis in patients undergoing hematopoietic cell transplantation and an oral laser phototherapy protocol: a survey of 30 patients. *Photomed Laser Surg* 2009; 27(1):137-44.
39. Elting LS, Shih YC, Stiff PJ, Bensinger W, Cantor SB, Cooksley C. Economic impact of palifermin on the costs of hospitalization for autologous hematopoietic stem-cell transplant: analysis of phase 3 trial results. *Biol Blood Marrow Transplant* 2007;13(7):806–813.
40. Epstein JB, Gorsky M, Guglietta A, Le N, Sonis ST. The correlation between epidermal growth factor levels in saliva and the severity of oral mucositis during oropharyngeal radiation therapy. *Cancer*. 2000; 89(11):2258-2265.
41. Epstein JB, Schubert MM. Oropharyngeal mucositis in cancer therapy. Review of pathogenesis, diagnosis, and management. *Oncology* 2003;17(12):1767-9

42. Epstein JB, Schubert MM. Managing pain in mucositis. *Semin Oncol Nurs* 2004; 20:30-7.
43. Farias MG, Castro SM. Diagnóstico Laboratorial das Leucemias Linfóides Agudas. *J Bras Patol Med* 2004;40:91-8.
44. Ferreti GA, Raybould TP, Brown AT, Macdonald JS, Greenwood M, Maruyama Y, et al. Chlorhexidine prophylaxis for chemotherapy-and radiotherapy-induced stomatitis: a randomized double-blind trial. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1990; 69(3):331-8.
45. Forestier E, Heim S, Blennow E, Borgström G, Holmgren G, Heinonen K, Johannsson J, Kerndrup G, Andersen MK, Lundin C, Nordgren A, Rosenquist R, Swolin B, Johansson B; Nordic Society of Paediatric Haematology and Oncology (NOPHO); Swedish Cytogenetic Leukaemia Study Group (SCLSG); NOPHO Leukaemia Cytogenetic Study Group (NLCSG). Cytogenetic abnormalities in childhood acute myeloid leukaemia: a Nordic series comprising all children enrolled in the NOPHO-93-AML trial between 1993 and 2001. *Br J Haematol*. 2003; 21(4):566-77.
46. França CM, Núñez SC, Prates EA, Noborikawa E, Faria MR, et al. Low-intensity red laser o the prevention and treatment of induced-oral mucositis in hamsters. *J Photochem Photobiol B* 2009; 94:25-31.
47. Gabriel DA, Shea TC, Serody JS, Moore DT, Kirby SL, Harvey D, Krasnov C. Cytoprotection by amifostine during autologous stem cell transplantation for advanced refractory hematologic malignancies *Biol Blood Marrow Transplant*. 2005;11(12):1022-30.
48. Gautam AP, Fernandes DJ, Vidyasagar MS, Maiya AG, Nigudgi S. Effect of low-level laser therapy on patient reported measures of oral mucositis and quality of life in head and neck cancer patients receiving chemoradiotherapy--a randomized controlled trial. *Support Care Cancer*. 2013;21(5):1421-8.
49. Gracco A, Tracey S, Lombardo L, Siciliani G. Soft tissue laser in orthodontics. *Prog Orthod*. 2011;12(1):66-72.
50. Genot MT, Klastersky J. Low-level laser for prevention and therapy of oral mucositis induced by chemotherapy or radiotherapy. *Curr Opin Oncol* 2005;17:236-40.
51. Genot MT, Klastersky J, Awada F, Awada A, Crombez P, Martinez MD, et al.. The use of low-energy laser (LEL) for the prevention of chemotherapy- and/or radiotherapy-induced oral mucositis in cancer patients: results from two prospective studies. *Support Care Cancer* 2008;16:1381-7.
52. Hafiz MG, Mannan MA. Nutritional status at initial presentation in childhood acute lymphoblastic leukemia and its effect on induction of remission. *Mymensingh Med J*. 2008 Jul;17(2)46-51.
53. Hegedus CM, Gunn L, Skibola CF, Zhang L, Shiao R, Fu S, Dalmaso EA, Metayer C, Dahl GV, Buffler PA, Smith MT. Proteomic analysis of childhood leukemia. *Leukemia*. 2005;19(10):1713-8.
54. Hodgson BD, Margolis DM, Salzman DE, Eastwood D, Tarima S, Williams LD, Sande JE, Vaughan WP, Whelan HT. Amelioration of oral mucositis pain by

- NASA near-infrared light-emitting diodes in bone marrow transplant patients. *Support Care Cancer* 2012 ;20(7):1405-15.
55. Hou GL, Huang JS, Tsai CC. Analysis of oral manifestations of leukemia: a retrospective study. *Oral diseases* 1997;3:31-8.
 56. Kwong KF. Prevention and treatment of oropharyngeal mucositis following cancer therapy *Cancer Nurs* 2004;27:183-205.
 57. Karu TI. Molecular Mechanism of the Therapeutic Effect of Low-Intensity Laser Radiation. *Laser in the Life Sciences* 1988;2(1):53-74.
 58. Karu TI. Photobiological Fundamentals of Low-Power Laser Therapy. *IEEE Journal of Quantum Electronics* 1997; 23:1703-17
 59. Keefe DM, Schubert MM, Elting LS, Sonis ST, Epstein JB, Raber-Durlacher JE, et al. Updated clinical practice guidelines for the prevention and treatment of mucositis. *Cancer* 2007; 109: 820-31.
 60. Khouri VY, Stracieri ABPL, Rodrigues MC, Moraes DA, Pieroni F, Simões BP, et al. Use of therapeutic laser for prevention and treatment of oral mucositis. *Braz Dent J* 2009;20(3):215-20.
 61. Kolbinson DA, Schubert MM, Flournoy N, Truelove EL. Early oral changes following bone marrow transplantation. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1988;66:130-8.
 62. Kuhn A, Porto FA, Miraglia P, Brunetto AL. Low-level infrared laser therapy in chemotherapy-induced oral mucositis: a randomized placebo-controlled trial in children. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2009;31(1):33-7.
 63. Lalla RV, Sonis ST, Peterson DE. Management of oral mucositis in patients with cancer. *Dent Clin North Am* 2008;52(1):61–8.
 64. Lobato-Mendizábal E, Ruiz-Argüelles GJ, Marín-López A. Leukaemia and nutrition. I: Malnutrition is an adverse prognostic factor in the outcome of treatment of patients with standard-risk acute lymphoblastic leukaemia. *Leuk Res.* 1989;13(10):899-906.
 65. Lubart R, Eichler M, Lavi R, Friedman H, Shainberg A. Low-energy laser irradiation promotes cellular redox activity. *Photomed Laser Surg* 2005;23:3–9.
 66. Luglie PF. Prevention of periodontopathy and oral mucositis during antineoplastic chemotherapy. *Minerva Stomatol* 2002; 51(6):231-9.
 67. Main BE, Calman KC, Ferguson MM, Kaye SB, MacFarlane TW, Mairs J, Samaranyake LP, Willox J, Welsh J. The effect of cytotoxic therapy on saliva and oral flora. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1984;58(5):545-8.
 68. Maiya GA, Sagar MS, Fernandes D. Effect of low level helium-neon (He-Ne) laser therapy in the prevention & treatment of radiation induced mucositis in head & neck cancer patients. *Indian J Med Res.* 2006;124(4):399-402.
 69. McKenna SJ. Leukemia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2000;89(2):137-9.
 70. Mendonça RM, Araújo M, Levy CE, Morari J, Silva RA, Yunes JA et al. Prospective evaluation of HSV, Candida spp., and oral bacteria on the severity

- of oral mucositis in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Support Care Cancer*. 2012; 20: 1101-7.
71. Mañas A, Palacios A, Contreras J, Sánchez-Magro I, Blanco P, et al.. Incidence of oral mucositis, its treatment and pain management in patients receiving cancer treatment at Radiation Oncology Departments in Spanish hospitals (MUCODOL Study). *Clin Transl Oncol* 2009;11:669-76.
 72. Neville B. *Patología oral e maxilofacial*. 2 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2004.
 73. Oliveira H. *Hematología clínica*. São Paulo: Atheneu; 1990.
 74. Orbak R, Orbak Z. Oral condition of patients with leukemia and lymphoma. *J Nihon Univ School Dent* 1997;39(2):67-70.
 75. Peterson DE, Bensadoun RJ, Roila F; ESMO Guidelines Working Group. Management of oral and gastrointestinal mucositis: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2011;22(6):78-84.
 76. Porock D. Factors influencing the severity of radiation skin and oral mucosal reactions: development of a conceptual framework. *Eur J Cancer Care* 2002;11(1):33-43.
 77. Potting CM, Uitterhoeve R, Op Reimer WS, Van Achterberg T. The effectiveness of commonly used mouthwashes for the prevention of chemotherapy-induced oral mucositis: a systematic review. *Eur J Cancer Care*. 2006;15(5):431-9.
 78. Rosenthal DI. Consequences of mucositis-induced treatment breaks and dose reductions on head and neck cancer treatment outcomes. *J Support Oncol* 2007;5:23-31.
 79. Rubenstein EB, Peterson DE, Schubert M, et al. Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of cancer therapy-induced oral and gastrointestinal mucositis. *Cancer* 2004;100:2026-46.
 80. Ruescher JT, Sodeifi A, Scrivani SJ, et al. The impact of Mucositis on a Hemolytic Streptococcal Infection in Patients Undergoing Autologous Bone Marrow Transplantation for Hematologic Malignancies. *Cancer* 1998; 82(11): 2275-81.
 81. Schubert MM, Izutsu KT. Iatrogenic causes of salivary gland dysfunction. *J Dent Res*. 1987;66:680-688.
 82. Schubert MM, Eduardo FP, Guthrie KA, Franquin JC, Bensadoun RJ, Migliorati CA, et al. A phase III randomized double-blind placebo-controlled clinical trial to determine the efficacy of low level laser therapy for the prevention of oral mucositis in patients undergoing hematopoietic cell transplantation. *Support. Care Cancer* 2007; 15:1145-54.
 83. Scully C, Epstein JB. Oral health care for the cancer patient. *European J Cancer. Part B, Oral Oncology* 1996;32(5):281-92.
 84. Scully C, Sonis S, Diz PD. Oral Mucositis. *Oral Diseases* 2006;12:229-41.
 85. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin*, 2012; 62(1): 10-29.

86. Soga Y, Sugiura Y, Takahashi K, Nishimoto H, Maeda Y, Tanimoto M, et al. Progress of oral care and reduction of oral mucositis – a pilot study in a hematopoietic stem cell transplantation ward. *Support Care Cancer* 2010; 19(2):303-7.
87. Sonis ST, Oster G, Fuchs H, et al. Oral mucositis and the clinical and economic outcomes of hematopoietic stem –cell transplantation. *J Clin Oncol* 2001;19(8):2001-5.
88. Sonis ST. Mucositis as a biological process: a new hypothesis for the development of chemotherapy-induced stomatotoxicity. *Oral Oncology* 1998;34(1):39-43.
89. Sonis ST, Etting LS, Keef D, Peterson DE, Schubert M. Perspectives on Cancer Therapy-Induced Mucosal Injury *Cancer* 2004; 100(9):1995–2025.
90. Sonis ST. The pathobiology of mucositis. *Nature Reviews Câncer.* 2004; 4:277-84.
91. Souza CA, Vigorito AC, Aranha FJP, Oliveira GB, Eid KAB, Ruiz MA. *Rev.bras.hematol.hemoter.* 2000;22(2): 123-8.
92. Souza Viana L, Serufo JC, da Costa Rocha MO, Costa RN, Duarte RC. Performance of a modified MASCC index score for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients. *Support Care Cancer.* 2008;16(7):841-6.
93. Spijkervet FKL, van Saene HKF, Panders AK, Vermey A, van Saene JJM, Mehta DM, et al. Effect of chlorhexidine rinsing on the oropharyngeal ecology in patients with head and neck cancer who have irradiation mucositis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1989; 67(2):154-61.
94. Stokman MA, Spijkervet FKL, Boezen HM, Schouten JP, Roodenburg JLN, Vries EGE. Prevention intervention possibilities in radiotherapy-and chemotherapy-induced oral mucositis: results of meta-analyses. *J Dent Res* 2006;85(8):690-700.
95. 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; 66:253-62.
96. Tsuyuki S, Kawaguchi K, Kawata Y, Yamaguchi A, Kanazawa A, Sugitatsu M, Kono Y. Usefulness of antimycotic agents (itraconazole) in chemotherapy-induced mucositis of breast cancer patients. *Gan To Kagaku Ryoho.* 2012;39(9):1369-73.
97. Whelan HT, Conelly JF, Hodgson BD, Barbeau L, Post AC, Bullard G, Buchmann EV, Kane M. NASA Light-Emitting Diodes for the Prevention of Oral Mucositis in Pediatric Bone Marrow Transplant Patients. *J of Clinical Laser Medicine & Surgery* 2002;20(6):319-24.
98. Williams MC, Lee GT. Childhood leukemia and dental considerations. *J Clin Pediatric Dent* 1991;15(3):160-4.
99. World Health Organization. WHO handbook for reporting results of cancer treatment. Geneva: World Health Organization, 1979.

100. Worthington HV, Clarkson JE, Bryan G, Furness S, Glenny AM, Littlewood A, McCabe MG, Meyer S, Khalid T. Interventions for preventing oral mucositis for patients with cancer receiving treatment. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;13;(4).
101. Ye Y, Carlsson G, Agholme MB, Wilson JA, Roos A, Henriques-Normark B, Engstrand L, Mod er T, P tsep K. Oral bacterial community dynamics in paediatric patients with malignancies in relation to chemotherapy-related oral mucositis: a prospective study. *Clin Microbiol Infect.* 2013; 19(12):559-67.
102. Zarina RS, Nik-Hussein NN. Dental abnormalities of a long-term survivor of a childhood hematological malignancy: literature review and report of a case. *J Clin Ped Dent* 2005;29(2):167-74.

12. APÊNDICES

APENDICE A: Classificação das Leucemias Agudas

- Quanto à definição da LLA:

LLA – L1	<i>Leucemia linfocítica com diâmetro celular pequeno</i>
LLA – L2	<i>Leucemia linfocítica com diâmetro celular grande (células heterogêneas)</i>
LLA – L3	<i>Leucemia linfocítica com diâmetro celular grande (células homogêneas)</i>

- Quanto à classificação imunofenotípica/imunológica da LLA:

LLA-B	Pro-B
	Tipo comum (Calla)
	Pré-B
	B maduro
LLA-T	Pré-T
	Tipo intermediário
	T maduro

- Quanto à definição da LMA

LMA – M0:	<i>Leucemia mieloblástica com diferenciação mínima</i>
LMA – M1:	<i>Leucemia mieloblastica sem maturação</i>
LMA – M2:	<i>Leucemia mielóide com maturação</i>
LMA – M3:	<i>Leucemia promielocítica</i>
LMA – M4:	<i>Leucemia mielomonoblástica</i>
LMA – M5:	<i>Leucemia monoblástica</i>
LMA – M6:	<i>Eritroleucemia</i>
LMA – M7:	<i>Leucemia megacarioblástica</i>

APÊNDICE B: Termo de consentimento livre e esclarecido

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (RESPONSÁVEL)

Projeto: Laserterapia de baixa intensidade na prevenção e manejo da mucosite oral em pacientes sob tratamento oncológico

Pesquisador responsável: José Carlos Serufo

Curso de pós-graduação: Ciências da Saúde. Infectologia e Medicina Tropical

Você está sendo convidado a participar do estudo *“Laserterapia de baixa intensidade na prevenção e manejo da mucosite oral em pacientes sob tratamento oncológico”*. Esta pesquisa tem como objetivo avaliar a utilização do laser de baixa intensidade na prevenção de mucosite oral (feridas na boca que causam muita dor e incômodo para engolir a saliva e alimentos) que pode ocorrer durante o tratamento do câncer. A laserterapia consiste na aplicação de laser na cavidade oral no período corresponde ao tratamento quimioterápico.

Você poderá participar desse estudo autorizando o dentista a fazer uma avaliação clínica da boca do seu filho e a coletar dados do seu prontuário. Os dados que o identificam serão mantidos em segredo e utilizados exclusivamente com a finalidade de pesquisa. Não haverá qualquer despesa para participar da pesquisa.

Caso se recuse a participar da pesquisa, não haverá prejuízo ao tratamento do seu filho e, caso precise, ele receberá os cuidados odontológicos necessários.

A equipe de pesquisadores estará disponível para qualquer dúvida ou solução de problemas associados à pesquisa.

Caso você se sinta prejudicado por alguma questão ética relacionada a esse projeto, poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG (Tel. 3409-4592).

Termo de Consentimento:

Eu, _____
_____, declaro que fui bem informado (a) a respeito da pesquisa: Laserterapia de baixa intensidade na prevenção e manejo da mucosite oral em pacientes sob tratamento oncológico e estou ciente de que as informações obtidas são sigilosas e somente serão utilizadas para fins de pesquisa.

Belo Horizonte, ____ de _____ de _____

Ass. do responsável

Ass. do pesquisador colaborador

Os telefones abaixo podem lhe ser úteis para esclarecimentos:

Pesquisadores: José Carlos Serufo (31) 91057444; Natalice Sousa de Oliveira – (31) 9157-9795

Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – Av. Pres. Antonio Carlos, 6627 –
Unidade Administrativa II 2º andar _ sala 2005. Campos UFMG CEP 31.270-
901- Belo Horizonte, MG. . Tel: (31) 3134-0945; e-mail: coep@prpq.ufmg.br

Ass. do pesquisador responsável

APÊNDICE C: Termo de consentimento livre e esclarecido

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (PACIENTE)

Projeto: Laserterapia de baixa intensidade na prevenção e manejo da mucosite oral em pacientes sob tratamento oncológico

Pesquisador responsável: José Carlos Serufo

Curso de pós-graduação: Ciências da Saúde. Infectologia e Medicina Tropical

Você está sendo convidado a participar do estudo *“Laserterapia de baixa intensidade na prevenção e manejo da mucosite oral em pacientes sob tratamento oncológico”*. Esta pesquisa tem como objetivo avaliar a utilização do laser de baixa intensidade na prevenção de mucosite oral (feridas na boca que causam muita dor e incômodo para engolir a saliva e alimentos) que pode ocorrer durante o tratamento do câncer. A laserterapia consiste na aplicação de laser na cavidade oral no período corresponde ao tratamento quimioterápico.

Você poderá participar desse estudo autorizando o dentista a fazer uma avaliação clínica da sua boca e a coletar dados do seu prontuário. Os dados que o identificam serão mantidos em segredo e utilizados exclusivamente com a finalidade de pesquisa. Não haverá qualquer despesa para participar da pesquisa.

Caso se recuse a participar da pesquisa, não haverá prejuízo ao seu tratamento e, caso precise, você receberá os cuidados odontológicos necessários.

A equipe de pesquisadores estará disponível para qualquer dúvida ou solução de problemas associados à pesquisa.

Caso você se sinta prejudicado por alguma questão ética relacionada a esse projeto, poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG (Tel. 3409-4592).

Termo de Consentimento:

Eu, _____
_____, declaro que fui bem informado (a) a respeito da pesquisa: Laserterapia de baixa intensidade na prevenção e manejo da mucosite oral em pacientes sob tratamento oncológico e estou ciente de que as informações obtidas são sigilosas e somente serão utilizadas para fins de pesquisa.

Belo Horizonte, _____ de _____ de _____.

Ass. do paciente

Ass. do responsável

Ass. do pesquisador
colaborador

Os telefones abaixo podem lhe ser úteis para esclarecimentos:

Pesquisadores: José Carlos Serufo (31) 91057444; Natalice Sousa de Oliveira – (31) 9157-9795

Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – Av. Pres. Antonio Carlos, 6627 –
Unidade Administrativa II 2º andar _ sala 2005. Campos UFMG CEP 31.270-
901- Belo Horizonte, MG. . Tel: (31) 3134-0945; e-mail: coep@prpq.ufmg.br

Ass. do pesquisador responsável

APÊNDICE D: Comparação dos grupos estudados

Tabela 14: Diferenças entre os grupos, irradiado e não irradiado, quanto a variáveis comumente relacionadas ao risco de mucosite oral, HC/UFMG, 2012-2013

Variável	Laser de baixa intensidade				p
	Irradiado		Não irradiado		
	n (101)	%	n (121)	%	
1.1 Lesão cariosa					
Presente	40	39,6	38	31,7	0,970
Ausente	61	60,4	82	68,3	
Total					
NR					
1.2 Esfoliação dentária					
Presente	19	18,8	23	19,0	0,970
Ausente	82	81,2	98	81,0	
Total					
NR					
1.3 Irrupção dentária					
Presente	18	18,0	17	14,0	0,423
Ausente	82	82,0	104	86,0	
Total					
NR					
1.4 Gengivite					
Presente	29	28,7	31	25,6	0,605
Ausente	72	71,3	90	74,4	
Total					
NR					
1.5 Placa bacteriana / tártaro supra-gengivais					
Presente	17	17,2	25	21,2	0,494
Ausente	82	82,8	93	78,8	
Total					
2.1 Fase do ciclo					
Pré-fase	0	0,0	2	1,7	0,566**
Indução	5	5,0	2	1,7	
Reindução	20	19,8	28	23,1	
Consolidação	45	44,5	49	40,5	
Intensificação	18	17,8	22	18,1	
Interfase	13	12,9	16	13,2	
Manutenção	0	0,0	2	1,7	
Total	101	100,0	121	100,0	
NR					

2.2 Nº do ciclo					
1	19	19,0	26	21,5	0,893*
2	18	18,0	20	16,5	
3 ou 4	32	32,0	34	28,1	
5 ou 6	18	18,0	27	22,3	
7 a 10	13	13,0	14	11,6	
Total	100	100,0	121	100,0	
NR	1				
3. Padrão de Neutropenia					
Funcional	48	47,5	53	43,8	0,536*
Febril sem foco	24	23,8	34	28,1	
Febril com foco	16	15,8	24	19,8	
Grave	13	12,9	10	8,3	
Total	101	100,0	121	100,0	
4. Estado nutricional					
Inalterado	54	55,7	76	66,1	0,059**
Risco nutricional leve	24	24,7	18	15,6	
Risco nutricional grave	8	8,3	11	9,6	
Desnutrido	11	11,3	6	5,2	
Obesidade	0	0,0	4	3,5	
Total	97	100,0	115	100,0	
NR	4		6		
5. Recidiva da doença					
Ausente	77	77,0	93	77,5	0,614*
Precoce	7	7,0	5	4,2	
Tardia	16	16,0	22	18,3	
Total	100	100,0	120	100,0	
NR	1		1		
6.1 Presença de Infecção					
Não	64	63,4	75	62,0	0,832*
Sim	37	36,6	46	38,0	
Total	101	100,0	121	100,0	
NR					
6.2 Uso de antimicrobiano					
Sem uso	38	38,4	37	32,8	0,447*
Profilático	20	20,2	31	27,4	
Esquema	41	41,4	45	39,8	
Total	99	100	113	99,9	
6.3 Grupo de infecção					
Ausente	64	63,4	75	62,0	0,368*
Viral	6	5,9	8	6,6	
Bacteriana	23	22,8	19	15,7	
Fúngica	5	4,9	11	9,1	
Múltipla	3	3,0	8	6,6	
Total	101	100,0	121	100,0	

Nota: a probabilidade de significância (p) refere-se ao teste Qui-quadrado (*) ou teste Exato de Fisher (**). n= número de ciclos de quimioterapia

13. ANEXOS

ANEXO A: Carta de aprovação do COEP- UFMG



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - COEP

Projeto: CAAE – 01155712.6.0000.5149

**Interessado(a): Prof. José Carlos Serufo
Departamento de Clínica Médica
Faculdade de Medicina - UFMG**

DECISÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP aprovou, no dia 11 de dezembro de 2012, o projeto de pesquisa intitulado "**Laser terapia de baixa intensidade na prevenção e manejo da mucosite oral em pacientes sob tratamento oncológico**" bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

O relatório final ou parcial deverá ser encaminhado ao COEP um ano após o início do projeto.


**Profa. Maria Teresa Marques Amaral
Coordenadora do COEP-UFMG**

ANEXO B: Carta de aprovação da DEPE – HC/ UFMG



**Universidade Federal de Minas Gerais
Hospital das Clínicas**

Diretoria de Ensino, Pesquisa e Extensão

Belo Horizonte, 27 de dezembro de 2012.

PROCESSO: Nº 088/12 "LASERTERAPIA DE BAIXA INTENSIDADE NA PREVENÇÃO E MANEJO DA MUCOSITE ORAL DE PACIENTES SOB TRATAMENTO ONCOLÓGICO, BELO HORIZONTE MG"

SR(A) PESQUISADOR(A):

Reportando-nos ao projeto de pesquisa acima referenciado, considerando sua concordância com o parecer da Comissão de Avaliação Econômico-financeira de Projetos de Pesquisa do HC e a aprovação pelo COEP/UFMG em 11/12/2012, esta Diretoria aprova seu desenvolvimento no âmbito institucional. Solicitamos enviar à DEPE **relatório** parcial ou final, após, um ano.

Atenciosamente,

PROF.ª ANDRÉA MARIA SILVEIRA
Diretora da DEPE/HC-UFMG

Ao Sr.
Prof. José Carlos Serufo
Dpto. Clínica Médica
Faculdade de Medicina- UFMG

ANEXO C: Ata da defesa



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE - INFECTOLOGIA E
MEDICINA TROPICAL



ATA DA DEFESA DA DISSERTAÇÃO DA ALUNA NATALICE SOUSA DE OLIVEIRA

Realizou-se, no dia 28 de fevereiro de 2014, às 09:00 horas, Sala 034, andar térreo da Faculdade de Medicina, da Universidade Federal de Minas Gerais, a defesa de dissertação, intitulada **LASER DE BAIXA INTENSIDADE NA PREVENÇÃO DE MUCOSITE ORAL QUIMIOINDUZIDA EM PACIENTES PEDIÁTRICOS COM LEUCEMIA AGUDA, HC/UFMG 2012-2013**, apresentada por **NATALICE SOUSA DE OLIVEIRA**, número de registro 2012657405, graduada no curso de ODONTOLOGIA, como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre em CIÊNCIAS DA SAÚDE - INFECTOLOGIA E MEDICINA TROPICAL, à seguinte Comissão Examinadora: Prof. José Carlos Serufo - Orientador (UFMG), Profª. Célia Regina Moreira Lanza - Coorientadora (UFMG), Prof. Enio Roberto Pietra Pedroso (UFMG), Profª. Tania Mara Pimenta Amaral (UFMG).

A Comissão considerou a dissertação:

Aprovada

Reprovada

Finalizados os trabalhos, foi lavrada a presente ata que, lida e aprovada, vai assinada pelos membros da Comissão.

Belo Horizonte, 28 de fevereiro de 2014.

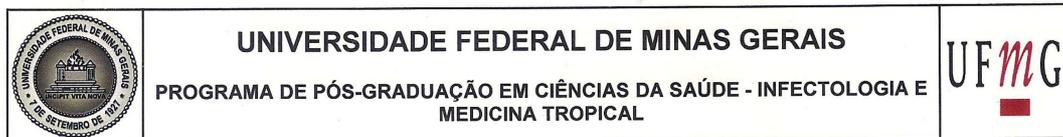
Prof. José Carlos Serufo (Doutor)

Profª. Célia Regina Moreira Lanza (Doutora)

Prof. Enio Roberto Pietra Pedroso (Doutor)

Profª. Tania Mara Pimenta Amaral (Doutora)

ANEXO D: Declaração de aprovação



FOLHA DE APROVAÇÃO

**LASER DE BAIXA INTENSIDADE NA PREVENÇÃO DE MUCOSITE ORAL
QUIMIOINDUZIDA EM PACIENTES PEDIÁTRICOS COM LEUCEMIA AGUDA,
HC/UFMG 2012-2013**

NATALICE SOUSA DE OLIVEIRA

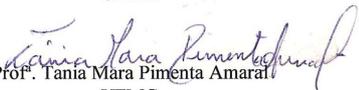
Dissertação submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em CIÊNCIAS DA SAÚDE - INFECTOLOGIA E MEDICINA TROPICAL, como requisito para obtenção do grau de Mestre em CIÊNCIAS DA SAÚDE - INFECTOLOGIA E MEDICINA TROPICAL, área de concentração INFECTOLOGIA E MEDICINA TROPICAL.

Aprovada em 28 de fevereiro de 2014, pela banca constituída pelos membros:


Prof. José Carlos Serufo - Orientador
UFMG


Prof. Célia Regina Moreira Lanza - Coorientadora
UFMG


Prof. Enio Roberto Pietra Pedrosa
UFMG


Prof. Tania Mara Pimenta Amaral
UFMG

Belo Horizonte, 28 de fevereiro de 2014.

ANEXO E: Artigo - Low-level laser for prevention of chemotherapy-induced oral mucositis in pediatric patients with acute leukemia, HC/UFMG 2012-2013



GLOBAL JOURNAL OF MEDICAL RESEARCH: J
DENTISTRY AND OTOLARYNGOLOGY
Volume 14 Issue 2 Version 1.0 Year: 2014
Type: Double Blind Peer Reviewed International Research Journal
Publisher: Global Journals Inc. (USA)
Online ISSN: 2249-4618 & Print ISSN: 0975-5888

Low-Level Laser for Prevention of Chemotherapy-Induced Oral Mucositis in Pediatric Patients with Acute Leukemia, HC/UFMG 2012-2013

By Natalice Sousa De Oliveira, Célia Regina Moreira Lanza,
Rachel Aparecida Ferreira Fernandes, Denise Vieira Travassos &
José Carlos Serufo

Departamento de Clínica Médica, Braxil

Abstract- Oral mucositis (OM) is the non-hematological toxicity with the highest prevalence and morbidity in anticancer treatment. This study evaluated the use of low-level laser for the prevention of chemotherapy-induced OM by comparing 101 cycles with prophylactic irradiation using a gallium aluminum arsenide (GaAlAs) laser diode ($\lambda=660$ nm; P=40 mW, dose of 4 J/cm²) and 121 cycles with no irradiation. The conditions associated with oral health, chemotherapy cycles, neutropenia patterns, infectious complications and nutritional status were evaluated. OM occurred in 41.9% of the cycles. The probability of developing OM in the final cycles (7 to 10) was 7.34 times higher than in the initial cycles (1 to 6); 4.19 times higher in febrile neutropenia than in physiological neutropenia; 2.08 times higher when a therapeutic antimicrobial drug was used; and 2.12 times higher when gingivitis was present.

GJMR-J Classification: NLMC Code: WB 350



Strictly as per the compliance and regulations of:



© 2014, Natalice Sousa De Oliveira, Célia Regina Moreira Lanza, Rachel Aparecida Ferreira Fernandes, Denise Vieira Travassos & José Carlos Serufo. This is a research/review paper, distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-Noncommercial 3.0 Unported License <http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>, permitting all non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Low-Level Laser for Prevention of Chemotherapy-Induced Oral Mucositis in Pediatric Patients with Acute Leukemia, HC/UFMG 2012-2013

Natalice Sousa De Oliveira¹, Célia Regina Moreira Lanza², Rachel Aparecida Ferreira Fernandes¹, Denise Vieira Travassos³ & José Carlos Serufo⁴

Abstract: Oral mucositis (OM) is the non-hematological toxicity with the highest prevalence and morbidity in anticancer treatment. This study evaluated the use of low-level laser for the prevention of chemotherapy-induced OM by comparing 101 cycles with prophylactic irradiation using a gallium aluminum arsenide (GaAlAs) laser diode ($\lambda=660$ nm, P=40 mW, dose of 4 J/cm²) and 121 cycles with no irradiation. The conditions associated with oral health, chemotherapy cycles, neutropenia patterns, infectious complications and nutritional status were evaluated. OM occurred in 41.5% of the cycles. The probability of developing OM in the final cycles (7 to 10) was 7.34 times higher than in the initial cycles (1 to 6); 4.19 times higher in febrile neutropenia than in physiological neutropenia; 2.08 times higher when a therapeutic antimicrobial drug was used; and 2.12 times higher when gingivitis was present. After finding similarity between the groups with respect to the variables studied, it was concluded that the application of prophylactic laser did not reduce the frequency of chemotherapy-induced OM but was effective in preventing severe forms of the disease, reducing the occurrence of OM grades III and IV from 22% to 7% with no adverse effects, which justifies its routine use.

I. INTRODUCTION

Chemotherapy- or radiation-induced oral mucositis (OM) is an inflammatory reaction resulting from complex interactions among several factors and the main cause of which is the direct and indirect stomatotoxicity of anticancer agents. The condition primarily affects tissues with a high cell turnover rate, such as the oral mucosa, and develops in approximately 40% of patients subjected to chemotherapy (CT) (Epstein & Schubert, 2004; Rubenstein et al., 2004).

OM is a common complication with relevant morbidity in which sequelae cause disturbances in the integrity and function of the oral cavity, causing moderate to severe pain; an increased risk of local and

systemic infections; functional, nutritional, and sleep disorders; and difficulty in oral hygiene (Maiya et al., 2006; Lalla et al., 2008; Mañas et al., 2009). These changes may trigger severe systemic repercussions, such as sepsis and respiratory failure, and require the reduction and/or interruption of the antineoplastic therapy, with implications for the survival of the patient. In addition to their negative effect on the quality of life, the harmful effects of OM increase hospitalization time and treatment costs (Cheng et al., 2012; Carlotto et al., 2013).

Currently, the approach to OM focuses on palliative measures, such as pain management, nutritional support, and the maintenance of good oral hygiene. Low-level laser (LLL) has proven effective as a method for the prophylaxis and/or treatment of OM, producing clinical and functional improvement. LLL accelerates the healing of wounds and has anti-inflammatory, analgesic, and biomodulator effects (Cowen et al., 1997; Bensadoun et al., 1999; Arora et al., 2008; Genot et al., 2008; Guatam et al., 2013).

Mastering interventions that prevent this condition is becoming increasingly relevant. This study evaluated the effects of LLL on the prevention of chemotherapy-induced OM in pediatric patients with acute leukemia.

II. PATIENTS AND METHOD

This study was approved by the Ethics and Research Committee of the Federal University of Minas Gerais (Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais - COEP-UFMG) process no. 01155712600005149. The study was conducted from January 2012 to December 2013, and patients were randomly allocated by doctors of the Teaching Hospital of UFMG (Hospital das Clínicas da UFMG - HC/UFMG). Patients with acute leukemia, from both genders and aged up to 17 years, were included in the study. The CT cycles were divided into two groups: group I, cycles of patients whose oral cavity was prophylactically irradiated with low-intensity laser; group II, cycles of patients not irradiated. Patients with infectious diseases and with other cancers were excluded.

Author 1 e 3 GT : Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina, Universidade de Minas Gerais, Professor Afonso Rolino, Santa Efigência, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil. email: natalice@gmail.com

Author 2 : Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina, Universidade de Minas Gerais, Professor Afonso Rolino, Santa Efigência, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil. e-mail: serufo1@gmail.com

The sample size ($n \geq 101$ cycles/group) was defined considering the 35% prevalence of chemotherapy-induced OM and a decrease of 18% in response to the prophylactic application of LLL, to obtain a statistical power of 80% and a significance level of 5%.

The OM classification recommended by the World Health Organization (WHO) was categorized into three groups: no mucositis (Grade 0), mild/moderate mucositis (Grade I and II), and severe mucositis (Grade III and IV).

Irradiation was performed daily in the whole oral cavity with 4 J/cm² red laser energy density (maximum power 40 mW; $\lambda=660$ nm), 10 s per point, in the first three days of each CT cycle, prioritizing the most susceptible intraoral regions. If OM occurred, irradiation was maintained until the complete regression of signs/symptoms.

The following variables potentially associated with the risk of OM were selected for study: oral health indicators (carious lesions, tooth exfoliation, tooth eruption, gingivitis, supra-gingival plaque, and/or tartar); nutritional status (unchanged, mild nutritional risk, severe nutritional risk, malnutrition, and obesity); CT cycle phase (induction, reinduction, consolidation, intensification, interphase, and maintenance); neutropenia pattern (physiological neutropenia, febrile neutropenia or neutropenia with no defined focus, and severe neutropenia); and infectious complications (presence of infection, therapeutic use of antimicrobial drugs, and infection group).

The data were analyzed using SPSS 14.0 for Windows.

III. RESULTS AND DISCUSSION

In total, 353 CT cycles were included. There were 11 losses, five due to absence of dental evaluation and six due to interruption of the CT and/or irradiation cycles. Ultimately, 222 cycles were analyzed: 101 cycles with preventive LLL irradiation and 121 cycles with no irradiation. Laser application was well tolerated, and there were no records of undesirable effects attributable to its use.

The studied variables showed a homologous distribution between the groups. Among these variables, the following showed evidence of risk for OM development: presence of gingivitis ($p=0.016$), neutropenia ($p=0.001$), nutritional status ($p=0.028$), number of the CT cycle ($p=0.016$), presence of infection ($p=0.002$), therapeutic use of antimicrobial drug ($p=0.002$), and infection group ($p=0.013$).

The frequency of mucositis was similar between the groups ($p=0.851$): 42.6% (43/101) in irradiated cycles with prophylactic LLL and 41.3% (50/121) in cycles with no irradiation.

Table 1 shows the distribution of OM severity among the groups, and Table 2 shows independent risk factors associated with the development of the condition.

Table 1 : Severity of chemotherapy-induced oral mucositis in pediatric patients with acute leukemia, according to group (irradiated with prophylactic LLL and not irradiated), HC/UFMG, 2012-2015

Mucositis Severity	Prophylactic Irradiation With LLL		No Prophylactic Irradiation		p
	n	%	n	%	
Grade 1 or 2	40	39.0	39	75.0	0.043
Grade 3 or 4	3	7.0	11	22.0	
Total	43	100	50	100	

Note: The significance probability refers to the Chi-square test. n=number of chemotherapy cycles.

Table 2 : Factors associated with the development of chemotherapy-induced oral mucositis in pediatric patients with acute leukemia, HC/UFMG, 2012-2015

Variable	Coefficient	Wald's χ^2	p	OR (odds ratio)
Intercept	-2.007	32.359	< 0.001	
Cycle number	1.994	15.337	< 0.001	7.34
Neutropenia	1.432	11.005	0.001	4.19
Indication for antibiotics	0.734	3.471	0.062	2.08
Gingivitis	0.749	4.107	0.043	2.12

The probability of developing OM in the final cycles (7 to 10) was 7.34 times higher than in the initial cycles (1 to 6); 4.19 times higher in febrile neutropenia than in physiological neutropenia; 2.08 times higher when a therapeutic antimicrobial drug was used; and 2.12 times higher when gingivitis was present (Table 2).

The use of LLL at the beginning of each chemotherapy cycle did not reduce the risk of occurrence of OM but did reduce the severity of the condition.

Randomized clinical trials confirmed the potential of LLL in reducing the need for opioid analgesics and parenteral nutrition and also confirmed its remedial action, especially in the last stages of the pathogenesis of OM, but recorded little evidence of prophylactic benefits (Genot et al., 2008; Cruz et al., 2007; Abramoff et al., 2008; Cauwels et al., 2011; Arbabi-Kalati et al., 2013; Guatam et al., 2013).

Two recent meta-analyses showed evidence of the effect of LLL. When analyzing 11 randomized studies

involving 415 patients, in which LLL was applied at doses higher than 1 J/cm². Bjordal (2011) observed a reduction of 2.72 (95% CI: 1.98-3.74) in the relative risk (RR) of developing OM and a reduction in the severity and duration of the ulcer with therapeutic use. The study by Cruz and colleagues, included in this meta-analysis, concluded that LLL did not show prophylactic benefits regarding OM. However, these authors did not evaluate the effect of the laser on mucositis grading.

In a meta-analysis covering 53 studies, other authors (Benzadoun et al., 2012) found a decrease of 2.45 (95% CI: 1.85-3.18) in the RR of developing OM when LLL was applied in doses between 2 and 5 J/cm². This study, whose prophylactic protocol adopted a dose of 4 J/cm², observed a reduction in the severity of the lesions with the use of prophylactic LLL. Severe OM (grade III and IV) occurred in 22% of cycles of patients who did not receive prophylactic LLL and in only 7% of patients who did.

The identification of OM risk factors is often not an easy task. The complex interaction among several factors that define the pathogenesis and intensity of OM results in wide individual variation, in which patients of the same age treated with identical CT protocols and similar oral hygiene patterns progress with different clinical presentations (Who et al., 1995; Cheng et al., 2011). The screening of patients prophylactically subjected to LLL, performed randomly by physicians of the service, could have selected patients with a higher risk of OM occurrence. However, the data analysis did not show differences between the groups, which allowed for assessment of the risk of OM occurrence and its severity.

The risk of OM occurrence may vary between cycles, and the anxiety level and previous history of mucositis are risk factors associated with a higher probability of occurrence (Cheng et al., 2011). Our results showed a tendency of association between the occurrence of mucositis and the cumulative effect of CT, with an increased risk of mucositis in cycles subsequent to the sixth.

The literature describes OM as an important signal of severity and, at the same time, a consequence of the immune status and cytotoxic response of the individual. Souza et al. (2008) showed that the presence of a mucositis grade higher than two (WHO) is predictive of severity in cancer patients with febrile neutropenia. The oral microbiota of neutropenic patients is different from the oral microbiota of healthy people. The ulcerations found in neutropenic patients are clinically visible when the first evidence of neutropenia appears, and they represent a four times higher risk factor for sepsis (Doris, 1998). Our results show neutropenia as a significant independent risk factor for the development of mucositis.

It is widely known that inadequate oral hygiene, teeth with carious activity, and chronic and acute infections of the periodontal system are predictors of the

incidence and severity of OM (Coracin et al., 2010). The emphasis on oral care results from proven microbial diversity at cancer diagnosis, which favors the pronounced modification of Gram-negative microbiota and worsening of mucositis

(Ye et al., 2010). In addition, when the structural integrity is compromised, new glycoconjugate structures become available in the mucosal surface, which, when associated with pseudomembranes, add selective advantages to the oral microbiota, favoring the fixation of opportunistic pathogens and the entry of microorganisms into the submucosa, which may result in systemic spread (Ducan et al., 2008). Among the studied variables that indicate oral health, only gingivitis was associated with OM risk.

Nutritional status is believed to be among the main factors that modulate the stomatotoxicity of antineoplastic therapy. Children undergoing chemotherapy may have reduced food intake due to poor appetite or stomatotoxic involvement, which puts them at risk of malnutrition and intolerance to treatment, and also due to increased local and systemic infections, which expand the already extensive factors that negatively affect the quality of life of cancer patients (Andrassy et al., 1998; Lobato-Mendizábal et al., 1989; Hatiz et al., 2008). In this study, nutritional status did not influence the development of OM.

IV. CONCLUSION

There was a higher risk of mucositis under the following conditions: from the 6th CT cycle on; in the presence of fever, the therapeutic use of an antimicrobial drug, or severe neutropenia; and in the presence of gingivitis. The similarity between groups reinforces the data presented regarding the beneficial effects of LLL in reducing OM severity. OM grades III and IV decreased from 22% in cycles not irradiated to 7% in prophylactically irradiated cycles.

The adjustment of the laser therapy protocol remains a challenge, especially regarding the daily doses, the frequency of radiation, and the identification of independent risk factors, which could signal adjustments in irradiation flows.

V. CONFLICTS OF INTEREST

The authors declare no conflict of interest.

REFERENCES RÉFÉRENCES REFERENCIAS

1. Abramoff, M.M.; Lopes, N.N.; Lopes, L.A.; Dib, L.L.; Guilherme, A.; Caran, E.M.; Barreto, A.D.; Lee, M.L.; Petrioli, A.S. Low-level laser therapy in the prevention and treatment of chemotherapy-induced oral mucositis in young patients. *Photomed Laser Surg*. 2008, 26, 4, 395-400.
2. Andrassy, R.J.; Chwals, W.J. Nutritional support of the pediatric oncology patient. *Nutrition*. 1998, 14, 1, 124-9.

3. Arbabi-Kalati, F.; Mordt, T. Evaluation of the effect of low level laser on prevention of chemotherapy-induced mucositis. *Acta Med Iran.* 2010, 51, 5, 57-62.
4. Arora, H.; Pali, K.M.; Malya, A.; Vidyasagar, M. S.; Rajeev, A. Efficacy of He-Ne laser in the prevention and treatment of radiotherapy-induced oral mucositis in oral cancer patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Oral Endod.* 2008, 105, 180-6.
5. Björndal JM, Bensadoun RJ, Tuner J, Frigo L, Gjerde K, Lopes- Martins RA. A systematic review with meta-analysis of the effect of low-level laser therapy (LLLT) in cancer therapy-induced oral mucositis. *Support Care Cancer.* 2011, 19, 8, 1069-77.
6. Bensadoun RJ, Nair RG. Low-level laser therapy in the prevention and treatment of cancer therapy-induced mucositis: state of the art based on literature review and meta-analysis. *Curr Opin Oncol.* 2012, 24, 4, 365-70.
7. Barasch A, Peterson DE, Tanzer JM, D'Amrosio JA, Nuki K, Schubert MM, et al. Helio-neon laser effects on conditioning-induced oral mucositis in bone marrow transplantation patients. *Cancer* 1995, 76, 12, 2350-6.
8. Bensadoun RJ, Clais G, Darcourt V, Schubert MM, Viot M, Dejou J, et al. Low-energy He/Ne laser in the prevention of radiation-induced mucositis. A multicenter phase III randomized study in patients with head and neck cancer. *Support Care Cancer.* 1999, 7, 244-52.
9. Cheng KK, Lee V, Li CH, Goggins W, Thompson DR, Yuen HL, Epstein JB. Incidence and risk factors of oral mucositis in paediatric and adolescent patients undergoing chemotherapy. *Oral Oncol.* 2011, 47, 3, 155-62.
10. Cowen D, Tardieu C, Schubert M, Peterson D, Resbeut M, Faucher C, et al. Low energy helium-neon laser in the prevention of oral mucositis in patients undergoing bone marrow transplant: results of a double blind randomized trial. *Int J RadiatOncolBiolPhys.* 1997, 38, 4, 697-703.
11. Cruz LB, Ribeiro AG, Rech A, et al. Influence of low-energy laser in the prevention of oral mucositis in children with cancer receiving chemotherapy. *Pediatr Blood Cancer.* 2007, 48, 435-440.
12. Coracin PL, Santos PS, Galottini MH, Saboya R, Musqueira PT, Barban A, ChamoneDde A, Dullely FL, Nunes FD. Oral health as a predictive factor for oral mucositis. *Clinics (Sao Paulo).* 2010, 68, 6, 792-96.
13. Ducan M, Grant G. Review article: oral and intestinal mucositis – causes and possible treatments. *Aliment PharmacolTher.* 2005, 18, 9, 855-74.
14. Epstein JB, Schubert MM. Managing pain in mucositis. *SeminOncolNurs.* 2004, 20, 30-7.
15. Genot MT, Klastersky J, Awada F, Awada A, Crombez P, Martinez MD, et al. The use of low-energy laser (LEL) for the prevention of chemotherapy- and/or radiotherapy-induced oral mucositis in cancer patients: results from two prospective studies. *Support Care Cancer.* 2008, 16, 1381-7.
16. Gautam AP, Fernandes DJ, Vidyasagar MG, Malya AG, Nigudgi S. Effect of low-level laser therapy on patient reported measures of oral mucositis and quality of life in head and neck cancer patients receiving chemoradiotherapy—a randomized controlled trial. *Support Care Cancer.* 2010, 21, 5, 1421-8.
17. Haftz MG, Mannan MA. Nutritional status at initial presentation in childhood acute lymphoblastic leukemia and its effect on induction of remission. *MymensinghMedJ.* 2008, 17, 2, 46-51.
18. Lala RV, Sonis ST, Peterson DE. Management of oral mucositis in patients with cancer. *Dent Clin North Am* 2008, 52, 1, 61-8.
19. Lobato-Mendizabal E, Ruiz-Argüelles GJ, Marin-López A. Leukaemia and nutrition. I: Malnutrition is an adverse prognostic factor in the outcome of treatment of patients with standard-risk acute lymphoblastic leukaemia. *Leuk Res.* 1989, 10, 10, 889-906.
20. Malya GA, Sagar MG, Fernandes D. Effect of low level helium-neon (He-Ne) laser therapy in the prevention & treatment of radiation induced mucositis in head & neck cancer patients. *Indian J Med Res.* 2006, 124, 4, 399-402.
21. Mañas A, Palacios A, Contreras J, Sánchez-Magro I, Blanco P, et al. Incidence of oral mucositis, its treatment and pain management in patients receiving cancer treatment at Radiation Oncology Departments in Spanish hospitals (MUCODOL Study). *ClinTranslOncol.* 2009, 11, 669-76.
22. Rubenstein EB, Peterson DE, Schubert M, et al. Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of cancer therapy-induced oral and gastrointestinal mucositis. *Cancer.* 2004, 100, 2026-46.
23. Ye Y, Carlsson G, Agholme MB, Wilson JA, Roos A, Henriques-Normark B, Engstrand L, Møller T, Pütsep K. Oral bacterial community dynamics in paediatric patients with malignancies in relation to chemotherapy-related oral mucositis: a prospective study. *ClinMicrobiol Infect.* 2010, 19, 12, 559-67.
24. Woo SB, Sonis ST, Monopoli MM, Sonis AL. A longitudinal study of oral ulcerative mucositis in bone marrow transplant recipients. *Cancer.* 1995, 72, 5, 1612-7.