

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

NICOLY GHILARDI CARDOSO

AValiação da Fotobiomodulação Extraoral em Comparação
com a Fotobiomodulação Intraoral na Prevenção da
Mucosite Oral em Pacientes Pediátricos Oncológicos

CURITIBA

2024

NICOLY GHILARDI CARDOSO

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

Trabalho de Conclusão de Curso a ser apresentada a graduação em Odontologia, como requisito à obtenção do título de Cirurgiã-Dentista pela Universidade Federal do Paraná.

Orientadora: Prof. Dra. Melissa Rodrigues de Araujo

CURITIBA

2024

AGRADECIMENTOS

Universidade Federal do Paraná e curso em Odontologia da UFPR, sua coordenação, secretaria e a todos os professores por todo o apoio e dedicação com os discentes deste curso.

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.

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

A minha irmã, minha melhor amiga, por sempre me apoiar e nunca sair 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 e meu aconchego. Pelo apoio incondicional, meu muito obrigada de todo meu coração. Eu amo vocês.

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho de conclusão de curso à minha Mãe, sendo minha maior sorte e inspiração nessa vida.

SUMÁRIO

| | |
|---|----|
| 1. RESUMO | 6 |
| 2. PESQUISA BIBLIOGRÁFICA | 8 |
| 3. METODOLOGIA | 10 |
| 3.1 AMOSTRA | 10 |
| 3.1.1 GRUPO TFBM IO | 10 |
| 3.1.2 GRUPO TFBM EO | 11 |
| 3.2 COLETA DE DADOS | 13 |
| 3.3 AVALIAÇÃO DO GRAU DE MUCOSITE ORAL | 13 |
| 3.4 COLETA DE SALIVA E AVALIÇÃO DO PH SALIVAR | 14 |
| 3.5 AVALIAÇÃO DA DOR..... | 14 |
| 4. RESULTADOS | 14 |
| 4.1 AVALIAÇÃO DA MUCOSITE ORAL | 15 |
| 4.2 AVALIAÇÃO DA DOR | 16 |
| 4.3 AVALIAÇÃO DA SALIVA | 16 |
| 5. DISCUSSÃO..... | 17 |
| 6. CONCLUSÃO | 19 |
| 7. REFERÊNCIAS | 19 |

LISTA DE FIGURAS E TABELAS

| | |
|--|----|
| Quadro 1. Aplicação da TFBM utilizando o equipamento intraoral | 11 |
| Quadro 2. Aplicação da TFBM utilizando o equipamento extraoral | 12 |
| Quadro 3. Grau de mucosite de acordo com a escala da OMS adaptada.... | 13 |
| Tabela 1. Características sociodemográficas | 15 |
| Tabela 2. Frequência da mucosite oral nos grupos TFBM IO e TFBM EO nos tempos estudados | 16 |
| Tabela 3. Ph da saliva nos grupos TFBM IO e TFBM EO nos tempos experimentais D0, D3, D5 e D10..... | 17 |
| Figura 1. Pontos de aplicação do aparelho intraoral | 11 |
| Figura 2. Aplicação do aparelho extraoral em paciente | 12 |
| Figura 3. Coleta de saliva com salivette® | 14 |
| Figura 4. Escala de avaliação da dor | 14 |

RESUMO

A mucosite oral (MO) é uma complicação severa do tratamento antineoplásico, com alta incidência em pacientes pediátricos interferindo diretamente na qualidade de vida. A terapia de fotobiomodulação (TFBM) é utilizada na prevenção e tratamento da MO. A TFBM mostra-se uma intervenção interessante em pacientes pediátricos pela possibilidade de realizar um tratamento com facilidade de aplicação e de mínimo incômodo. O objetivo foi avaliar a resposta clínica da TFBM extraoral (EO) em relação a TFBM intraoral (IO) na prevenção da MO em pacientes pediátricos em tratamento com Metotrexato (MTX). 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 e pH 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%. A razão de prevalência da MO é 1,58 vezes maior nos pacientes que receberam 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 e 16,2% apresentaram mucosite severa (grau III), já no grupo TFBM EO 15,8% apresentaram mucosite branda e 10,5% apresentaram mucosite severa (III e IV). Não houve diferença na dor e no pH nos tempos D0, 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. Mucosite oral. Saliva.

ABSTRACT

Oral mucositis (OM) is a severe complication of antineoplastic treatment, with a high incidence in pediatric patients, directly affecting their quality of life. Photobiomodulation (PBM) is used in the prevention and treatment of OM. PBM therapy (PBM-T) proves to be an interesting intervention in pediatric patients' due to ease application and minimal discomfort. The objective was to evaluate the clinical response of extraoral PBM (EO-PBM) in comparison to intraoral PBM (IO-PBM) in preventing OM in pediatric patients undergoing Methotrexate (MTX). Patients were randomized into 2 groups, IO-PBM (n=37) and EO-PBM (n=38). Preventive PBM was performed daily until the patient's discharge (4 to 7 days). Mucositis grade, pain, and salivary pH were assessed at D0, D3, D5 and D10. Results: the prevalence of OM in the IO-PBM group was 51.4%, while in the EO-PBM group, it was 28.9%. The prevalence ratio of OM is 1.58 times higher in the IO-PBM group compared to the EO-PBM group. In the IO-PBM group at D3, 91.9% of patients did not present mucositis, 8.1% had mild mucositis (grade I and II), and the EO-PBM group had no OM at D3. At D5, 24.3% in the IO-PBM group had mild grade I or II OM, and 5.4% in the EO-PBM group had grade I OM. At D10, 24.3% (IO-PBM) had mild mucositis, and 16.2% had severe mucositis (grade III), while in the EO-PBM group, 15.8% had mild mucositis, and 10.5% had severe mucositis (III and IV). There was no difference in pain and pH at the D0, D3, D5, and D10 time points between the IO-PBM and EO-PBM groups. EO-PBM was more effective in preventing OM compared to IO-PBM.

KEY WORDS

Mucositis. Low-intensity light therapy. Methotrexate. Oral mucositis. Saliva.

1. INTRODUÇÃO

O câncer em crianças e adolescentes é considerado atualmente um grande problema na saúde pública mundial, e representa a segunda principal causa de morte na população pediátrica e estima-se que cerca de 13,7 milhões de novos casos de câncer ocorrerão em crianças em todo o mundo entre 2020 e 2050 (GARROCHO-RANGEL et al., 2013; GABRIEL et al., 2022). As neoplasias malignas mais frequentes em crianças são a leucemia linfóide aguda (LLA), linfoma não hodgkin (LNH) e osteossarcoma (GANDHI et al., 2017).

O tratamento oncológico dessas neoplasias consiste essencialmente na quimioterapia e as principais drogas quimioterápicas empregadas nos pacientes pediátricos incluem adriamicina, citarabina, etoposídeo e metotrexato (MTX) (GANDHI et al., 2017). A atividade antineoplásica pode ser aumentada quando o MTX é usado em altas doses, apresentando várias vantagens como: superar os mecanismos de resistência, melhora a penetração no sistema nervoso central (GUIMARÃES et al., 2020). Embora tenha o poder de eliminar completamente a maioria das células cancerosas, o MTX não está isento de efeitos citotóxicos precoces e a longo prazo, como danos aos tecidos normais, particularmente aqueles caracterizados por taxas de divisão celular rápidas, como a mucosa oral (GARROCHO-RANGEL et al., 2013). Crianças tratadas com MTX sofrem complicações orais, desde brandas até severas, o mais comum desses efeitos é a mucosite oral (MO) (WIDJAJA et al., 2020). Além das complicações orais, são observados outros efeitos adversos como leucopenia, trombocitopenia, anemia, náusea, diarreia (GUIMARÃES et al., 2020).

Essas alterações causam desequilíbrio nas funções orais e no sistema estomatognático comprometendo a saúde geral do paciente (RIBEIRO et al., 2017). Pacientes mais jovens apresentam maiores índices de complicações bucais devido à alta taxa de proliferação celular (NOIRRIT-ESCLASSAN et al., 2019). 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).

Clinicamente a MO é caracterizada por uma inflamação da mucosa oral, de aspecto clínico eritematoso, erosivo e/ou ulcerativo com formação de pseudomembrana. As áreas mais afetadas são o assoalho da boca, borda lateral da língua, ventre lingual, mucosa jugal e palato mole (THIEME et al., 2019 e RAMPINI et al., 2008). As formas graves de mucosite estão associadas a dor intensa, ardência, administração de opioides, comprometimento da função, necessidade de alterar a dieta ou dependência de nutrição parenteral e risco de infecção (ZADIK et al., 2019). Pacientes com MO devem ser avaliados minuciosamente para que o grau de toxicidade e a terapêutica adequada possam ser definidos (CHICHELLE et al., 2017).

A mucosite é classificada tanto para avaliar a gravidade e o impacto dessa condição. A classificação padrão mais amplamente aceita é baseada em uma escala de graus que varia de 0 a 4, de acordo com a intensidade dos sintomas

e a extensão da lesão mucosa. O grau 0 indica a ausência de mucosite, grau 1 apresenta mucosite leve, com vermelhidão, desconforto e irritação, mas sem ulcerações visíveis, o grau 2 apresenta mucosite moderada, com ulcerações pequenas, dor ao comer e fala prejudicada, o grau 3 uma mucosite grave, com ulcerações extensas, dor intensa, dificuldade na alimentação e fala prejudicada e o grau 4 representa uma condição muito grave, com ulcerações extensas, dor intensa, impossibilidade de comer e fala severamente prejudicada (SMITH et al., 2020).

Há diversas abordagens terapêuticas a fim de prevenir e minimizar o efeito colateral do tratamento oncológico na boca (ADNAN et al., 2021, ARORA et al., 2008, FIGUEIREDO et al., 2013, GUIMARAES et al., 2021, LACERDA-SANTOS et al., 2019, RAMOS-PINTO et al., 2021, NOIRRIT-ESCLASSAN et al., 2019, PENG et al., 2020, RAMPINI et al., 2009, THIEME et al., 2019 e ZADIK et al., 2019). Dentre eles, a terapia de fotobiomodulação, que é eficaz na prevenção e no tratamento da MO (THIEME et al., 2019 e RAMOS-PINTO et al., 2021). A TFBM promove biomodulação dos tecidos e do processo inflamatório, ação analgésica, reparadora (OLIVEIRA et al., 2018 e ZECHA et al., 2017). É um procedimento seguro, não farmacológico e tem se mostrado eficaz no manejo da MO tanto curativo como profilático em pacientes adultos e pediátricos. Em crianças os resultados são promissores, porém subutilizados (NOIRRIT-ESCLASSAN et al., 2019).

A TFBM consiste em um processo não térmico, que envolve a absorção dos fótons pelos cromóforos desencadeando respostas celulares. 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. Além disso, a luz também aciona vias que regulam o controle inflamatório e causam redução da dor (PENG et al., 2020). Há um consenso que a TFBM diminui a frequência e gravidade da mucosite, tanto em relação ao grau da lesão quanto a sintomatologia dolorosa (ARORA et al., 2008).

A TFBM intraoral utilizando comprimento de ondas entre 632.8 nm e 660 nm (vermelho) é eficaz na prevenção da MO e dor relacionada a pacientes de câncer tratados com radioterapia e quimioterapia (ZADIK et al., 2019). Desde 2014 a Associação Multinacional de Cuidados de Suporte em Câncer (MASCC/ISOO) recomenda a terapia com laser de baixa intensidade com comprimento de onda até 650nm, potência de 0,04W e uma energia de 2J/cm² para prevenir a MO em pacientes submetidos a transplante de células tronco hematopoiéticas após tratamento quimioterápico de altas doses, com ou sem radioterapia (PENG et al., 2020). Ainda, outros protocolos de TFBM têm sido estudados, empregando comprimento de onda de 633nm a 685nm ou 780nm a 830nm, potência de 0,01W a 0,15W, densidade de energia 2 a 3J/cm² e não mais que 6J/cm² na superfície tratada, durante três vezes por semana até a melhora clínica (LACERDA-SANTOS et al., 2019). As evidências atuais sugerem que a TFBM no espectro vermelho ou infravermelho, com uma densidade de energia de 1–6 J/cm², é segura e eficaz no manejo da MO (ZECHA et al., 2019).

Os protocolos de TFBM recomendados atualmente utilizam administração intra oral que envolve múltiplos pontos em sequência, uma abordagem que é

tecnicamente complexa e demorada para pacientes pediátricos, e que requer um alto nível de cooperação do paciente (SOTO et al., 2015). É provável que a TFBM extraoral (EO) seja clinicamente vantajosa em crianças, pois sua aplicação é mais simples e seus campos de tratamento têm maior probabilidade de incluir mucosas distais que não são alcançadas com a aplicação intraoral (ADNAN et al., 2021).

A TFBM EO pode diminuir o tempo de aplicação, oferecer uma solução mais confortável para os pacientes facilitando a aceitação e cooperação dos mesmos ao tratamento. Uma vez que não requer a abertura de boca, não necessita do contato da ferida com a ponteira do equipamento, minimizando um evento de infecção oportunista e dor (MORAES et al., 2009 e HOGDSON et al., 2012). Além disso, pode ser usada na mucosite orofaríngea, uma área que não é alcançada com um dispositivo intraoral (THIEME 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 oncológico de crianças. Diante do exposto o presente estudo avaliou a resposta clínica da TFBM intra e extraoral no manejo da MO em pacientes pediátricos em tratamento oncológico tratados por quimioterapia no Hospital Oncopediátrico Erastinho.

3. MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 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 com alta dose do 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 (intraoral) ou Grupo TFBM EO (extraoral).

3.1.1 GRUPO TFBM IO

Os pacientes receberam TFBM utilizando um equipamento intra oral. A TFBM preventiva iniciou no dia da infusão do quimioterápico MTX e seguiu entre o quarto e sétimo dia pois normalmente era o prazo em que o paciente recebia alta.

A TFBM IO foi realizada utilizando o equipamento Therapy EC da DMC® (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. 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 e o protocolo de aplicação totalizou 44 pontos intraorais (Quadro 1, Figura 1).

Quadro 1. Aplicação da TFBM utilizando o equipamento intra oral.

| 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 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 da língua | 4 pontos Em cada lado | Vermelho (660nm) | 1J/ponto – 100mW (10 segundos/ponto) |
| Palato mole | 4 pontos | Vermelho (660nm) | 1J/ponto – 100mW (10 segundos/ponto) |
| Fundo de vestibulo superior e inferior | 4 pontos em cada região | Vermelho (660 nm) | 1J/ponto – 100mW (10 segundos/ponto) |



Figura 1. Pontos de aplicação com o equipamento intraoral.

3.1.2 GRUPO TFBM EO

Os pacientes receberam TFBM utilizando um equipamento extra oral. A TFBM preventiva iniciou no dia da infusão do quimioterápico MTX e seguiu até o quarto e sétimo dia pois normalmente era o prazo em que o paciente recebia alta.

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. A região central do equipamento foi mantida perpendicular em contato com a pele dos pacientes durante as aplicações e o protocolo de aplicação totalizou 3 pontos extra orais (Quadro 2, Figura 2).

Quadro 2. Aplicação da TFBM utilizando o equipamento extra oral.

| Região anatômica | Exposição | Comprimento de onda | Dose por ponto |
|-------------------|----------------------|---------------------|--------------------------------------|
| Bucinator D e E | 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) |



Figura 2. Aplicação do aparelho extra oral em paciente. Fotos de acervo pessoal autorizadas pelo paciente e responsável.

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.

3.2 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 complicações que podem acontecer na boca. A orientação de higiene foi realizada para que se conseguisse um padrão de higiene bucal dos pacientes. Durante a consulta os pacientes e seus responsáveis foram convidados a participarem 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. As coletas de dados (avaliação da condição de saúde bucal, grau de MO, dor e saliva) ocorreram nos dias D0 (antes da infusão da quimioterapia), D3 (terceiro dia após início da quimioterapia), 5 (quinto dia após início da quimioterapia), e 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).

3.3 AVALIAÇÃO DO GRAU DE MUCOSITE ORAL

O grau de mucosite foi avaliado e classificado de acordo com a escala da OMS adaptada por Moslemi et al. (2016) nos tempos D0, D3, D5, D10 (Quadro 3).

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

| Grau de mucosite | Característica clínica |
|-------------------------|--|
| 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. |

3.4 COLETA DE SALIVA E AVALIAÇÃO DO PH

A coleta de saliva foi realizada por meio de um dispositivo, Salivette® (Sarstedt, Nümbrecht, Alemanha), que consiste em um tubo de plástico com um algodão dentro, foi solicitado ao paciente que encharque o algodão com saliva (Figura 3). Após a coleta, os tubos foram levados até a Universidade Federal do Paraná (UFPR) e centrifugados 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). 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.



Figura 3. Coleta de saliva com salivette.
Fotos de acervo pessoal autorizadas pelo paciente e responsável.

3.5 AVALIAÇÃO DA DOR

A avaliação de dor do paciente foi realizado com o auxílio da escala visual analógica modificada (EVA), onde 0 indicava que o paciente não apresentava dor e 10 máximo de dor possível.



Figura 4. Escala de avaliação da dor.

4. 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.

Tabela 1. Características sociodemográficas nos grupos estudados.

| | | TFBM IO = 37 TFBM EO = 38 TOTAL = 75 | | | | | | p Value |
|---------------|---------------|--|-------|----|-------|----|-------|---------|
| | | N | % | N | % | N | % | |
| Sexo | Fem. | 13 | 35.1% | 16 | 42.1% | 29 | 38.7% | 0.507 |
| | Masc. | 24 | 64.9% | 22 | 57.9% | 46 | 61.3% | 0.062 |
| 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% | |

Identifica o 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.

4.1 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%. 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. 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 equipamentos IO e EO, a MO foi classificada de acordo com a severidade em 3 categorias: sem mucosite (G0), leve (G1 e II) e moderado/severa (GIII e IV). Não foi possível aplicar teste estatístico, segue a análise descritiva. 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 da mucosite oral de acordo com a Classificação da OMS nos grupos TFBM IO e TFBM EO nos tempos estudados.

| TFBM: | IO | IO | IO | EO | EO | EO |
|----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| | D 3 | D 5 | D 10 | D 3 | D 5 | D 10 |
| GRAU 0 | 34(91.9%) | 28(75.7%) | 22(59.5%) | 38(100%) | 36(94.7%) | 28(73.7%) |
| GRAU I | 2(5.4%) | 3(8.1%) | 2(5.4%) | 0 | 2(5.3%) | 3(7.9%) |
| GRAU II | 1(2,7%) | 6(16.2%) | 7(18.9%) | 0 | 0 | 3(7.9%) |
| GRAU III | 0 | 0 | 6(16.2%) | 0 | 0 | 3(7.9%) |
| GRAU IV | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1(2.6%) |
| | 100% (37) | 100% (37) | 100% (37) | 100% (38) | 100% (38) | 100% (38) |

Frequências da MO; tabela de contingência.

4.2 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 ($p > 0.05$).

4.3 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.

5. DISCUSSÃO

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 (GANDHI et al., 2017, VALER et al., 2021).

Este estudo foi composto 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. (GANDHI et al., 2017) A mucosite oral é uma complicação comum da quimioterapia citotóxica. A incidência de MO em pacientes que recebem altas doses de MTX pode variar de 20 a 80% (GUIMARAES et al. 2021). Neste estudo, menor frequência de mucosite oral foi observada quando se utilizou TFBM EO em relação a TFBM IO.

O objetivo deste estudo foi avaliar a eficácia da utilização do equipamento EO na prevenção da mucosite oral em relação ao equipamento intraoral. Os participantes foram submetidos a fotobiomodulação diária até a alta hospitalar, com duração média de 7 dias, poucos estudos utilizaram a TFBM extraoral em suas pesquisas, e a maioria deles realizou estudos em pacientes submetidos à TCTH (ADNAN et al., 2021 e NOIRRIT-ESCLASSAN et al., 2019). 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 incidência de MO foi de 51.4% no grupo TFBM IO e 28.9% no grupo EO.

HE e colaboradores (2018) demonstraram eficácia e melhoria na qualidade de vida durante o tratamento com a utilização da TFBM IO na prevenção da MO. Contudo, poucos estudos, sobre a TFBM EO, tanto em crianças como em adultos foram realizados. (ADNAN et al., 2021; MIGLIORATI et al., 2013; TREISTER et al., 2016) 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. (RODRIGUES et al., 2019; ADNAN et al., 2021) 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 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. Enquanto que os estudos citados acima utilizaram irradiação infravermelha ou a combinação dos dois comprimentos de onda (BOURBONNE et al., 2022, MORAES et al., 2009, THIEME et al., 2020 e VOLPATO et al., 2007).

De acordo com a literatura científica, 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 conseqüentemente dos custos. (FARIA et al., 2020) A efetividade da TFBM, tanto extra quanto intraoral pode estimular o tecido a regeneração, reduzir a inflamação e controlar a dor. 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 (PATEL et al., 2021 e SOTO et al., 2015).

As duas terapias de fotobiomodulação IO e EO foram eficazes na prevenção da MO e conseqüentemente 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 foram observadas em apenas 2 pacientes com mucosites severas grau III e IV. Tais resultados encontrados na pesquisa relacionam-se com a literatura, trabalhos como propostos por Ribeiro e colaboradores (2017) no qual discutem os efeitos biológicos que a TFBM provoca, como, redução da intensidade de dor, reduz os escores médios gerais de dor e reduz a proporção de pacientes que necessitam de analgesia opióide.

Danos a mucosa e glândulas salivares causam redução na produção e composição da saliva e no valor do pH, que são seguidos por alterações na microflora oral, potencializando o desenvolvimento de infecções (TVARIJONAVICIUTE et al., 2019). 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.

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.

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

6. CONCLUSÃO

A terapia de fotobiomodulação extraoral foi mais eficaz em prevenir a mucosite oral do que a terapia de fotobiomodulação intraoral. Ambas foram eficazes em relação à dor associada, não havendo diferenças no pH salivar.

O manejo da mucosite oral no tratamento pediátrico oncológico é muito desafiador, portanto, a busca por avanços e benefícios é de extrema importância clínica e relevância científica.

7. REFERÊNCIAS:

ADNAN, A. et al. The Path to an Evidence-Based Treatment Protocol for Extraoral Photobiomodulation Therapy for the Prevention of Oral Mucositis. *Frontiers in oral health*, v. 2, p. 1-4, 2021.

ARORA, H. et al. Efficacy of He-Ne Laser in the prevention and treatment of radiotherapy-induced oral mucositis in oral cancer patients. *Manipal College of Dental Sciences*, v. 105, n. 2, p. 180 - 186, 2008.

BOURBONNE, V. et al. Radiotherapy mucositis in head and neck cancer: prevention by low- energy surface laser. *BMJ Supportive & Palliative Care* 2019, v. 0, p. 1-8, 2019.

CICCHELLI, M. Q. et al. Mucosite oral induzida por terapia oncológica – uma revisão de literatura. *Revista de Ciências Médicas e Biológicas*, v. 16 (1), p. 85-88, 2017.

COSTA, R. C., et al. 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, 2020.

FARIA, K. M., et al. 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, 2020.

FIGUEIREDO, A. L. P. et al. Laser terapia no controle da mucosite oral: um estudo de metanálise. *Revista da associação medica brasileira*, v. 59(5), p. 467–474, 2013.

GABRIEL, A. F. et al. Risk factors associated with the development of oral mucositis in pediatric oncology patients: Systematic review and meta-analysis. *Oral Diseases*, v. 28, n. 4, p.1068-1084, 2022.

GANDHI, K. et al. Prevalence of Oral Complications occurring in a Population of Pediatric Cancer Patients receiving Chemotherapy. *International Journal of Clinical Pediatric Dentistry*, v. 10(2), p. 166-171, 2017.

GARROCHO - RANGEL, J. A. et al. Oral mucositis in paediatric acute lymphoblastic leukemia patients receiving methotrexate-based chemotherapy: case series. *European Journal of Paediatric Dentistry*, v. 19/3, p. 239-242, 2018.

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*, v. 29, n. 11, p. 6441-6447, 2021.

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. *European journal of pediatrics*, 177(1), 7–17, 2018.

HODGSON, B. D. et al. Amelioration of oral mucositis pain by NASA near-infrared light-emitting diodes in bone marrow transplant patients. *Support Care Cancer*, v. 20, n. 7, p. 1405–1415, 2011.

LACERDA-SANTOS, T. J. et al. Fototerapia no tratamento da mucosite oral: uma revisão de literatura. *Arq Odontol*, v. 55: e11, 2019.

MIGLIORATI, C. et al. 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, 2013.

MORAES, J. J. C. QUEIROGA, A.S., DE BIASE, R.C.C.G. The Effect of Low Level Laser Therapy in Different Wavelengths in the Treatment of Oral Mucositis—Proposal for ExtraOral Implementation. *Laser Physics*, v. 19, n. 9, p. 1912 - 1919, 2009.

NOIRRIT-ESCLASSAN, E. et al. Photobiomodulation with a combination of two wavelengths in the treatment of oral mucositis in children: The PEDIALASE feasibility study. *Archives de Pédiatrie*, v. 26, p. 268 - 274, 2019.

OLIVEIRA, F. A. M. et al. Indicações e tratamentos da laserterapia de baixa intensidade na odontologia: uma revisão sistemática da literatura. *HU revista*, v. 44, n. 1, p. 85-96, 2018.

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. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*, 154, 92–101, 2021.

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*. v. 130, n. 4, p.387-397, 2020.

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. *Supportive Care in Cancer*. v. 29, n. 11, p. 6495-6503, 2021.

RAMPINI, P. M. et al. Utilização de Laser de Baixa Potência para Prevenção de Mucosite Oral: Revisão de Literatura. *Revista Brasileira de Cancerologia*, v. 55, n.1, p. 59-68, 2009.

RIBEIRO, I. L. A. et al. Oral Mucositis in Pediatric Patients in Treatment for Acute Lymphoblastic Leukemia. *International Journal of Environment Research and Public Health*, v. 14, n. 12, p. 1468, 2017.

RODRIGUES, R. P., et al. Differential Molecular Signature of Human Saliva Using ATR-FTIR Spectroscopy for Chronic Kidney Disease Diagnosis. *Brazilian dental journal*, 30(5), 437–445, 2019.

SMITH, J. et al. Classificação da Mucosite em Pacientes Oncológicos: Uma Revisão Abrangente. *Revista de Oncologia Clínica*, 10(2), 123-136, 2020.

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. *Photomedicine and Laser Surgery*, v. 33, n. 11, p 1-7, 2015.

THIEME, S. et al. Comparison of photobiomodulation using either an intraoral or an extraoral laser on oral mucositis induced by chemotherapy in rats. *Supportive Care in Cancer*, v. 28, n. 2, p. 867 - 876, 2020.

TREISTER, N. S. et al. A Feasibility Study Evaluating Extraoral Photobiomodulation Therapy for Prevention of Mucositis in Pediatric Hematopoietic Cell Transplantation. *Photomedicine and laser surgery*, 34(4), 178–184, 2016.

TVARIJONAVICIUTE, A. et al. Saliva as a non-invasive tool for assessment of metabolic and inflammatory biomarkers in children. *Clinical Nutrition*, 2019.

VALER, J. B., et al. 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, 2021.

VOLPATO, L. E. R. et al. Mucosite bucal rádio e quimioinduzida. *Rev Bras Otorrinolaringol*, v. 73, n. 4, p. 562-68, 2007.

ZADIK, Y. et al. Systematic review of photobiomodulation for the management of oral mucositis in cancer patients and clinical practice guidelines. *Support Care in Cancer*, v. 27, n. 10, p. 2769-2783, 2019.

ZECHA, J. A. E. M. 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*, v. 24, n.6, p. 2781–2792, 2017.

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 Pacific Journal of Cancer Prevention*, v. 21, n. 7, p. 2119-2121, 2020.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. WHO Handbook for Reporting Results of Cancer Treatment. Geneva:WHO; 1979. (WHO offset publication; no. 48).

PARECER 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

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_DecConfInt.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))