

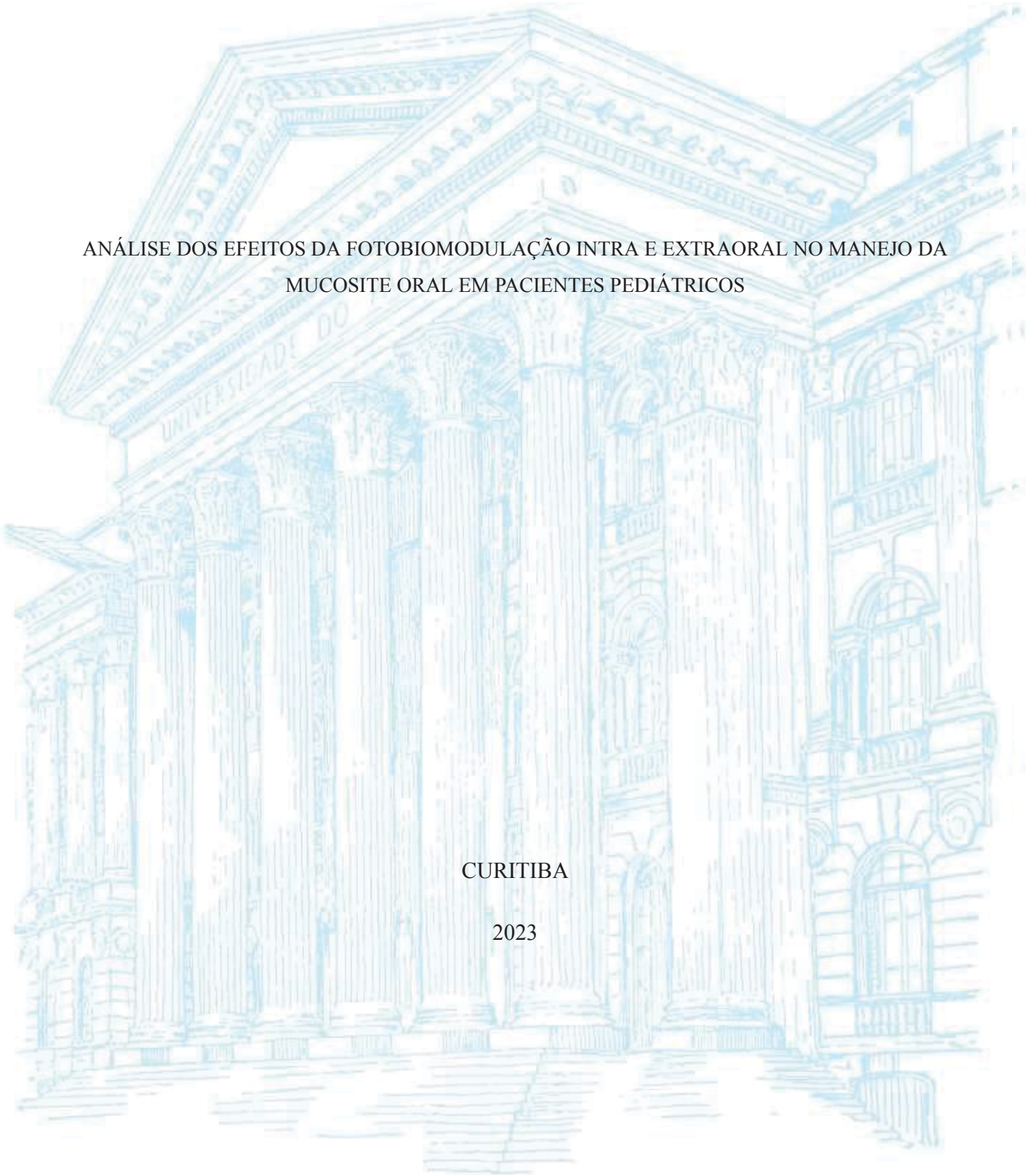
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

MARIANA LENA SASSI

ANÁLISE DOS EFEITOS DA FOTBIOMODULAÇÃO INTRA E EXTRAORAL NO MANEJO DA
MUCOSITE ORAL EM PACIENTES PEDIÁTRICOS

CURITIBA

2023



MARIANA LENA SASSI

ANÁLISE DOS EFEITOS DA FOTOBIMODULAÇÃO INTRA E EXTRAORAL NO
MANEJO DA MUCOSITE ORAL EM PACIENTES PEDIÁTRICOS

Dissertação apresentada no Programa de Pós-Graduação em Odontologia, Setor de Ciências da Saúde, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Estomatopatologia pela Universidade Federal do Paraná.

Orientadora: Prof. Dra. Melissa Rodrigues de Araujo

CURITIBA

2023

Sassi, Mariana Lena

Análise dos efeitos da fotobiomodulação intra e extra oral no manejo da mucosite oral em pacientes pediátricos [recurso eletrônico] / Mariana Lena Sassi – Curitiba, 2023.

1 recurso online : PDF

Dissertação (mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Odontologia. Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná, 2023.

Orientador: Profa. Dra. Melissa Rodrigues de Araujo

1. Mucosite. 2. Terapia com luz de baixa intensidade. 3. Metotrexato. 4. Neoplasias. 5. Pediatria. I. Araujo, Melissa Rodrigues de. II. Universidade Federal do Paraná. III. Título.

CDD 617.645



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
SETOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO ODONTOLOGIA -
40001016065P8

ATA Nº205

**ATA DE SESSÃO PÚBLICA DE DEFESA DE MESTRADO PARA A OBTENÇÃO DO
GRAU DE MESTRA EM ODONTOLOGIA**

No dia dois de agosto de dois mil e vinte e tres às 14:00 horas, na sala Sala de video conferência Sociais e aplicada, UFPR Campus Jardim Botânico, foram instaladas as atividades pertinentes ao rito de defesa de dissertação da mestranda **MARIANA LENA SASSI**, intitulada: **ANÁLISE DOS EFEITOS DA FOTBIOMODULAÇÃO INTRA E EXTRA ORAL NO MANEJO DA MUCOSITE ORAL EM PACIENTES PEDIÁRICOS**, sob orientação da Profa. Dra. MELISSA RODRIGUES DE ARAUJO. A Banca Examinadora, designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação ODONTOLOGIA da Universidade Federal do Paraná, foi constituída pelos seguintes Membros: MELISSA RODRIGUES DE ARAUJO (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ), EDUARDO BAUML CAMPAGNOLI (UNIVERSIDADE ESTADUAL DE PONTA GROSSA), ANTONIO ADILSON SOARES DE LIMA (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ). A presidência iniciou os ritos definidos pelo Colegiado do Programa e, após exarados os pareceres dos membros do comitê examinador e da respectiva contra argumentação, ocorreu a leitura do parecer final da banca examinadora, que decidiu pela APROVAÇÃO. Este resultado deverá ser homologado pelo Colegiado do programa, mediante o atendimento de todas as indicações e correções solicitadas pela banca dentro dos prazos regimentais definidos pelo programa. A outorga de título de mestra está condicionada ao atendimento de todos os requisitos e prazos determinados no regimento do Programa de Pós-Graduação. Nada mais havendo a tratar a presidência deu por encerrada a sessão, da qual eu, MELISSA RODRIGUES DE ARAUJO, lavrei a presente ata, que vai assinada por mim e pelos demais membros da Comissão Examinadora.

CURITIBA, 02 de Agosto de 2023.

Assinatura Eletrônica

03/08/2023 11:40:14.0

MELISSA RODRIGUES DE ARAUJO

Presidente da Banca Examinadora

Assinatura Eletrônica

03/08/2023 13:57:04.0

EDUARDO BAUML CAMPAGNOLI

Avaliador Externo (UNIVERSIDADE ESTADUAL DE PONTA GROSSA)

Assinatura Eletrônica

03/08/2023 09:15:13.0

ANTONIO ADILSON SOARES DE LIMA

Avaliador Interno (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

Av. Prof. Lothário Meissner, 632 - CURITIBA - Paraná - Brasil
CEP 80210-170 - Tel: (41) 3360-4134 - E-mail: posodonto@ufpr.br

Documento assinado eletronicamente de acordo com o disposto na legislação federal Decreto 8539 de 08 de outubro de 2015.
Gerado e autenticado pelo SIGA-UFPR, com a seguinte identificação única: 303072

Para autenticar este documento/assinatura, acesse <https://siga.ufpr.br/siga/visitante/autenticacaoassinaturas.jsp>
e insira o código 303072



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
SETOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO ODONTOLOGIA -
40001016065P8

TERMO DE APROVAÇÃO

Os membros da Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação ODONTOLOGIA da Universidade Federal do Paraná foram convocados para realizar a arguição da dissertação de Mestrado de **MARIANA LENA SASSI** intitulada: **ANÁLISE DOS EFEITOS DA FOTOBIMODULAÇÃO INTRA E EXTRA ORAL NO MANEJO DA MUCOSITE ORAL EM PACIENTES PEDIÁRICOS**, sob orientação da Profa. Dra. MELISSA RODRIGUES DE ARAUJO, que após terem inquirido a aluna e realizada a avaliação do trabalho, são de parecer pela sua **APROVAÇÃO** no rito de defesa.

A outorga do título de mestra está sujeita à homologação pelo colegiado, ao atendimento de todas as indicações e correções solicitadas pela banca e ao pleno atendimento das demandas regimentais do Programa de Pós-Graduação.

CURITIBA, 02 de Agosto de 2023.

Assinatura Eletrônica

03/08/2023 11:40:14.0

MELISSA RODRIGUES DE ARAUJO

Presidente da Banca Examinadora

Assinatura Eletrônica

03/08/2023 13:57:04.0

EDUARDO BAUML CAMPAGNOLI

Avaliador Externo (UNIVERSIDADE ESTADUAL DE PONTA GROSSA)

Assinatura Eletrônica

03/08/2023 09:15:13.0

ANTONIO ADILSON SOARES DE LIMA

Avaliador Interno (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

Av. Pref. Lothário Meissner, 632 - CURITIBA - Paraná - Brasil
CEP 80210-170 - Tel: (41) 3360-4134 - E-mail: posodonto@ufpr.br

Documento assinado eletronicamente de acordo com o disposto na legislação federal Decreto 8539 de 08 de outubro de 2015.
Gerado e autenticado pelo SIGA-UFPR, com a seguinte identificação única: 303072

Para autenticar este documento/assinatura, acesse <https://siga.ufpr.br/siga/visitante/autenticacaoassinaturas.jsp> e insira o código 303072

DEDICATÓRIA

Dedico esta dissertação à Tia Paula, o fio não foi cortado, sua alegria de viver permanece para sempre em nós.

AGRADECIMENTOS

À Universidade Federal do Paraná e ao Programa de Pós-graduação em Odontologia da UFPR, à sua coordenação, secretaria e a todos os professores por todo o apoio e dedicação com os discentes deste programa.

A DMC pelo apoio na pesquisa realizada.

A minha orientadora Profa. Dra. Melissa Rodrigues de Araujo, por despertar ainda mais em mim o desejo de ser professora e pesquisadora. Você fez a diferença na minha vida. Por todas as oportunidades de crescimento a mim concedidas, pela confiança, acolhimento, dedicação. Pelo respeito, humildade e profissionalismo.

Ao Prof. Dr. Robinson Sabino da Silva e sua equipe da Universidade Federal de Uberlândia pela disponibilidade, pelos momentos de discussão, contribuição, por dispor recursos para a realização deste trabalho.

A todas as crianças e famílias que confiaram em nosso trabalho e aceitaram participar conosco dessa jornada, criamos laços que nunca serão rompidos.

Ao Hospital Oncológico Erastinho, e a toda equipe que apoiou nosso estudo.

Ao Jair, técnico da Nutrição, pela disponibilidade e ajuda com as amostras.

A Nicololy, pela parceria, ajuda nas coletas, pela disposição de sempre. Por ser uma pessoa humana, empática, honesta e cheia de amor pelo próximo.

As minhas colegas da estomatologia, em especial à Laila Menezes Hagen e Stephanie von Stein Cubas Warnawin por se tornarem minha família e meu coração fora de casa. Pelos dias mais leves, por todas as conversas, discussões, estudos, vocês são para sempre.

A Aline Umemura e Tuane Mertz por serem minhas grandes incentivadoras a fazer mestrado.

A minha família, meus avós e tios por serem meus grandes exemplos.

Ao meu noivo Samuel, por todo apoio, amor e suporte. Por tornar meus sonhos em nossos. Sem você eu não conseguiria.

Aos meus irmãos Gui e João, meus melhores amigos, por nunca saírem do meu lado, me lembrando sempre que eu sou capaz.

Por fim, agradeço aos meus pais, minhas grandes inspirações, por sempre me incentivarem a ir mais longe, com muita honestidade, educação e amor. Por serem meu porto seguro, mas me permitirem navegar. Pelo apoio incondicional, meu muito obrigada de todo meu coração.

“A educação é a arma mais poderosa que você pode usar para mudar o mundo.”
Nelson Mandela

RESUMO

A mucosite oral (MO) é uma complicação severa, dolorosa e importante do tratamento antineoplásico, com alta incidência em pacientes pediátricos, interferindo diretamente na qualidade de vida. Nas formas mais graves causa dor intensa, febre, impossibilita a ingestão de sólidos e líquidos por via oral, ocasionando perda de peso, má nutrição, aumento do tempo de internação, possibilidade de infecções secundárias e por vezes interrompe o tratamento temporariamente. A terapia de fotobiomodulação (TFBM) é uma modalidade terapêutica utilizada na prevenção da MO. O objetivo do estudo foi avaliar a resposta clínica extraoral (EO) em relação a TFBM intraoral (IO) na prevenção da MO em pacientes pediátricos em tratamento com Metotrexato (MTX). Metodologia: Os pacientes foram recrutados e randomizados em 2 grupos, TFBM IO (terapia de fotobiomodulação intraoral) e TFBM EO (terapia de fotobiomodulação extraoral). A TFBM preventiva foi realizada diariamente desde o primeiro dia de internamento até a alta do paciente (4 a 7 dias). Foram avaliados grau de mucosite, dor, pH da saliva e realizado FTIR para analisar os componentes da saliva (carboidratos, proteínas e lipídios). As variáveis foram avaliadas nos tempos D0, D3, D5 e D10. Resultados: A prevalência geral de MO nos pacientes do grupo TFBM IO foi de 51,4% e no grupo TFBM EO foi de 28,9% ($p < 0,05$). A razão de prevalência da MO é 1,58 vezes maior nos pacientes que fizeram TFBM IO comparado com a EO. No grupo TFBM IO no D3 91,9% dos pacientes não apresentaram mucosite, 8,1% apresentaram mucosite branda grau I e II, o grupo TFBM EO não apresentou MO no D3. No D5 24,3% (TFBM IO) tiveram MO branda grau I ou II e 5,4% (TFBM EO) apresentaram MO grau I. No D10 24,3% (TFBM IO) apresentaram mucosite branda (G I e II) e 16,2% apresentaram mucosite severa (GIII), já no grupo TFBM EO 15,8% apresentaram mucosite branda (GI e II) e 10,5% apresentaram mucosite severa (GIII e IV). Não houve diferença em relação à dor, pH e componentes salivares carboidratos, proteína e lipídios nos tempos DO, D3, D5 e D10 e entre os grupos. A TFBM EO foi mais eficaz em prevenir a MO do que a TFBM IO.

Palavras-chave: Mucosite; Terapia com luz de baixa intensidade; Metotrexato; Neoplasias; Pediatria; Saliva.

ABSTRACT

Oral mucositis (OM) is a severe, painful and important complication of antineoplastic treatment, with a high incidence in pediatric patients, directly interfering with quality of life. In the most severe forms, it causes intense pain, fever, makes it impossible to ingest solids and liquids orally, causing weight loss, malnutrition, increased hospitalization time, possibility of secondary infections and sometimes temporarily interrupts treatment. Photobiomodulation therapy (FBM) is a therapeutic modality used in the prevention of OM. The objective of the study was to evaluate the clinical extraoral (EO) response in relation to intraoral (IO) FBM in the prevention of OM in pediatric patients treated with Methotrexate (MTX). **Methods:** Patients were recruited and randomized into 2 groups, FBM IO (intraoral photobiomodulation therapy) and FBM EO (extraoral photobiomodulation therapy). Preventive FBM was performed daily from the first day of hospitalization until the patient's discharge (4 to 7 days). The degree of mucositis, pain, saliva pH were evaluated and FTIR was performed to analyze saliva components. The variables were evaluated at times D0, D3, D5 and D10. **Results:** The overall prevalence of OM in the TFBM IO group was 51.4% and in the TFBM EO group it was 28.9% ($p < 0.05$). The OM prevalence ratio is 1.58 times higher in patients who underwent IO TFBM compared to EO. In the TFBM IO group on D3, 91.9% of the patients did not have mucositis, 8.1% had mild mucositis grades I and II, the TFBM EO group did not have OM on D3. On D5, 24.3% (TFBM IO) had mild OM grade I or II and 5.4% (TFBM EO) had OM grade I. On D10, 24.3% (TFBM IO) had mild mucositis (G I and II) and 16.2% had severe mucositis (GIII), while in the TFBM EO group 15.8% had mild mucositis (GI and II) and 10.5% had severe mucositis (GIII and IV). There was no difference in pain, pH and salivary carbohydrate, protein and lipid components in D0, D3, D5 and D10 times and between groups. TFBM EO was more effective in preventing OM than TFBM IO.

Keywords: Mucositis; Low intensity light therapy; Methotrexate; Neoplasms; Pediatrics; Saliva.

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1.** Curva do espectro do FTIR comparando a TFBM IO (linha verde) e EO (linha vermelha) no dia 0. 28
- Figura 2.** Perfil médio e as áreas das bandas das regiões de lipídios (2800-3000), proteínas (1470-1720) e carboidratos (910 - 1200) no D0 nos grupos TFBM IO e TFBM EO. 28
- Figura 3.** Curva do espectro do FTIR comparando a TFBM IO (linha verde) e EO (linha vermelha) no dia 3. 29
- Figura 4.** Perfil médio e as áreas das bandas das regiões de lipídios (2800-3000), proteínas (1470-1720) e carboidratos (910 - 1200) no D3 nos grupos TFBM IO e TFBM EO. 29
- Figura 5.** Curva do espectro do FTIR comparando a TFBM IO (linha verde) e EO (linha vermelha) no dia 5. 30
- Figura 6.** Perfil médio e as áreas das bandas das regiões de lipídios (2800-3000), proteínas (1470-1720) e carboidratos (910 - 1200) no D5 nos grupos TFBM IO e TFBM EO. 30
- Figura 7.** Curva do espectro do FTIR comparando a TFBM IO (linha verde) e EO (linha vermelha) no dia 10. 31
- Figura 8.** Perfil médio e as áreas das bandas das regiões de lipídios (2800-3000), proteínas (1470-1720) e carboidratos (910 - 1200) no D10 nos grupos TFBM IO e TFBM EO. 31

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Característica sociodemográficas	25
Tabela 2. Grau da mucosite Oral	26
Tabela 3. pH da saliva	27

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	12
2. PROPOSIÇÃO	16
2.1. Objetivos gerais	
2.2. Objetivos específicos	
3. ARTIGO	17
3.1 Folha de rosto	17
3.2 Resumo	19
3.3 Introdução	20
3.4 Métodos	21
3.5 Resultados	24
3.6 Discussão	30
3.7 Conclusão	34
3.7 Referências	34
4. CONCLUSÃO	38
5. REFERÊNCIAS	39
6. APÊNDICE	42
7. ANEXOS	54

1. INTRODUÇÃO

O câncer em crianças e adolescentes é considerado atualmente um grande problema na saúde pública mundial. Apesar das melhorias na detecção precoce e no tratamento, o câncer ainda é a segunda principal causa de mortalidade infantil nos países desenvolvidos. No Brasil, 12.500 novos casos de câncer infantil são diagnosticados a cada ano, com cerca de 2.704 mortes (VALER *et al.*, 2020). Dentre as neoplasias malignas mais frequentes em crianças estão a leucemia linfóide aguda (LLA), linfoma não hodgkin (LNH) e osteossarcoma (GANDHI *et al.*, 2017).

A leucemia é um tipo de câncer caracterizado pela incontrolável produção de leucócitos imaturos, sendo a neoplasia mais comum em crianças com prevalência de 30-40% (WIDJAJA *et al.*, 2020). Dentre os variados tipos de leucemia, a Leucemia linfóide aguda (LLA) é o mais grave e mais comum tipo de câncer em pacientes pediátricos totalizando 80% dos casos de leucemia de 0 a 19 anos de idade (RIBEIRO *et al.*, 2017). Os linfomas não-Hodgkin (LNH) constituem um grupo heterogêneo de doenças que representam 7% dos cânceres em crianças menores de 15 anos em países desenvolvidos, em geral, são tumores com alto grau de malignidade e comportamento agressivo (BAENA-GOMEZ *et al.*, 2014). O osteossarcoma é a neoplasia óssea mais prevalente na população infantojuvenil, correspondendo de 3% a 5% de todas as neoplasias nesta faixa etária. Apresenta um pico de incidência entre 10 e 19 anos de vida (2ª década de vida), mais frequente no sexo masculino, acometendo principalmente ossos longos em região de metáfise. A maioria dos casos de osteossarcoma se apresenta como doença localizada ao diagnóstico, sendo que quando há doença metastática, os principais sítios são para o pulmão seguido dos ossos (INCA, 2023).

O tratamento oncológico dessas desordens consiste essencialmente na quimioterapia, e as principais drogas quimioterápicas empregadas em crianças incluem adriamicina, citarabina, etoposídeo e metotrexato (MTX) (GANDHI *et al.*, 2017). O MTX tem sido amplamente utilizado como agente anticancerígeno na maioria dos protocolos de quimioterapia para o câncer infantil (GARROCHO-RANGÉL *et al.*, 2018). A administração de Metotrexato em altas doses apresenta várias vantagens: supera os mecanismos de resistência, melhora a penetração no sistema nervoso central. No entanto, como consequência do aumento da concentração, o MTX está associado a leucopenia, trombocitopenia, anemia, diarreia, náuseas, vômitos (MAGNO - GUIMARÃES *et al.*, 2021). Além disso, ocorrem complicações orais, desde brandas até severas, como mucosite, trismo e xerostomia (WIDJAJA *et al.*, 2020). O mais comum desses efeitos é a mucosite oral (MO), além de comprometer a qualidade e quantidade de saliva, a fala e a capacidade de deglutição do paciente (BAENA-GOMEZ *et al.*, 2014; RIBEIRO *et al.*, 2017; NUNES *et al.*, 2020).

A saliva é um biofluido que pode ser considerado como um “espelho” refletindo o estado fisiológico e patológico do corpo, e tem uma variedade de efeitos benéficos na mucosa, incluindo lubrificação, limpeza, tamponamento, ação antimicrobiana e proteção. Distúrbios na qualidade e a quantidade salivar, observadas durante o tratamento oncológico podem causar consequências deletérias para a mucosa oral (DERRUAU *et al.*, 2020; RODRIGUES *et al.*, 2020). Cerca de 99% da saliva é composta por água e uma variedade de íons inorgânicos (por exemplo, K^+ , Na^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} , Cl^- , HCO_3^- , $H_2PO_4^-$, HPO_4^{2-}), proteínas (imunoglobulinas, enzimas), muco, ureia e ácido úrico (LUKOSE *et al.*, 2021). Sabe-se que a saliva e o biofilme oral são fatores de risco para inflamação e ulceração da MO (COSTA *et al.*, 2022).

A análise da saliva de pacientes oncológicos é de extrema importância para monitoramento da saúde. A espectroscopia de infravermelho por transformada de Fourier (FTIR) é uma técnica de diagnóstico poderosa e tem sido usada para identificar padrões de alterações moleculares com base nos modos de vibração (RODRIGUES *et al.*, 2018). Essa técnica baseia-se na absorção da luz infravermelha por transições vibracionais de ligações covalentes que fornecem informações sobre todas as macromoléculas, como DNA, RNA, proteínas, carboidratos e lipídios. Isso significa que a técnica pode fornecer informações bioquímicas diretamente ligadas às propriedades biológicas. O FTIR pode fornecer uma impressão digital salivar detalhada que pode ser usada para a descoberta de biomarcadores de doenças e alterações. Um benefício desse método é que as amostras não requerem nenhuma coloração ou preparação e podem ser analisadas assim que removidas, evitando a perda de informações bioquímicas relevantes, além disso é um método barato e rápido. Emergindo como uma ferramenta poderosa no campo do diagnóstico médico, por meio da identificação das vibrações moleculares de biomoléculas em amostras que são úteis para monitorar o estado de saúde dos pacientes. (RODRIGUES *et al.*, 2018; DERRUAU *et al.*, 2020; PRAJA *et al.*, 2022).

A MO é um efeito colateral agudo do tratamento do câncer caracterizado por inflamação e ulceração da mucosa oral e dor (ADNAN *et al.*, 2021; KAUARK FONTES *et al.*, 2021; RIBEIRO *et al.*, 2017). O risco de mucosite é maior em crianças do que em adultos devido a uma rápida proliferação celular, embora a cicatrização também seja mais rápida (NOIRRIT-ESCLASSAN *et al.*, 2019; VOLPATO *et al.*, 2007). Cerca de 40% de todos os pacientes submetidos a esses tratamentos apresentam efeitos colaterais na boca, este número eleva-se para mais de 90% em crianças com menos de 12 anos de idade (VOLPATO *et al.*, 2007).

As formas graves de MO estão associadas a lesões dolorosas, aumento do uso de analgésicos opióides, comprometimento da função, necessidade de mudança na dieta ou dependência de nutrição parenteral e risco de infecção, afetando negativamente a qualidade de vida do paciente. Além disso, a MO

pode levar à redução da dose de quimioterapia, atrasos no tratamento, prolongamento da internação e aumento da mortalidade (THIEME *et al.*, 2019; RAMOS - PINTO *et al.*, 2021; VALER *et al.*, 2020).

Clinicamente a MO é caracterizada por uma inflamação da mucosa oral, de aspecto eritematoso, erosivo e/ou ulcerativo com formação de pseudomembrana. As áreas mais afetadas são o assoalho da boca, borda lateral e ventre da língua, mucosa jugal e palato mole (THIEME *et al.*, 2019; CURRA *et al.*, 2021). Pacientes com MO devem ser avaliados minuciosamente para que o grau de toxicidade e a terapêutica adequada possam ser definidos, estando associada à alta morbidade, o manejo dos pacientes é fundamental para que o tratamento quimioterápico seja administrado como previsto (CHICHELLE *et al.*, 2017; SUNG *et al.*, 2017).

Essas lesões ocasionam o atraso do tratamento, por vezes a interrupção, além de impossibilitar a alimentação de pacientes já imunocomprometidos ocasionando perda de peso, dor intensa, aumento do risco de bacteremia, tempo de hospitalização e conseqüentemente dos custos (MIRANDA-SILVA *et al.*, 2020; LACERDA-SANTOS *et al.*, 2019). Considerando essas reações adversas da quimioterapia, é altamente recomendado que a prevenção e tratamento da MO sejam realizados durante o curso do tratamento oncológico, auxiliando numa melhora significativa da qualidade de vida, menos dor e mais conforto ao paciente (THIEME *et al.*, 2019). Vários tratamentos têm sido propostos para minimizar os danos que a MO pode causar ao paciente oncológico. Dentre elas, a terapia de fotobiomodulação (TFBM) tem sido recomendada pela Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC/ISOO) (THIEME *et al.*, 2019; RAMPINI *et al.*, 2008; MIGLIORATI *et al.*, 2013). A TFBM é uma intervenção baseada em luz segura e eficaz que demonstrou prevenir e tratar a MO em pacientes oncológicos (ADNAN *et al.*, 2021; MARÍN-CONDE *et al.*, 2019; ROBJINS *et al.*, 2022). A modulação celular depende de alguns fatores como: fonte de luz, protocolo utilizado, local, tempo de aplicação e tipo de células envolvidas (BOURBONNE *et al.*, 2019). A luz desencadeia ativação, proliferação e diferenciação celular e resulta em um processo de regeneração acelerado, aciona vias que regulam o controle inflamatório e causam redução da dor (PENG *et al.*, 2020; ZADIK *et al.*, 2019). No entanto, apenas alguns estudos (RAMOS-PINTO *et al.*, 2021; KAUARK-FONTES *et al.*, 2021; ADNAN *et al.*, 2021; MAGNO-GUIMARÃES *et al.*, 2021) avaliaram equipamentos de TFBM aplicados na região extraoral (EO) para prevenir a OM. Uma abordagem extraoral eficaz poderia potencialmente oferecer uma solução mais confortável para pacientes pediátricos, uma vez que não requer a abertura da boca. Além disso, pode ser usado para prevenir a mucosite orofaríngea, uma área que não é facilmente alcançada com as aplicações de TFBM intraorais (TREISTER *et al.*, 2019).

O emprego de tecnologias que visem prevenir e tratar complicações orais decorrentes do tratamento oncológico, tais como a MO, são de grande importância clínica. A busca na melhora da qualidade de vida, a diminuição do tempo de tratamento e melhor aceitação pelos pacientes são essenciais

no tratamento de crianças. Diante do exposto o presente estudo visa avaliar a resposta clínica da TFBM extra oral no manejo da MO em relação à TFBM intraoral em pacientes pediátricos tratados por quimioterapia de alto risco.

2. PROPOSIÇÃO

2.1 Objetivo geral

O presente estudo tem como objetivo avaliar a resposta clínica da TFBM EO comparada com a TFBM IO que é considerada o padrão ouro na prevenção da mucosite oral em pacientes pediátricos em tratamento oncológico tratados com quimioterapia com Metotrexato.

2.2 Objetivos específicos

- Avaliar a eficácia da TFBM intra e extraoral na prevenção da mucosite oral
- Avaliar a resposta clínica da TFBM intra e extraoral no controle da dor
- Analisar o pH e componentes da saliva (carboidratos, proteína e lipídios) dos pacientes que receberam TFBM intra e extraoral.

3. ARTIGO

Artigo seguindo as normas da revista Supportive Care in Cancer

3.1 Folha de rosto

ANÁLISE DA FOTOBIMODULAÇÃO EXTRAORAL EM COMPARAÇÃO COM A FOTOBIMODULAÇÃO INTRAORAL NA PREVENÇÃO DA MUCOSITE ORAL EM PACIENTES ONCOLÓGICOS PEDIÁTRICOS

Mariana Lena Sassi¹

Nicolly Ghilardi Cardoso²

Bruna da Fonseca Wastner³

Mara Albonei Dudeque Pianovski⁴

Robinson Sabino-Silva⁵

Rafael Zancan Mobile⁶

Melissa Rodrigues de Araujo¹

¹Post Graduate Program in Dentistry, Department of Stomatology, Universidade Federal do Paraná, Curitiba, Brazil

²Undergraduate student School of Dentistry, Department of Stomatology, Universidade Federal do Paraná, Curitiba, Brazil

³Oral and Maxillofacial Surgeon , Hospital Erastinho, Curitiba, Brazil

⁴Pediatric Oncology, Hospital Erastinho, Curitiba, Brazil

⁵Post Graduate Program, Universidade Federal de Uberlandia, Uberlandia, Brazil

⁶Dentist, Universidade Federal do Paraná, Curitiba, Brazil

Corresponding author

Melissa Rodrigues de Araújo DDS, PhD

Departamento de Estomatologia, Universidade Federal do Paraná Av. Lothário Meissner 632 Jardim Botânico

Curitiba - Paraná – Brazil

CEP: 80210-170

Telephone: +55 41 3360-4024; Fax: +55 41 33604053 E-mail: melissaraujo@ufpr.br

3.2 RESUMO

Objetivo: avaliar a resposta clínica da TFBM extraoral (EO) em relação a TFBM intra oral (IO) na prevenção da MO em pacientes pediátricos em tratamento com Metotrexato (MTX). **Métodos:** Os pacientes foram randomizados em 2 grupos, TFBM IO (n=37) e TFBM EO (n=38). A TFBM preventiva foi realizada diariamente até a alta do paciente (4 a 7 dias). Foram avaliados grau de mucosite, dor, pH e componentes da saliva carboidratos, lipídios e proteínas (FTIR), nos tempos D0, D3, D5 e D10. **Resultados:** A prevalência da MO no grupo TFBM IO foi 51,4% e no TFBM EO foi 28,9% ($p < 0.05$). A razão de prevalência da MO é 1,58 vezes maior nos TFBM IO comparado com a EO. No grupo TFBM IO no D3 91,9% dos pacientes não apresentaram mucosite, 8,1% apresentaram mucosite branda grau I e II, o grupo TFBM EO não apresentou MO no D3. No D5 24,3% no TFBM IO apresentaram MO branda grau I ou II e 5,4% no TFBM EO apresentaram MO grau I. No D10 24,3% (TFBM IO) apresentaram mucosite branda (graus I e II) e 16,2% apresentaram mucosite severa (grau III), já no grupo TFBM EO 15,8% apresentaram mucosite branda (I e II) e 10,5% apresentaram mucosite severa (III e IV). Quanto ao pH e componentes salivares não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos. **Conclusão:** Não houve diferença na dor, pH e componentes salivares nos tempos DO, D3, D5 e D10 e nos grupos TFBM IO e EO. A TFBM EO foi mais eficaz em prevenir a MO em relação a TFBM IO.

Palavras-chave: Mucosite. Terapia com luz de baixa intensidade. Metotrexato. Neoplasias. Pediatria. Saliva.

3.3 INTRODUÇÃO

O tratamento oncológico das neoplasias mais frequentes em crianças consiste essencialmente na quimioterapia. Dentre as neoplasias malignas mais frequentes em crianças estão a leucemia linfóide aguda (LLA), linfoma não hodgkin (LNH) e osteossarcoma.¹⁻²

O Metotrexato (MTX) tem sido amplamente utilizado como fármaco anticancerígeno na maioria dos protocolos de quimioterapia para o câncer infantil.³ A administração de Metotrexato em altas doses apresenta várias vantagens, no entanto, como consequência do aumento da concentração, o MTX está associado a vários efeitos adversos, a mais comum dessas complicações é a mucosite oral (MO), que compromete a qualidade e quantidade de saliva, a fala e a capacidade de deglutição do paciente.⁴⁻⁷

A saliva é um biofluido que reflete o estado fisiológico e patológico do corpo, e tem uma variedade de efeitos benéficos na mucosa, incluindo lubrificação, limpeza, tamponamento, ação antimicrobiana e proteção. Distúrbios na qualidade e a quantidade salivar, observadas durante o tratamento oncológico podem causar consequências deletérias para a mucosa oral.⁸ A análise da saliva dos pacientes oncológicos é de extrema importância para monitoramento da saúde. A espectroscopia de infravermelho por transformada de Fourier (FTIR) é uma técnica de diagnóstico poderosa e tem sido usada para identificar padrões de alterações moleculares com base nos modos de vibração.⁸⁻¹⁰

A MO é um efeito colateral agudo do tratamento do câncer caracterizado por inflamação e ulceração da mucosa oral.^{6,11-12} O risco de mucosite é maior em crianças do que em adultos devido a uma maior proliferação celular, embora a cicatrização também seja mais rápida.¹⁰⁻¹¹ As formas graves de MO estão associadas a lesões dolorosas, aumento do uso de analgésicos opióides, comprometimento da função, necessidade de mudança na dieta ou dependência de nutrição parenteral e risco de infecção, afetando negativamente a qualidade de vida do paciente. Além disso, a MO pode levar à redução da dose de quimioterapia, atrasos no tratamento, prolongamento da internação e aumento da mortalidade. As condições de saúde bucal também estão relacionadas com a severidade da MO.^{12-13, 1}

Vários tratamentos têm sido propostos para minimizar os danos que a MO pode causar ao paciente oncológico.¹⁴⁻¹⁵ Dentre elas, a terapia de fotobiomodulação (TFBM) tem sido recomendada pela Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC/ISOO).^{12, 16} A TFBM estimula e promove processos teciduais positivos, como cicatrização de feridas, regeneração celular, respostas imunes, e medeia processos teciduais como inflamação e dor.¹⁷ É uma intervenção baseada em luz segura e eficaz que demonstrou prevenir e tratar a MO em pacientes oncológicos.¹⁸⁻²⁰ No entanto, poucos estudos^{1, 12, 21-22} avaliaram a resposta clínica de equipamentos de TFBM aplicados na região extraoral para prevenir a MO.

Uma abordagem extraoral (EO) eficaz poderia potencialmente oferecer uma solução mais confortável para pacientes pediátricos, uma vez que não requer a abertura da boca. Além disso, pode ser usado para prevenir a mucosite orofaríngea, uma área que não é facilmente alcançada com as aplicações de TFBM intraorais.²¹ A TFBM extraoral profilática pode retardar o início da MO, reduzir a dor, uso de analgésicos e anti-inflamatórios e foi associada a melhor qualidade de vida.¹²

Outros estudos^{17,20} utilizando equipamentos EO para o tratamento da mucosite mostraram que a técnica de TFBM EO é atraumática, não invasiva, rápida e facilmente aceita pelas crianças. No entanto, há uma necessidade real de mais pesquisas utilizando a TFBM EO tanto na prevenção, quanto no tratamento de MO. Alguns desafios estão presentes quando utilizamos a terapia extraoral que além da padronização de parâmetros de fotobiomodulação, há possibilidade de dissipação de energia devido as camadas de pele até a energia chegar na mucosa.¹

O emprego de tecnologias que visem prevenir e tratar complicações orais decorrentes do tratamento oncológico, tais como a MO, são de grande importância clínica. A busca na melhora da qualidade de vida, a diminuição do tempo de tratamento e melhor aceitação pelos pacientes são essenciais no tratamento oncológico de crianças. Diante do exposto o presente estudo visa avaliar a resposta clínica da TFBM extra oral em relação a TFBM IO (intraoral) na prevenção da MO em pacientes pediátricos em tratamento oncológico.

3.4 MÉTODOS

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos do Hospital Erasto Gaertner (Número - 4.866.526), e o consentimento informado para participação no estudo foi obtido de todos os participantes/responsáveis. A amostra foi obtida por conveniência e os critérios de inclusão para ambos os grupos, foram: indivíduos com diagnóstico prévio de leucemia, linfoma ou osteossarcoma que estavam em tratamento quimioterápico de alta dose com o medicamento Metotrexato no Hospital Oncopediátrico Erastinho, Curitiba, Paraná. O critério de exclusão foi não finalizar a fotobiomodulação para ambos os grupos. Os indivíduos recrutados foram distribuídos de forma aleatória em 2 grupos: grupo TFBM IO (terapia de fotobiomodulação intraoral) grupo que recebeu o tratamento padrão ouro ou grupo TFBM EO (terapia de fotobiomodulação extraoral).

Grupo de TFBM intraoral

Os pacientes receberam TFBM preventiva utilizando um equipamento intraoral. A TFBM iniciou antes da infusão do quimioterápico MTX e seguiu até a alta do paciente (4-7 dias). O equipamento de

baixa intensidade utilizado no grupo TFBM IO foi o Therapy EC® (DMC Imp e Exp. De Equipamentos; São Carlos, São Paulo, Brasil). Os parâmetros utilizados foram laser de diodo de AlGaInP, comprimento de onda 660nm (vermelho), potência 100 mW, densidade de energia 10,02J/cm², 1J/ponto, tempo de irradiação por ponto 10 segundos, área do feixe de 0,098cm², o protocolo de aplicação totalizou 33 pontos intraorais. A irradiação com o equipamento Therapy EC® foi realizada no modo de onda contínua e de forma pontual. A ponta do equipamento foi mantida perpendicular em contato com a pele/mucosa dos pacientes durante as aplicações.

Grupo de TFBM extraoral

Os pacientes receberam TFBM preventiva utilizando um equipamento extraoral. A TFBM iniciou antes da infusão do quimioterápico MTX e seguiu até a alta hospitalar de (4 a 7 dias). A TFBM EO foi realizada utilizando o equipamento E-light RL da DMC® (São Carlos, São Paulo, Brasil). Os parâmetros utilizados foram laser de diodo AlGaInP, composto por 8 emissores, comprimento de onda 660nm (vermelho), potência 100mw, tempo de irradiação por ponto 10 segundos, sendo que os emissores possuem as seguintes características: 4 lasers centrais com área de 0,029 cm², E = 1 J, F=34,50 J/ cm² e 4 lasers laterais com área de 0,233 cm², E = 1 J, F = 4,30 J/ cm². A irradiação com o equipamento E-light RL® foi realizada no modo de onda contínua abrangendo 3 regiões, bucinador direito e esquerdo e orbicular da boca, ou seja três pontos extraorais sendo emitido 1J por emissor. A região central do equipamento foi mantida perpendicular em contato com a pele dos pacientes durante as aplicações.

Coleta de dados

Os pacientes e responsáveis receberam orientação de higiene a fim de se manter um padrão em todos os pacientes durante o tratamento oncológico. As variáveis como sexo, idade, tipo de neoplasia e protocolo de tratamento foram coletadas dos prontuários dos pacientes e anotadas em ficha clínica específica. A fotobiomodulação preventiva diária foi iniciada no D0, antes da administração do quimioterápico MTX até o paciente receber alta do hospital (4 a 7 dias). As coletas de dados (avaliação do grau de mucosite oral, dor e coleta da saliva ocorreram nos dias D0 (antes da infusão da quimioterapia), D3 (terceiro dia após início da quimioterapia), D5 (quinto dia após início da quimioterapia), e após alta D10 (décimo dia após início da quimioterapia).

O grau de mucosite foi avaliado e classificado de acordo com a escala da OMS adaptada por Moslemi *et al.* (2016) que varia do grau 0 ao grau IV. Para avaliação da dor a escala utilizada foi a escala visual analógica modificada (EVA), onde 0 paciente não apresentava dor e 10 máximo de dor possível.¹² A coleta de saliva foi realizada com Salivette® (Sarstedt, Nümbrecht, Alemanha). Após a coleta das

amostras de saliva o pH foi mensurado (à temperatura ambiente) com o uso de um PHmetro (Phtek® - Phmetro PHS 3B, Curitiba, Brasil). As mesmas amostras salivares foram analisadas pelo método de espectroscopia de infravermelho e transformada de Fourier atenuada por reflexão total (ATR-FTIR), os espectros salivares foram realizados em 4000–400 cm^{-1} no espectrofotômetro ATR-FTR Vertex 70 (Bruker Optics, Reinstetten, Alemanha) acoplado ao componente de refletância total atenuada (ATR). O material de cristal na unidade ATR era um disco de diamante como elemento de reflexão interna. A profundidade de penetração da película salivar varia entre 0,1 e 2 μm e depende do comprimento de onda, do ângulo de incidência do feixe e do índice de refração do material do cristal ATR. A saliva (1 μL) foi seca diretamente à temperatura ambiente em cristal ATR por 6 min e, em seguida, os espectros foram registrados. Antes de cada análise de amostra, o espectro do ar foi usado como pano de fundo. Cada espectro foi obtido em uma sala com temperatura em torno de 22–23 °C, 4 cm^{-1} de resolução.⁹

Análise estatística

Os dados coletados foram submetidos à análise estatística com o software JAMOVI versão 2.3.28. As variáveis categóricas sexo, tipo do tumor foram analisadas por meio do teste Qui-quadrado.

A MO presença e ausência de mucosite nos grupos TFBM IO e EO foi avaliada pelo teste Qui-quadrado e foi gerada a razão de prevalência. Graus de mucosite estão apresentados de forma descritiva por meio de distribuição das frequências nos grupos visto que o teste estatístico qui quadrado não foi aplicável pois havia mais de uma célula com tamanho menor que 5. A mucosite foi classificada de acordo com a severidade em: sem mucosite (G0), leve (GI e II) e moderado/severa (GIII e IV) e da mesma forma o teste não foi aplicável.

As variáveis numéricas foram submetidas a testes de normalidade (Shapiro-Wilk) e homocedasticidade (Levene). As variáveis idade, tempo de TFBM e dor (nos diferentes tempos) foram submetidos ao teste não-paramétrico U de Mann-Whitney. O pH (nos diferentes tempos) foi avaliado pelo teste paramétrico t de Student.

Os dados dos espectros do FTIR obtidos foram processados e analisados utilizando o software de mineração de dados Orange 3.35.0 (linguagem de programação Python 3). Para a geração de espectros médios e áreas de regiões espectrais, os espectros foram suavizados pelo filtro Gaussiano para redução dos níveis de ruídos. Em seguida, os espectros foram normalizados pela técnica de min-máx. e corrigidos pela linha de base pelo método Rubbernad para evitar erros durante as preparações das amostras e análise dos espectros. Para avaliar os valores médios das áreas das regiões de interesse, considerou-se a área das regiões dos espectros pertencentes a cada amostra dos diferentes grupos. As regiões de interesse foram definidas conforme o agrupamento de vibrações de componentes biológicos já pré-definidos. Portanto,

foram utilizadas as regiões de lipídios (3000-2800 cm^{-1}), proteínas (1720-1470 cm^{-1}) e carboidratos (1200-910 cm^{-1}). As posições das regiões foram medidas usando a frequência correspondente a linha de base de cada região e a intensidade das respectivas áreas foram calculadas. O teste de Shapiro-Wilk foi aplicado para testar a normalidade das variáveis. Os dados das áreas das regiões foram analisados utilizando o teste T com o software GraphPad Prism (GraphPad Prism versão 8.00 para Windows, GraphPad Software, San Diego, CA, EUA). Apenas valores de $p < 0.05$ foram considerados significativos e os resultados foram expressos como média \pm DP.

3.5 RESULTADOS

Este estudo prospectivo teve um período de duração de 1 ano e selecionou 80 pacientes. No entanto, 5 participantes foram excluídos porque não concluíram todos os procedimentos. A amostra foi constituída por 75 pacientes com histórico de leucemia linfocítica aguda (LLA) ou linfoma ou osteossarcoma e divididos em 2 grupos: TFBM IO ($n = 37$) e TFBM EO ($n = 38$). A idade dos pacientes da amostra variou de 1 a 18 anos de idade, com média de 7,9 anos. Três indivíduos do grupo TFBM EO eram feodermas, nos quais foram feitas aplicações TFBM EO com potência reduzida pela metade, mantendo-se a mesma energia em joules. Ambos os protocolos de TFBM foram bem tolerados, a amostra foi composta por grupos homogêneos, não houve diferença estatisticamente significativa entre as idades, sexo e nas doenças de base dos grupos TFBM IO e EO ($p > 0.05$). As características sociodemográficas da amostra estão apresentadas na tabela 1.

O tempo total de irradiação no grupo TFBM EO foi de 30 segundos, enquanto que o TFBM IO foi aproximadamente 15 a 20 minutos e a sessão variava de 30 - 40 min dependendo do paciente.

Tabela 1. Características sociodemográficas

		TFBM IO = 37		TFBM EO = 38		TOTAL = 75		<i>p</i> Value
		N	%	N	%	N	%	
Sexo	Fem.	13	35.1%	16	42.1%	29	38.7%	0.076
	Masc.	24	64.9%	22	57.9%	46	61.3%	0.062
Raça	Leucoderma	34	91.8%	35	92.1%	69	92%	—
	Feoderma	3	8,10%	3	7,9%	6	8%	—
Tipo do tumor	Leucemia	25	67.6%	29	76.3%	54	72.0%	0.099
	Osteossarcoma	9	24.3%	5	13.2%	14	18.7%	—
	Linfoma	3	8.1%	4	10.5%	7	9.3%	—

Identificação do sexo e tipo do tumor; Teste χ^2 , não foi possível analisar o *p* Value do Osteossarcoma e linfoma devido número de indivíduos com esta doença no grupo TFBM IO.

Avaliação da mucosite oral

A prevalência geral de MO nos pacientes do grupo TFBM IO foi de 51,4% e no grupo TFBM EO foi de 28,9% ($p < 0.05$). A razão de prevalência da MO é 1,58 vezes maior nos pacientes que fizeram TFBM IO comparado com a EO.

A MO foi analisada com relação aos tempos (D0, D3, D5 e D10) e grupos estudados e não houve diferença estatisticamente significativa ($p > 0.05$). Não houve MO no D0 em nenhum dos grupos avaliados. As frequências de MO nos tempos D3, D5 e D10 em cada grupos estão apresentados na tabela 2.

A fim de verificar se havia diferença na severidade da MO quando empregados os equipamento IO e EO, a MO foi classificada de acordo com a severidade em 3 categorias: sem mucosite (G0), leve (GI e II) e moderado/severa (GIII e IV). A análise descritiva mostrou que no D3, 8,10% (n=3) do grupo TFBM IO apresentou mucosite leve e o grupo TFBM EO não apresentou MO. No D5, 21,6% (n=8) dos pacientes do grupo TFBM IO apresentaram MO leve e 2,7% (n=1) MO severa, no grupo TFBM EO 5,2% (n=2) apresentaram MO leve, não houve MO severa No D10 no grupo TFBM IO 24,3% (n=9) dos pacientes apresentaram MO leve e 16,2% (n=6) MO severa enquanto que no TFBM EO 15,7% (n=6) dos pacientes tiveram MO leve e 10,5% (n=4) MO severa.

Tabela 2. Frequência de mucosite oral nos grupos TFBM IO e TFBM EO nos tempos estudados.

Grau MO	TFBM IO			TFBM EO		
	D3	D5	D10	D3	D5	D10
0	34 (91.9%)	28 (75.7%)	22 (59.5%)	38% (100%)	36 (94.7%)	28 (73.7%)
I	2 (5.4%)	3 (8.1%)	2(5.4%)	0	2(5.3%)	3 (7.9%)
II	1 (2,7%)	6 (16.2%)	7 (18.9%)	0	0	3 (7.9%)
III	0	0	6 (16.2%)	0	0	3 (7.9%)
IV	0	0	0	0	0	1 (2.6%)

100%	100%	100%	100%	100%	100%
(37)	(37)	(37)	(38)	(38)	(38)

Frequências da MO; Tabela de contingência

Avaliação da dor

Na escala visual analógica, o nível de dor foi avaliado de 0 a 10. No D3, no grupo TFBM IO a mediana da dor foi 0 (0-6), no TFBM EO a mediana foi 0 (0-3). No D5 no grupo TFBM IO a mediana da dor foi 0 (0-5), no TFBM EO a mediana foi 0 (0-8). No D10 o grupo TFBM IO a mediana da dor foi 0 (0-10), no TFBM EO a mediana foi 0 (0-10). Não houve diferença estatisticamente significativa na intensidade de dor nos grupos e tempos avaliados ($p > 0.05$).

Avaliação da saliva

A média e desvio padrão (dp) do pH nos tempos e grupos estudados estão apresentados na tabela 3. A TFBM IO e EO não influenciou o pH, que se manteve próximo da neutralidade ($p > 0.05$).

Tabela 3. pH da Saliva nos grupos TFBM IO e TFBM EO nos tempos experimentais D0, D3, D5 e D10.

	TFBM IO OU TFBM EO	Média	Desvio-padrão	p Value
pH da Saliva D0	TFBM IO	7.16	0.676	0.076
	TFBM EO	6.74	0.855	
pH da Saliva D3	TFBM IO	6.72	0.801	0.507
	TFBM EO	6.90	0.860	
pH da Saliva D5	TFBM IO	7.27	0.529	0.062
	TFBM EO	6.67	0.839	
pH da Saliva D10	TFBM IO	6.94	0.564	0.099
	TFBM EO	7.55	0.406	

Avaliação do pH da saliva; Teste t de Student.

O achados da espectroscopia FTIR analisando o perfil médio da saliva nos grupos TFBM IO e TFBM EO nos dias D0, D3, D5 e D10 e as áreas das bandas das regiões de lipídios (2800-3000), proteínas (1470-1720) e carboidratos (910-1200) foram similares. As curvas dos espectros do FTIR e componentes salivares (carboidratos, gordura e proteínas) também não apresentaram diferença ($p > 0.05$) e estão representados nas figuras 1 - 8.

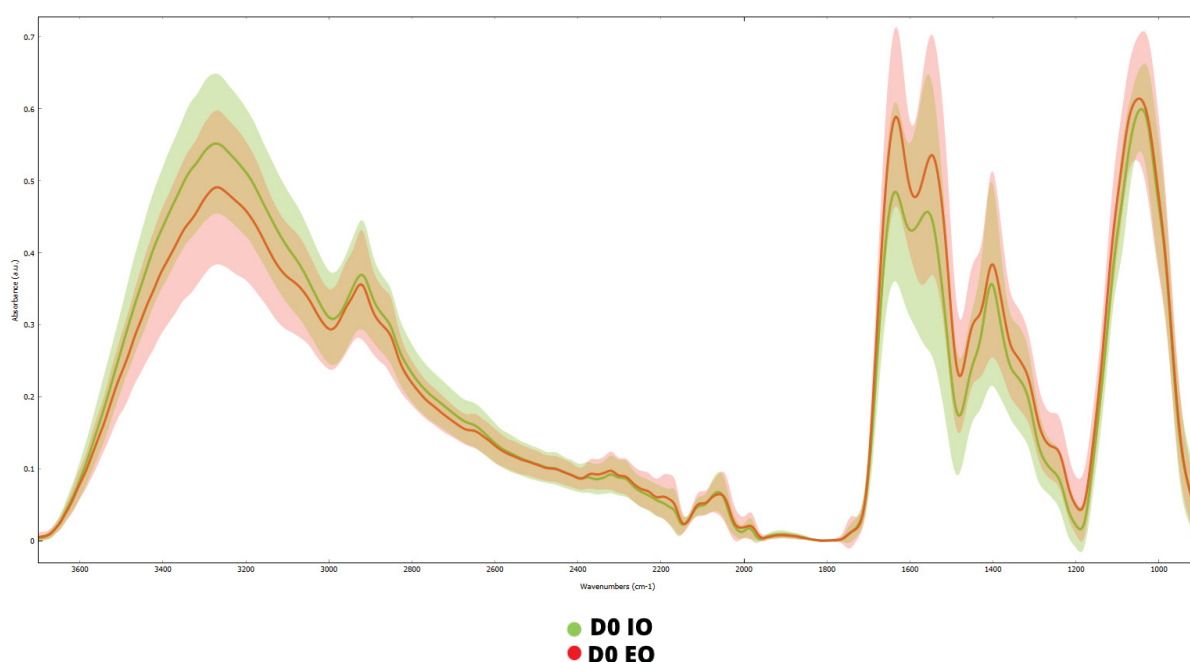


Figura 1. Curva do espectro do FTIR dos grupos TFBM IO (linha verde) e TFBM EO (linha vermelha) no D0.

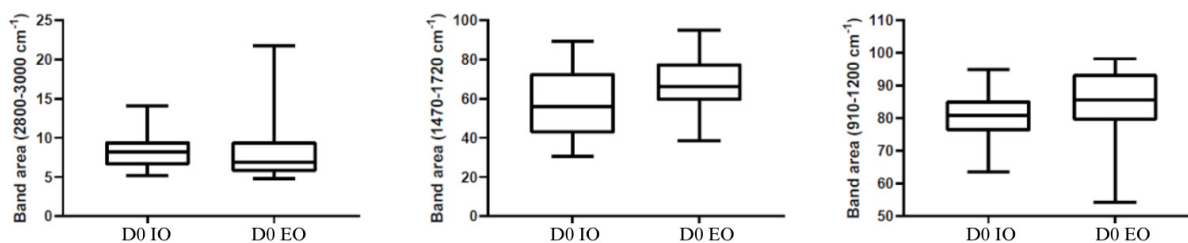


Figura 2. Perfil médio do D0 nos grupos TFBM IO e TFBM EO e as áreas das bandas das regiões de lipídios (2800-3000), proteínas (1470-1720) e carboidratos (910 - 1200). Teste t de Student

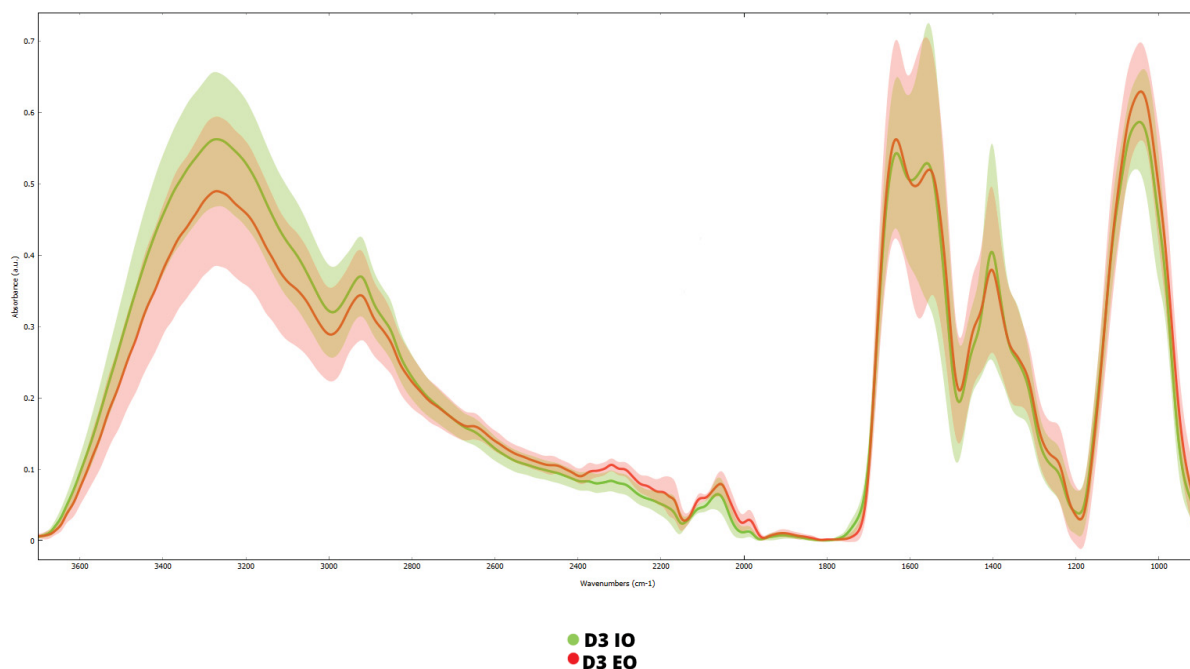


Figura 3. Curva do espectro do FTIR nos grupos TFBM IO (linha verde) e TFBM EO (linha vermelha) noD3.

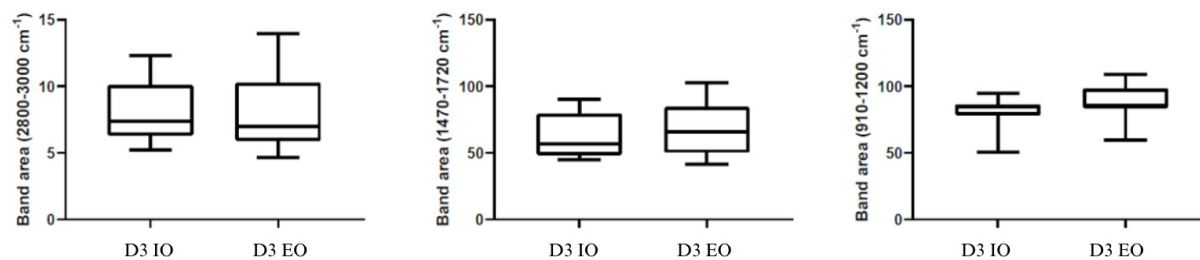


Figura 4. Perfil médio do D3 dos grupos TFBM IO e TFBM EO e as áreas das bandas das regiões de lipídios (2800-3000), proteínas (1470-1720) e carboidratos (910 - 1200). Teste t de Student

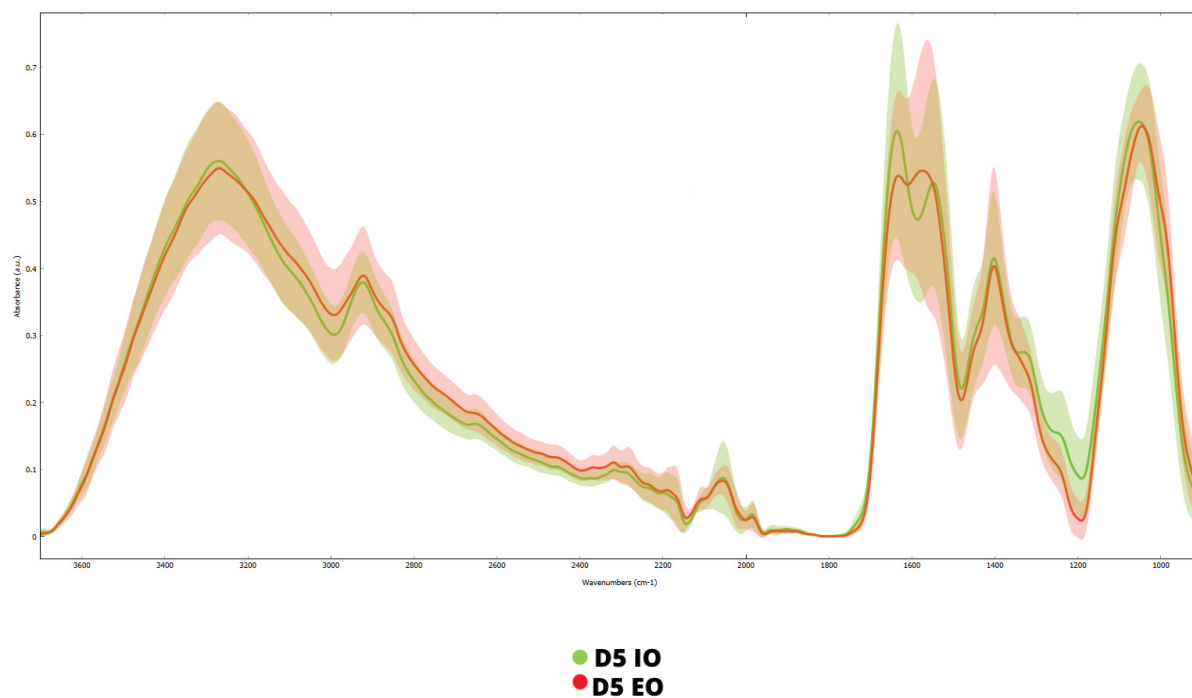


Figura 5. Curva do espectro do FTIR nos grupos TFBM IO (linha verde) e TFBM EO (linha vermelha) no D5.

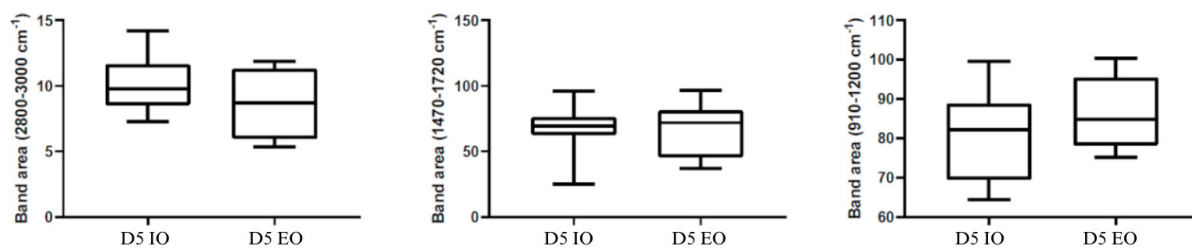


Figura 6. Perfil médio do D5 dos grupos TFBM IO e TFBM EO e as áreas das bandas das regiões de lipídios (2800-3000), proteínas (1470-1720) e carboidratos (910 - 1200). Teste t de Student

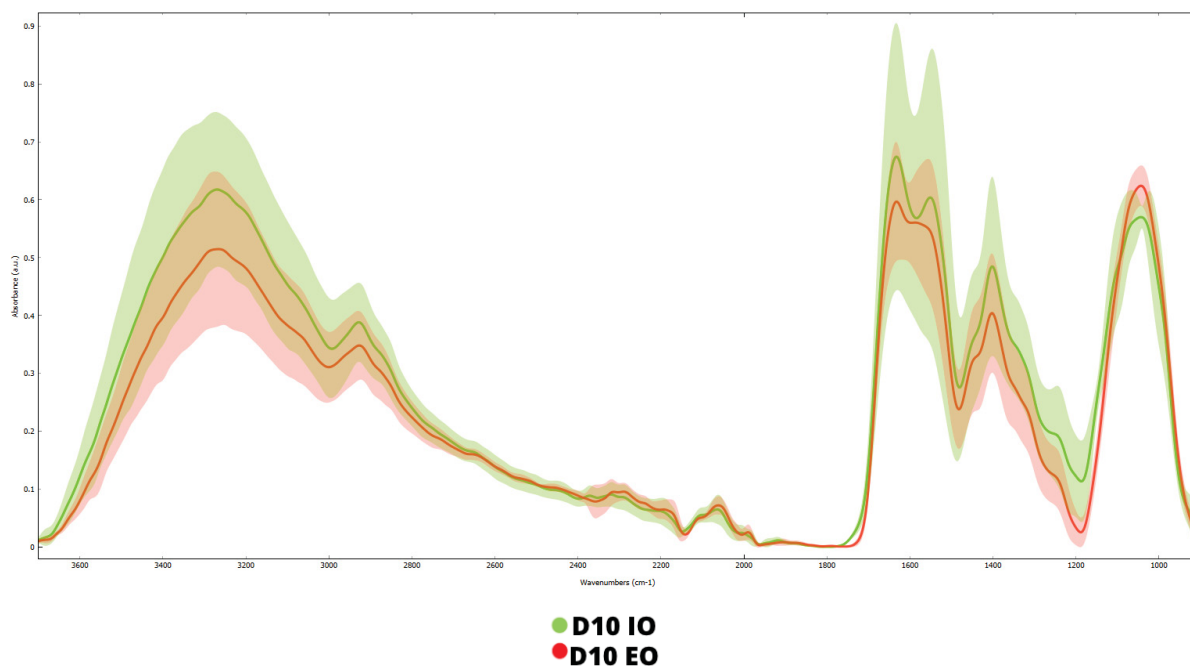


Figura 7. Curva do espectro do FTIR dos grupos TFBI IO (linha verde) e TFBI EO (linha vermelha) no D10.

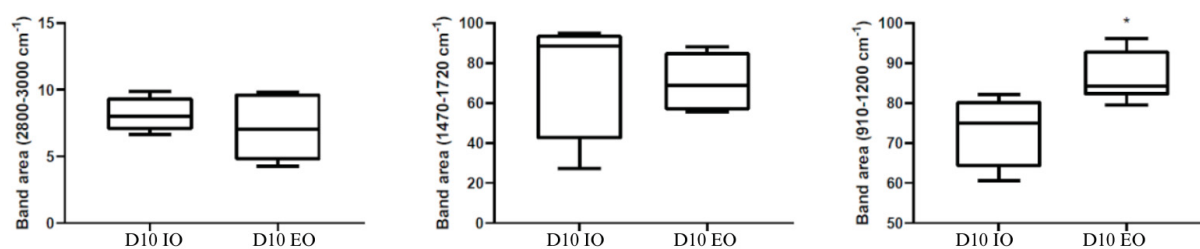


Figura 8. Perfil médio do D10 dos grupos TFBI IO e TFBI EO e as áreas das bandas das regiões de lipídios (2800-3000), proteínas (1470-1720) e carboidratos (910 - 1200). Teste t de Student

3.6 DISCUSSÃO

Esse estudo teve como objetivo comparar a eficácia da TFBI extraoral na prevenção da mucosite oral quando comparada com a TFBI intraoral. Os participantes foram submetidos a fotobiomodulação diária até a alta hospitalar, poucos estudos utilizaram a TFBI extraoral em suas pesquisas, e a maioria deles realizou estudos em pacientes submetidos à TCTH.^{20, 24-25} Esta pesquisa, em pacientes portadores de leucemia, osteossarcoma e linfoma que receberam MTX em alta dose. Os achados deste estudo comprovaram que a taxa de MO diminuiu quando realizada a TFBI preventiva, e a TFBI EO foi ainda mais eficaz na prevenção da MO. A incidência de MO foi de 51.4% no grupo TFBI IO e 28.9% no

grupo EO em outros estudos similares^{2,4-5} sem a utilização da TFBM para prevenção de MO a incidência foi de 58% a 80%.

No Brasil, 12.500 novos casos de câncer infantil são diagnosticados a cada ano, com cerca de 2.704 mortes.¹ Dentre as neoplasias malignas mais frequentes em crianças estão a leucemia linfóide aguda (LLA), linfoma não hodgkin (LNH) e osteossarcoma.¹⁻²

A amostra deste estudo foi composta por 2 grupos de pacientes pediátricos semelhantes em relação a idade, ao sexo e doença base. A LLA foi a doença em tratamento mais frequente, seguida por osteossarcoma e linfoma. O tratamento oncológico dessas neoplasias malignas consiste essencialmente na quimioterapia, e o metotrexato (MTX) é uma das principais drogas empregadas no tratamento oncológico pediátrico.³ A mucosite oral é uma complicação comum da quimioterapia citotóxica.²¹ A incidência de MO em pacientes que recebem altas doses de MTX pode variar de 20 a 80%.^{1,4-5} Os achados deste estudo comprovaram que a taxa de MO diminuiu quando realizada a TFBM preventiva, sendo ainda a TFBM EO mais eficaz na prevenção da MO.

A MO pode estar associada a dor intensa, aumento do consumo de opióides (narcóticos), aumento da necessidade de nutrição parenteral e aumento do risco de bacteremia.²² Considerando os possíveis riscos causados pela mucosite é extremamente importante no curso do tratamento oncológico a prevenção desta complicação.²³ Diversas abordagens terapêuticas já foram propostas para prevenir e minimizar os danos que a mucosite oral pode causar, dentre eles, a fotobiomodulação intraoral se provou eficaz tanto na prevenção como na cicatrização dessas lesões e é recomendada pela Associação Multinacional de Cuidados de Suporte em Câncer (MASCC/ISOO).¹²

A eficácia da TFBM IO na prevenção da MO em adultos já foi demonstrada e está intimamente associada à melhoria da qualidade de vida durante o tratamento.^{22, 19} Contudo, poucos estudos sobre a TFBM EO, tanto em crianças como em adultos foram realizados^{17,20-21}. Nossos dados mostram que a TFBM EO foi eficaz na prevenção da MO em crianças e ainda com menor razão de prevalência do que a TFBM IO. O risco de mucosite em crianças é maior do que em adultos devido a uma maior proporção de células de proliferação rápida, além disso, crianças possuem uma limitação de abertura bucal e algumas não são tão colaborativas.^{10,20} Diante do exposto, a importância de estudar a aplicabilidade, eficácia e viabilidade do equipamento extraoral em pacientes pediátricos para prevenir a MO se tornou evidente.

Uma inovação deste estudo quando comparado com a literatura^{12-13,26,28-30} utilizando a TFBM EO, foi a utilização de energia apenas no espectro vermelho (660nm) seguindo os protocolos das MASCC estabelecidos na prevenção de MO com a TFBM IO.²⁷ Enquanto que os estudos citados acima^{12-13,28-30} utilizaram irradiação infravermelha ou a combinação dos dois comprimentos de onda.

Até onde sabemos, esta é a primeira análise comparando a aplicabilidade da TFBM extraoral com a TFBM intraoral na prevenção de mucosite oral em pacientes pediátricos oncológicos em tratamento

com quimioterapia de alta dose utilizando MTX. Mucosites severas ocasionam o atraso do tratamento, por vezes a interrupção do mesmo, além de impossibilitar a alimentação de pacientes já imunocomprometidos ocasionando perda de peso, dor intensa, aumento do risco de bacteremia, tempo de hospitalização e consequentemente dos custos.³¹ Diferente do estudo¹⁴, no qual não foi relatado uma diferença significativa entre os grupos de fotobiomodulação intra e extraoral, nesse estudo houve uma diferença significativa entre a presença de mucosite entre os grupos TFBM IO e EO. Há um consenso que a TFBM diminui a frequência e severidade da mucosite, tanto em relação ao grau da lesão quanto à sintomatologia dolorosa.^{31,21,19} A efetividade da TFBM, tanto extra quanto intraoral pode estimular o tecido a regeneração, reduzir a inflamação e controlar a dor.³² Estudos demonstraram uma redução do estresse oxidativo e uma ativação direta de cromóforos intracelulares após TFBM, desencadeando assim um aumento da proliferação de células endoteliais, queratinócitos, fibroblastos, osteoblastos e pericitos, com ação biomoduladora e efeitos analgésicos.^{23, 26}

As duas terapias de fotobiomodulação IO e EO foram eficazes na prevenção da MO e consequentemente na dor, pois não foram observadas diferenças estatisticamente significativas quando os dois grupos foram comparados. As dores máximas (10 na escala EVA) nos dois grupos na avaliação do D10 em apenas 2 pacientes com mucosites severas grau III e IV, na maioria dos pacientes observamos baixo grau de dor corroborando com a literatura que relata que a TFBM provoca redução da intensidade de dor, reduz os escores médios gerais de dor e reduz a proporção de pacientes que necessitam de analgesia opióide.^{20,33}

Sabe-se que a saliva e o biofilme bucal são fatores de risco para inflamação e ulceração das lesões.³⁴ As diretrizes da MASCC e um relatório do National Cancer Institute recomendam cuidados bucais básicos como uma prática padrão para prevenir infecções.³⁵ O controle prévio das fontes de infecção e irritação bucal, efetivamente previne as complicações orais durante o tratamento cirúrgico do câncer, sugere-se que os protocolos de higiene bucal sejam realizados para criar uma atmosfera de conscientização e adesão à prevenção de MO durante o tratamento oncológico em crianças.³⁶⁻³⁷ No entanto, há pouca evidência direta de que os cuidados bucais afetem significativamente a incidência ou a gravidade da MO induzida por quimioterapia.³⁵ Em nosso estudo, todos os pacientes passaram por uma consulta com um cirurgião dentista, recebendo instrução de higiene oral e higiene oral realizada pelo profissional, em todas as consultas para fotobiomodulação a importância da higiene oral era ressaltada.

Danos a mucosa e glândulas salivares causam redução na produção de saliva e alterações na composição da saliva e no valor do pH, que são seguidos por alterações na microflora oral, potencializando o desenvolvimento de infecções.³⁸ A análise do pH da saliva nos mostrou similaridade entre o pH dos dois grupos não apresentando diferença estatisticamente significativa. Estes achados

corroboram com o estudo de COSTA et al. (2020) que demonstrou que o pH da saliva de pacientes oncológicos pediátricos se manteve próximo da neutralidade.

Além do pH avaliamos os componentes da saliva utilizando um sistema de reflectância total atenuada com espectroscopia infravermelho com transformada em Fourier (ATR- FTIR) que fornece uma impressão digital bioquímica completa de amostras por meio de recursos espectrais, exibindo picos de absorção característicos para lipídios, proteínas, amida I/II, carboidratos e ácidos nucleicos.⁸⁻³⁹ A espectroscopia de infravermelho transformada de Fourier (FTIR) é uma técnica de diagnóstico poderosa e tem sido usada para identificar padrões de alterações moleculares com base nos modos de vibração, que são úteis para monitorar o estado de saúde.⁴⁰ Os componentes salivares foram avaliados pela curva do espectro médio do FTIR, por gráficos mostrando o comprimento de onda e a absorção. Lipídios e proteínas associados a carboidratos são capazes de alterar as funções metabólicas e aumentando a inflamação.⁴¹ As bandas de lipídios, proteínas e carboidratos foram analisadas apresentando alto grau de similaridade entre as amostras, podendo ser interpretado como semelhança da TFBM extraoral com a intraoral e que ambas terapias foram capazes de prevenir a inflamação (MO) em todos os momentos avaliados. A vantagem de realizar o FTIR é que em uma amostra temos uma análise global de lipídios, carboidratos, proteínas, DNA, RNA, se houvesse alterações de grupos funcionais nas amostras teria um perfil global desses componentes em uma única amostra, de uma forma sustentável, análise rápida, e de forma não invasiva.⁴¹

Assim como Adnan e colaboradores (2021) este estudo também mostra que a TFBM extraoral provavelmente é clinicamente vantajosa em pacientes pediátricos, pois sua aplicação é mais simples, rápida, não requer abertura bucal, pode ser realizada com o paciente dormindo, entubado, e corrobora com a literatura que reforça que o raio de aplicação é mais propenso a incluir a orofaringe e mucosas que não são alcançadas pela TFBM IO.

Uma das limitações desse estudo foi que muitos pacientes não retornavam para o hospital após alta apenas para realizarem a TFBM, se não tivessem dor. Outra limitação foi a falta de protocolos científicos sobre os parâmetros (dosimetria, tempo de aplicação) da fotobiomodulação extraoral. Além disso, os pacientes com MO severa faziam uso de opióides como a Morfina, o que pode ter influenciado no grau da dor.

Mais estudos prospectivos, randomizados e controlados são encorajados para definir parâmetros ideais de TFBM extraoral e desenvolver ainda mais esta modalidade terapêutica na prevenção de MO em pacientes pediátricos.

3.7 CONCLUSÃO

A TFBM extraoral foi mais eficaz em prevenir a MO do que a TFBM intraoral. Ambas foram eficazes em relação à dor associada. Não houve diferença no pH e componentes salivares lipídios, carboidratos e proteínas em relação à TFBM intra ou extraoral.

3.8 REFERÊNCIAS

1. Valer, J. B., Curra, M., Gabriel, A. F., Schmidt, T. R., Ferreira, M. B. C., Roesler, R., Evangelista, J. M. C., Martins, M. A. T., Gregianin, L., & Martins, M. D. (2021). Oral mucositis in childhood cancer patients receiving high-dose methotrexate: Prevalence, relationship with other toxicities and methotrexate elimination. *International journal of paediatric dentistry*, 31(2), 238–246. <https://doi.org/10.1111/ipd.12718>
2. Gandhi, K., Datta, G., Ahuja, S., Saxena, T., & G Datta, A. (2017). Prevalence of Oral Complications occurring in a Population of Pediatric Cancer Patients receiving Chemotherapy. *International journal of clinical pediatric dentistry*, 10(2), 166–171. <https://doi.org/10.5005/iD-iournals-10005-1428>
3. Garrocho-Rangel, J. A., Herrera-Moncada, M., Márquez-Preciado, R., Tejeda-Nava, F., Ortiz-Zamudio, J. J., & Pozos-Guillén, A. (2018). Oral mucositis in paediatric acute lymphoblastic leukemia patients receiving methotrexate-based chemotherapy: case series. *European journal of paediatric dentistry*, 19(3), 239–242. <https://doi.org/10.23804/ejpd.2018.19.03>
4. Guimaraes, D. M., Ota, T. M. N., Da Silva, D. A. C., Almeida, F. L. D. S., Schalch, T. D., Deana, A. M., Junior, J. M. A., & Fernandes, K. P. S. (2021). Low-level laser or LED photobiomodulation on oral mucositis in pediatric patients under high doses of methotrexate: prospective, randomized, controlled trial. *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*, 29(11), 6441–6447. <https://doi.org/10.1007/s00520-021-06206-9>
5. Widjaja, N. A., Pratama, A., Prihaningtyas, R., Irawan, R., & Ugrasena, I. (2020). Efficacy Oral Glutamine to Prevent Oral Mucositis and Reduce Hospital Costs During Chemotherapy in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia. *Asian Pacific journal of cancer prevention : APJCP*, 21(7), 2117–2121. <https://doi.org/10.31557/APJCP.2020.21.7.2117>
6. Ribeiro, I. L. A., Limeira, R. R. T., Dias de Castro, R., Ferreti Bonan, P. R., & Valença, A. M. G. (2017). Oral Mucositis in Pediatric Patients in Treatment for Acute Lymphoblastic Leukemia. *International journal of environmental research and public health*, 14(12), 1468. <https://doi.org/10.3390/ijerph14121468>
7. Nunes, L. F. M., de Arruda, J. A. A., Souza, A. F., Silva, R. C. C., Lanza, C. R. M., Kakehasi, F. M., Mesquita, R. A., Abreu, L. G., Travassos, D. V., & Silva, T. A. (2020). Prophylactic photobiomodulation therapy using 660 nm diode laser for oral mucositis in paediatric patients under chemotherapy: 5-year experience from a Brazilian referral service. *Lasers in medical science*, 35(8), 1857–1866. <https://doi.org/10.1007/s10103-020-03060-9>

8. Adnan, A., Yaroslavsky, A. N., Carroll, J. D., Selting, W., Juliano, A. F., London, W. B., Sonis, S. T., Duncan, C. N., & Treister, N. S. (2021). The Path to an Evidence-Based Treatment Protocol for Extraoral Photobiomodulation Therapy for the Prevention of Oral Mucositis. *Frontiers in oral health*, 2, 689386. <https://doi.org/10.3389/froh.2021.689386>
9. Caixeta, D. C., Carneiro, M. G., Rodrigues, R., Alves, D. C. T., Goulart, L. R., Cunha, T. M., Espindola, F. S., Vitorino, R., & Sabino-Silva, R. (2023). Salivary ATR-FTIR Spectroscopy Coupled with Support Vector Machine Classification for Screening of Type 2 Diabetes Mellitus. *Diagnostics (Basel, Switzerland)*, 13(8), 1396. <https://doi.org/10.3390/diagnostics13081396>
10. Rodrigues, R. P., Aguiar, E. M., Cardoso-Sousa, L., Caixeta, D. C., Guedes, C. C., Siqueira, W. L., Maia, Y. C. P., Cardoso, S. V., & Sabino-Silva, R. (2019). Differential Molecular Signature of Human Saliva Using ATR-FTIR Spectroscopy for Chronic Kidney Disease Diagnosis. *Brazilian dental journal*, 30(5), 437–445. <https://doi.org/10.1590/0103-6440201902228>
11. Whelan, H. T., Connelly, J. F., Hodgson, B. D., Barbeau, L., Post, A. C., Bullard, G., Buchmann, E. V., Kane, M., Whelan, N. T., Warwick, A., & Margolis, D. (2002). NASA light-emitting diodes for the prevention of oral mucositis in pediatric bone marrow transplant patients. *Journal of clinical laser medicine & surgery*, 20(6), 319–324. <https://doi.org/10.1089/104454702320901107>
12. Volpato, L. E., Silva, T. C., Oliveira, T. M., Sakai, V. T., & Machado, M. A. (2007). Radiation therapy and chemotherapy-induced oral mucositis. *Brazilian journal of otorhinolaryngology*, 73(4), 562–568. [https://doi.org/10.1016/s1808-8694\(15\)30110-5](https://doi.org/10.1016/s1808-8694(15)30110-5)
13. Thieme, S., Ribeiro, J. T., Dos Santos, B. G., de Almeida Zieger, R., Severo, M. L. B., Martins, M. A. T., Matté, C., & Martins, M. D. (2020). Comparison of photobiomodulation using either an intraoral or an extraoral laser on oral mucositis induced by chemotherapy in rats. *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*, 28(2), 867–876. <https://doi.org/10.1007/s00520-019-04889-9>
14. Ramos-Pinto, M. B., de Lima Gusmão, T. P., Schmidt-Filho, J., Jaguar, G. C., Martins, M. D., & Alves, F. A. (2021). Intraoral versus extraoral photobiomodulation therapy in the prevention of oral mucositis in HSCT patients: a randomized, single-blind, controlled clinical trial. *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*, 29(11), 6495–6503. <https://doi.org/10.1007/s00520-021-06228-3>
15. Curra, M., Baldin, J. J. C. M. C., Martins, M. A. T., Schuch, L. F., Carvalho, A. L. S. H., Gaio, E. J., Rösing, C. K., Bittencourt, R. I., Gregianin, L. J., Paz, A. A., Daudt, L. E., & Martins, M. D. (2022). Investigation of oral and general health status and IL-1 β gene polymorphism as risk factors for oral mucositis in hematopoietic stem cell transplantation patients. *Brazilian oral research*, 36, e016. <https://doi.org/10.1590/1807-3107bor-2022.vol36.0016>
16. Sung, L., Robinson, P., Treister, N., Baggott, T., Gibson, P., Tissing, W., Wiernikowski, J., Brinklow, J., & Dupuis, L. L. (2017). Guideline for the prevention of oral and oropharyngeal mucositis in children receiving treatment for cancer or undergoing haematopoietic stem cell transplantation. *BMJ supportive & palliative care*, 7(1), 7–16. <https://doi.org/10.1136/bmjspcare-2014-000804>
17. Migliorati, C., Hewson, I., Lalla, R. V., Antunes, H. S., Estilo, C. L., Hodgson, B., Lopes, N. N., Schubert, M. M., Bowen, J., Elad, S., & Mucositis Study Group of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer/International Society of Oral Oncology (MASCC/ISOO) (2013). Systematic review of laser and other light therapy for the management of oral mucositis in cancer

- patients. *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*, 21(1), 333–341. <https://doi.org/10.1007/s00520-012-1605-6>
18. Zadik, Y., Arany, P. R., Fregnani, E. R., Bossi, P., Antunes, H. S., Bensadoun, R. J., Gueiros, L. A., Majorana, A., Nair, R. G., Ranna, V., Tissing, W. J. E., Vaddi, A., Lubart, R., Migliorati, C. A., Lalla, R. V., Cheng, K. K. F., Elad, S., & Mucositis Study Group of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer/International Society of Oral Oncology (MASCC/ISOO) (2019). Systematic review of photobiomodulation for the management of oral mucositis in cancer patients and clinical practice guidelines. *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*, 27(10), 3969–3983. <https://doi.org/10.1007/s00520-019-04890-2>
 19. Marín-Conde, F., Castellanos-Cosano, L., Pachón-Ibañez, J., Serrera-Figallo, M. A., Gutiérrez-Pérez, J. L., & Torres-Lagares, D. (2019). Photobiomodulation with low-level laser therapy reduces oral mucositis caused by head and neck radio-chemotherapy: prospective randomized controlled trial. *International journal of oral and maxillofacial surgery*, 48(7), 917–923. <https://doi.org/10.1016/j.ijom.2018.12.006>
 20. Adnan, A., Yaroslavsky, A. N., Carroll, J. D., Selting, W., Juliano, A. F., London, W. B., Sonis, S. T., Duncan, C. N., & Treister, N. S. (2021). The Path to an Evidence-Based Treatment Protocol for Extraoral Photobiomodulation Therapy for the Prevention of Oral Mucositis. *Frontiers in oral health*, 2, 689386. <https://doi.org/10.3389/froh.2021.689386>
 21. Treister, N. S., London, W. B., Guo, D., Malsch, M., Verrill, K., Brewer, J., Margossian, S., & Duncan, C. (2016). A Feasibility Study Evaluating Extraoral Photobiomodulation Therapy for Prevention of Mucositis in Pediatric Hematopoietic Cell Transplantation. *Photomedicine and laser surgery*, 34(4), 178–184. <https://doi.org/10.1089/pho.2015.4021>
 22. He, M., Zhang, B., Shen, N., Wu, N., & Sun, J. (2018). A systematic review and meta-analysis of the effect of low-level laser therapy (LLLT) on chemotherapy-induced oral mucositis in pediatric and young patients. *European journal of pediatrics*, 177(1), 7–17. <https://doi.org/10.1007/s00431-017-3043-4>
 23. Patel, P., Robinson, P. D., Baggott, C., Gibson, P., Ljungman, G., Massey, N., Ottaviani, G., Phillips, R., Revon-Rivière, G., Treister, N., White, M., Cabral, S., Dupuis, L., & Sung, L. (2021). Clinical practice guideline for the prevention of oral and oropharyngeal mucositis in pediatric cancer and hematopoietic stem cell transplant patients: 2021 update. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*, 154, 92–101. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2021.05.013>
 24. Kauark-Fontes, E., Migliorati, C. A., Epstein, J. B., Treister, N. S., Alves, C. G. B., Faria, K. M., Palmier, N. R., Rodrigues-Oliveira, L., de Pauli Paglioni, M., Gueiros, L. A. M., da Conceição Vasconcelos, K. G. M., de Castro, G., Jr, Leme, A. F. P., Lopes, M. A., Prado-Ribeiro, A. C., Brandão, T. B., & Santos-Silva, A. R. (2022). Extraoral photobiomodulation for prevention of oral and oropharyngeal mucositis in head and neck cancer patients: interim analysis of a randomized, double-blind, clinical trial. *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*, 30(3), 2225–2236. <https://doi.org/10.1007/s00520-021-06625-8>
 25. Noirrit-Esclassan, E., Valera, M. C., Vignes, E., Munzer, C., Bonal, S., Daries, M., Vaysse, F., Puiseux, C., Castex, M. P., Boulanger, C., & Pasquet, M. (2019). Photobiomodulation with a combination of two wavelengths in the treatment of oral mucositis in children: The PEDIALASE

- feasibility study. *Archives de pediatrie : organe officiel de la Societe francaise de pediatrie*, 26(5), 268–274. <https://doi.org/10.1016/j.arcped.2019.05.012>
26. Soto, M., Lalla, R. V., Gouveia, R. V., Zecchin, V. G., Seber, A., & Lopes, N. N. (2015). Pilot study on the efficacy of combined intraoral and extraoral low-level laser therapy for prevention of oral mucositis in pediatric patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Photomedicine and laser surgery*, 33(11), 540–546. <https://doi.org/10.1089/pho.2015.3954>
 27. Gobbo, M., Verzegnassi, F., Ronfani, L., Zanon, D., et al (2018). Multicenter randomized, double-blind controlled trial to evaluate the efficacy of laser therapy for the treatment of severe oral mucositis induced by chemotherapy in children: laMPO RCT. *Pediatric blood & cancer*, 65(8), e27098. <https://doi.org/10.1002/pbc.2709>
 28. Bourbonne, V., Otz, J., Bensadoun, R. J., Dissaux, G., Lucia, F., Leclere, J. C., Pradier, O., & Schick, U. (2022). Radiotherapy mucositis in head and neck cancer: prevention by low-energy surface laser. *BMJ supportive & palliative care*, 12(e6), e838–e845. <https://doi.org/10.1136/bmjspcare-2019-001851>
 29. Mobadder, M. E., Farhat, F., Mobadder, W. E., & Nammour, S. (2018). Photobiomodulation Therapy in the Treatment of Oral Mucositis, Dysgeusia and Oral Dryness as Side-Effects of Head and Neck Radiotherapy in a Cancer Patient: A Case Report. *Dentistry journal*, 6(4), 64. [doi: 10.3390/dj6040064](https://doi.org/10.3390/dj6040064).
 30. Moraes, J.J.C., Queiroga, A.S., De Biase, R.C.C.G. et al. (2009) The effect of low level laser therapy in different wavelengths in the treatment of oral mucositis—proposal for extra-oral implementation. *Laser Phys.* 19, 1912–1919. <https://doi.org/10.1134/S1054660X09170150>
 31. Faria, K. M., Gomes-Silva, W., Kauark-Fontes, E., Bonfim-Alves, C. G., Kowalski, L. P., Prado-Ribeiro, A. C., Vechiato-Filho, A. J., Lopes, M. A., Marta, G. N., de Castro, G., Jr, Leme, A. F. P., Migliorati, C. A., Santos-Silva, A. R., & Brandão, T. B. (2020). Impact of pandemic COVID-19 outbreak on oral mucositis preventive and treatment protocols: new perspectives for extraoral photobiomodulation therapy. *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*, 28(10), 4545–4548. <https://doi.org/10.1007/s00520-020-05636-1>
 32. Miranda-Silva, W., Gomes-Silva, W., Zadik, Y., Yarom, N., Al-Azri, A. R., Hong, C. H. L., Ariyawardana, A., Saunders, D. P., Correa, M. E., Arany, P. R., Bowen, J., Cheng, K. K. F., Tissing, W. J. E., Bossi, P., Elad, S., & Mucositis Study Group of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer / International Society for Oral Oncology (MASCC/ISOO) (2021). MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis: sub-analysis of current interventions for the management of oral mucositis in pediatric cancer patients. *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*, 29(7), 3539–3562. <https://doi.org/10.1007/s00520-020-05803-4>
 33. Zecha, J. A., Raber-Durlacher, J. E., Nair, R. G., Epstein, J. B., Sonis, S. T., Elad, S., et al. (2016). Low level laser therapy/photobiomodulation in the management of side effects of chemoradiation therapy in head and neck cancer: part 1: mechanisms of action, dosimetric, and safety considerations. *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*, 24(6), 2781–2792. <https://doi.org/10.1007/s00520-016-3152-z>

34. Zanin, T., Zanin, F., Carvalhosa, A. A., Castro, P. H., Pacheco, M. T., Zanin, I. C., & Brugnera, A., Jr (2010). Use of 660-nm diode laser in the prevention and treatment of human oral mucositis induced by radiotherapy and chemotherapy. *Photomedicine and laser surgery*, 28(2), 233–237. <https://doi.org/10.1089/pho.2008.2242>
35. Pimenta Amaral, T. M., Campos, C. C., Moreira dos Santos, T. P., Leles, C. R., Teixeira, A. L., Teixeira, M. M., Bittencourt, H., & Silva, T. A. (2012). Effect of salivary stimulation therapies on salivary flow and chemotherapy-induced mucositis: a preliminary study. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology*, 113(5), 628–637. <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2011.10.012>
36. Yokota, T., Tachibana, H., Konishi, T., Yurikusa, T., Hamauchi, S., Sakai, K., Nishikawa, M., Suzuki, M., Naganawa, Y., Hagihara, T., Tsumaki, H., Kubo, T., Sato, M., Taguri, M., Morita, S., Eguchi, T., Kubota, K., & Zenda, S. (2016). Multicenter phase II study of an oral care program for patients with head and neck cancer receiving chemoradiotherapy. *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*, 24(7), 3029–3036. <https://doi.org/10.1007/s00520-016-3122-5>
37. Morales-Rojas, T., Viera, N., Morón-Medina, A., Alvarez, C. J., & Alvarez, A. (2012). Proinflammatory cytokines during the initial phase of oral mucositis in patients with acute lymphoblastic leukaemia. *International journal of paediatric dentistry*, 22(3), 191–196. <https://doi.org/10.1111/j.1365-263X.2011.01175.x>
38. Tvarijonavičiute, A., Martínez-Lozano, N., Rios, R., Marcilla de Teruel, M. C., Garaulet, M., & Cerón, J. J. (2019). Saliva as a non-invasive tool for assessment of metabolic and inflammatory biomarkers in children. *Clinical Nutrition*. [doi:10.1016/j.clnu.2019.10.034](https://doi.org/10.1016/j.clnu.2019.10.034)
39. Costa, R. C., Bezerra, P. M. M., Damascena, L. C. L., Ribeiro, I. L. A., Bonan, P. R. F., de Sousa, S. A., Almeida, L. F. D., & Valença, A. M. G. (2020). Impact of Saliva and Cariogenic Microbiota on the Chemotherapy-Induced Oral Mucositis in Oncopediatric Patients: A Preliminary Longitudinal Study. *International journal of dentistry*, 2020, 1243953. <https://doi.org/10.1155/2020/1243953>
40. Praja, R. K., Wongwattanakul, M., Tippayawat, P., Phoksawat, W., Jumnainsong, A., Sornkayasit, K., & Leelayuwat, C. (2022). Attenuated Total Reflectance-Fourier Transform Infrared (ATR-FTIR) Spectroscopy Discriminates the Elderly with a Low and High Percentage of Pathogenic CD4+ T Cells. *Cells*, 11(3), 458. <https://doi.org/10.3390/cells1103045>
41. Adamietz, I. A., Rahn, R., Böttcher, H. D., Schäfer, V., Reimer, K., & Fleischer, W. (1998). Prophylaxis with povidone-iodine against induction of oral mucositis by radiochemotherapy. *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*, 6(4), 373–377. <https://doi.org/10.1007/s005200050179>

4. CONCLUSÃO

A TFBM EO pode ser considerada uma modalidade terapêutica tão eficaz quanto a TFBM IO na prevenção da mucosite oral. Não observamos diferença estatisticamente significativa entre os grupos na análise da dor, pH salivar e componentes salivares (lipídios, carboidratos e proteína). O protocolo de

TFBM EO reduziu os tempos de aplicação e demonstrou ser mais viável em crianças. No entanto, mais estudos prospectivos, randomizados e controlados são encorajados para definir parâmetros ideais da TFBM extraoral e desenvolver ainda mais esta modalidade como possível tratamento padrão para a prevenção e tratamento de MO.

5. REFERÊNCIAS

1. ADNAN, A., et al. The Path to an Evidence-Based Treatment Protocol for Extraoral Photobiomodulation Therapy for the Prevention of Oral Mucositis. **Front Oral Health**, v. 2, 689386, 2021. <https://doi.org/10.3389/froh.2021.689386>.
2. ADAMIETZ, I. A., et al. Prophylaxis with povidone-iodine against induction of oral mucositis by radiochemotherapy. **Supportive care in cancer**, v. 6, n. 4, p. 373–377, 1998. <https://doi.org/10.1007/s005200050179>
3. BOURNONNE, V., et al. Radiotherapy mucositis in head and neck cancer: prevention by low-energy surface laser. **BMJ Support Palliat Care**, v. 12, n. 6, p. 838-845, 2019. <https://doi.org/10.1136/bmjspcare-2019-001851>.
4. CAIXETA, D. C., et al. Salivary ATR-FTIR Spectroscopy Coupled with Support Vector Machine Classification for Screening of Type 2 Diabetes Mellitus. **Diagnostics**, v. 13, n. 8, p. 1396, 2023. <https://doi.org/10.3390/diagnostics13081396>
5. CURRA M., et al. Investigation of oral and general health status and IL-1 β gene polymorphism as risk factors for oral mucositis in hematopoietic stem cell transplantation patients. **Braz Oral Res.**, v. 36, n. e016, 2022. <https://doi.org/10.1590/1807-3107bor-2022.vol36.0016>.
6. DERRUAU, S., et al. Vibrational Spectroscopy Saliva Profiling as Biometric Tool for Disease Diagnostics: A Systematic Literature. **Molecules**, v. 25, n. 18, 4142, 2020 [doi: 10.3390/molecules25184142](https://doi.org/10.3390/molecules25184142).
7. GANDHI K, D G., et al. Prevalence of Oral Complications occurring in a Population of Pediatric Cancer Patients receiving Chemotherapy. **Int J Clin Pediatr Dent**. 2017;10(2):166-171. <https://doi.org/10.5005/iD-iournals-10005-1428>.
8. GARROCHO-RANGEL J.A., et al. Oral mucositis in paediatric acute lymphoblastic leukemia patients receiving methotrexate-based chemotherapy: case series. **Eur J Pediatr Dent**. 2018;19(3):239-242. <https://doi.org/10.23804/ejpd.2018.19.03.13>.
9. GOBBO M., et al. Multicenter randomized, double-blind controlled trial to evaluate the efficacy of laser therapy for the treatment of severe oral mucositis induced by chemotherapy in children: lampo RCT. **Pediatr Blood Cancer**. 2018;65(8):e27098. [doi: 10.1002/pbc.27098](https://doi.org/10.1002/pbc.27098).
10. GUIMARAES D.M., et al. Low-level laser or LED photobiomodulation on oral

- mucositis in pediatric patients under high doses of methotrexate: prospective, randomized, controlled trial. **Support Care Cancer**. 2021;29(11):6441-6447. <https://doi.org/10.1007/s00520-021-06206-9>.
11. HE M., et al. A systematic review and meta-analysis of the effect of low-level laser therapy (LLLT) on chemotherapy-induced oral mucositis in pediatric and young patients. **Eur J Pediatr**. 2018;177(1):7-17. [doi: 10.1007/s00431-017-3043-4](https://doi.org/10.1007/s00431-017-3043-4).
 12. HONG C.H.L., et al. Mucositis Study Group of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer/International Society for Oral Oncology (MASCC/ISOO). Systematic review of basic oral care for the management of oral mucositis in cancer patients and clinical practice guidelines. **Support Care Cancer**. 2019;27(10):3949-3967. [doi: 10.1007/s00520-019-04848-4](https://doi.org/10.1007/s00520-019-04848-4).
 13. KAUARK-FONTES E., et al. Extraoral photobiomodulation for prevention of oral and oropharyngeal mucositis in head and neck cancer patients: interim analysis of a randomized, double-blind, clinical trial. **Support Care Cancer**. 2022;30(3):2225-2236. [doi: 10.1007/s00520-021-06625-8](https://doi.org/10.1007/s00520-021-06625-8).
 14. LUKOSE J., et al. Photonics of human saliva: potential optical methods for the screening of abnormal health conditions and infections. **Biophys Rev**. 2021;13(3):359-385. <https://doi.org/10.1007/s12551-021-00807-8>.
 15. MARÍN-CONDE F., et al. Photobiomodulation with low-level laser therapy reduces oral mucositis caused by head and neck radio-chemotherapy: prospective randomized controlled trial. **Int J Oral Maxillofac Surg**. 2019;48(7):917-923. [doi: 10.1016/j.ijom.2018.12.006](https://doi.org/10.1016/j.ijom.2018.12.006).
 16. MIGLIORATI C., et al. Mucositis Study Group of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer/International Society of Oral Oncology (MASCC/ISOO). Systematic review of laser and other light therapy for the management of oral mucositis in cancer patients. **Support Care Cancer**. 2013;21(1):333-341. <https://doi.org/10.1007/s00520-012-1605-6>.
 17. MIRANDA-SILVA W., et al. Mucositis Study Group of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer / International Society for Oral Oncology (MASCC/ISOO). MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis: sub-analysis of current interventions for the management of oral mucositis in pediatric cancer patients. **Support Care Cancer**. 2021;29(7):3539-3562. <https://doi.org/10.1007/s00520-020-05803-4>.
 18. MOBADDER M.E., et al. Photobiomodulation Therapy in the Treatment of Oral Mucositis, Dysgeusia and Oral Dryness as Side-Effects of Head and Neck Radiotherapy in a Cancer Patient: A Case Report. **Dent J (Basel)**. 2018;6(4):64. [doi: 10.3390/dj6040064](https://doi.org/10.3390/dj6040064).
 19. MORAES J.J.C., et al. The effect of low level laser therapy in different wavelengths in the treatment of oral mucositis—proposal for extra-oral implementation. **Laser Phys**. 2009;19:1912-1919. <https://doi.org/10.1134/S1054660X09170150>.

20. MORALES-ROJAS T., et al. Proinflammatory cytokines during the initial phase of oral mucositis in patients with acute lymphoblastic leukaemia. **Int J Paediatr Dent.** 2012;22(3):191-196. [doi: 10.1111/j.1365-263X.2011.01175.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-263X.2011.01175.x).
21. NOIRRIT-ESCLASSAN E., et al. Photobiomodulation with a combination of two wavelengths in the treatment of oral mucositis in children: The Pedialase feasibility study. **Arch Pediatr.** 2019;26(5):268-274. <https://doi.org/10.1016/j.arcped.2019.05.012>.
22. NUNES L.F.M., et al. Prophylactic photobiomodulation therapy using 660 nm diode laser for oral mucositis in paediatric patients under chemotherapy: 5-year experience from a Brazilian referral service. **Lasers Med Sci.** 2020;35(8):1857-1866. <https://doi.org/10.1007/s10103-020-03060-9>.
23. PATEL P., et al. Clinical practice guideline for the prevention of oral and oropharyngeal mucositis in pediatric cancer and hematopoietic stem cell transplant patients: 2021 update. **Eur J Cancer.** 2021;154:92-101. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2021.05.013>.
24. PENG J., et al. Low-level laser therapy in the prevention and treatment of oral mucositis: a systematic review and meta-analysis. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.** 2020;130(4):387-397.e9. <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2020.05.014>.
25. PIMENTA-AMARAL T.M., et al. Effect of salivary stimulation therapies on salivary flow and chemotherapy-induced mucositis: a preliminary study. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.** 2012;113(5):628-637. [doi: 10.1016/j.oooo.2011.10.012](https://doi.org/10.1016/j.oooo.2011.10.012).
26. PRAJA R.K., et al. Attenuated Total Reflectance-Fourier Transform Infrared (ATR-FTIR) Spectroscopy Discriminates the Elderly with a Low and High Percentage of Pathogenic CD4+ T Cells. **Cells.** 2022;11(3):458. [doi: 10.3390/cells11030458](https://doi.org/10.3390/cells11030458).
27. RAMOS-PINTO M.B., et al. Intraoral versus extraoral photobiomodulation therapy in the prevention of oral mucositis in HSCT patients: a randomized, single-blind, controlled clinical trial. **Support Care Cancer.** 2021;29(11):6495-6503. <https://doi.org/10.1007/s00520-021-06228-3>.
28. RANNA V., et al. Mucositis Study Group of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer/International Society for Oral Oncology (MASCC/ISOO). Development of the MASCC/ISOO clinical practice guidelines for mucositis: an overview of the methods. **Support Care Cancer.** 2019;27(10):3933-3948. <https://doi.org/10.1007/s00520-019-04891-1>.
29. RIBEIRA I.L.A., et al. Oral mucositis in pediatric patients in treatment for acute lymphoblastic leukemia. **Int J Environ Res Public Health.** 2017;14(12):1468. [doi: 10.3390/ijerph14121468](https://doi.org/10.3390/ijerph14121468).
30. ROBIJINS J., et al. Photobiomodulation therapy in management of cancer therapy-induced side effects: WALT position paper 2022. **Front Oncol.** 2022;12:927685. [doi: 10.3389/fonc.2022.927685](https://doi.org/10.3389/fonc.2022.927685).
31. SOTO M., et al. Pilot study on the efficacy of combined intraoral and extraoral low-level laser therapy for prevention of oral mucositis in pediatric patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. **Photomed Laser Surg.** 2015;33(11):540-546.

- <https://doi.org/10.1089/pho.2015.3954>.
32. SUNG L., et al. Guideline for the prevention of oral and oropharyngeal mucositis in children receiving treatment for cancer or undergoing haematopoietic stem cell transplantation. **BMJ Support Palliat Care.** 2017;7(1):7-16. <https://doi.org/10.1136/bmjspcare-2014-000804>.
 33. THIEME S., et al. Comparison of photobiomodulation using either an intraoral or an extraoral laser on oral mucositis induced by chemotherapy in rats. **Support Care Cancer.** 2020;28(2):867-876. <https://doi.org/10.1007/s00520-019-04889-9>.
 34. TREISTER N.S., et al. A feasibility study evaluating extraoral photobiomodulation therapy for prevention of mucositis in pediatric hematopoietic cell transplantation. **Photomed Laser Surg.** 2016;34(4):178-184. [doi: 10.1089/pho.2015.4021](https://doi.org/10.1089/pho.2015.4021).
 35. VALER J.B., et al. Oral mucositis in childhood cancer patients receiving high-dose methotrexate: Prevalence, relationship with other toxicities and methotrexate elimination. **Int J Paediatr Dent.** 2021;31(2):238-246. [doi: 10.1111/ipd.12718](https://doi.org/10.1111/ipd.12718).
 36. VOLPATO L.E., et al. Radiation therapy and chemotherapy-induced oral mucositis. **Braz J Otorhinolaryngol.** 2007;73(4):562-568. [https://doi.org/10.1016/s1808-8694\(15\)30110-5](https://doi.org/10.1016/s1808-8694(15)30110-5).
 37. WIDJAJA N.A., et al. Efficacy Oral Glutamine to Prevent Oral Mucositis and Reduce Hospital Costs During Chemotherapy in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia. **Asian Pac J Cancer Prev.** 2020;21(7):2117-2121. <https://doi.org/10.31557/APJCP.2020.21.7.2117>.
 38. YOKOTA T., et al. T. Multicenter phase II study of an oral care program for patients with head and neck cancer receiving chemoradiotherapy. **Support Care Cancer.** 2016;24(7):3029-3036. [doi: 10.1007/s00520-016-3122-5](https://doi.org/10.1007/s00520-016-3122-5).
 39. ZADIK Y., et al. Mucositis Study Group of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer/International Society of Oral Oncology (MASCC/ISOO). Systematic review of photobiomodulation for the management of oral mucositis in cancer patients and clinical practice guidelines. **Support Care Cancer.** 2019;27(10):3969-3983. <https://doi.org/10.1007/s00520-019-04890-2>.
 40. ZANIN T., et al. Use of 660-nm diode laser in the prevention and treatment of human oral mucositis induced by radiotherapy and chemotherapy. **Photomed Laser Surg.** 2010;28(2):233-237. [doi: 10.1089/pho.2008.2242](https://doi.org/10.1089/pho.2008.2242).
 41. ZECHA J.A., et al. Low level laser therapy/photobiomodulation in the management of side effects of chemoradiation therapy in head and neck cancer: part 1: mechanisms of action, dosimetric, and safety considerations. **Support Care Cancer.** 2016;24(6):2781-2792. <https://doi.org/10.1007/s00520-016-3152-z>.

6. APÊNDICE

6.1 MATERIAIS E MÉTODOS

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos do Hospital Erasto Gaertner (Número - 4.866.526), e o consentimento informado para participação no estudo foi obtido de todos os participantes/responsáveis.

Amostra

A amostra foi obtida por conveniência, composta por pacientes pediátricos portadores de neoplasias malignas como leucemia, linfoma e osteossarcoma, que estavam em tratamento quimioterápico de alta dose com o medicamento Metotrexato no Hospital Oncopediátrico Erastinho,

Curitiba, Paraná. Durante o período do estudo, os pacientes foram recrutados e alocados de forma aleatória em dois grupos: Grupo TFBM IO) ou TFBM EO.

Grupo de TFBM intraoral

Os pacientes receberam TFBM preventiva utilizando um equipamento intraoral. A TFBM iniciou antes da infusão do quimioterápico MTX e seguiu até a alta do paciente. A TFBM IO foi realizada utilizando o equipamento Therapy EC da DMC® (São Carlos, São Paulo, Brasil). O protocolo de aplicação totalizou 33 pontos intraorais, sendo emitido 1J no comprimento de onda vermelho 660nm. A descrição detalhada dos pontos e da energia aplicada está detalhada no quadro 1.

Quadro 1. Aplicação da TFBM utilizando o equipamento intraoral

Região anatômica	Exposição	Comprimento de onda	Dose por ponto
Mucosa jugal esquerda e direita	6 pontos em cada lado	Vermelho (660nm)	1J/ponto – 100mW (10 segundos/ponto)
Mucosa labial interna superior e inferior	4 pontos em cada região	Vermelho (660nm)	1J/ponto – 100mW (10 segundos/ponto)
Assoalho de boca	2 pontos em cada lado	Vermelho (660nm)	1J/ponto – 100mW (10 segundos/ponto)
Borda lateral de língua	3 pontos em cada lado	Vermelho (660nm)	1J/ponto – 100mW (10 segundos/ponto)
Palato mole	3 pontos	Vermelho (660nm)	1J/ponto – 100mW (10 segundos/ponto)

Grupo de TFBM extraoral

Os pacientes receberam TFBM preventiva utilizando um equipamento extraoral. A TFBM iniciou antes da infusão do quimioterápico MTX e seguiu até a alta do paciente.

A TFBM EO foi realizada utilizando o equipamento E-light RL da DMC® (São Carlos, São Paulo, Brasil), que apresenta 8 emissores. O protocolo de aplicação totalizou 3 pontos extraorais. Sendo emitido 1J por emissor no comprimento de onda vermelho 660nm. A descrição detalhada dos pontos e da energia aplicada está detalhada no quadro 2.

Quadro 2. Aplicação da TFBM utilizando o equipamento extraoral

Região anatômica	Exposição	Comprimento de onda	Dose por ponto
Bucinator Direto e Esquerdo	1 ponto em cada lado	Vermelho (660nm)	1J/ponto – 100mW (10 segundos/ponto)
Orbicular da boca	1 ponto central	Vermelho (660nm)	1J/ponto – 100mW (10 segundos/ponto)



Fotos de acervo pessoal autorizadas pelo paciente e responsável

Aplicação da fotobiomodulação

O laser de baixa intensidade utilizado no grupo TFBM IO foi o Therapy EC® (DMC Imp e Exp. De Equipamentos; São Carlos, São Paulo, Brasil). Os parâmetros utilizados foram laser de diodo de AlGaInP, comprimento de onda 660nm (vermelho), potência 100 mW, densidade de energia 10,02J/cm², 1J/ponto, tempo de irradiação por ponto 10 segundos, área do feixe de 0,098cm², apresentando uma ponta com um emissor. A irradiação com o laser Therapy EC® foi realizada no modo de onda contínua e de forma pontual. A ponta do equipamento foi mantida perpendicular em contato com a pele/mucosa dos pacientes durante as aplicações. A TFBM EO foi realizada utilizando o equipamento E-light RL da DMC® (São Carlos, São Paulo, Brasil). Os parâmetros utilizados foram equipamento de cluster de laser de diodo AlGaInP, composto por 8 emissores, comprimento de onda 660nm (vermelho), potência 100mw, tempo de irradiação por ponto 10 segundos, sendo que os emissores possuem as seguintes características: 4 lasers centrais com área de 0,029 cm², E = 1 J, F=34,50 J/ cm² e 4 lasers laterais com área de 0,233 cm², E = 1

J, F = 4,30 J/ cm². A irradiação com o laser E-light RL® foi realizada no modo de onda contínua abrangendo 3 regiões. A região central do equipamento foi mantida perpendicular em contato com a pele dos pacientes durante as aplicações. Ambos aparelhos foram previamente envoltos por um plástico transparente fino bem esticado e limpo, evitando assim perdas de energias pela refração ou absorção da luz. Os locais de aplicação e os parâmetros de irradiação utilizados em cada sessão estão descritos nos quadros 1 e 2.

Coleta de dados

Todos os pacientes da pesquisa passaram pela avaliação odontológica no serviço de Cirurgia Bucomaxilofacial Pediátrica. Ao passarem pela consulta e avaliação odontológica os pacientes e seus responsáveis receberam orientações quanto ao tratamento oncológico e as possíveis complicações bucais. A orientação de higiene também foi feita para que se consiga um padrão de higiene bucal dos pacientes. Durante a consulta os pacientes e seus responsáveis foram convidados a participar da pesquisa. As variáveis como sexo, idade, tipo de neoplasia e protocolo de tratamento foram coletadas dos prontuários dos pacientes e anotadas em ficha clínica específica (anexo 1). As coletas de dados (grau de MO, dor e saliva) ocorreram nos dias D0 (antes da infusão da quimioterapia), D3 (terceiro dia após início da quimioterapia), D5 (quinto dia após início da quimioterapia), e após alta D10. (décimo dia após início da quimioterapia).

A fotobiomodulação preventiva diária foi iniciada no D0, antes da administração do quimioterápico MTX até o paciente receber alta do hospital. Pacientes que desenvolveram MO durante o período de internação e após alta (ambos os grupos) receberam TFBM IO curativa diária nas áreas ulceradas. No protocolo curativo os bordos da lesão ulcerada foram irradiados com energia de 0,5J, com 01 cm de distância entre cada ponto (660nm, 100mW, 5 segundos/ponto, densidade de energia 5,08J/cm²).

Avaliação do grau de mucosite oral

O grau de mucosite foi avaliado e classificado de acordo com a escala da MO adaptada por Moslemi *et al.*, 2016 nos tempos D0, D3, D5, D10.

Quadro 3: Grau de mucosite de acordo com a escala da OMS adaptada (MOSLEMI *et al.*, 2016).

Grau de mucosite	
------------------	--

0	Sem mucosite presente;
1	Irritação da mucosa com dor, sem ulceração evidente, dieta normal;
2	Feridas evidentes na mucosa oral, paciente ainda é capaz de engolir alimentos sólidos;
3	Sensibilidade extrema ao engolir alimentos sólidos, dieta líquida necessária;
4	Incapacidade de engolir, nutrição parenteral ou alimentação por sonda necessária.

Avaliação da dor

Para avaliação da dor a escala utilizada foi a escala visual analógica modificada (EVA) (KAUARK- FONTES *et al.*, 2021, que é uma escala visual em que o paciente aponta o grau da dor onde 0 é sem dor nenhuma e 10 é a máxima dor possível. Os pacientes foram orientados a apontar na escala a dor que estavam sentindo no momento da avaliação. A análise de dor foi realizada nos dias D0, D3, D5 e D10, as crianças de 2 anos (4 crianças) foram excluídas dessa variável.

Avaliação da saliva

Previamente a coleta de saliva o paciente fazia a higienização bucal. A coleta de saliva foi realizada com Salivette® (Sarstedt, Nümbrecht, Alemanha) (Figura 2), que consiste em um tubo de plástico com um algodão dentro, foi solicitado ao paciente que encharque o algodão com saliva. As amostras foram mantidas em gelo durante o transporte até o armazenamento em freezer a -20 graus Celsius no Laboratório de Histopatologia do curso de Odontologia da UFPR. Os tubos foram levados até a Universidade Federal do Paraná (UFPR) e colocados em uma centrífuga na velocidade de 1500 rpm por 1 minuto para que toda a saliva que embebia o algodão parasse no fundo dos tubos. A medida do pH foi realizada imediatamente após a coleta da amostra (à temperatura ambiente) com o uso de um PHmetro (Phtek® - Phmetro PHS 3B, Curitiba, Brasil). A saliva foi coletada em quatro tempos durante o ciclo de quimioterapia, D0 antes de iniciar a dispensa do Metotrexato, D3, D5 e D10 pós alta. Foram feitas as alíquotas das amostras e as mesmas foram analisadas pelo método de espectroscopia de infravermelho e transformada de Fourier atenuada por reflexão total (ATR-FTIR) (CAIXETA *et al.*, 2023). As amostras analisadas foram FBM IO: D0, D3, D5 e D10 e FBM EO: D0, D3, D5 e D10.



Fotos de acervo pessoal autorizadas pelo paciente e responsável

6.2 Ficha clínica

Ficha Clínica da Pesquisa

Data:

Nome do paciente:

Idade:

DN:

Prontuário:

Tipo histológico do tumor:

Localização do tumor:

Tipo do quimioterápico: MTX alta dose

GRUPO 1: Fotobiomodulação intraoral

GRUPO 2: Fotobiomodulação extraoral

Início da quimioterapia:

D0 (antes da infusão da quimioterapia)

Mucosite -

Grau de dor -

pH Saliva -

D3 (terceiro dia após início da quimioterapia)

Mucosite -
Grau de dor -
Saliva-

D5 (quinto dia após início da quimioterapia)

Mucosite -
Grau de dor -
Saliva-

D10 (Décimo dia após início da quimioterapia)

Mucosite -
Grau de dor -
Saliva-

- grau 0 - Sem mucosite presente;
- grau 1 - Irritação da mucosa com dor, sem ulceração evidente, dieta normal ;
- grau 2 - feridas evidentes na mucosa oral, paciente ainda é capaz de engolir alimentos sólidos;
- grau 3 - Sensibilidade extrema ao engolir alimentos sólidos, dieta líquida necessária;
- grau 4 - incapacidade de engolir, nutrição parenteral ou alimentação por sonda necessária.

6.3 Submissão do artigo

Esse estudo será submetido na revista Supportive Care in Cancer, segue abaixo as regras de publicação da revista.



[Home](#) > [Supportive Care in Cancer](#) > [Submission guidelines](#)

Submission guidelines

Types of Papers

- Research – body text is limited to 3500 words. There may be 45 references and no more than six figures/tables.
- Review – generally solicited by the editors but unsolicited proposals containing an abstract and outline can be sent to the editors for consideration. The word limit for Review Articles is up to 4,000 words for body text (excludes figures, charts, references, abstract). There may be up to 65 references. Methodological guidelines include:
 - CONSORT for randomised clinical trials (e.g. report refusals and drop outs to evaluate bias)
 - STARD for studies of diagnostic accuracy
 - PRISMA or MOOSE for systematic reviews and meta-analysis
 - STROBE for epidemiology
 - COREQ for qualitative research
- Correspondence – SCC occasionally accepts Correspondence (formerly Letters to the Editor) pertaining to articles published within the last 12 months in the Journal. These should not exceed 1000 words body text and will be passed to the authors of the article to which the comment applies to solicit a response. There may be up to 10 references.
- Comment – articles should be on innovative areas or opportunities for further research. The body text is limited to 1,000 words. There may be up to 20 references, and one figure or chart.

Important Note:

Supportive Care in Cancer does not normally accept papers reporting on unmet needs, pilot/feasibility studies, or instrument development studies. SCC no longer considers case studies for acceptance, nor study protocol manuscripts. Authors are encouraged to use the Springer Nature Journal Suggester to find a suitable journal for your manuscript: <https://journalsuggester.springer.com>

Title Page

Title Page

Please make sure your title page contains the following information.

Title

The title should be concise and informative.

Author information

- The name(s) of the author(s)
- The affiliation(s) of the author(s), i.e. institution, (department), city, (state), country
- A clear indication and an active e-mail address of the corresponding author
- If available, the 16-digit ORCID of the author(s)

If address information is provided with the affiliation(s) it will also be published.

For authors that are (temporarily) unaffiliated we will only capture their city and country of residence, not their e-mail address unless specifically requested.

Large Language Models (LLMs), such as ChatGPT, do not currently satisfy our authorship criteria. Notably an attribution of authorship carries with it accountability for the work, which cannot be effectively applied to LLMs. Use of an LLM should be properly documented in the Methods section (and if a Methods section is not available, in a suitable alternative part) of the manuscript.

Abstract

Please provide a structured abstract of 150 to 250 words which should be divided into the following sections:

- Purpose (stating the main purposes and research question)
- Methods
- Results
- Conclusion

For life science journals only (when applicable)

- Trial registration number and date of registration for prospectively registered trials
- Trial registration number and date of registration followed by “retrospectively registered”, for retrospectively registered trials

Keywords

Please provide 4 to 6 keywords which can be used for indexing purposes.

Structured Abstract

Authors are asked to state the relevance of their manuscript to inform research, policies and/or programs.

Text

Text Formatting

Manuscripts should be submitted in Word.

- Use a normal, plain font (e.g., 10-point Times Roman) for text.
- Use italics for emphasis.
- Use the automatic page numbering function to number the pages.
- Do not use field functions.
- Use tab stops or other commands for indents, not the space bar.
- Use the table function, not spreadsheets, to make tables.
- Use the equation editor or MathType for equations.
- Save your file in docx format (Word 2007 or higher) or doc format (older Word versions).

Manuscripts with mathematical content can also be submitted in LaTeX. We recommend using [Springer Nature's LaTeX template](#).

Headings

Please use no more than three levels of displayed headings.

Abbreviations

Abbreviations should be defined at first mention and used consistently thereafter.

Footnotes

Footnotes can be used to give additional information, which may include the citation of a reference included in the reference list. They should not consist solely of a reference citation, and they should never include the bibliographic details of a reference. They should also not contain any figures or tables.

Footnotes to the text are numbered consecutively; those to tables should be indicated by superscript lower-case letters (or asterisks for significance values and other statistical data). Footnotes to the title or the authors of the article are not given reference symbols.

Always use footnotes instead of endnotes.

Acknowledgments

Acknowledgments of people, grants, funds, etc. should be placed in a separate section on the title page. The names of funding organizations should be written in full.

References

Citation

Reference citations in the text should be identified by numbers in square brackets. Some examples:

1. Negotiation research spans many disciplines [3].
2. This result was later contradicted by Becker and Seligman [5].
3. This effect has been widely studied [1-3, 7].

Reference list

The list of references should only include works that are cited in the text and that have been published or accepted for publication. Personal communications and unpublished works should only be mentioned in the text.

The entries in the list should be numbered consecutively.

If available, please always include DOIs as full DOI links in your reference list (e.g. “<https://doi.org/abc>”).

- Journal article
Gamelin FX, Baquet G, Berthoin S, Thevenet D, Nourry C, Nottin S, Bosquet L (2009) Effect of high intensity intermittent training on heart rate variability in prepubescent children. *Eur J Appl Physiol* 105:731-738. <https://doi.org/10.1007/s00421-008-0955-8>
Ideally, the names of all authors should be provided, but the usage of “et al” in long author lists will also be accepted:
Smith J, Jones M Jr, Houghton L et al (1999) Future of health insurance. *N Engl J Med* 341:325–329
- Article by DOI
Slifka MK, Whitton JL (2000) Clinical implications of dysregulated cytokine production. *J Mol Med*. <https://doi.org/10.1007/s001090000086>
- Book
South J, Blass B (2001) *The future of modern genomics*. Blackwell, London
- Book chapter
Brown B, Aaron M (2001) The politics of nature. In: Smith J (ed) *The rise of modern genomics*, 3rd edn. Wiley, New York, pp 230-257
- Online document
Cartwright J (2007) Big stars have weather too. IOP Publishing PhysicsWeb. <http://physicsweb.org/articles/news/11/6/16/1>. Accessed 26 June 2007
- Dissertation
Trent JW (1975) *Experimental acute renal failure*. Dissertation, University of California

Always use the standard abbreviation of a journal’s name according to the ISSN List of Title Word Abbreviations, see

[ISSN.org LTWA](https://www.issn.org/LTWA)

If you are unsure, please use the full journal title.

Authors preparing their manuscript in LaTeX can use the bibliography style file `sn-basic.bst` which is included in the [Springer Nature Article Template](#).

Ethics approval

Authors of research involving human or animal subjects should include a statement that confirms that the study was approved (or granted exemption) by the appropriate institutional and/or national research ethics committee (including the name of the ethics committee and reference number, if available). For research involving animals, their data or biological material, authors should supply detailed information on the ethical treatment of their animals in their submission. If a study was granted exemption or did not require ethics approval, this should also be detailed in the manuscript.

“This study was performed in line with the principles of the Declaration of Helsinki. Approval was granted by the Ethics Committee of University B (Date.../No....).”

“This is an observational study. The XYZ Research Ethics Committee has confirmed that no ethical approval is required.”

For detailed information on relevant ethical standards and criteria, please refer to the sections on “Research involving human participants, their data or biological material”, “Research involving animals, their data or biological material”.

Consent to participate

For all research involving human subjects, freely-given, informed consent to participate in the study must be obtained from participants (or their parent or legal guardian in the case of children under 16) and a statement to this effect should appear in the manuscript.

Example statement:

“Informed consent was obtained from all individual participants included in the study.”

“Written informed consent was obtained from the parents.”

Please refer to the section on “Informed Consent” for additional help with completing this information.

Consent to publish

Individuals may consent to participate in a study, but object to having their data published in a journal article. If your manuscript contains any individual person's data in any form (including any individual details, images or videos), consent for publication must be obtained from that person, or in the case of children, their parent or legal guardian. This is in particular applicable to case studies. A statement confirming that consent to publish has been received from all participants should appear in the manuscript.

Tables

- All tables are to be numbered using Arabic numerals.
- Tables should always be cited in text in consecutive numerical order.
- For each table, please supply a table caption (title) explaining the components of the table.
- Identify any previously published material by giving the original source in the form of a reference at the end of the table caption.
- Footnotes to tables should be indicated by superscript lower-case letters (or asterisks for significance values and other statistical data) and included beneath the table body.

7. ANEXO

7.1 Documento do comitê de ética



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: ANÁLISE DOS EFEITOS CLÍNICOS DA FOTOBIMODULAÇÃO INTRA E EXTRA ORAL NO MANEJO DA MUCOSITE ORAL EM PACIENTES PEDIÁTRICOS

Pesquisador: Melissa Rodrigues de Araujo

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 52808121.1.0000.0098

Instituição Proponente:

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 5.230.668

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1839940.pdf	16/12/2021 10:26:14		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_CEP_HEG_correcao.docx	16/12/2021 10:25:49	Melissa Rodrigues de Araujo	Aceito
Outros	Carta_Resposta_CEP.pdf	16/12/2021 10:24:27	Melissa Rodrigues de Araujo	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento /	Doc10_TALE.docx	08/10/2021 09:14:16	Melissa Rodrigues de Araujo	Aceito

Endereço: Rua Dr. Ovande do Amaral, 201 º Bairro: Jardim das Américas- Complexo Hospitalar- Hospital Erasto
Bairro: Jardim das Américas **CEP:** 81.520-060
UF: PR **Município:** CURITIBA
Telefone: (41)3361-5271 **E-mail:** cep@erastogaertner.com.br



Continuação do Parecer: 5.230.668

Justificativa de Ausência	Doc10_TALE.docx	08/10/2021 09:14:16	Melissa Rodrigues de Araujo	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Doc9_TCLE.docx	08/10/2021 09:14:06	Melissa Rodrigues de Araujo	Aceito
Outros	Doc7_DeclnstCop.pdf	08/10/2021 09:13:50	Melissa Rodrigues de Araujo	Aceito
Outros	Doc6_DecOrient.pdf	08/10/2021 09:13:03	Melissa Rodrigues de Araujo	Aceito
Outros	Doc5_DecConflnt.pdf	08/10/2021 09:12:36	Melissa Rodrigues de Araujo	Aceito
Outros	Doc4_DecAusCust.pdf	08/10/2021 09:12:10	Melissa Rodrigues de Araujo	Aceito
Outros	Doc3_DecUsoEsp.pdf	08/10/2021 09:11:48	Melissa Rodrigues de Araujo	Aceito
Outros	Doc2_DecAnu.pdf	08/10/2021 09:11:12	Melissa Rodrigues de Araujo	Aceito
Outros	Doc1_CartEnc.pdf	08/10/2021 09:10:46	Melissa Rodrigues de Araujo	Aceito
Folha de Rosto	folhaDeRosto.pdf	08/10/2021 09:10:17	Melissa Rodrigues de Araujo	Aceito
Outros	Checklist_mariana.pdf	08/10/2021 09:10:08	Melissa Rodrigues de Araujo	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

CURITIBA, 08 de Fevereiro de 2022

Assinado por:
Jeanine Marie Nardin
(Coordenador(a))