



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA
DOUTORADO EM CLÍNICA INTEGRADA**

VÂNIA CAVALCANTI RIBEIRO DA SILVA

**EFICÁCIA DA TERAPIA FOTODINÂMICA (PDT) E DA
FOTOBIMODULAÇÃO (FBM) NO CONTROLE DA
MUCOSITE ORAL QUIMIOINDUZIDA DE PACIENTES
ONCOLÓGICOS PEDIÁTRICOS**

RECIFE – PE
2018

VÂNIA CAVALCANTI RIBEIRO DA SILVA

**EFICÁCIA DA TERAPIA FOTODINÂMICA (PDT) E DA
FOTOBIMODULAÇÃO (FBM) NO CONTROLE DA
MUCOSITE ORAL QUIMIOINDUZIDA DE PACIENTES
ONCOLÓGICOS PEDIÁTRICOS**

Tese apresentada ao colegiado do Programa de Pós-Graduação em Odontologia do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco como requisito parcial para obtenção do grau de Doutor em Odontologia, com área de concentração em Clínica Integrada.

Orientador: Prof. Dr. Gustavo Pina Godoy

Co-orientador: Prof. Dr. Arnaldo de França Caldas
Júnior

RECIFE - PE
2018

Catálogo na Fonte
Bibliotecária: Mônica Uchôa, CRB4-1010

S586e Silva, Vânia Cavalcanti Ribeiro da.
Eficácia da terapia fotodinâmica (PDT) e da fotobiomodulação (FBM) no controle da mucosite oral quimioinduzida de pacientes oncológicos pediátricos / Vânia Cavalcanti Ribeiro da Silva. – 2018.
154 f.: il.; 30 cm.

Orientador: Gustavo Pina Godoy.
Tese (Doutorado) – Universidade Federal de Pernambuco, CCS. Programa de Pós-graduação em Odontologia. Recife, 2018.

Inclui referências, apêndices e anexos.

1. Mucosite oral. 2. Fototerapia. 3. Fotoquimioterapia. I. Godoy, Gustavo Pina (Orientador). II. Título.

617.6 CDD (22.ed.) UFPE (CCS2018-258)

VÂNIA CAVALCANTI RIBEIRO DA SILVA

**EFICÁCIA DA TERAPIA FOTODINÂMICA (PDT) E DA FOTOBIMODULAÇÃO
(FBM) NO CONTROLE DA MUCOSITE ORAL QUIMIOINDUZIDA DE
PACIENTES ONCOLÓGICOS PEDIÁTRICOS**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação
em Odontologia da Universidade Federal de
Pernambuco como requisito parcial para obtenção
do título de Doutor em Odontologia.

Aprovada em: 04/07/2018

BANCA EXAMINADORA:

Prof. Dr. Emanuel Sávio de Souza Andrade – Universidade de Pernambuco (FOP/UPE)

Prof^a. Dr^a. Marleny E. Márquez de Gerbi – Universidade de Pernambuco (FOP/UPE)

Prof^a. Dr^a. Jurema Freire Lisboa de Castro – Universidade Federal de Pernambuco (UFPE)

Prof^a. Dr^a. Daliana Queiroga de Castro Gomes – Universidade Estadual da Paraíba (UEPB)

Prof^a. Dr^a. Luciana Maria Pedreira Ramalho – Universidade Federal da Bahia (UFBA)

Dedico este trabalho, fruto de esforço e determinação,
aos “meus pacientes”, jovens e crianças que tão
precocemente tiveram que demonstrar sua bravura, na
luta contra um mal tão desolador.

Vocês me transmitiram FORÇA, nos momentos em
que a desesperança insistia em me afligir;
me transmitiram ALEGRIA, nos momentos em que
demonstraram gratidão pelos cuidados por mim
ofertados;
e expressaram CARINHO, nos momentos em que
estivemos juntos.

COM VOCÊS APRENDI MUITO!!!

AGRADECIMENTOS

Agradeço a **DEUS** pelo dom da vida e ao mesmo tempo Lhe suplico os dons do Espírito, para que sejamos vencedores nas provas, fortes na dor, perseverantes na caridade e sensíveis com as pessoas que sofrem;

À minha mãe, **CONCECITA RIBEIRO**, que SEMPRE esteve ao meu lado, muitas vezes desejando que não tivesse que passar por momentos de sufoco, mas SEMPRE me auxiliando no que era possível e me fazendo acreditar que conseguiria;

Agradeço aos meus filhos, **MARIANA** e **LUCAS**, que preenchem a minha vida de sentido e de alegria, e dos quais, em muitos momentos, precisei me afastar. Saibam que tudo foi feito pelo desejo de ser um ser humano melhor e poder servir de exemplo na caminhada de vocês. Não podemos desistir dos nossos sonhos, mesmo sabendo que, na maioria das vezes, eles exigem renúncias e são difíceis de conquistar;

Ao meu esposo, **JOSÉ ROBERTO**, agradeço pela paciência e incentivo constantes na busca da auto-superação em todas as áreas da minha vida;

Agradeço ao meu orientador. Amigo é aquele que ao entrar em nossa vida, faz com que nos sintamos melhores do que realmente somos; ao se aproximar, nos ajuda a colocar tudo no seu devido lugar; ao nos ouvir falar, escuta e sugere com o intento de valorizar. Você, **Prof. Dr. GUSTAVO PINA GODOY**, mais que orientador, soube ser amigo. Você apontou a direção, quando me senti desorientada; me ajudou a navegar, quando um vento forte insistiu em soprar e ainda me fez acreditar, quando pensei não mais suportar. Por tudo isso, professor, orientador e amigo, registro o meu agradecimento. Há momentos na vida em que o que mais precisamos é ter alguém ao nosso lado fazendo-nos crer que podemos e devemos prosseguir, acreditando que somos capazes.

Agradeço ao co-orientador. Sabemos que o caminho não foi fácil. Mas você, **Prof. Dr. ARNALDO DE FRANÇA CALDAS JÚNIOR**, me ajudou a superar os mais diversos obstáculos, fazendo-me compreender que em diversas situações na vida, precisamos estar preparados para lidar com o inesperado. Agradeço por seus esclarecimentos e intervenções, essenciais para uma análise mais acurada do nosso estudo. Agradeço também por seu apoio e estímulo, decisivos na condução e conclusão desse trabalho. Espero poder continuar contando com seus ensinamentos ao longo da minha trajetória acadêmica

À Universidade Federal de Pernambuco, instituição que me concedeu o grau de cirurgião-dentista e a qual retorno em busca do aprimoramento técnico-científico para melhor colaborar com os estudantes que decidem trilhar o caminho da odontologia;

À Faculdade de Odontologia de Pernambuco, instituição que integro e que me ensina ano a ano a superar as adversidades da caminhada, agradeço o estímulo e a liberação, sem os quais não teria conseguido concluir esse curso;

À Polícia Militar de Pernambuco, na pessoa do diretor em exercício do centro odontológico, Cel. Ronaldo de Carvalho Raimundo, por ter possibilitado a minha liberação para realização de mais uma etapa da vida profissional;

Ao **Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira (IMIP)** e ao **Hospital Universitário Oswaldo Cruz (HUOC)**, por me concederem autorização para realização da presente pesquisa.

Às **Prof^{as}. Dr^{as}. Aurora Karla de Lacerda Vidal e Fabiana Moura da Motta Silveira** pelas contribuições fornecidas no delineamento do projeto;

A todos os colegas que colaboraram avaliando os pacientes, de forma especial **Maria Gabriela Barbosa Monteiro e Mônica Moreira Dias da Cruz**, o meu sincero agradecimento;

Ao Departamento de Física da Universidade Federal de Pernambuco, na pessoa da **Profª. Drª. Cláudia Cristina Brainer de Oliveira Mota**, pela disponibilidade em nos acolher e realizar a aferição do *laser* utilizado na pesquisa;

Aos amigos da disciplina, Profª. Drª. **Márcia Maria Fonseca da Silveira e Prof. Dr. Ronaldo de Carvalho Raimundo**, pelo apoio e encorajamento nos momentos desafiadores do curso;

Às amigas **Gláucia Lopes, Socorro Orestes, Adriana Diniz, Tereza Cláudia Lopes e Ana Carolina Neves**, que acreditaram em mim, mesmo quando minha crença parecia findar. Como é bom saber que posso contar com vocês;

Aos **colegas do curso**, pela amizade e convívio harmonioso;

A você, **Ana Carolina Leitão Falcão**, pela amizade, parceria e confiança;

A **D. Tânia Maria de Souza Esteves**, pelo incentivo constante e acolhida calorosa;

A **todos aqueles que de alguma forma contribuíram** para a realização deste trabalho o meu muito obrigada.

Ainda que eu falasse as línguas dos homens e dos anjos, se não tiver caridade sou como o bronze que soa, ou o címbalo que retine. Mesmo que eu tivesse o dom da profecia e conhecesse todos os mistérios e toda a ciência; mesmo que tivesse toda a fé, a ponto de transportar montanhas, se não tiver caridade, não sou nada. Ainda que distribuisse todos os meus bens em sustento dos pobres, e ainda que entregasse o meu corpo para ser queimado, se não tiver caridade, de nada valeria!

A caridade é paciente, a caridade é bondosa. Não tem inveja. A caridade não é orgulhosa. Não é arrogante. Nem escandalosa. Não busca os seus próprios interesses, não se irrita, não guarda rancor. Não se alegra com a injustiça, mas se rejubila com a verdade. Tudo desculpa, tudo crê, tudo espera, tudo suporta.

A caridade jamais acabará. As profecias desaparecerão, o dom das línguas cessará, o dom da ciência findará. A nossa ciência é parcial, a nossa profecia é imperfeita.

RESUMO

A boca é a principal fonte documentada de sepse em pacientes imunossuprimidos com câncer e a presença da mucosite oral pode aumentar em até quatro vezes o risco de infecção generalizada. O objetivo do presente trabalho foi avaliar e comparar a eficácia da terapia fotodinâmica e da fotobiomodulação no controle da mucosite oral de pacientes pediátricos submetidos a tratamento quimioterápico. Delineado como um ensaio clínico de superioridade, randomizado, aberto, controlado e triplo cego, foi constituído por 54 pacientes, com idades de 10 meses a 18 anos, totalizando 84 casos de mucosite oral, sorteados para alocação em dois grupos. Os pacientes do grupo A (experimental, n=43) receberam a terapia fotodinâmica (Azul de Metileno em solução aquosa a 0,01%, laser de 660nm, 100mW, modo contínuo, 0,028cm², 3J, 107J/cm²) como forma de tratamento e os do grupo B (controle, n=41) receberam a fotobiomodulação (660nm, 100mW, modo contínuo, 0,028cm², 1J, 35J/cm²). Para avaliação da mucosite oral foram utilizadas as escalas de toxicidade aguda da OMS e a ChIMES, sendo os pacientes acompanhados até a cura clínica das lesões. Os testes Qui-quadrado, Exato de Fisher e Mann-Whitney, e os modelos de regressão linear misto e Poisson foram empregados nas comparações inter e intra grupos, com erro máximo admitido de 5%. O número necessário a tratar (NNT) também foi calculado. Não houve diferença entre os grupos quanto ao número de sessões necessárias à cura clínica das lesões bucais (p=0,058), redução da dor, dificuldade em deglutir ou mastigar (p>0,05), sendo o NNT igual a um. Dentro de cada grupo, no entanto, a redução da dor, dificuldade para deglutir ou mastigar foi significativa (p<0,05), sendo necessárias, em média, seis aplicações da terapia para a cura clínica da mucosite oral. Com o estudo foi possível concluir que a terapia fotodinâmica apresentou resultados satisfatórios, semelhantes à fotobiomodulação, na minimização da dor e duração da mucosite oral de pacientes jovens submetidos a quimioterapia.

Palavras-chave: Mucosite oral. Fototerapia. Fotoquimioterapia.

ABSTRACT

The oral cavity is the most frequently documented source of sepsis in the immunosuppressed cancer patient and the association of oral mucositis and neutropenia improves four times the risk of septicemia. The aim of this study was to evaluate the effect of photodynamic therapy and photobiomodulation on the treatment of oral mucositis in pediatric patients undergoing chemotherapy. A randomized, open, controlled, blind, superiority clinical trial was conducted with 54 patients aged 10 months to 18 years, totalizing 84 cases of oral mucositis, divided into two groups. Group A (experimental, n=43) was submitted to photodynamic therapy (aqueous solution with 0.01% methylene blue and red laser - 660nm, 100mW, continuous mode, 0,028cm², 3J, 107J/cm²) and Group B (control, n=41) was submitted to photobiomodulation (660nm, 100mW, continuous mode, 0,028cm², 1J, 35J/cm²). The oral mucositis was evaluated by using the World Health Organization (WHO) and the Children's International Mucositis Evaluation Scale (ChIMES) and the patients were followed up until the clinical cure of the lesions. The Chi-square, Exact Fisher, Mann-Whitney tests, and the mixed linear regression model and Poisson model were used for comparison between the groups, with the maximum error admitted of 5%. The number needed to treat (NNT) was calculated. There was no difference between the groups as regards the number of sessions necessary for clinical cure of the oral lesions (p=0.058), reduction in pain, difficulty to swallow or eat (p>0.05). The NNT was one. Within each group, however, there was significant reduction in pain, difficulty to swallow or eat (p<0,05), being necessary six sessions of therapy, in average, for clinical cure of the mucositis. With the study was possible to conclude that photodynamic therapy realized with solution of 0.01% methylene blue and red laser (660nm) presented beneficial results, similar to fotobiomodulação, in reducing pain and duration of oral mucositis of pediatric patients submitted the chemotherapy.

Keywords: Oral mucositis. Phototherapy. Photochemotherapy.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	13
2	REVISÃO DA LITERATURA	16
2.1	Mucosite oral	16
2.2	Fotobiomodulação (FBM)	23
2.2.1	Fundamentos físicos do <i>laser</i>	23
2.2.2	Fundamentos biológicos do <i>laser</i>	26
2.2.3	A FBM na prevenção e tratamento da MO	29
2.3	Terapia fotodinâmica	34
3	OBJETIVOS	41
3.1	Objetivo geral	41
3.2	Objetivos específicos	41
3.3	Hipótese	41
4	METODOLOGIA	42
4.1	Aspectos éticos	42
4.2	Estudo piloto	42
4.3	Desenho do estudo	42
4.4	Seleção da amostra	43
4.4.1	Critérios de Inclusão	44
4.4.2	Critérios de Exclusão	44
4.5	Separação dos grupos	44
4.5.1	Grupo A (PDT)	44
4.5.2	Grupo B (FBM)	45
4.6	Avaliação da MO	46
4.6.1	Instrumento de avaliação profissional	46
4.7	Análise Estatística	46
5	ARTIGOS CIENTÍFICOS	48
5.1	Artigo 1 - Terapia fotodinâmica antimicrobiana no tratamento da mucosite oral quimioinduzida: Ensaio clínico de superioridade com pacientes infanto-juvenis	48
5.2	Artigo 2 – Photodynamic therapy for treatment of oral mucositis: Pilot study with pediatric patients undergoing chemotherapy	86

6	CONCLUSÕES	127
	REFERÊNCIAS	128
	APÊNDICE A - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	140
	APÊNDICE B - TERMO DE ASSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	143
	APÊNDICE C - ESCALA INTERNACIONAL DE AVALIAÇÃO DA MUCOSITE EM CRIANÇA (ChIMES)	146
	APÊNDICE D - FICHA CLÍNICA	147
	ANEXO A – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP	149
	ANEXO B - APROVAÇÃO DO REGISTRO BRASILEIRO DE ENSAIOS CLÍNICOS (ReBEC)	154

1 INTRODUÇÃO

O câncer infanto-juvenil não é uma entidade patológica isolada, mas um espectro de diferentes neoplasias malignas que variam segundo o tipo histológico, localização de origem da doença, sexo, idade e etnia do paciente. Difere das neoplasias dos adultos quanto aos seus aspectos morfológicos, comportamento clínico e localizações primárias, devendo, por essa razão ser estudado separadamente (BRASIL, 2016).

Embora seja uma doença bastante antiga – Hipócrates, nos anos de 460 e 377 a.C, já fazia uso do termo câncer e registros foram evidenciados entre múmias egípcias há mais de três mil anos antes de Cristo - permanece como um problema de saúde pública mundial. Sua incidência aumentou em torno de 20% na última década, sendo esperados 27 milhões de novos casos em todo o mundo no ano de 2030. No Brasil, para o biênio 2018-2019 são estimados 600 mil novos casos de câncer por ano. Excetuando-se o câncer de pele não melanoma, ocorrerão 420 mil novos casos, dos quais 12.500 entre crianças e adolescentes (0-19 anos), com predomínio nas regiões Sudeste (5.300) e Nordeste (2.900) do país (INCA, 2016, 2017).

Dentre os tratamentos propostos para o combate ao câncer infantil, a quimioterapia é o mais empregado. Nos últimos 25 anos, com a instituição de terapias mais agressivas, a administração de novos agentes antineoplásicos e a diversificação de associações nos regimes terapêuticos, observou-se um aumento progressivo no índice de cura da doença. Se na década de 60 era de apenas 4%, atualmente atinge valores próximos a 80%, desde que o diagnóstico seja realizado precocemente e o tratamento instituído em centro especializado (INCA, 2016).

Infelizmente, os avanços obtidos com os novos tratamentos estão associados a uma maior morbidade. Cinquenta e oito por cento das dores relatadas por pacientes oncológicos infanto-juvenis são atribuídas aos efeitos colaterais da terapia antineoplásica, e a mucosite oral (MO) surge como uma das complicações mais graves e frequentes, estando vinculada a um acréscimo na mortalidade em torno de 40% para os casos severos (SONIS et al., 2004; HOGAN, 2009; QUTOB et al., 2013a; SAITO et al., 2014; SASADA et al., 2015).

Definida como um quadro inflamatório, doloroso e debilitante, a MO acomete as membranas mucosas da cavidade bucal de pacientes submetidos a tratamento antineoplásico, dificultando sua alimentação, deglutição, fonação e higienização, podendo ser agravada por infecções subsequentes. Em alguns casos, o portador de MO precisa submeter-se a nutrição

parenteral ou enteral e ao controle de infecções em ambiente hospitalar. Em situações mais graves, pode ser razão de atraso ou mesmo interrupção do tratamento oncológico, com reflexos negativos no prognóstico da doença e na qualidade de vida dos pacientes. Todas essas condições fazem da MO o maior fator de toxicidade dose-limitante da terapia antineoplásica (QUTOB et al., 2013b; OBEROI et al., 2014; SUNG et al., 2015).

Várias pesquisas são realizadas com o objetivo de prevenir ou minimizar a severidade da MO, mas o número de trabalhos destinados à população infantil ainda é pequeno. Uma possível explicação é a baixa incidência do câncer na infância quando comparada à população adulta e a inexistência de instrumento universalmente aceito para avaliação da MO na população infanto-juvenil. Outras dificuldades são os diferentes protocolos de tratamento empregados na oncologia pediátrica e os diversos graus de concordância, aceitação e aderência dos pacientes aos programas ofertados. Acrescenta-se ainda o fato de os pacientes pediátricos dependerem do consentimento de seus pais e/ou responsáveis para participarem dos estudos (HOGAN, 2009; QUTOB et al., 2013a, 2013b).

Das opções terapêuticas indicadas para prevenção e controle da MO é possível elencar o uso de protocolos de higiene oral, o emprego de agentes antimicrobianos, a utilização de agentes anti-inflamatórios, de agentes citoprotetores, modificadores de resposta biológica e terapias físicas, como a crioterapia e a laserterapia. Não há, no entanto, um consenso sobre o nível de evidência apresentado pelos estudos, nem concordância sobre a melhor opção terapêutica (MILLER; DONALD; HAGEMANN, 2012; QUTOB et al., 2013b; LALLA et al., 2014; SARVIZADEH et al., 2015; SUNG et al., 2015; CHAVELI-LÓPEZ; BAGÁN-SEBASTIÁN, 2016).

Nas últimas décadas, grande ênfase tem sido dada à fotobiomodulação (FBM) como modalidade efetiva na prevenção à MO e redução dos sintomas a ela associados (FEKRAZAD; CHINIFORUSH, 2014). Estudos revelam o poder angiogênico do *laser*, sua ação anti-inflamatória e analgésica (LOPES et al., 2009, 2010; BENSADOUN; NAIR, 2012). Mas, por ser a cavidade bucal um ambiente rico em microrganismos, as lesões de MO estão frequentemente associadas a infecções, o que torna necessária a desinfecção da área para adequada cicatrização. A terapia fotodinâmica (*Photodynamic Therapy* -PDT) desponta, então, como um método promissor, cuja efetividade tem sido demonstrada em diferentes processos infecciosos presentes na cavidade bucal (MEDEIROS-FILHO; MAIA FILHO; FERREIRA, 2017). A técnica é utilizada por diversos profissionais de saúde e o procedimento é local, de

fácil implementação e livre de efeitos adversos significativos. No entanto, segundo levantamento bibliográfico realizado, apenas três pesquisas foram publicadas em revistas indexadas avaliando a ação da PDT no tratamento da MO. Uma delas foi desenvolvida em modelo animal (CRUZ et al., 2015), outra, em humanos (MEDEIROS-FILHO; MAIA FILHO; FERREIRA, 2017) e a terceira, corresponde ao estudo piloto do presente trabalho (RIBEIRO DA SILVA et al., 2018).

Frente a inexistência de um “padrão ouro” de tratamento, a necessidade de redução da intensidade de sintomas associados à MO, a escassez de pesquisas estruturadas desenvolvidas entre pacientes pediátricos e o questionável nível de evidência apresentado pelos estudos, o presente trabalho tem sua justificativa. Por meio dele, objetiva-se avaliar e comparar a efetividade de duas intervenções, a terapia fotodinâmica (PDT) e a fotobiomodulação (FBM) no controle da MO de pacientes pediátricos submetidos a tratamento quimioterápico, buscando associar os efeitos dessas terapias a fatores de risco pesquisados.

O estudo foi estruturado na forma de um ensaio clínico de superioridade, randomizado, aberto, controlado e triplo cego, desenvolvido em dois centros de referência no tratamento do câncer infantil no estado de Pernambuco. A amostra, constituída por 54 crianças/adolescentes, com idades de 10 meses a 18 anos, totalizando 84 casos de MO quimioinduzida, foi distribuída em dois grupos. No grupo A os pacientes foram submetidos à PDT com o Azul de Metileno em solução aquosa a 0,01%, e no grupo B, à FBM. O levantamento foi realizado durante os meses de novembro de 2016 e dezembro de 2017.

2 REVISÃO DA LITERATURA

A mucosite é uma das reações adversas mais frequentemente associadas à quimioterapia do câncer. Pode atingir qualquer região da mucosa digestiva, sendo causa frequente de disfagia, disgeusia, odinofagia, dispepsia, diarreia, náusea, vômito, dor abdominal, presença de úlceras orais e retais (GIFONI, 2012).

Até o momento, pouco se conhece dos complexos mecanismos biológicos que causam a ruptura das barreiras mucosas, mas muito do que se sabe é devido a estudos realizados em mucosa bucal (GIFONI, 2012). Por essa razão, ao longo do presente trabalho, total atenção será destinada à mucosite oral (MO).

2.1 Mucosite oral

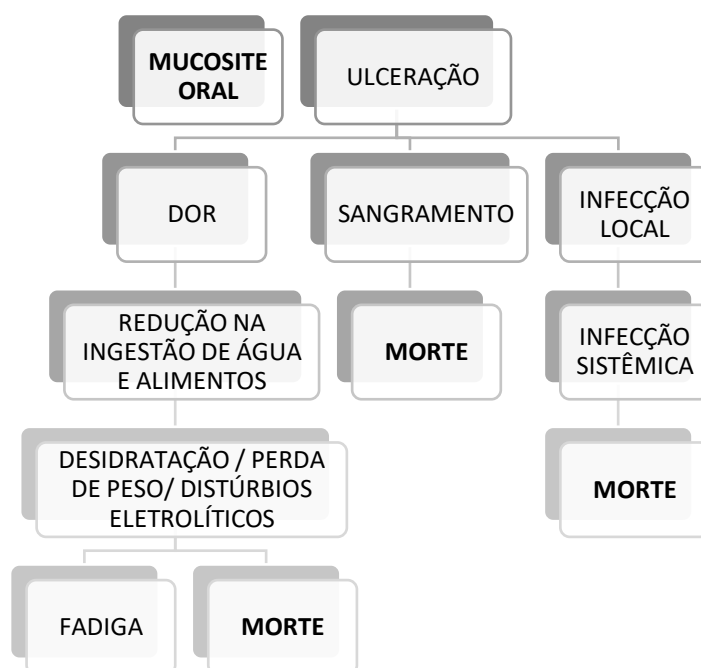
O termo mucosite foi introduzido no final dos anos 80 para descrever a inflamação da mucosa oral induzida por radioterapia (RT), quimioterapia (QT) e transplante de células tronco hematopoiéticas (TCTH), estando o fenômeno associado a quadros de leucopenia. Até o momento, é considerada a complicação não hematológica mais severa do tratamento antineoplásico (CHAVELI-LÓPEZ; BAGÁN-SEBASTIÁN, 2016).

Definida como uma condição inflamatória complexa, a MO pode causar dor severa na boca e garganta, comprometendo a higienização, fonação e alimentação do paciente, que em alguns casos, precisa ser hospitalizado para submeter-se à hidratação e/ou nutrição enteral/parenteral e analgesia. Pode causar distúrbios eletrolíticos e predispor o indivíduo à penetração de bactérias presentes na cavidade bucal, levando ao surgimento de quadros infecciosos sistêmicos ameaçadores à vida. De acordo com a Academia Americana de Odontopediatria, a boca é a principal fonte documentada de sepse em pacientes imunossuprimidos com câncer (ALLEN; LOGAN; GUE, 2010) e a presença da MO pode aumentar em até quatro vezes o risco de infecção generalizada (PICO; AVILA-GARAVITO; NACCACHE, 1998) e em 40% o risco de morte nos casos severos (SONIS, 2004).

A MO pode ainda ser motivo de suspensão, modificação ou atraso no tratamento antineoplásico, interferindo diretamente no prognóstico da doença, na condição clínica e qualidade de vida dos doentes, que por não conseguirem se comunicar adequadamente, mostram-se inclinados à depressão e à raiva. Na população infantil, a MO é ainda mais séria devido ao risco de comprometimento das vias aéreas superiores, o que torna o paciente mais

propenso à necessidade de intubação para preservação do fluxo aéreo. Por fim, a MO pode aumentar a necessidade de hospitalização, sendo fonte reconhecida de elevação de gastos (FADDA; CAMPUS; LUGLIÈ, 2006; HOGAN, 2009; MILLER; DONALD; HAGEMANN, 2012; SARVIZADEH et al., 2015; SUNG et al., 2015; ALLEN et al., 2016). Figura 1.

FIGURA 1 - ORGANOGRAMA DE SINAIS E SINTOMAS ASSOCIADOS À MUCOSITE ORAL



Fonte: Adaptado de Hogan. **Implementation of an Oral Care Protocol and Its Effects on Oral Mucositis.** Journal of Pediatric Oncology Nursing. v.26, n. 3, p.127, 2009.

A incidência da MO é de difícil precisão, sobretudo no paciente infantil, em grande parte por não existir um instrumento de avaliação universalmente aceito e por serem os protocolos de tratamento amplamente diversificados (HOGAN, 2009). As estimativas variam bastante e dados confiáveis na população pediátrica são escassos (FIGLIOLIA et al., 2008). Segundo Oberoi et al. (2014), a MO atinge de 20 a 40% dos pacientes submetidos a QT convencional e de 60 a 80% dos que recebem TCTH. No entanto, quanto mais jovem for o indivíduo, maior a probabilidade de a cavidade bucal ser acometida, podendo esses valores chegarem a 90% ou 100%, caso quimioterapias mieloablativas agressivas sejam administradas (COSTA et al., 2007; HOGAN, 2009).

Vários fatores influenciam o risco de o paciente desenvolver a MO, alguns associados ao tratamento e outros ao paciente. Um dos fatores relacionados ao tratamento é o tipo de medicação administrada, pois drogas que afetam a síntese de DNA estão associadas a uma

elevada incidência da MO (40-60%). É o caso dos antimetabólitos (metotrexate e 5-fluoracil), dos análogos de purinas (citarabina), do etoposide, do melfalano, da ciclofosfamida, da doxorubicina e da daunorrubicina, entre outras. O metotrexate e o etoposide, por serem secretados na saliva, elevam ainda mais o risco de toxicidade oral. A dose, a frequência de administração e a associação com outras terapias como a radioterapia e o transplante de células tronco, são também fatores relacionados ao tratamento que contribuem para a elevação da incidência e severidade da MO (RABER-DURLACHER; ELAD; BARASCH, 2010; RUIZ-ESQUIDE et al., 2011; CHAVELI-LÓPEZ; BAGÁN-SEBASTIÁN, 2016).

Dentre os fatores relacionados ao paciente, a idade, o sexo, a condição nutricional, a desidratação, o tipo de malignidade, polimorfismos genéticos, a contagem de neutrófilos, alterações salivares, o grau de higiene bucal e a presença de trauma parecem influenciar no surgimento e agravamento da MO. Crianças portadoras de neoplasias hematológicas, por exemplo, experimentam a condição mais frequentemente e com maior severidade que aquelas diagnosticadas com tumores sólidos. (CHENG; CHANG; YUEN, 2004; FADDA; CAMPUS; LUGLIÈ, 2006; RABER-DURLACHER; ELAD; BARASCH, 2010; PETERSON; BENSADOUN; ROILA, 2011; MILLER; DONALD; HAGEMANN, 2012; CHAVELI-LÓPEZ; BAGÁN-SEBASTIÁN, 2016).

As evidências, no entanto, são conflitantes no que se refere aos fatores de risco associados ao desenvolvimento da MO na população infantil. Fadda, Campus e Lugliè (2006), em estudo de caso controle com 337 crianças, não evidenciaram diferenças na prevalência da MO em relação a idade ou ao sexo. Também Figliolia et al. (2008), em estudo com 169 pacientes pediátricos portadores de Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) não identificaram diferença significativa ao analisarem idade, sexo e contagem de leucócitos. De forma semelhante, Ip et al. (2014), em estudo multicêntrico realizado em Hospitais de Hong Kong, não obtiveram diferenças em relação a idade, sexo, cuidado oral, consumo de medicações chinesas, função renal, utilização de fatores de crescimento, ou intensidade de náusea ou vômito e a MO. Para esses autores, os fatores associados ao aumento na incidência, surgimento precoce e severidade da MO foram história prévia de MO, neutropenia severa e altos níveis de ansiedade.

Clinicamente a MO varia de leve eritema a grandes ulcerações que podem vir acompanhadas por dor, xerostomia e sangramento (SARVIZADEH et al., 2015). Costuma afetar áreas não queratinizadas da cavidade bucal, como a mucosa labial, mucosa jugal, região

ventral e lateral da língua, assoalho bucal e palato mole (Figura 2). Raramente acomete regiões queratinizadas, como o dorso da língua, o palato duro ou a gengiva (FADDA; CAMPUS; LUGLIÈ, 2006; HOGAN, 2009; SANTOS, 2009; ALLEN et al., 2016; EL BOUSAADANI et al., 2016), embora, nos casos mais severos, essas áreas possam ser envolvidas (ALLEN et al., 2016).

FIGURA 2 - EXPRESSÃO CLÍNICA DA MUCOSITE ORAL EM ÁREAS DE ACOMETIMENTO FREQUENTES



Fonte: IMIP/HUOC, 2017. Recife – PE.

A MO costuma aparecer por volta do 3º ao 10º dia após a administração de drogas citotóxicas, na forma de eritema, seguido por edema, com sensação de ardência e sensibilidade a alimentos quentes ou ácidos e depois ulcera. Tende a durar de duas a três semanas, com máxima expressão entre sete e quatorze dias, quando, então, começa a reparar, a menos que seja complicada por quadro infeccioso (MILLER; DONALD; HAGEMANN, 2012). A cada

ciclo de quimioterapia, as lesões de MO tendem a reaparecer na mesma localização e desaparecem sem deixar cicatrizes (HOGAN, 2009).

Para a avaliação clínica da MO, várias escalas foram desenvolvidas. Todas utilizam critérios similares, mas a gradação varia muito, o que torna difícil a comparação entre os estudos (MILLER; DONALD; HAGEMANN, 2012). Uma das mais empregadas é a da OMS que considera, na sua avaliação, uma combinação de observações clínicas (presença de eritema, úlceras) e o impacto da MO nas funções realizadas pelo paciente, medido pela habilidade em se alimentar. A força dessa escala reside na facilidade de utilização, cabendo ao avaliador assegurar-se de que a tolerância ou intolerância apresentada pelo paciente para se alimentar deve-se a presença da MO e não a outra causa, a exemplo de náusea ou inapetência (SCARDINA; PISANO; MESSINA, 2010; PETERSON; BENSADOUN; ROILA, 2011; MILLER; DONALD; HAGEMANN, 2012).

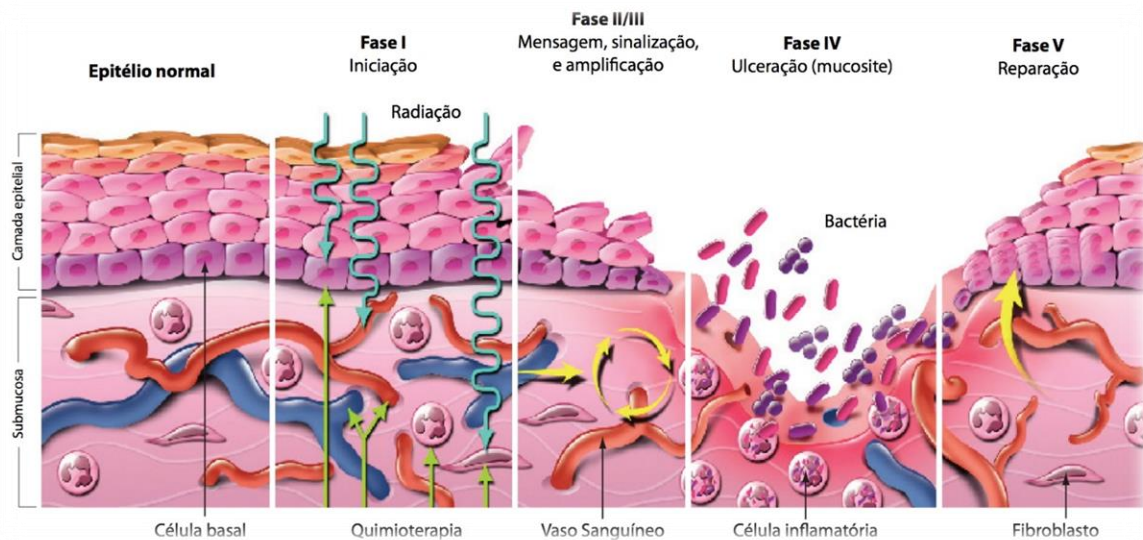
Outra escala bastante utilizada é a do INCA, que emprega como critérios de avaliação a severidade da dor, alterações na ingestão de alimentos e morte relacionada a MO. No entanto, ao utilizar essa escala, o avaliador deve realizar uma avaliação acurada da extensão das lesões ulcerativas. Outras duas dúzias de escalas destinadas a avaliação da MO em adultos são apresentadas na literatura, havendo ainda pesquisadores que preferem criar sua própria escala de avaliação (SONIS, 2011; MILLER; DONALD; HAGEMANN, 2012).

Para avaliação de MO em crianças, as escalas costumam ser adaptações das originariamente desenvolvidas para uso em adultos, não havendo até o momento um padrão ouro de avaliação. A escala proposta pela OMS, por exemplo, é amplamente utilizada, no entanto, requer uma avaliação completa da cavidade oral, o que pode ser desafiador quando se trabalha com crianças pequenas e doentes, que falham na colaboração. Além disso, a não aceitação de alimentos pode ser decorrente de outra razão que não a MO (TOMLINSON et al., 2008). A escala *ChIMES* (*Children's International Mucositis Evaluation Scale*) foi desenvolvida especialmente para avaliar MO em crianças e parece trazer uma melhor medida para avaliação clínica pediátrica (JACOBS et al., 2013).

Sobre o mecanismo patológico da MO ainda há muito a esclarecer. Pesquisas mostram que ao contrário do que se pensava, a MO não inicia com o dano direto às células epiteliais, mas com eventos biológicos que envolvem o endotélio e fibroblastos, com influência local de citocinas (MILLER; DONALD; HAGEMANN, 2012).

Para Sonis et al. (2004), a MO é resultado de uma sequência de eventos biológicos interligados que podem ser divididos em cinco fases evolutivas: I- Iniciação, II- Geração de resposta, III-Sinalização e amplificação, IV- Ulcerativa e infecciosa V- Cicatrização e reparo (Figura 3).

FIGURA 3 - FASES DE DESENVOLVIMENTO DA MUCOSITE



Fonte: Adaptado de Sonis ST. **A biological approach to mucositis**. J Support Oncol, v. 2, p. 31-36, 2004

Fase I – Iniciação - corresponde à fase em que ocorre lesão direta do DNA e produção de espécies reativas de oxigênio (EROs), as quais atuam nas células da camada basal e submucosa, dando início a uma cascata de eventos biológicos.

Fase II - Geração de resposta - fatores de transcrição, como o Fator Nuclear- κ B (NF- κ B) são ativados e citocinas pro-inflamatórias, como o Fator de Necrose Tumoral- α (TNF- α) e a Interleucina-6 (IL-6) são produzidas por produtos da fase anterior, causando redução da conectividade entre as células epiteliais, diminuição da oxigenação e morte da camada basal (CRUZ, 2014). Paralelamente, a via da ceramida é ativada, induzindo a apoptose tanto em células submucosas, como epiteliais. A fibronectina também é destruída nessa fase, resultando na ativação de macrófagos e subsequente lesão tecidual mediada por metaloproteinases e produção adicional de TNF- α . Clinicamente ainda não são observadas alterações (RIBEIRO et al., 2008; SONIS, 2011).

Fase III - Sinalização e amplificação - deriva de eventos ocorridos nas duas fases anteriores. A liberação de mediadores inflamatórios resulta em uma série de retroalimentações

positivas que amplificam e prolongam a agressão ao tecido, resultando em apoptose e liberação de mais mediadores inflamatórios, como as citocinas pró-inflamatórias TNF- α , IL-1 β e IL-6. Aumentam os danos às células epiteliais e fibroblastos, e o resultado é um eritema acentuado pelo envolvimento vascular e epitelial (RIBEIRO et al., 2008; SONIS, 2011; SASADA, 2013).

Fase IV – Ulceração - quando há perda da integridade da mucosa. O aumento dos danos celulares decorre da expressão de genes pró-apoptóticos e da presença de células inflamatórias, que, liberando enzimas, prejudicam a integridade tecidual. Formam-se lesões extremamente dolorosas que se revestem de grande importância, pois funcionam como porta de entrada para microrganismos oportunistas, sobretudo em pacientes imunodeprimidos (CRUZ, 2014). Com a infecção secundária, produtos da parede celular de bactérias penetram na submucosa e estimulam a liberação de mais citocinas pró-inflamatórias, agravando ainda mais o quadro e aumentando o risco de bacteremia e septicemia. É a fase mais sintomática clinicamente e costuma ocorrer durante o período de grave neutropenia do paciente. As lesões revelam-se profundas, amplas e acompanhadas de dor (RIBEIRO et al., 2008).

Fase V – Cicatrização - é uma fase biologicamente dinâmica com sinalização da matriz submucosa extracelular estimulando a migração, diferenciação e proliferação do epitélio. Além disso, há o retorno da microbiota normal e recuperação do número de leucócitos. É a fase menos compreendida até o momento. Clinicamente corresponde à resolução das lesões em mucosa bucal (SONIS, 2004, 2011; RIBEIRO et al., 2008; CRUZ, 2014).

Diversas intervenções são propostas para prevenção ou tratamento da MO. No entanto, não há um consenso sobre a melhor opção. Estudos são realizados visando à definição de um protocolo de cuidados orais destinados ao paciente oncológico pediátrico e uma variedade de agentes farmacológicos e não farmacológicos são utilizados, não havendo um padrão estabelecido. Dentre as opções disponíveis encontram-se protocolos de cuidados orais; utilização de agentes antimicrobianos e anti-inflamatórios, como a clorexidina a iodopolvidona, a benzidamina, a difenidramina, o misoprostol; o uso da glutamina; tobramicina; polimixina; anfotericina; modificadores de resposta biológica, como a palifermina; a utilização da goma de mascar; do mel; agentes citoprotetores, como a amifostine e o sucralfato; terapias físicas, como a laserterapia, a crioterapia e o debridamento de úlceras; a vitamina E; analgésicos; anestésicos; o alopurinol, dentre outros (ALLEN; LOGAN; GUE, 2010; MILLER; DONALD; HAGEMANN, 2012; QUTOB et al., 2013a, 2013b; CHAVELI-LÓPEZ; BAGÁN-SEBASTIÁN, 2016).

Recentemente, pesquisadores voltaram sua atenção à fotobiomodulação como modalidade promissora no gerenciamento da MO, pois os estudos mostram que o *laser*, com menores comprimentos de onda, reduz a severidade da mucosite e abrevia sua duração (FEKRAZAD; CHINIFORUSH, 2014).

2.2 Fotobiomodulação (FBM)

A FBM, previamente conhecida como terapia a *laser* de baixa intensidade (TLBI), vem sendo utilizada há muitos anos no tratamento de diversas doenças e condições. A metodologia é simples, de baixo custo e pode ser integrada a tratamentos convencionais, ou usada isoladamente em algumas doenças (HENRIQUES; CAZAL; CASTRO, 2010). No suporte ao paciente oncológico, tem se revelado bastante promissora, por estimular a regeneração tecidual, reduzir a inflamação e controlar a dor (ZECHA et al., 2016a).

A Associação Multinacional de Cuidados de Suporte em Câncer (*Multinational Association of Supportive Care in Cancer* – MASCC) e a Sociedade Internacional de Oncologia Oral (*International Society of Oral Oncology* – ISOO), nos seus guias de tratamento para a MO baseados em evidências, recomendam a utilização da FBM como adjuvante no tratamento da MO (LALLA et al., 2014; SUNG et al., 2015; BRANDÃO et al., 2018).

2.2.1 Fundamentos físicos do *laser*

O termo *laser* é um acrônimo formado das iniciais de *light amplification by stimulated emission of radiation*, amplificação da luz por emissão estimulada de radiação, um processo pelo qual a energia elétrica é convertida em energia luminosa através da excitação de átomos de um determinado material, geralmente, um sólido, ou um gás (CHUNG et al., 2012; BRICEÑO; GAVIRIA; CARRANZA, 2016).

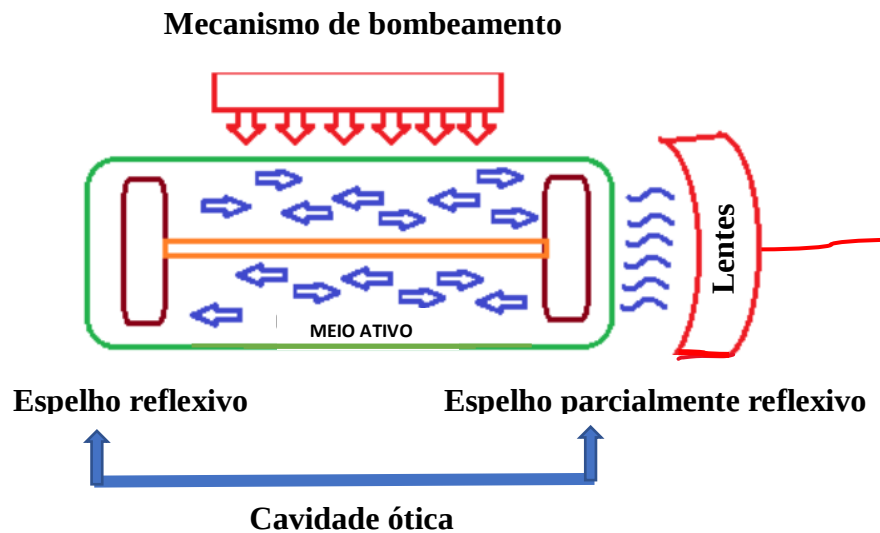
A luz, oriunda de qualquer fonte, *laser* ou não, é uma forma de energia eletromagnética que existe como partícula que se desloca em ondas a uma velocidade constante. E a unidade básica dessa energia radiante é o *fóton* (COLUZZI, 2004; COLUZZI; CONVISSAR, 2011). As ondas de *fótons* deslocam-se à velocidade da luz e são definidas por duas propriedades, a **amplitude** e o **comprimento de onda** (λ). A amplitude está relacionada à intensidade, no caso da luz, ao brilho (CHUNG et al., 2012). Altas amplitudes correspondem a altos índices de energia e são expressas em Joule (J). Já o comprimento de onda é uma medida importante para verificar como a luz é liberada e como reagirá com o tecido. No caso dos *lasers* utilizados na

odontologia, o comprimento de onda é medido em nanômetros (nm) ou micrômetros (μm) (COLUZZI; CONVISSAR, 2011). Essas grandezas são inversamente proporcionais, o que significa dizer que quanto menor for o comprimento de onda maior será a energia do *fóton* (ZEZELL; ROSSI; BACHMANN, 2010).

O *laser* nada mais é que uma luz que apresenta características especiais. A luz comum, como a de uma lanterna, é geralmente branca e quente. A cor branca, na verdade, corresponde a soma de várias cores do espectro visível: vermelho, amarelo, verde, azul e violeta. Essa luz em geral é difusa. Já a luz *laser* apresenta **monocromaticidade**, o que gera um feixe de luz de uma única cor, visível ou invisível, a depender do comprimento de onda definido pelo meio ativo; **coerência**, apresenta amplitude e frequência de todos os *fótons* iguais e **colimação**, os feixes de luz são paralelos entre si e unidirecionais. Essas características fazem do *laser* uma luz pura, com um só comprimento de onda, que permite a absorção seletiva pelo tecido humano; coerente e colimada, o que proporciona concentração de energia e precisão (COLUZZI, 2004; ZEZELL; ROSSI; BACHMANN, 2010; COLUZZI; CONVISSAR, 2011; BRICEÑO; GAVIRIA; CARRANZA, 2016).

Para a produção de um *laser* são necessários três elementos essenciais: (1) o **meio ativo** – substância que gera luz quando excitada por uma fonte de energia. Pode ser um sólido (rubí, ítrio, alumínio e granada -YAG), um gás (dióxido de carbono – CO_2 , hélio-neônio – He-Ne, argônio), um líquido (cumarina, rodamina), um semi-sólido (Nd-YAG – gás associado a cristais), um semicondutor (arseneto de gálio e alumínio – AsGaAl) ou exímeros; (2) a **fonte de excitação** ou **mecanismo de bombeamento** (um flash, um circuito elétrico) – transforma o meio ativo em amplificador de radiação, pois promove o fenômeno de “inversão de população”, e (3) o **ressonador ótico** (espelhos). Além disso, o equipamento tem um **sistema de refrigeração**, **lentes de focalização** e um **sistema de entrega** do feixe *laser* (braços articulados, guias de onda, fibras óticas). O meio ativo costuma dar nome ao *laser* (COLUZZI, 2004; COLUZZI; CONVISSAR, 2011; BRICEÑO; GAVIRIA; CARRANZA, 2016). Figura 4.

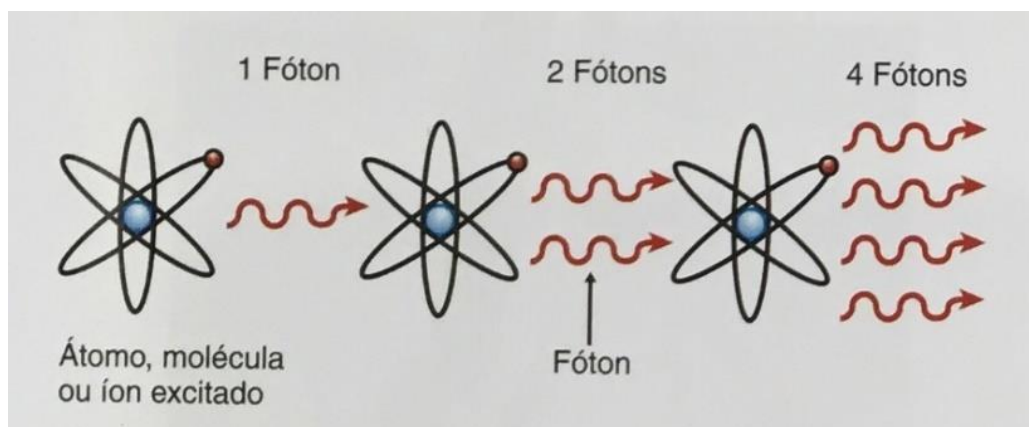
FIGURA 4 - ELEMENTOS DA CAVIDADE ÓTICA QUE PERMITEM A AMPLIFICAÇÃO DA LUZ LASER



Fonte: Adaptado de Briceño, Gaviria, Carranza. **Laser in Dentistry: Physical and Biological Foundations**. Univ Odontol, v. 35, n. 75, 2016

Quando a fonte de excitação do *laser* é acionada, energia é bombeada para o interior do meio ativo e é absorvida por elétrons do orbital mais externo do átomo, fazendo com que fique no estado excitado. A essa condição dá-se o nome de “inversão de população”, ou seja, mais elétrons do meio ativo estão em um orbital com nível de energia maior. Quando os átomos retornam ao seu estado fundamental, o elétron decai a um nível de energia menor e assim libera energia altamente concentrada, o *fóton* (Figura 5). Esse *fóton* excita outros átomos gerando um processo em cascata que cresce em progressão geométrica, resultando na emissão de radiação estimulada, a luz *laser* (GASSOL, 2008; COLUZZI; CONVISSAR, 2011).

FIGURA 5 - AMPLIFICAÇÃO DA LUZ POR EMISSÃO ESTIMULADA DE RADIAÇÃO



Fonte: Coluzzi, Convissar. **Fundamentos do Laser**. In: Laser na Odontologia. Rio de Janeiro: Elsevier, 2011. p. 15

Para identificação do *laser* é preciso conhecer sua fonte geradora (meio ativo) e a intensidade de energia gerada pelo aparelho. Além disso, é importante saber o regime de funcionamento ou modo de emissão, se **contínuo** ou **pulsado**. *Lasers* contínuos, uma vez acionados, permanecem com o feixe de luz sendo emitido numa potência constante por todo o período de acionamento. Já na forma pulsada, o aparelho trabalha parte do tempo de acionamento emitindo luz e parte desligado. A maioria dos *lasers* terapêuticos trabalham no modo contínuo (COLUZZI, 2004; GASSOL, 2008; ZECELL; ROSSI; BACHMANN, 2010; COLUZZI; CONVISSAR, 2011).

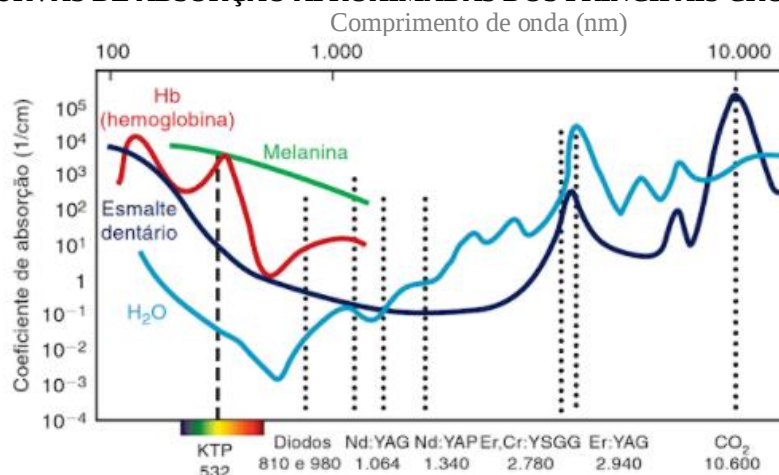
De acordo com a potência, os *lasers* classificam-se em dois grandes grupos: os **de alta potência** ou **alta intensidade**, também chamados *lasers* cirúrgicos, quentes ou duros, produzem um efeito térmico sobre os tecidos que se traduz por cortes muito precisos, vaporização e coagulação de pequenos vasos (efeito fototérmico) e os **lasers de baixa potência** ou **baixa intensidade**, também chamados *lasers* terapêuticos, frios ou moles, não produzem aumento de temperatura, atuam sobre a cicatrização e a regeneração tecidual (efeito biomodulador) (BRICEÑO; GAVIRIA; CARRANZA, 2016).

Para utilização adequada de um equipamento *laser* é necessário o estabelecimento de protocolos corretos, o que inclui a potência do aparelho, que é a quantidade de energia depositada por unidade de tempo e expressa em Watt (W); a energia depositada, que corresponde a capacidade de efetuar trabalho, expressa em Joule (J); a densidade de energia, quantidade de energia depositada em uma superfície (J/cm^2) e a frequência do aparelho, o número de ciclos, expresso em Hertz (Hz)(SILVA et al., 2010; PAULA, 2011).

2.2.2 Fundamentos biológicos do *laser*

Além dos fundamentos físicos do *laser*, é necessário levar em consideração a resposta dos tecidos à luz. Diferentes comprimentos de onda são absorvidos de formas diversas pelos principais componentes do tecido bucal (água, pigmento, sangue e minerais), na dependência de seus coeficientes de absorção (Figura 6). Dessa forma, a energia *laser* pode interagir de maneiras diferentes a depender da composição do tecido alvo (dos cromóforos presentes). Em geral, os menores comprimentos de onda (500-1000nm) são absorvidos por melanócitos e hemoglobina. Já os maiores comprimentos de onda são absorvidos por água e hidroxiapatita (COLUZZI, 2004; COLUZZI; CONVISSAR, 2011).

FIGURA 6 - CURVAS DE ABSORÇÃO APROXIMADAS DOS PRINCIPAIS CROMÓFOROS ORAIS

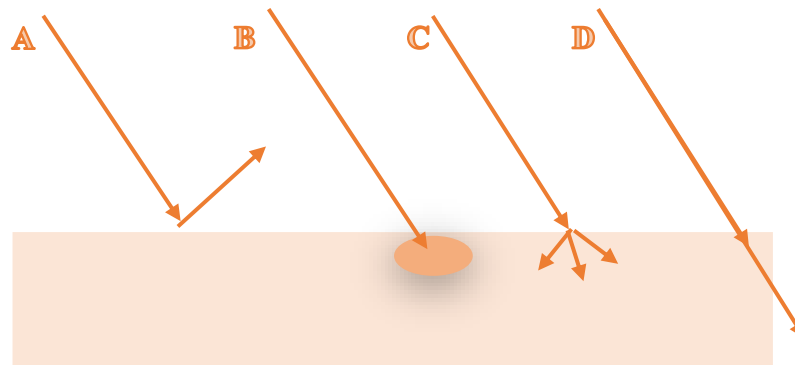


FONTE: Coluzzi. **Fundamentals of dental lasers: Science and instruments**. Dental Clinics of North America, v. 48, n. 4, p. 751–770, 2004

Na FBM são utilizados *lasers* vermelhos e infravermelhos. Dentre os vermelhos ou visíveis, estão os que apresentam comprimento de onda na faixa de 350 a 750nm. São *lasers* mais energéticos, por possuírem menor comprimento de onda, e penetram menos nos tecidos. Já os infravermelhos ou não visíveis, com comprimento de onda entre 800 a 980nm, geralmente semicondutores com grande afinidade por pigmentos, são menos energéticos, por possuírem maior comprimento de onda, contudo, penetram mais profundamente nos tecidos. Ambos não constituem radiação ionizante, pois não quebram ligações químicas, e não produzem aumento de temperatura. Atuam sobre a cicatrização e regeneração tecidual, condicionando a biomodulação. A energia desse tipo de *laser* (de baixa intensidade) é absorvida onde há maior concentração de fluidos, razão pela qual seu efeito é mais evidente em tecidos inflamados e edematosos (PAULA, 2011; BRICEÑO; GAVIRIA; CARRANZA, 2016).

Independentemente do tipo de *laser*, a energia luminosa pode apresentar quatro diferentes formas de interação com o tecido: **reflexão, transmissão, dispersão/espalhamento e absorção** (Figura 7). Na reflexão, o feixe de luz incide na superfície e é redirecionado para fora, não apresentando efeito sobre o tecido alvo. Na transmissão, a luz passa através do tecido sem provocar efeito sobre ele. No espalhamento há uma mudança na direção dos *fótons* no interior do tecido. E na absorção, tipo de interação desejada, a energia é captada pelo tecido. Essa captação dependerá das características teciduais, tais como pigmentação e conteúdo de água, e do comprimento de onda do *laser* empregado (COLUZZI, 2004; COLUZZI; CONVISSAR, 2011; MARTENS, 2011; CHUNG et al., 2012; BRICEÑO; GAVIRIA; CARRANZA, 2016).

FIGURA 7 - POTENCIAIS INTERAÇÕES LASER-TECIDO. A- REFLEXÃO, B- ABSORÇÃO, C- ESPALHAMENTO/DISPERSÃO, D- TRANSMISSÃO



Fonte: Adaptado de Coluzzi, Convisar. **Fundamentos do Laser**. In: Laser na Odontologia. Rio de Janeiro: Elsevier, 2011. p. 19

O efeito terapêutico é obtido quando a luz *laser*, ao ser absorvida pelos tecidos, causa **interações fotobiológicas** (fototérmica, fotofísica ou fotoquímica). Na interação **fototérmica**, ocorre um aumento de temperatura no local de incidência do *laser*. É o caso dos *lasers* cirúrgicos, que dependendo da temperatura alcançada, em virtude dos parâmetros utilizados, ocasionam três principais interações: 1- corte (incisão/excisão), 2- ablação/vaporização e 3- hemostasia/coagulação. Na interação **fotoquímica**, a energia luminosa é utilizada para estimular reações químicas. É o que acontece, por exemplo, na terapia fotodinâmica, na qual a interação de uma substância sensibilizadora (corante) com o *laser* produz o radical oxigênio singleto que causará destruição celular. Já na interação **fotofísica** (fotomecânica ou fotoacústica), uma onda com efeito vibratório é produzida causando destruição fotomecânica do tecido que a absorveu (CAVALCANTI et al., 2011; COLUZZI; CONVISSAR, 2011).

Diferentemente do que ocorre com os *lasers* cirúrgicos, cujos efeitos fototérmicos são evidentes, os efeitos da FBM não são mensuráveis, podendo ocorrer horas ou dias após a estimulação. Assim sendo, essa terapia ainda constitui um desafio para os cientistas que buscam elucidar seus mecanismos de ação (MARQUES et al., 2010).

Sabe-se que a forma como o *laser* vai interagir com o tecido dependerá das características óticas do *laser* (comprimento de onda, potência, tempo de exposição, energia, dentre outros) e do tecido alvo (cromóforos, profundidade da estrutura a ser tratada, percentual de gordura, dentre outros), pois para gerar efeito biológico, o *laser* precisa ser absorvido por cromóforos ou receptores, que podem ser enzimas, moléculas das membranas celulares ou outro elemento que possua afinidade específica pelo comprimento de onda utilizado. Os elétrons dos átomos do cromóforo, ao captarem a energia do laser, vão para o estado excitado e ao

retornarem ao estado fundamental, liberam a energia anteriormente absorvida e essa será utilizada pela célula nas funções metabólicas, ou seja, a energia luminosa é transformada em outro tipo de energia que a célula é capaz de reconhecer e utilizar (KARU, 1999; MARQUES et al., 2010).

Segundo Karu (1999), a energia *laser* é absorvida nas mitocôndrias, provocando diversas reações bioquímicas na célula que culminam com o aumento na síntese de DNA e RNA no núcleo, com consequente aumento na proliferação celular e síntese proteica; diferenciação celular; alteração no potencial de ação de células nervosas; efeitos sobre o sistema imunológico; estimulação da microcirculação e outros (MARQUES et al., 2010). Entretanto, para que a resposta terapêutica aconteça é necessário utilizar os parâmetros corretos do *laser*, pois a FBM tanto pode estimular como inibir os processos celulares (CHUNG et al., 2012).

2.2.3 A FBM na prevenção e tratamento da MO

Com o passar dos anos, evidências clínicas e laboratoriais têm sido acumuladas dando suporte à utilização da FBM. A partir da década de 90, muitos estudos foram realizados testando a FBM no controle da MO (CLARKSON; WORTHINGTON; EDEN, 2008; RAMPINI et al., 2009; BJORDAL et al., 2011; BENSADOUN; NAIR, 2012; MIGLIORATI et al., 2013; OBEROI et al., 2014, 2015; SILVA et al., 2015; ZECHA et al., 2016b).

Embora os mecanismos biológicos ainda não estejam completamente elucidados, estudos sugerem que a FBM melhora a cicatrização de feridas, reduz a inflamação e previne a fibrose, além de reduzir a dor e melhorar a função (BJORDAL et al., 2003, 2006; ZECHA et al., 2016b).

Apesar dos diferentes parâmetros utilizados, desde 1967 a FBM tem revelado efeitos benéficos sobre o processo de regeneração tecidual e reparo de feridas, atuando nas diferentes fases do processo de resolução da injúria. Na fase inflamatória, estimula a migração de células do sistema imune; na fase proliferativa, estimula a produção de fibroblastos e macrófagos, além de outros componentes do processo de reparo; e na fase de remodelação, acelera a deposição de colágeno e reconstrução da matriz extracelular (HAWKINS; ABRAHAMSE, 2005; CHUNG et al., 2012; SILVA et al., 2015).

Lopes et al. (2009), com o objetivo de investigar o mecanismo de ação do *laser* de baixa intensidade na redução da severidade da MO, realizaram um estudo em modelo experimental,

utilizando marcação imuno-histoquímica para avaliação dos mediadores da inflamação, ciclooxygenase 2 (COX-2), fator de crescimento vascular endotelial e fator VIII. Observaram os autores que em animais submetidos à laserterapia houve redução na severidade clínica da lesão devido, ao menos em parte, ao decréscimo da resposta inflamatória via inibição da COX-2.

No ano seguinte, os mesmos pesquisadores publicaram outro estudo no qual avaliaram o efeito do *laser* de baixa intensidade na expressão do colágeno e infiltrado inflamatório de lesões de MO provocadas em *hamsters*. Confirmaram que a laserterapia promove cicatrização de feridas, evidenciada pelo acréscimo na organização do colágeno, além de possuir efeitos anti-inflamatórios, comprovados pela redução no infiltrado neutrofílico (LOPES et al., 2010).

Evidências sugerem que a FBM, quando administrada em parâmetros apropriados a tecidos lesionados, aumenta a produção de ATP (adenosina trifosfato) na célula, fonte de energia essencial para as reações biológicas. Também causa pequenas explosões de espécies reativas de oxigênio (EROs), seguidas por uma redução adaptativa do estresse oxidativo. Baixas concentrações de EROs impactam sobre fatores de transcrição, como o fator nuclear κ B, resultando na expressão de genes que gerarão fatores de crescimento e reparo tecidual (CHUNG et al., 2012; ZECHA et al., 2016b).

Ao ser absorvida pela enzima citocromo c oxidase (CcO) na cadeia respiratória mitocondrial, a luz *laser* compete com o óxido nítrico (ON) que também se liga à CcO inibindo a respiração celular e ativando vias de sinalização que favorecem o processo inflamatório. Ao dissociar o ON da CcO, o *laser* promove um aumento de ATP e um equilíbrio entre mediadores pro-oxidantes e antioxidantes, resultando na diminuição do estresse oxidativo na célula. Além disso, a regulação vascular mediada pela FBM aumenta a oxigenação tecidual e o fluxo de células imunes contribuindo para a cicatrização (CHUNG et al., 2012; ZECHA et al., 2016b). Ao ser absorvida por nociceptores, a FBM apresenta um efeito inibitório sobre as fibras neuronais A e C diminuindo a velocidade de condução, reduzindo a amplitude dos potenciais de ação e suprimindo a inflamação neurológica, o que se expressa pela redução da dor (CHOW et al., 2011).

Sobre os parâmetros de utilização da FBM no tratamento da MO ainda não há um consenso. Inúmeros trabalhos são desenvolvidos com o objetivo de avaliar a ação da FBM na prevenção e/ou tratamento da MO. A tabela abaixo mostra os parâmetros utilizados em alguns desses estudos que incluem adultos e crianças. Tabela 1.

TABELA 1 - PARÂMETROS UTILIZADOS EM ESTUDOS HUMANOS QUE AVALIARAM O EFEITO DA FBM NA PREVENÇÃO E TRATAMENTO DA MO

Primeiro autor/ ano	Desenho de estudo	Amostra	λ	Parâmetros	Resultados
Abramoff, 2008	Ensaio clínico randomizado (pacientes sob QT)	13 pacientes/ 32 ciclos de QT (7-23 anos)	685nm	35 mW, 2J, 72J/cm ² , 600µm, 54s	Alívio da dor, sem relatos de piora da MO após laserterapia
Amadori, 2016	Ensaio clínico randomizado (pacientes sob QT)	123 pacientes (3-18 anos)	830nm	150mW, 4,5 J/cm ² , 1cm ² , 30s	Redução da dor sem redução significativa do grau de MO
Antunes, 2008	Série de casos (pacientes submetidos a TCTH com MO graus 3-4)	11 pacientes (21-56 anos)	660nm	50mW, 8J/cm ² , 0,196 cm ² , 33,4s	Redução na duração das lesões ($\pm$ 6 dias)
Antunes, 2013	Ensaio clínico randomizado (pacientes com CEC em cabeça e pescoço sob QT/RT)	94 pacientes $\geq$ 18 anos	660nm	100mW, 1J, 4J/cm ² , 0,24cm ² , 10s	Redução na incidência de MO graus 3–4, na dor severa, necessidade de analgésicos e gastrotomia
Benzinelli, 2016	Estudo observacional prospectivo (pacientes submetidos a TCTH)	69 pacientes > 3 anos	660nm	40mW, 0,24J, 6J/cm ²	Melhor qualidade de vida de pacientes com MO
Castro, 2013	Ensaio clínico randomizado (pacientes com LLA sob QT)	40 pacientes (1-18 anos)	660nm e 830 nm	100mW, 1J-2J, 35 J/cm ² -70 J/cm ² , 0,028cm ² , 10 – 20s	Efeito positivo na redução da severidade da MO
Chermetz, 2014	Estudo prospectivo (pacientes sob QT)	18 pacientes (10-17 anos)	970nm	5W, 1 cm ² , 230s	Decréscimo na dor e no grau de MO
Cruz, 2007	Ensaio clínico randomizado (pacientes sob QT)	60 pacientes (3-18 anos)	780nm	60mW, 4J/cm ²	Ausência de benefícios adicionais se cuidados orais forem adequados
Eduardo, 2011	Estudo retrospectivo (pacientes submetidos a TCTH)	43 pacientes (1-76 anos)	660nm	40mW, 4-6J/cm ²	Redução da dor, extensão e gravidade da MO
Eduardo, 2015	Caso controle (pacientes submetidos a TCTH)	51 pacientes (1 mês-18 anos)	660nm	100mW, 0,24J, 8J/cm ² , 0,04 cm ² , 8s	Redução da dor e severidade da MO
Ferreira, 2016	Ensaio clínico randomizado (pacientes submetidos a TCTH)	35 pacientes > 18 anos	650nm	100mW, 2J, 70J/cm ² , 0,028 cm ² , 20s	Redução na dor intensa e severidade da MO
Gautam, 2013	Ensaio clínico randomizado (pacientes com câncer em cabeça e pescoço sob QT/RT)	220 pacientes > 18 anos	632.8nm	24mW/cm ² , 3J, 1cm ² , 125s	Redução na incidência da MO severa, necessidade de opióides e nutrição parenteral
Khoury, 2009	Ensaio clínico randomizado (pacientes submetidos a TCTH)	22pacientes $\geq$ 12 anos	660nm e 780 nm	25mW, 6,3J/cm ² , 10s	Redução na frequência e severidade da MO
Kuhn, 2009	Ensaio clínico randomizado (pacientes submetidos a QT ou TCTH)	21 pacientes > 3 anos e adolescentes	830nm	100mW, 4J/cm ²	O laser em adição aos cuidados orais diminuiu a duração e severidade da MO

Tabela 1 - Continuação

Primeiro autor/ ano	Título	Amostra	λ	Parâmetros	Resultados
Medeiros-Filho, 2017	Ensaio clínico randomizado (pacientes submetidos a QT e QT+RT)	15 pacientes (3-16 anos)	660nm 880nm	100mW, 4J e 9J, 40s - 90s	A associação PDT + FBM apresentou resultado superior na redução do grau e severidade da MO
Schubert, 2007	Ensaio clínico randomizado (pacientes submetidos a TCTH)	70 pacientes maiores de 12 anos	650nm e 780nm	40mW – 60mW, 2J/cm ²	O laser de 650nm foi mais efetivo na redução da dor e severidade da MO
Silva, 2011	Ensaio clínico randomizado (pacientes submetidos a TCTH)	42 pacientes (4-64 anos)	660nm	40mW, 0,16J, 4J/cm ² , 0,04cm ² , 4.0s	Redução na ocorrência e intensidade da MO
Silva, 2015	Ensaio clínico randomizado (pacientes sob QT)	30 pacientes (14-17 anos)	660nm	40 mW, 0.16J, 4J/cm ² , 0.04cm ²	Redução na severidade da MO
Simões, 2009	Estudo prospective	39 pacientes (15-79 anos)	660nm – 808nm	40 mW, 0.24J, 6J/cm ² , 0.036cm ² , 6s, 10J/cm ² , 10s, 1W/cm ²	O laser de baixa potência e a associação baixa e alta potência, aplicados 3 x por semana, mantem a MO nos graus I e II e previne acréscimo na dor
Soto, 2015	Ensaio clínico randomizado (pacientes submetidos a TCTH)	24 pacientes	685nm 830nm	0,35J, 35mW, 600µm, 10s 2,4J, 80mW, 600µm, 30s	O laser intraoral combinado ao extraoral reduz a severidade da MO

λ – comprimento de onda nm – nanômetro μ m – micrômetro W – watt
 J – joule s – segundo QT – quimioterapia RT- radioterapia
 TCTH – transplante de células tronco hematopoiéticas CEC – carcinoma de células escamosas
 LLA – leukemia linfoblástica aguda
 Fonte: Ribeiro da Silva, 2018. Recife – PE.

Um grupo multidisciplinar de pesquisadores e clínicos com experiência no tratamento de suporte em câncer, propuseram os parâmetros seguintes para o tratamento da MO: λ de 633-685 ou 780-830nm; potência entre 10 e 150mW; densidade de energia de 2-3J/cm², podendo chegar até 6J/cm²; administrados 2 a 3 vezes por semana ou diariamente, no modo pontual, até melhora dos sintomas (ZECHA et al., 2016a).

Migliorati et al (2013), em revisão sistemática da literatura, recomendaram a utilização do *laser* de baixa intensidade (λ =650nm, 40mW, 2J/cm², 2s) na prevenção da MO de pacientes adultos submetidos a TCTH combinado com altas doses de QT, com ou sem irradiação total do corpo e em pacientes irradiados. Os autores afirmaram não ser possível indicar o protocolo para outra população ou fonte de luz, em virtude dos diferentes comprimentos de onda existentes e distintas intensidades de luz. Também declararam não ser possível indicar o *laser* como tratamento, dada a escassez de trabalhos.

Abramoff et al. (2008), em estudo piloto realizado para avaliar a eficácia e viabilidade do emprego do *laser* de baixa intensidade na prevenção e tratamento da MO quimioinduzida em pacientes jovens, utilizaram o *laser* de AsGaAl, com $\lambda=685\text{nm}$, potência de 35mW, no modo contínuo, perpendicularmente ao tecido, com *spot size* de 600 μm , energia depositada de 2J por ponto e fluência de aproximadamente $72\text{J}/\text{cm}^2$. O tempo de aplicação em cada ponto foi de 2s. Concluíram, que dada a facilidade de aplicação do *laser*, a positividade dos resultados obtidos com a diminuição da dor e severidade da MO e a boa aceitação por parte dos pacientes, a terapia se constitui em uma opção de prevenção e tratamento.

Castro et al. (2013) analisaram o efeito do *laser* de baixa intensidade na prevenção e controle da MO quimioinduzida de crianças portadoras de leucemia submetidas a tratamento com altas doses de metotrexate. Compararam o *laser* vermelho ($\lambda=660\text{nm}$) e o infravermelho ($\lambda=830\text{nm}$), com potência de 100mW, *spot size* de $0,028\text{cm}^2$, energia de 1J para o grupo submetido à prevenção e 2J para o grupo terapêutico, resultando em densidades de energia de $35\text{J}/\text{cm}^2$ e $70\text{J}/\text{cm}^2$, respectivamente. O tempo de irradiação por ponto em cada grupo foi de 10s e 20s. Após avaliarem 40 pacientes, de 1 a 18 anos, os autores concluíram ser o *laser* vermelho (660nm) melhor que o infravermelho (830 nm) na prevenção e tratamento da MO.

Khoury et al. (2009) também pesquisando o efeito do *laser* na prevenção e tratamento da MO, avaliaram 22 pacientes submetidos a transplante de medula óssea e concluíram que a terapêutica aplicada reduz a frequência e a severidade da lesão. No estudo, os autores utilizaram o *laser* de InGaAlP, com $\lambda=660\text{nm}$, potência de 25mW, dose de $6,3\text{J}/\text{cm}^2$ e 10s de irradiação. No mesmo ano (2009), Kuhn et al. realizaram um ensaio clínico placebo controlado para avaliar o efeito do *laser* infravermelho ($\lambda=830\text{nm}$, 100mW, $4\text{J}/\text{cm}^2$) no tratamento da MO em crianças e observaram que a terapia a *laser* em adição aos cuidados orais, diminuiu a duração da MO quimioinduzida. Esses resultados confirmam dados promissores obtidos em estudos realizados entre adultos com câncer, encorajando o uso da terapêutica fotobiomoduladora entre crianças.

Com o objetivo de avaliar a evidência científica existente sobre o uso do *laser* na prevenção e tratamento da MO, Muñoz-Corcuera, Gonzalez-Nieto e Muñoz (2014) realizaram uma revisão bibliográfica e concluíram que a fototerapia com o *laser* de baixa energia é uma intervenção promissora, pois, praticamente todos os estudos revisados revelaram bons resultados na redução da incidência e severidade da MO, sem apresentar efeitos adversos.

Vários outros estudos têm sugerido a eficácia da FBM no tratamento da MO em pacientes submetidos a TCTH, QT ou RT em região de cabeça e pescoço (CLARKSON; WORTHINGTON; EDEN, 2008; BJORDAL et al., 2011; BENSADOUN; NAIR, 2012; LALLA et al., 2014; OBEROI et al., 2014, 2015; ZECHA et al., 2016b).

2.3 Terapia fotodinâmica

A terapia fotodinâmica, do inglês *Photodynamic Therapy* (PDT), é uma técnica que vem sendo utilizada no tratamento de lesões em pele ou mucosa com o objetivo de eliminar células neoplásicas ou microrganismos. Constitui-se da interação de três fatores: uma fonte de luz, com comprimento de onda específico, um fotossensibilizador (corante) e o oxigênio. Na área médica, é utilizada para tratamento do câncer e condições dermatológicas (MORTON et al., 2008; CRUZ et al., 2015; KELLESARIAN et al., 2017) e na odontologia, no combate a infecções (MEDEIROS-FILHO; MAIA FILHO; FERREIRA, 2017). É empregada nas mais diversas especialidades odontológicas, implantodontia (FRAGA et al., ; BIRANG et al., 2017; AZIZI et al., 2018), periodontia (GOH et al., 2017; JOSEPH et al., 2017; AZARIPOUR et al., 2018), endodontia (SILVA et al., 2018), estomatologia (JAVED; SAMARANAYAKE; ROMANOS, 2014; ABDULJABBAR et al., 2017; MEDEIROS-FILHO; MAIA FILHO; FERREIRA, 2017; SIMÕES et al., 2017; SULEWSKA et al., 2017), e outras (CIEPLIK et al., 2017; FEITOSA; SAMPAIO; ARAÚJO NETO JR, 2017; FEKRAZAD et al., 2017).

A origem da PDT se deu no início do século XX, na Alemanha, quando dois pesquisadores, Hermann von Tappeiner e Oscar Raab, estudando os efeitos do corante acridina em uma espécie de protozoário, observaram que sua toxicidade variava na dependência da exposição à luz, podendo causar a morte do microrganismo. Os autores utilizaram pela primeira vez o termo “ação fotodinâmica”. No mesmo ano, o neurologista francês, Jean Prime, notou que a eosina administrada oralmente a pacientes epiléticos induzia dermatite quando exposta à luz. Friedrich Meyer-Betz ao aplicar uma porfirina encontrada na hemoglobina (hematoporfirina) sobre sua própria pele, registrou dor e edema em áreas expostas à luz. No final dos anos 60, Lipson obteve sucesso no tratamento de uma mulher portadora de câncer de mama usando a hematoporfirina D e irradiando seletivamente o tumor, marcando assim o início da terapia fotodinâmica no tratamento do câncer (PRAŽMO et al., 2016; STRATEN et al., 2017).

Na década de 70, Diamond et al. e Dougherty et al. demonstraram que a PDT poderia ser utilizada no tratamento de cânceres em animais. Na sequência, a terapia foi testada em pacientes portadores de câncer de pele, com remissão total das lesões em 98 de 113 tumores, remissão parcial em 13 e resistência ao tratamento em dois deles. Esses achados foram essenciais para a primeira aprovação clínica do tratamento no Canadá, em 1993 (STRATEN et al., 2017).

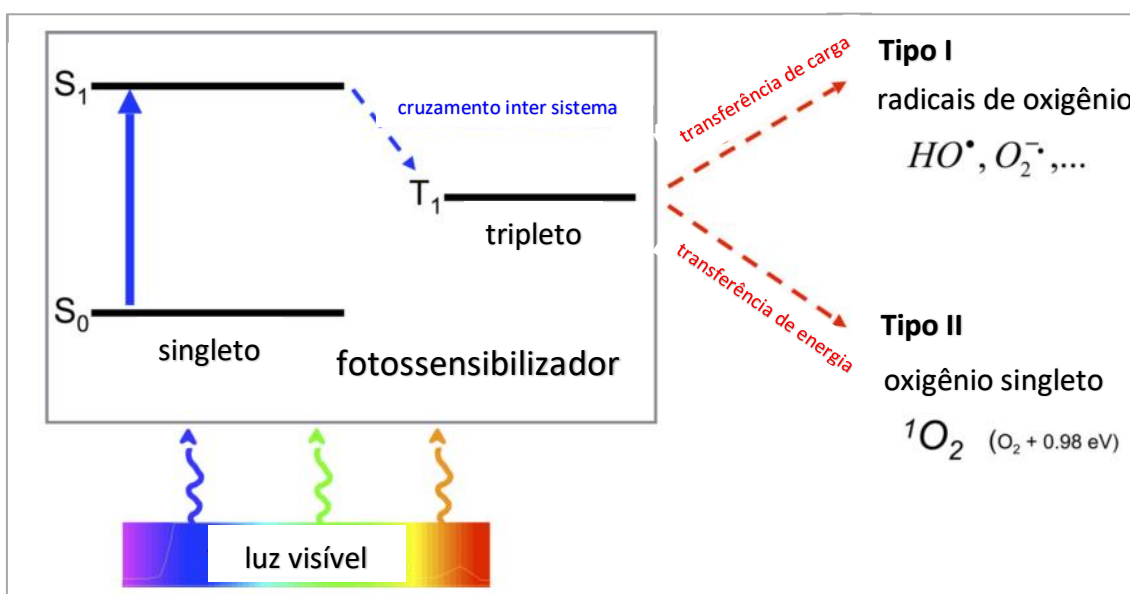
Em 1973, pesquisas investigaram a ação da PDT na inativação do herpesvírus tipo-1. No mesmo período, várias preparações de derivados porfirínicos começaram a ser testadas para uso na terapia fotodinâmica, culminando com o desenvolvimento do Photofrin® II, utilizado no tratamento do câncer (PRATES et al., 2010). Embora a PDT tenha sido descoberta no campo da microbiologia, sua maior aplicação clínica se deu no tratamento do câncer, dermatologia e oftalmologia. Os progressos no campo da PDT antimicrobiana aconteceram de maneira mais lenta, sendo sua utilização no tratamento de infecções orais, uma das mais difundidas no mundo (KHARKWAL et al., 2011).

Estudos avaliando a ação da PDT em bactérias orais foram aprofundados na década de 90, quando Dobson & Wilson demonstraram bons resultados na redução bacteriana ao utilizarem o *laser* de He-Ne, $\lambda = 632,8 \text{ nm}$ e 7,3 mW de potência, associado aos fotossensibilizadores azul de toluidina (AT), azul de metileno (AM), ftalocianina e hematoporfirina. Com o registro da resistência de microrganismos a terapias medicamentosas tradicionais, a PDT ganhou força como modalidade terapêutica por apresentar algumas vantagens, ser um método não invasivo, de fácil implementação, não apresentar efeitos adversos e ser de baixo custo, estando indicada no tratamento de infecções localizadas superficialmente (CRUZ et al., 2015).

Mas, para que a PDT antimicrobiana seja utilizada de forma efetiva, alguns parâmetros precisam ser estabelecidos, pois variando a concentração e o tipo de fotossensibilizador, o tempo e os parâmetros de irradiação, resultados diferentes podem ser obtidos. Além disso, as características morfológicas e bioquímicas dos microrganismos predominantes no sítio ativo, fatores genéticos celulares, estado fisiológico da célula e concentração populacional, além das características do meio, como pH, concentração de água e conteúdo orgânico, devem ser considerados (CRUZ et al., 2015).

O mecanismo de ação preciso da PDT ainda é um tópico sob investigação. O que se sabe é que seu efeito se baseia na reação da luz, que ao ativar um fotossensibilizador e outras moléculas, cria espécies reativas de oxigênio. A iluminação do fotossensibilizador condiciona a absorção de um fóton de luz, com isso o fotossensibilizador sai do estado fundamental (S_0) para o estado excitado singlete (S_1), no qual um elétron é movido para um orbital de maior energia (Figura 8). Nesse momento, pode ocorrer a perda de energia por um processo de aquecimento ou fluorescência, que pode ser usado com finalidade diagnóstica, ou ocorrer o processo de cruzamento inter sistema, levando a molécula ao estado excitado tripleto (T_1). No estado T_1 , o fotossensibilizador pode transferir sua energia por um processo de fosforescência ou pela colisão com outras moléculas, criando espécies reativas quimicamente via dois tipos de reação. Na reação tipo I, o T_1 reage com um número de substratos orgânicos ou solventes, ocorrendo reações de oxido-redução com biomoléculas e produção de espécies reativas de oxigênio, como superóxido, radical hidroxila, dentre outros. Na reação tipo II, o T_1 reage diretamente com o oxigênio, transferindo energia para formar o oxigênio singlete (S_1), espécie altamente reativa de oxigênio (EROs) capaz de induzir várias reações com componentes celulares, levando à morte a célula. Muitos fotossensibilizadores parecem atuar pela reação tipo II (PRATES et al., 2010; SHARMA et al., 2012; PRAŽMO et al., 2016; STRATEN et al., 2017).

FIGURA 8 - REPRESENTAÇÃO ESQUEMÁTICA DO SISTEMA DE TROCAS DE ENERGIA NO PROCESSO DE PDT



Fonte: Adaptado de Cieplik et al. **Antimicrobial photodynamic therapy for inactivation of biofilms formed by oral key pathogens**. Frontiers in microbiology, v. 5, n. August, p. 2, 2014.

A resposta celular à PDT é fortemente dependente da localização do fotossensibilizador na célula. Em um estudo comparando a importância da localização subcelular do fotossensibilizador com a eficiência química em induzir a morte celular, o fotossensibilizador violeta cristal (VC), que é menos eficiente em produzir radicais, mostrou-se equivalente ao AM, que produz dez vezes mais radicais, em induzir a morte celular. Isso se deve, predominantemente, à localização do fotossensibilizador na célula. Como o AM localiza-se no citosol e nos lisossomos e o VC na mitocôndria, a localização parece ser mais importante que a quantidade de radicais formados (STRATEN et al., 2017).

Pouco se conhece, no entanto, sobre a localização dos fotossensibilizadores nas células microbianas. Enquanto nas células humanas (PDT antitumoral) os fotossensibilizadores localizam-se em várias organelas, nas células microbianas parecem se situar na membrana plasmática, ou se ligar ao material genético. Uma diferença básica foi evidenciada entre bactérias Gram-negativas e Gram-positivas. As Gram-positivas são mais susceptíveis a PDT e a diferença reside na arquitetura da membrana citoplasmática. As espécies Gram-positivas têm uma membrana relativamente porosa que permite que o fotossensibilizador a atravesse, já as Gram-negativas, por apresentarem uma membrana interna que forma uma forte barreira à penetração de produtos externos, tornam-se menos susceptíveis a vários fotossensibilizadores. Os fungos, por apresentarem uma membrana relativamente grossa, têm uma permeabilidade intermediária (KHARKWAL et al., 2011; SHARMA et al., 2012).

Três são os principais mecanismos de fotodestruição na PDT: **apoptose**, **necrose** e **autofagia**. A apoptose é um mecanismo controlado de morte celular. Fotossensibilizadores localizados nas mitocôndrias parecem ser os que mais causam apoptose. Com altas doses de PDT, dependendo da quantidade de corante e luz, aumenta a destruição celular, ocorrendo necrose no lugar de apoptose. Fotossensibilizadores cujo sítio de ação é a membrana plasmática, parecem causar mais necrose. A autofagia, embora considerado um mecanismo citoprotetor, parece ser um processo também responsável pela morte celular. De uma maneira geral, com altas doses de PDT, ou fotossensibilizadores localizados na membrana plasmática, a necrose é a forma dominante de morte celular. Com doses médias de PDT e dano à mitocôndria e componentes anti-apoptóticos, a apoptose é iniciada. E, com baixas doses de PDT, organelas são danificadas e o processo de autofagia é iniciado na tentativa de reparo. No entanto, quando a capacidade protetiva da autofagia é superada ou comprometida, pode haver morte celular (STRATEN et al., 2017).

O fotossensibilizador é o componente principal da PDT e pode ser aplicado local ou sistemicamente. Alguns requisitos lhe são indispensáveis, como não toxicidade no momento da administração, sendo tóxico apenas quando ativado por luz de comprimento de onda específico, acúmulo seletivo e produção de grande quantidade de oxigênio singlete (PRAŽMO et al., 2016; MERIGO et al., 2017). Deve ainda ser de fácil administração, não causar dor, ter rápida excreção, ser puro, de fácil produção e apresentar estabilidade durante armazenamento (STRATEN et al., 2017).

No mercado existe um grande número de fotossensibilizadores, os quais são divididos em grupos em função de sua estrutura química e origem. São as fenotiazinas (azul de metileno e azul de toluidina), ftalocianinas, porfirinas, clorins, xantenos e monoterpenes. As hematoporfirinas foram os primeiros a serem descobertos, há cerca de 40 anos, sendo chamados de fotossensibilizadores de primeira geração. Foram utilizados inicialmente como ferramenta no diagnóstico do câncer, em virtude do efeito de fluorescência que apresentava. Os fotossensibilizadores de segunda geração mostraram-se mais efetivos na produção de oxigênio singlete, eram derivados de porfirinas ou porfirinas sintéticas e ftalocianinas. E na terceira geração, a modificação se deu pela incorporação de conjugados, tais como anticorpos ou proteínas receptoras, cujo objetivo era melhorar suas propriedades físicas, químicas e terapêuticas, aumentando a seletividade ao tecido, diminuindo a dose e possíveis efeitos colaterais (PRAŽMO et al., 2016; STRATEN et al., 2017).

A eficácia terapêutica da PDT depende também das propriedades da luz. É necessário que ela penetre no tecido e atinja o sítio alvo, sendo capaz de ativar o fotossensibilizador. A penetração da luz é um processo complexo que depende das propriedades óticas do tecido, as quais variam amplamente, e do comprimento de onda da luz empregada. Os limites de variação de comprimentos de ondas empregados para que se obtenha ótima penetração tecidual localizam-se entre 600nm e 1300nm. No entanto, luz com comprimento de onda maior que 850nm não fornece energia suficiente para ativar o fotossensibilizador para o estado tripleto e assim gerar oxigênio singlete. Dessa forma, a janela terapêutica para a maioria das aplicações de PDT situa-se entre 620 e 850nm (STRATEN et al., 2017). No passado, a ativação era obtida com diferentes fontes de luz, tais como o laser de argônio potássio titânio fosfato (KTP) ou Nd:YAG. Atualmente, é mais utilizado o laser diodo, por ser mais barato e de fácil manuseio, ou os emissores de luz diodo (LED) (PRAŽMO et al., 2016).

A possibilidade de fotoinativação bacteriana pela PDT tem sido demonstrada experimentalmente por meio de diversos estudos, nos quais diferentes fotossensibilizadores e cepas bacterianas são empregados. Gad et al. (2004), avaliaram a ação da PDT com o AM e clorin (e6) em *Staphylococcus aureus* e *Staphylococcus epidermidis*; Tegos et al. (2006) utilizaram o Clorin (e6) na inativação de *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus pyogenes*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*; Rovaldi et al. (2000), utilizaram as porfirinas para *Porphyromonas gingivalis*, *Bacteroides forsythus*, *Fusobacterium nucleatum*, *Campylobacter rectus*, *Eikenella corrodens*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Actinomyces viscosus*, *Streptococcus sobrinus*, *S. mitis*, *S. oralis*, *S. mutans*; Wilson, Dohson e Sarkar (1993) usaram ftalocianinas em *Porphyromonas gingivalis*, *Fusobacterium nucleatum*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*; Kömerik e Wilson (2002) avaliaram o azul de toluidina em *Porphyromonas gingivalis*; Wilson (2004) usou ftalocianinas em *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*; Donnelly et al. (2007) avaliaram o azul de toluidina em *Candida albicans* e muitos outros estudos foram realizados *in vitro* e *in vivo* (MIMA et al., 2010; ABDULJABBAR et al., 2017; BELINELLO-SOUZA et al., 2017; BIRANG et al., 2017; FEKRAZAD et al., 2017; GOH et al., 2017; MERIGO et al., 2017; AZIZI et al., 2018; SILVA et al., 2018).

Sperandio et al. (2010), sabendo que a PDT é utilizada em lesões neoplásicas e doenças infecciosas, realizaram uma pesquisa visando à avaliação do processo de cicatrização de feridas em lesões provocadas em dorso de ratos tratadas com PDT mediada por azul de metileno a 0,01%. Os resultados revelaram que no grupo submetido a PDT, a completa re-epitelização da ferida aconteceu dentro de 14 dias, já no grupo submetido apenas ao *laser*, o processo ocorreu dentro de cinco a sete dias. Os autores concluíram que a interação do *laser* com o tecido é modificada pela presença do corante e que a PDT mediada pelo azul de metileno não é prejudicial ao processo de cicatrização, embora tenha sido associada a um atraso quando comparada ao grupo *laser*.

Com o objetivo de verificar se a PDTa interfere no processo cicatricial da MO, Cruz et al. (2015) realizaram um estudo *in vitro*, no qual avaliaram clínica, bioquímica e histologicamente o processo de reparo de lesões induzidas pelo 5-Fluorouracil em *hamsters*. Cinco grupos foram formados. Em um deles, os autores aplicaram o azul de metileno a 0,01%, durante três minutos, na área da mucosa jugal onde haviam sido produzidas lesões de MO, e na sequência, irradiaram a região com o laser vermelho (660nm, 40mW, 4,4J, 120J/cm²,

0,037cm²), no modo contínuo e de forma pontual. Concluíram que a PDTa pode ser usada seguramente em lesões de MO, pois não afeta o processo de reparo. Além disso, os dados sugerem que o efeito reparador da PDTa está relacionado à desinfecção proporcionada no local pelo corante.

Medeiros-Filho, Maia Filho e Ferreira (2017), com o objetivo de avaliar o efeito da FBM combinada à PDT no tratamento da MO quimioinduzida em pacientes jovens, realizou um ensaio clínico, com 18 pacientes, de 3 a 16 anos, submetidos a QT ou QT + RT em hospital localizado na cidade de São Luís, Maranhão. Os autores elegeram a mucosa labial como sítio de avaliação. A PDT foi realizada dois dias antes da FBM. Uma solução aquosa de AM a 0,005% era depositada sobre a lesão, com o auxílio de uma pequena bola de algodão estéril e deixada agir por 5 minutos. Na sequência, a área era irradiada com a luz vermelha do *Flash Laser III* (DMC[®], São Carlos, SP, Brasil), com os seguintes parâmetros: $\lambda=660\text{nm}$, $P=100\text{mW}$ e $T=90\text{s}$. Nos oito dias seguintes, a FBM era administrada. Inicialmente, com o laser infravermelho ($\lambda=808\text{nm}$), para analgesia, e na sequência, com o vermelho, para a fotobiomodulação. A energia depositada foi de 4J por ponto e o intervalo entre as sessões de 24horas. Os autores obtiveram resultado superior na associação FBM + PDT na redução da severidade da MO.

Novos estudos controlados precisam ser realizados em pacientes portadores de MO visando à avaliação de diferentes parâmetros de utilização da PDT, como tipo de corante empregado, concentração, energia depositada do *laser*; avaliar se a associação de terapias (PDT + FBM) agregaria valor ao processo de reparo; e ainda avaliar a influência de outros fatores que seguramente interferem nos resultados obtidos, como medicações utilizadas pelo paciente oncológico, seu estado nutricional e condição bucal (RIBEIRO DA SILVA et al., 2018).

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Avaliar e comparar a eficácia da terapia fotodinâmica (PDT) e da fotobiomodulação (FBM) no controle da mucosite oral (MO) em pacientes pediátricos submetidos a tratamento quimioterápico.

3.2 Objetivos específicos

- Avaliar a eficácia da PDT na redução da duração das lesões de MO de pacientes pediátricos submetidos a tratamento quimioterápico;
- Avaliar a eficácia da FBM na redução da duração das lesões de MO de pacientes pediátricos submetidos a tratamento quimioterápico;
- Avaliar a eficácia da PDT na redução da dor, dificuldade de mastigar e deglutir associadas às lesões de MO de pacientes pediátricos submetidos a tratamento quimioterápico;
- Avaliar a eficácia da FBM na redução da dor, dificuldade de mastigar e deglutir associadas às lesões de MO de pacientes pediátricos submetidos a tratamento quimioterápico;
- Comparar a eficácia da PDT e da FBM no controle da MO de pacientes pediátricos submetidos a tratamento quimioterápico;
- Avaliar a existência de fatores de risco associados ao grau de MO, como, idade, sexo, tipo de neoplasia, protocolo de QT, condição bucal, presença de outra lesão bucal e condição hematológica;
- Verificar a associação entre a resposta às terapias (PDT e FBM) e os fatores de risco pesquisados.

3.3 Hipótese

H1: Há diferença significativa no controle da MO quimioinduzida de pacientes pediátricos submetidos à PDT e à FBM. Associação significativa também é evidenciada entre o grau de MO, a resposta às terapias empregadas e os fatores de risco pesquisados.

4 METODOLOGIA

4.1 Aspectos éticos

Considerando o respeito à dignidade humana e especial proteção aos participantes do estudo, foram seguidas as orientações da Resolução nº 466/2012, tendo sido a coleta de dados iniciada após aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE) sob número 1.810.409/2016 (ANEXO A). O projeto foi também encaminhado ao Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (ReBEC), onde recebeu aprovação sob número de identificação UTN: U1111-1190-9887 (ANEXO B). Os pais ou responsáveis pelos pacientes, após esclarecimentos de possíveis dúvidas relacionadas à pesquisa, assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido – TCLE (APÊNDICE A). Os adolescentes maiores de 12 anos também assinaram o termo de assentimento livre e esclarecido – TALE (APÊNDICE B).

4.2 Estudo piloto

Foi realizado um estudo piloto, com 29 pacientes, com o objetivo de ajustar as terapias a serem implementadas e esclarecer dúvidas relacionadas à avaliação das lesões bucais (RIBEIRO DA SILVA et al., 2018). Os participantes do piloto foram incluídos na amostra final. Os avaliadores, cirurgiões-dentistas, integrantes das equipes oncológicas multidisciplinares dos hospitais pesquisados, com experiência no diagnóstico de lesões de MO segundo o critério de avaliação recomendado pela Organização Mundial de Saúde (OMS), utilizaram essa classificação para avaliação durante a pesquisa.

4.3 Desenho de estudo

Foi realizado um ensaio clínico randomizado, aberto, controlado e triplo cego para avaliação do melhor método de controle da MO em pacientes pediátricos submetidos à quimioterapia exclusiva ou associada a outras intervenções.

Para a realização do estudo, as equipes médica, odontológica e de enfermagem foram contatadas previamente e informadas sobre o conteúdo da pesquisa. Na sequência, os participantes em potencial eram identificados por cirurgiões-dentistas dos serviços e encaminhados à pesquisadora principal, que após esclarecimentos e obtenção do TCLE/TALE, realizava a randomização dos pacientes. O início de cada ciclo de quimioterapia era considerado

um novo caso, sendo os pacientes submetidos a nova randomização caso apresentassem novos quadros de MO.

Dois grupos foram formados. O primeiro (experimental), por pacientes submetidos à PDT; e o segundo (controle), por pacientes que receberam a FBM. O preenchimento dos grupos foi realizado por randomização simples, através do sorteio de envelopes opacos que continham o tipo de tratamento que seria instituído a cada paciente.

Em momento anterior à primeira sessão de *laser*, os pacientes receberam orientações sobre a importância de manterem adequada higiene oral durante todo o tratamento oncológico e foram orientados a realizarem ao menos duas escovações diárias, com escova dental macia. Caso apresentassem lesão ulcerada em cavidade bucal que não lhes permitissem utilizar a escova dental, deveriam efetuar a limpeza com gaze.

Avaliação da condição de saúde bucal também foi realizada antes da primeira intervenção. Se ao menos uma cavidade aberta de cárie, um resto radicular, ou sangramento gengival associado a presença de biofilme dental evidenciável clinicamente sem auxílio de corante fosse identificado, o paciente era categorizado como portador de condição bucal desfavorável.

O exame clínico inicial e a aplicação das terapias foram realizados no leito do paciente, sob iluminação artificial do ambiente e com o auxílio de lanterna clínica para adequada inspeção das estruturas anatômicas. O atendimento acontecia nos turnos da manhã e da tarde, de modo a não alterar a rotina das instituições. Um único pesquisador, estomatologista com habilitação em *laser*, aplicou as terapias e outro pesquisador avaliou as lesões.

4.4 Seleção da amostra

Dada a semelhança de resultados (PDT x FBM) obtida no estudo piloto, fez-se opção por realizar um levantamento temporal dos pacientes, o que aconteceu entre os meses de novembro de 2016 e dezembro de 2017, em unidades de oncologia pediátrica do Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira (IMIP) e Hospital Universitário Oswaldo Cruz (HUOC), centros de referência no tratamento do câncer infantil no estado de Pernambuco, Brasil.

Noventa e um pacientes (casos de MO) foram inicialmente incluídos no estudo, 46 deles alocados no grupo A e 45 no grupo B. Entretanto, sete perdas ocorreram, três por agravamento na condição sistêmica do paciente e quatro, por ausência do paciente às sessões terapêuticas, totalizando uma amostra de oitenta e quatro pacientes (casos de MO), com idades de 10 meses a 18 anos.

4.4.1 Critérios de Inclusão

- Pacientes infanto-juvenis com diagnóstico de neoplasia maligna submetidos à QT;
- Pacientes diagnosticados com MO grau OMS > 1;

4.4.2 Critérios de Exclusão

- Pacientes portadores de neoplasia maligna em cavidade bucal;
- Pacientes portadores de infecções graves em cavidade bucal;
- Pacientes com impedimento cognitivo que impossibilitasse a realização das terapias;
- Pacientes em situação sistêmica grave que impedisse a participação no estudo.

4.5 Separação dos grupos

4.5.1 Grupo A (PDT)

Compuseram o grupo experimental 43 pacientes que ao serem diagnosticados com MO>1 receberam como forma de tratamento a PDT. Nos locais em que eram identificadas lesões de MO, aplicava-se a solução aquosa de Azul de Metileno a 0,01%, com o auxílio de um cotonete, até que a área ulcerada estivesse corada (Figura 9). Deixava-se o corante agir por três minutos, reaplicando-o durante esse intervalo e administrava-se o *laser*, com o equipamento *Therapy EC (DMC®)*, comprimento de onda de 660 nm, modo contínuo e com os seguintes parâmetros: *spot size* de 0,028 cm², potência média (*output*) de 100 mW, energia por ponto de 3J, densidade de energia de 107 J/cm², tempo de irradiação de 30 segundos por ponto (valores baseados nos trabalhos de CASTRO et al., 2013 e CRUZ et al., 2015). O número de pontos variava de acordo com o tamanho total da lesão, numa proporção de uma aplicação do *laser* por cm² de área lesionada. O procedimento era repetido diariamente, até a cura clínica das lesões.

FIGURA 9 - PACIENTES DO GRUPO EXPERIMENTAL (A) APÓS COLORAÇÃO COM A SOLUÇÃO AQUOSA DE AZUL DE METILENO A 0,01%



Fonte: IMIP/HUOC, 2017. Recife – PE

Considerou-se cura clínica a presença de sinais objetivos de regeneração tecidual (diminuição no tamanho da lesão, coloração) associados à ausência de dor e restabelecimento da função (mastigação, deglutição e fonação).

A ponteira do *laser* era desinfetada previamente a cada utilização com álcool a 70% e revestida com filme plástico. Pacientes e operador utilizavam óculos específico para proteção dos olhos e todas as normas de biossegurança foram seguidas durante a terapia.

4.5.2 Grupo B (FBM)

O grupo controle foi composto por 41 pacientes que receberam o *laser* vermelho diariamente. O tratamento tinha início no dia em que era diagnosticada a $MO > 1$ e continuava

até a cura clínica da lesão. A luz era aplicada a uma distância mínima do tecido (suficiente para não o tocar), de forma pontual e perpendicularmente. Foi utilizado o equipamento *Therapy EC (DMC®)* com comprimento de onda de 660 nm, no modo contínuo e com os seguintes parâmetros: *spot size* de 0,028 cm², potência média (*output*) de 100 mW, energia por ponto de 1J, densidade de energia de 35 J/cm² e tempo de irradiação de 10 segundos (CASTRO et al., 2013). O número de pontos variou em função do tamanho total da lesão, numa proporção de uma aplicação por cm² de área lesionada.

4.6 Avaliação da MO

Todos os pacientes foram avaliados por um único examinador em cada centro, diariamente, a partir do dia em que eram diagnosticados com MO. Na avaliação foi seguido o critério de toxicidade aguda preconizado pela OMS, segundo o qual o grau 0 significa ausência de alteração; grau I, presença de eritema; grau II, presença de úlcera, mas o paciente se alimenta de sólidos; grau III, presença de ulcerações dolorosas, o paciente se alimenta de líquidos e grau IV, paciente necessita de suporte nutricional enteral ou parenteral. Para evitar diagnósticos falso-positivos foram indicados como portadores de MO os pacientes que tivessem grau OMS >1, como realizado por Fadda, Campus e Lugliè (2006), Kuhn et al. (2009) e Ye et al. (2013).

Para avaliação da dor associada à MO foi utilizada a Escala Internacional de Avaliação da Mucosite em Crianças - ChIMES (APÊNDICE C), validada em 2013, por Jacobs et al (2013). A Escala ChIMES consiste de sete elementos: 1. Quantidade de dor na boca ou garganta; 2. Efeito da dor na boca ou garganta na capacidade de deglutição; 3. Efeito da dor na boca ou garganta na alimentação; 4. Efeito da dor na boca ou garganta na ingestão de líquidos; 5. Utilização de analgésicos; 6. Utilização de analgésicos em decorrência da dor na boca ou garganta; 7. Presença de úlceras bucais.

4.6.1 Instrumento de avaliação profissional

Para a coleta de dados foi elaborada uma ficha específica na qual eram registradas informações pessoais, como sexo e idade dos pacientes e informações relativas à doença, como tipo de neoplasia, protocolo de QT e condição bucal. Esses dados eram coletados dos prontuários e da anamnese realizada no dia do primeiro atendimento (D0) (APÊNDICE D).

4.7 Análise Estatística

Os resultados foram expressos na forma de tabelas com suas respectivas frequências absolutas e relativas. As variáveis numéricas foram representadas por medidas de tendência central e medidas de dispersão. Na análise das variáveis categóricas, os testes Qui-quadrado e Exato de Fisher foram utilizados e para as variáveis numéricas, o Mann-Whitney. Foi ainda realizado o modelo de regressão linear misto e o modelo de Poisson para comparações inter e intra grupos e calculado o NNT (número necessário a tratar). Todos os testes foram aplicados adotando-se um intervalo de confiança de 95% e o erro máximo admitido foi de 5%, sendo as análises realizadas com o auxílio dos softwares SPSS versão 20.0 (SPSS Inc. Chicago, IL, USA), STATA/SE 12.0 e Excel 2010.

5 ARTIGOS CIENTÍFICOS

5.1 Artigo 1

Terapia fotodinâmica antimicrobiana no tratamento da mucosite oral quimioinduzida: Ensaio clínico de superioridade com pacientes infanto-juvenis

Vânia Cavalcanti Ribeiro da Silva^{1¶}, Arnaldo de França Caldas Júnior^{1&#b}, Gustavo Pina Godoy^{1&*#a}

¹Programa de Pós-graduação em Odontologia da Universidade Federal de Pernambuco, Recife, Pernambuco, Brasil.

^{#a}Current Address: Departamento de Patologia da Universidade Federal de Pernambuco, Recife, Pernambuco, Brasil.

^{#b}Current Address: Departamento de Prótese e Cirurgia Buco-Maxilo-Facial da Universidade Federal de Pernambuco, Recife, Pernambuco, Brasil.

* Corresponding author

Email: gruiga@hotmail.com (GPG)

&These authors contributed equally to this work.

Resumo

Introdução: A boca é a principal fonte documentada de sepse em pacientes imunossuprimidos com câncer e a presença da mucosite oral pode aumentar em até quatro vezes o risco de infecção generalizada. **Objetivo:** Avaliar e comparar a eficácia da terapia fotodinâmica antimicrobiana e da fotobiomodulação no controle da mucosite oral de pacientes infanto-juvenis submetidos a tratamento quimioterápico. **Método:** Ensaio clínico de superioridade, randomizado, aberto, controlado e triplo cego, constituído por 54 pacientes, com idades de 10 meses a 18 anos, totalizando 84 casos de mucosite oral, sorteados para alocação em dois grupos. Os casos do grupo A (experimental, n=43) receberam a terapia fotodinâmica (Azul de Metileno em solução aquosa a 0,01%, laser de 660nm, 100mW, modo contínuo, 0,028cm², 3J, 107J/cm²) como forma de tratamento e os do grupo B (controle, n=41) receberam a fotobiomodulação (660nm, 100mW, modo contínuo, 0,028cm², 1J, 35J/cm²). Para avaliação da mucosite oral foram utilizadas as escalas de toxicidade aguda da OMS e a ChIMES, sendo os pacientes acompanhados até a cura clínica das lesões. Os testes Qui-quadrado, Exato de Fisher e Mann-Whitney, e os modelos de regressão linear misto e Poisson foram empregados nas comparações inter e intra grupos, com erro máximo admitido de 5%. O número necessário a tratar (NNT) também foi calculado. **Resultados:** Não houve diferença entre os grupos quanto ao número de sessões necessárias à cura clínica das lesões bucais (p=0,058), redução da dor, dificuldade em deglutir ou mastigar (p>0,05), sendo o NNT igual a um. Dentro de cada grupo, no entanto, a redução da dor, dificuldade para deglutir ou mastigar foi significativa (p<0,05), sendo necessárias, em média, seis aplicações da terapia para a cura clínica da mucosite oral. **Conclusão:** A terapia fotodinâmica apresentou resultados satisfatórios, semelhantes à fotobiomodulação, na minimização da dor e duração da mucosite oral de pacientes jovens submetidos a quimioterapia.

Introdução

Desde os primórdios da civilização, a luz é utilizada com finalidades terapêuticas. Gregos e romanos usavam a luz solar no tratamento de seus pacientes. Os indianos, por volta de 1.400 a.C., preconizavam o uso de substâncias fotossensíveis, obtidas de plantas, associadas à exposição à luz solar, no tratamento do vitiligo [1,2]. Com o passar dos anos, evidências clínicas e laboratoriais foram sendo acumuladas dando suporte à utilização da luz laser no tratamento de diversas doenças e a partir da década de 90, muitos estudos foram realizados testando a fotobiomodulação (FBM) no controle da mucosite oral (MO) [3–11].

A MO, maior fator de toxicidade dose limitante do tratamento oncológico, é definida como um quadro inflamatório, doloroso e debilitante que acomete as membranas mucosas da cavidade bucal de doentes submetidos a quimioterapia (QT), radioterapia (RT) e transplante de células tronco hematopoiéticas (TCTH). Sua presença dificulta a alimentação, deglutição, fonação e higienização bucal, podendo causar distúrbios eletrolíticos e predispor o indivíduo à penetração de bactérias presentes na cavidade bucal, levando ao surgimento de quadros infecciosos sistêmicos ameaçadores à vida. Pode ainda interferir no tratamento antineoplásico, causando modificações de dose, atrasos ou mesmo interrupções [9,12,13].

De acordo com a Academia Americana de Odontopediatria, a boca é a principal fonte documentada de sepse em pacientes imunossuprimidos com câncer [14], e a presença da MO pode aumentar em até quatro vezes o risco de septicemia [15] e em 40% o risco de morte nos casos severos [16]. No paciente infantil, sua presença está associada a um risco ainda maior, em virtude do comprometimento das vias aéreas superiores [13,17–21].

Estudos revelam que a FBM é capaz de melhorar a cicatrização de feridas, reduzir inflamações e prevenir fibroses, além de minimizar a dor e melhorar a função dos órgãos comprometidos [4,22,23]. Seus efeitos sobre o processo de regeneração tecidual e reparo de feridas são observados nas diferentes fases do processo de resolução da injúria. Na fase inflamatória, estimula a migração de células do sistema imune; na fase proliferativa, estimula a produção de fibroblastos e macrófagos; e na fase de remodelação, acelera a deposição de colágeno e reconstrução da matriz extracelular [11,24,25].

Por ser a cavidade oral um ambiente rico em microrganismos, as lesões de MO estão frequentemente associadas a infecções, tornando necessária a desinfecção da área para adequada cicatrização. Nesse contexto, a terapia fotodinâmica (PDT) surge como um método promissor [26]. A técnica é utilizada no tratamento de lesões em pele ou mucosa com o objetivo de eliminar células neoplásicas ou microrganismos. No último caso, recebe a denominação de terapia fotodinâmica antimicrobiana (PDTa).

Constituída da interação de três fatores, uma fonte de luz com comprimento de onda específico, um fotossensibilizador (corante) e o oxigênio, a PDT é utilizada na área médica para tratamento do câncer e diversas condições dermatológicas [27–29] e na odontologia, no combate a infecções [26]. É empregada nas mais diversas especialidades odontológicas, como implantodontia [30–32], periodontia [33–35], endodontia [36], estomatologia [26,37–40] e outras.

O procedimento é simples, local e livre de efeitos adversos significativos. Entretanto, apenas três estudos foram publicados avaliando a ação da PDT no tratamento da MO. Um deles desenvolvido em modelo animal [29], outro em humanos [26] e o terceiro, estudo piloto da

pesquisa atual [41], a qual teve como objetivo avaliar e comparar a eficácia da PDTa e da FBM no controle da MO de pacientes infanto-juvenis submetidos a tratamento quimioterápico.

Materiais e método

Aspectos éticos

A pesquisa foi realizada de acordo com as diretrizes do CONSORT (*Consolidated Standards of Reporting Trials*), sob as orientações da Resolução nº 466/2012. A coleta de dados teve início após aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE) sob número 1.810.409/2016 e do Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (ReBEC), com número de identificação UTN: U1111-1190-9887.

Estudo piloto

Foi realizado um estudo piloto, com 29 pacientes, com o objetivo de ajustar as terapias a serem implementadas e esclarecer dúvidas relacionadas à avaliação das lesões bucais [41]. Os participantes do piloto foram incluídos na amostra final. Os avaliadores, cirurgiões-dentistas integrantes das equipes oncológicas multidisciplinares, com experiência no diagnóstico da MO segundo o critério de avaliação da Organização Mundial de Saúde (OMS), utilizaram essa classificação para avaliação durante o estudo.

Desenho do estudo

Foi realizado um ensaio clínico de superioridade, randomizado, aberto, controlado e triplo cego, em dois hospitais públicos, referências no tratamento do câncer infantil no estado de

Pernambuco, Brasil. Assim que crianças ou adolescentes eram identificados com $MO > 1$, a pesquisadora era acionada e caso os pacientes preenchessem os critérios de inclusão, esclarecimentos sobre a pesquisa eram fornecidos e autorização para participação no estudo era solicitada.

Na sequência, efetuava-se a randomização dos pacientes por meio de sorteio de envelopes opacos que continham a identificação do tratamento a ser instituído. Cada ciclo de QT era considerado um novo caso e as crianças/adolescentes eram submetidos a nova randomização, caso apresentassem recorrências de MO [42].

Amostra

Dada a semelhança de resultados (PDTa x FBM) evidenciada no estudo piloto, foi realizado o levantamento temporal dos pacientes atendidos nos serviços entre os meses de janeiro e dezembro de 2017. Noventa e uma crianças/adolescentes, com diagnóstico de mucosite oral OMS $> I$, submetidos à QT, compuseram a amostra inicial. Foram excluídos os portadores de neoplasia maligna ou infecções graves em cavidade bucal, pacientes com impedimento cognitivo que impossibilitasse a realização das terapias e aqueles em situação grave que impedisse a participação no estudo.

Intervenção

Antes da primeira sessão terapêutica, os pacientes foram orientados sobre a importância de manterem adequada higiene bucal durante todo o tratamento oncológico. Ao menos duas escovações diárias, com escova dental macia, deveriam ser realizadas. Nos casos em que os

pacientes apresentassem lesões ulceradas em cavidade bucal, que não lhes permitissem utilizar a escova dental, uma gaze seria empregada para realização da higiene.

Avaliação da condição de saúde bucal também foi realizada antes da primeira intervenção. Se ao menos uma cavidade aberta de cárie, um resto radicular, ou sangramento gengival associado a presença de biofilme dental detectável clinicamente sem auxílio de corante fosse identificado, o paciente era categorizado como portador de condição bucal desfavorável.

O exame clínico inicial e as terapias foram realizados no leito do paciente, sob iluminação artificial do ambiente e com o auxílio de lanterna clínica para adequada inspeção das estruturas anatômicas. Um único pesquisador, estomatologista com habilitação em laser, aplicou as terapias e outro pesquisador avaliou as lesões.

Dois grupos foram formados. O grupo experimental (grupo A), por pacientes que receberam a PDTa como forma de tratamento. Nos locais em que eram identificadas lesões de MO, aplicava-se o Azul de Metileno em solução aquosa a 0,01%, com o auxílio de um cotonete, até que a área ulcerada estivesse corada. Deixava-se agir por três minutos, reaplicando-o durante esse intervalo e administrava-se o laser com o equipamento *Therapy EC (DMC®)*, comprimento de onda de 660 nm, modo contínuo e os seguintes parâmetros: *spot size* de 0,028 cm², potência média (*output*) de 100 mW, energia por ponto de 3J, densidade de energia de 107 J/cm², tempo de irradiação de 30 segundos por [29,43]. O número de pontos variava de acordo com o tamanho total da lesão, numa proporção de uma aplicação do laser por cm² de área lesionada. O procedimento era repetido diariamente, até cura clínica das lesões.

O grupo controle (grupo B) foi composto por pacientes que receberam o laser vermelho diariamente. O tratamento tinha início no dia em que era diagnosticada a MO > I e continuava até

a cura clínica da lesão. A luz era aplicada a uma distância mínima do tecido (suficiente para não o tocar), de forma pontual e perpendicularmente. Foi utilizado o mesmo equipamento, *Therapy EC (DMC®)*, com comprimento de onda de 660 nm, no modo contínuo e com os seguintes parâmetros: *spot size* de 0,028 cm², potência média (*output*) de 100 mW, energia por ponto de 1J, densidade de energia de 35 J/cm² e tempo de irradiação de dez segundos [43]. O número de pontos variou em função do tamanho da lesão, numa proporção de uma aplicação por cm² de área lesionada.

Considerou-se cura clínica das lesões a presença de sinais objetivos de regeneração tecidual (diminuição no tamanho da lesão, coloração) associados à ausência de dor e restabelecimento da função (mastigação, deglutição e fonação).

A ponteira do laser era desinfetada previamente a cada utilização com álcool a 70% e revestida com filme plástico. Pacientes e operador utilizavam óculos específico para proteção dos olhos e as normas de biossegurança foram seguidas durante toda a terapia.

Avaliação da MO

Todos os pacientes com MO > I foram avaliados diariamente, por um único examinador em cada centro, segundo o critério de toxicidade aguda preconizado pela OMS. Para avaliação da dor associada à MO foi utilizada a Escala Internacional de Avaliação da Mucosite em Crianças - CHIMES [44].

Análise Estatística

Os resultados foram expressos na forma de tabelas com suas respectivas frequências absolutas e relativas. As variáveis numéricas foram representadas por medidas de tendência central e de dispersão. Na análise das variáveis categóricas, os testes Qui-quadrado e Exato de Fisher foram utilizados e para as variáveis numéricas o Mann-Whitney. Foi ainda empregado o modelo de regressão linear misto para comparação da dor, dificuldade de deglutir e mastigar, o modelo de Poisson para avaliação da MO no sétimo dia e calculado o número necessário a tratar (NNT). Todos os testes foram aplicados com 95% de confiança, sendo as análises realizadas com o auxílio dos softwares SPSS versão 20.0 (SPSS Inc. Chicago, IL, USA), STATA/SE 12.0 e Excel 2010.

Resultados

Noventa e um pacientes foram incluídos no estudo. Sete (7,69%) não concluíram a intervenção, dos quais 4 (4,40%) por descontinuarem o acompanhamento e 3 (3,30%) devido ao agravamento de condições sistêmicas, totalizando uma amostra de 84 crianças/adolescentes (Fig. 1). Dados demográficos e clínicos estão expressos na tabela 1 e revelam a homogeneidade dos grupos pesquisados ($p > 0,05\%$).

Setenta e três pacientes (86,9%) eram portadores de neoplasias hematológicas e 11 apresentaram tumores sólidos (13,1%), sendo dez osteossarcomas. A maioria (84,5%) recebeu no protocolo de QT altas doses de metotrexate, variando de 5g/m^2 nos portadores de leucemia linfoblástica aguda em fase de consolidação e/ou reindução do tratamento, a 12g/m^2 nos portadores de osteossarcoma e 8g/m^2 nos pacientes acometidos por linfomas.

A MO foi diagnosticada em média $6,8 \pm 2,6$ dias após a QT e durou aproximadamente $6,2 \pm 2,8$ dias. A mucosa jugal (76,2%); os lábios, inferior (72,6%) e superior (53,6%); o assoalho bucal (38,1%); o bordo (36,9%) e o ventre lingual (22,6%) foram os locais de maior acometimento.

Sessenta e nove por cento dos pacientes foram diagnosticados com MO grau II e 31% com MO grau III. Nenhum caso de mucosite grau IV foi identificado durante o estudo. A distribuição da MO nos grupos é expressa na tabela 1.

Vinte e três pacientes (27,4%) apresentaram condição bucal desfavorável. A cárie foi diagnosticada em 78,3% desses casos, a gengivite em 47,8% e restos radiculares em 21,7%. Outras lesões bucais também foram evidenciadas em vinte e três pacientes (27,4%), sendo a candidíase (56,5%; n=13) e o herpes simples (30,4%; n=7) os diagnósticos clínicos mais frequentes e o palato, a área de maior acometimento.

Dados relativos à associação idade, sexo, tipo de neoplasia, protocolo de QT, realização de laserterapia profilática, condição bucal, presença de outra lesão bucal, condição hematológica e grau de MO são apresentados na tabela 2.

Os pacientes submetidos à PDTa receberam em média $5,84 \pm 3,12$ aplicações terapêuticas para a cura clínica das lesões e os tratados com FBM, $6,61 \pm 2,54$. O NNT foi igual a 1. Embora a diferença não seja significativa estatisticamente ($p=0,058$), observa-se que o grupo submetido à PDTa necessitou, em média, de uma aplicação a menos da terapia, o que se traduz por um dia a mais livre de lesões.

Sobre a dor relatada pelos pacientes, verificou-se queda significativa entre os dias 0, 4 e 7. No grupo A, a redução da dor no D4 foi de 56,8% e no grupo B, 69,7%. No D7 esses percentuais chegaram a 84,0% e 82,6%, respectivamente, não sendo observada diferença significativa ($p>0,05$). A mesma situação foi constatada para a dificuldade de deglutir e mastigar, havendo declínio progressivo entre os dias 0, 4 e 7. Dados expressos nas tabelas 3 e 4.

No D7, 64,9% dos pacientes submetidos à PDTa encontravam-se livres de lesões e 58,8% daqueles que receberam FBM. No final do acompanhamento, esses valores chegaram a 65,1% no grupo A e 68,3% no grupo B. A diferença entre os grupos não foi significativa nas duas situações avaliadas (D7, $p=0,600$; Final, $p=0,758$).

A influência de fatores de risco sobre a MO no D7 foi avaliada através do modelo de regressão de Poisson e os dados são expressos na tabela 5.

De 44 pacientes (52,4%) que afirmaram ter tomado medicação analgésica, 29 (65,9%) o fizeram por dor na boca ou garganta. Onze deles (37,9%) pertenciam ao grupo A e 18 (62,1%) ao grupo B. Embora um maior número de pacientes do grupo submetido à FBM tenha necessitado de medicação analgésica, a diferença não foi estatisticamente significativa ($p=0,328$).

Discussão

Com os avanços da tecnologia, as evidências clínicas a favor da laserterapia e a queda no preço dos aparelhos, a utilização do laser tem sido considerada em várias especialidades médicas e odontológicas [45]. Na última década, inúmeros trabalhos foram publicados avaliando a FBM na prevenção e tratamento da MO [3,5–11,46]. No entanto, apenas três pesquisas indexadas avaliaram a ação da PDT no controle dessa lesão [26,41,47].

O presente estudo, realizado com crianças e adolescentes submetidos à QT, mostrou não existir diferença significativa na utilização da PDTa ou FBM no controle da MO graus II ou III. Para cada paciente tratado com a PDTa, um paciente submetido à FBM revelou reparo da lesão. Já Medeiros-Filho et al. [26] obtiveram resultados superiores ao utilizarem a PDTa em associação à FBM. No entanto, os autores administraram a PDTa previamente à laserterapia e no presente

estudo, a técnica foi empregada como terapia exclusiva. Além disso, no trabalho de Medeiros-Filho et al. [26], o corante aplicado apresentava menor concentração, a dose e o tipo de laser também variaram e a área de avaliação restringiu-se à mucosa labial. Tais diferenças dificultam a comparação entre os estudos e justificam os resultados discordantes.

Ao ser utilizada a PDTa apenas em região de lábio, evita-se a interferência de competidores como a saliva, cuja presença dificulta a impregnação celular pelo corante. Dessa forma, ocorre uma minimização da ação antimicrobiana da terapia e penetração mais eficaz do *laser*, possibilitando melhor desempenho de suas funções biomoduladora e analgésica. Essa seria, portanto, uma possível justificativa para a semelhança de resultados obtida no presente estudo, no qual todas as áreas acometidas por MO foram avaliadas.

Sabe-se que trabalhar com diferentes fontes de luz é um desafio devido à heterogeneidade dos parâmetros utilizados. Variações são encontradas desde o comprimento de onda empregado, a potência do aparelho, a energia depositada por ponto, as diferentes formas de administração da luz, até a avaliação e acompanhamento dos pacientes [9]. Medeiros-Filho et al. [26], ao realizarem a PDTa, utilizaram o laser com comprimento de onda de 660nm, potência de 100mW e energia por ponto de 9J. Já Cruz et al. [29], em estudo laboratorial, administraram o laser com comprimento de onda de 660nm, potência de 40mW e 4,4J de energia. No presente estudo, por se trabalhar com pacientes infanto-juvenis, com alto índice de mitose, foi empregada menor energia, 3J por ponto.

Na PDTa, diferentes fotossensibilizadores podem ser usados em associação a uma fonte de luz com comprimento de onda específico [29]. Como infecções pelo vírus do herpes simples (HSV), *Candida albicans*, bactérias Gram-positivas e Gram-negativas são documentadas em lesões

de MO quimioinduzidas [48–53], a PDTa com o azul de metileno a 0,01% foi empregada, pois pesquisas têm revelado que os corantes azuis, associados ao laser vermelho, apresentam melhores resultados na redução de diversas culturas bacterianas, virais e fúngicas, tanto em estudos realizados *in vitro* quanto *in vivo* [31,37,54–57]. Os trabalhos que avaliaram a ação da PDTa no processo de reparo da MO - dois realizados com pacientes infantis [26,41], um em modelo animal [29] e outro relatando dois casos de pacientes adultos submetidos a radioterapia [38] - também foram realizados com o azul de metileno, variando apenas a sua concentração. Nesta pesquisa foi empregada a concentração mais alta (0,01%) por estarem envolvidas áreas frequentemente banhadas por saliva, o que dificulta a ação do corante.

Evidências demonstram que o processo de reparo da MO é abreviado quando o paciente é tratado com a FBM [6,58–60]. O presente trabalho ratifica essa afirmação ao evidenciar a cura clínica da MO em aproximadamente 7 dias, enquanto a literatura afirma serem necessárias 2 a 3 semanas para o reparo da lesão, com máxima expressão entre 7 e 14 dias [18,61]. Entre os grupos do estudo não houve diferença significativa, embora os pacientes submetidos à PDTa tenham permanecido, em média, um dia a menos com MO.

Ribeiro da Silva et al. [41], de forma semelhante, constataram a regressão da MO em cerca de 6 dias, tanto nos pacientes submetidos à PDTa ($6,00 \pm 3,19$ dias) quanto nos tratados com FBM ($6,07 \pm 2,92$ dias). Já Medeiros-Filho et al. [26] observaram uma redução significativa na área da lesão de MO ao utilizaram a associação PDTa + FBM, levando-os a concluir que uma redução na duração da MO era obtida com a associação das terapias.

Os pacientes que apresentaram condição bucal desfavorável revelaram um risco duas vezes maior de permanecerem com MO no sétimo dia de tratamento. Tais dados estão de acordo

com a literatura que afirma ser essencial a adequada condição do meio bucal para o controle da MO [12,59,69,70,61–68].

Já sobre as condições hematológicas dos pacientes, verificou-se que em 70,0% dos casos havia leucopenia. Tais dados corroboram a literatura que afirma estar a MO associada a quadros leucopênicos [16]. Todavia, não houve influência dos baixos valores encontrados (leucócitos, neutrófilos e plaquetas) no agravamento da MO, nem nas respostas às terapias empregadas. Medeiros-Filho et al. [26] e Abramoff et al. [42] obtiveram resultados semelhantes.

Sobre a dor associada à MO, estudos revelam o efeito analgésico da FBM [42,71–76]. O presente trabalho corrobora tal afirmativa quando evidencia uma queda significativa da dor associada à MO tanto no grupo tratado com FBM, quanto no grupo submetido a PDTa, não havendo diferença entre eles. Não se pode, contudo, esquecer que uma parcela significativa dos pacientes, maior no grupo submetido à FBM, necessitou de medicação analgésica para controle da dor em boca ou garganta, constituindo-se esse dado uma variável de confusão.

Novos estudos controlados precisam ser realizados para avaliar a interferência de fatores que possam influenciar o tratamento da MO, tais como protocolos quimioterápicos, medicações utilizadas, estado nutricional do paciente, condição hematológica e outros. Além disso é preciso avaliar novos parâmetros para a realização da PDTa, como a energia empregada, o corante utilizado e a concentração mais eficaz.

Conclusão

Baseados no desenho de estudo proposto foi possível concluir que a PDTa apresenta resultados positivos, semelhantes à FBM, na minimização da dor e duração da MO de pacientes

jovens submetidos a QT. No entanto, por ser a técnica mais demorada para ser aplicada no paciente infantil, recomenda-se sua utilização nos casos de lesões com aspectos clínicos sugestivos de infecção secundária.

Agradecimentos

Os autores agradecem ao setor de Oncologia Pediátrica do Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira (IMIP) e ao setor de Oncohematologia do Hospital Universitário Oswaldo Cruz (HUOC) por permitirem a realização do estudo e as equipes médica, odontológica e de enfermagem por contribuírem com a sua execução.

Referências

1. Henriques ÁCG, Cazal C, Castro JFL de. Ação da laserterapia no processo de proliferação e diferenciação celular. Revisão da literatura. Rev Col Bras Cir. 2010;37(4):295–302.
2. Sulewski JG. A “Luz Esplêndida” de Einstein: Origens e Aplicações em Odontologia. In: Laser na Odontologia. Rio de Janeiro: Elsevier; 2011. p. 1–11.
3. Rampini MP, Ferreira EMDS, Ferreira CG, Antunes HS. Utilização da Terapia com Laser de Baixa Potência para Prevenção de Mucosite Oral: Revisão de Literatura. Rev Bras Cancerol. 2009;55(1):59–68.
4. Zecha JAEM, Raber-Durlacher JE, Nair RG, Epstein JB, Elad S, Hamblin MR, 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):2781–92.
5. Clarkson JE, Worthington H V, Eden OB. Interventions for treating oral mucositis for patients with cancer receiving treatment. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2008;53:363–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20687070>
 6. Bjordal JM, Bensadoun R-J, Tuner J, Frigo L, Gjerde K, Lopes-Martins RA. A systematic review with meta-analysis of the effect of low-level laser therapy (LLLT) in cancer therapy-induced oral mucositis. *Support Care Cancer* [Internet]. 2011;19(8):1069–77. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00520-011-1202-0>
 7. Bensadoun R-J, Nair RG. Low-level laser therapy in the prevention and treatment of cancer therapy-induced mucositis: 2012 state of the art based on literature review and meta-analysis. *Curr Opin Oncol* [Internet]. 2012;24(4):363–70. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22450151>
 8. Migliorati C, Hewson I, Lalla R V., Antunes HS, Estilo CL, Hodgson B, et al. Systematic review of laser and other light therapy for the management of oral mucositis in cancer patients. *Support Care Cancer*. 2013;21(1):333–41.
 9. Oberoi S, Zamperlini-Netto G, Beyene J, Treister NS, Sung L. Effect of prophylactic low level laser therapy on oral mucositis: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2014;9(9).
 10. Oberoi S, Zamperlini-Netto G, Beyene J, Ns T, Sung L. Low level laser therapy may reduce risk of oral mucositis. *Nat Publ Gr*. 2015;16:49.
 11. Silva GBL, Sacono NT, Othon-Leite AF, Mendonça EF, Arantes AM, Bariani C, et al. Effect of low-level laser therapy on inflammatory mediator release during

- chemotherapy-induced oral mucositis : a randomized preliminary study. *Lasers Med Sci.* 2015;2015(30):117–26.
12. Qutob AF, Gue S, Revesz T, Logan RM, Keefe D. Prevention of oral mucositis in children receiving cancer therapy: A systematic review and evidence-based analysis. *Oral Oncol* [Internet]. 2013;49(2):102–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.oraloncology.2012.08.008>
 13. Sung L, Robinson P, Treister N, Baggott T, Gibson P, Tissing W, 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* [Internet]. 2015;1–10. Available from: <http://dx.doi.org/10.1136/>
 14. Allen G, Logan R, Gue S. Oral manifestations of cancer treatment in children: a review of the literatura. Vol. 14, *Clinical Journal of Oncology Nursing*. 2010. p. 481–90.
 15. PICO J-L, AVILA-GARAVITO A, NACCACHE P. Mucositis: Its Occurrence, Consequences, and Treatment in the Oncology Setting. *Oncologist*. 1998;3(6):446–51.
 16. Sonis ST. Oral Mucositis in Cancer Therapy. *J Support Oncol*. 2004;22(3):3–8.
 17. Hogan R. Implementation of an oral care protocol and its effects on oral mucositis. *J Pediatr Oncol Nurs* [Internet]. 2009;26(3):125–35. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19380885>
 18. Miller MM, Donald D V, Hagemann TM. Prevention and treatment of oral mucositis in children with cancer. *J Pediatr Pharmacol Ther* [Internet]. 2012;17(4):340–50. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3567887&tool=pmcentr>

ez&rendertype=abstract

19. Sarvizadeh M, Hemati S, Meidani M, Ashouri M, Roayaei M, Shahsanai A. Morphine mouthwash for the management of oral mucositis in patients with head and neck cancer. *Adv Biomed Res.* 2015;4:44.
20. Allen G, Revesz T, Logan R, Keefe D, Gue S. The development of an evidenced-based and clinically trialled Oral Health Protocol for Paediatric Oncology Patients at the Women's and Children's Hospital, Adelaide, South Australia. *Support Care Cancer* [Internet]. 2016;24(5):1933–4. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00520-016-3114-5>
21. Fadda G, Campus G, Lugliè P. Risk factors for oral mucositis in paediatric oncology patients receiving alkylant chemotherapy. *BMC Oral Health.* 2006;6:13.
22. Bjordal JM, Johnson MI, Iversen V, Aimbire F, Lopes-Martins RAB. Low-Level Laser Therapy in Acute Pain : A Systematic Review of Possible Mechanisms of Action and Clinical Effects in Randomized Placebo-Controlled Trials. *Photomed Laser Surg.* 2006;24(2):158–68.
23. Bjordal JM, Couppé C, Chow RT, Tunér J, Ljunggren EA. A systematic review of low level laser therapy with location-specific doses for pain from chronic joint disorders. *Aust J Physiother.* 2003;49(2):107–16.
24. Hawkins D, Abrahamse H. Biological effects of helium-neon laser irradiation on normal and wounded human skin fibroblasts. *Photomed Laser Surg.* 2005;23:251–9.
25. Chung H, Dai T, Sharma SK, Huang Y-Y, Carroll JD, Hamblin MR. The Nuts and Bolts of Low-level Laser (Light) Therapy. *Ann Biomed Eng* [Internet]. 2012;40(2):516–33.

Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s10439-011-0454-7>

26. Medeiros-Filho JB, Maia Filho EM, Ferreira MC. Laser and photochemotherapy for the treatment of oral mucositis in young patients: Randomized clinical trial. Photodiagnosis Photodyn Ther [Internet]. 2017;18:39–45. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pdpdt.2017.01.004>
27. Kellesarian SV, Qayyum F, Freitas PC de, Akram Z, Javed F. Is antimicrobial photodynamic therapy a useful therapeutic protocol for oral decontamination? A systematic review and meta-analysis. Photodiagnosis Photodyn Ther [Internet]. 2017;20(June):55–61. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pdpdt.2017.08.012>
28. Morton CA, Mckenna KE, Rhodes LE, Therapy D. Guidelines for topical photodynamic therapy : update. Br J Dermatol. 2008;159:1245–66.
29. Cruz É de P, Campos L, Pereira F da S, Magliano GC, Benites BM, Arana-chavez VE, et al. Clinical , biochemical and histological study of the effect of antimicrobial photodynamic therapy on oral mucositis induced by 5-fluorouracil in hamsters. Photodiagnosis Photodyn Ther [Internet]. 2015;12(2):298–309. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pdpdt.2014.12.007>
30. Fraga RS, Antunes LAA, Fontes KB, Küchler EC, Iorio NLPP, Antunes LS. Is Antimicrobial Photodynamic Therapy Effective for Microbial Load Reduction in Peri-implantitis Treatment? A Systematic Review and Meta-Analysis.
31. Azizi B, Budimir A, Bago I, Mehmeti B, Jakovljevi S, Kelmendi J. Antimicrobial efficacy of photodynamic therapy and light-activated disinfection on contaminated zirconia implants : An in vitro study. Photodiagnosis Photodyn Ther. 2018;21(December

- 2017):328–33.
32. Birang E, Ardekani MRT, Rajabzadeh M, Sarmadi G, Birang R, Gutknecht N. Evaluation of Effectiveness of Photodynamic Therapy With Low-level Diode Laser in Nonsurgical. *J Lasers Med Sci* [Internet]. 2017;8(3):136–42. Available from: <http://dx.doi.org/10.15171/jlms.2017.25>
 33. Goh EX, Tan KS, Chan YH, Lim LP. Effects of root debridement and adjunctive photodynamic therapy in residual pockets of patients on supportive periodontal therapy: a randomized split-mouth trial. *Photodiagnosis Photodyn Ther* [Internet]. 2017;18:342–8. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1572100017301977>
 34. Joseph B, Janam P, Narayanan S, Anil S. Is Antimicrobial Photodynamic Therapy Effective as an Adjunct to Scaling and Root Planing in Patients with Chronic Periodontitis ? A Systematic Review. *Biomolecules*. 2017;7:1–15.
 35. Azaripour A, Dittrich S, Noorden CJF Van, Willershausen B. Efficacy of photodynamic therapy as adjunct treatment of chronic periodontitis : a systematic review and meta-analysis. *Lasers Med Sci*. 2018;33:407–23.
 36. Silva CC da, Chaves Júnior SP, Pereira GLD, Fontes KBF da C, Antunes LAA, Pávoa HCC, et al. Antimicrobial Photodynamic Therapy Associated with Conventional Endodontic Treatment : A Clinical and Molecular Microbiological Study. *Photochem Photobiol*. 2018;94:351–6.
 37. Abduljabbar T, Al-Askar M, Baig MK, AlSowayh ZH, Kellesarian SV, Vohra F. Efficacy of photodynamic therapy in the inactivation of oral fungal colonization among cigarette

- smokers and non-smokers with denture stomatitis. *Photodiagnosis Photodyn Ther* [Internet]. 2017;18:50–3. Available from:
<http://dx.doi.org/10.1016/j.pdpdt.2017.01.182>
38. Simões A, Monteiro B, Benassi C, Torres-schroter G, Rodrigues J, Castro D, et al. Antimicrobial photodynamic therapy on treatment of infected radiation- induced oral mucositis : Report of two cases. *Photodiagnosis Photodyn Ther* [Internet]. 2017;20(July):18–20. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pdpdt.2017.08.007>
 39. Sulewska M, Duraj E, Sobaniec S, Graczyk A, Milewski R, Wróblewska M, et al. A clinical evaluation of the efficacy of photodynamic therapy in the treatment of erosive oral lichen planus: A case series. *Photodiagnosis Photodyn Ther* [Internet]. 2017;18:12–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pdpdt.2017.01.178>
 40. Javed F, Samaranayake LP, Romanos GE. Treatment of oral fungal infections using antimicrobial photodynamic therapy: a systematic review of currently available evidence. *Photochem Photobiol Sci* [Internet]. 2014;13:726–34. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24686309>
 41. Ribeiro da Silva VC, da Motta Silveira FM, Lima GS, da Cruz MMD, Caldas Júnior A de F, Pina Godoy G. Photodynamic therapy for treatment of oral mucositis: Pilot study with pediatric patients undergoing chemotherapy. *Photodiagnosis Photodyn Ther* [Internet]. 2018;21(October 2017):115–20. Available from:
<https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2017.11.010>
 42. Abramoff MMF, Lopes NNF, Lopes LA, Dib LL, Guilherme A, Caran EM, et al. Low-Level Laser Therapy in the Prevention and Treatment of Chemotherapy-Induced Oral

- Mucositis in Young Patients. *Photomed Laser Surg* [Internet]. 2008;26(4):393–400.
Available from: <http://www.liebertonline.com/doi/abs/10.1089/pho.2007.2144>
43. de Castro JFL, Abreu EGF, Correia AVL, da Mota Vasconcelos Brasil C, da Cruz Perez DE, de Paula Ramos Pedrosa F. Low-level laser in prevention and treatment of oral mucositis in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia. *Photomed Laser Surg* [Internet]. 2013;31(12):613–8. Available from:
<http://online.liebertpub.com/doi/abs/10.1089/pho.2012.3327%5Cnhttp://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24261310>
 44. Jacobs S, Baggott C, Agarwal R, Hesser T, Schechter T, Judd P, et al. Validation of the Children’s International Mucositis Evaluation Scale (ChIMES) in paediatric cancer and SCT. *Br J Cancer* [Internet]. 2013;109(10):2515–22. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24129238>
 45. Bezinelli LM, Eduardo F de P, Lopes RM da G, Biazevic MGH, Eduardo C de P, Correa L, et al. Cost-effectiveness of the introduction of specialized oral care with laser therapy in hematopoietic stem cell transplantation. *Hematol Oncol*. 2014;32:31–9.
 46. Zecha JAEM, Raber-Durlacher JE, Nair RG, Epstein JB, Elad S, Hamblin MR, et al. Low-level laser therapy/photobiomodulation in the management of side effects of chemoradiation therapy in head and neck cancer: part 2: proposed applications and treatment protocols. *Support Care Cancer*. 2016;24(6):2793–805.
 47. Cruz É de P. Estudo clínico, bioquímico e histológico do efeito da terapia fotodinâmica na mucosite oral induzida por 5-Fluorouracil em hamsters. Vol. 1, *Statewide Agricultural Land Use Baseline 2015*. Faculdade de Odontologia da Universidade de

São Paulo; 2014.

48. Aggarwal R, Bansal D, Naru J, Salaria M, Rana A, Minz RW, et al. HSV-1 as well as HSV-2 is frequent in oral mucosal lesions of children on chemotherapy. *Support Care Cancer*. 2014;22(7):1773–9.
49. Santos de Faria AB, Moraes Silva IH, Almeida RDG, da Silva SP, Carvalho AT, Leao JC. Seroprevalence of herpes virus associated with the presence and severity of oral mucositis in children diagnosed with acute lymphoid leukemia. *J Oral Pathol Med*. 2014;43(4):298–303.
50. Nicolatou-Galitis O, Athanassiadou P, Kouloulis V, Sotiropoulou-Lontou A, Dardoufas K, Polychronopoulou A, et al. Herpes simplex virus-1 (HSV-1) infection in radiation-induced oral mucositis. *Support Care Cancer*. 2006;14:753–62.
51. Vanhoecke B, Ryck T De, Stringer A, Wiele T Van De, Keefe D. Microbiota and their role in the pathogenesis of oral mucositis. *Oral Dis*. 2015;21:17–30.
52. Kung AYH, Zhang S, Zheng LW, Wong GHM, Chu CH. Oral health status of Chinese paediatric and adolescent oncology patients with chemotherapy in Hong Kong: A pilot study. *Open Dent J [Internet]*. 2015;9(1):21–30. Available from: <http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-84926319609&partnerID=tZOtx3y1>
53. Lalla R V., Sonis ST, Peterson DE. Management of Oral Mucositis in Patients Who Have Cancer. *Dent Clin North Am*. 2008;52(1):61–77.
54. Prates RA, Yamada Júnior AM, Hashimoto MCE, Ribeiro MS. Terapia Fotodinâmica: mecanismos e aplicações. In: *Lasers em Odontologia*. 2010. p. 36–42.

55. de Souza SC, Junqueira JC, Balducci I, Koga-Ito CY, Munin E, Jorge AOC. Photosensitization of different *Candida* species by low power laser light. *J Photochem Photobiol B Biol*. 2006;83(1):34–8.
56. Zanin ICJ, Gonçalves RB, Junior AB, Hope CK, Pratten J. Susceptibility of *Streptococcus mutans* biofilms to photodynamic therapy: An in vitro study. *J Antimicrob Chemother*. 2005;56(2):324–30.
57. Merigo E, Conti S, Ciociola T, Fornaini C, Polonelli L, Lagori G, et al. Effect of different wavelengths and dyes on *Candida albicans*: In vivo study using *Galleria mellonella* as an experimental model. *Photodiagnosis Photodyn Ther* [Internet]. 2017;18:34–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pdpdt.2017.01.181>
58. Antunes HS, Ferreira EMDS, de Matos VD, Pinheiro CT, Ferreira CG. The Impact of low power laser in the treatment of conditioning-induced oral mucositis: a report of 11 clinical cases and their review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* [Internet]. 2008;13(3):E189-92. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18305441>
59. Kuhn A, Porto FA, Miraglia P, Brunetto AL. Low-level infrared laser therapy in chemotherapy-induced oral mucositis: a randomized placebo-controlled trial in children. *J Pediatr Hematol Off J Am Soc Pediatr Hematol*. 2009;31(1):33–7.
60. Campos MIDC, Campos CN, Aarestrup FM, Aarestrup BJV. Oral mucositis in cancer treatment: Natural history, prevention and treatment. *Mol Clin Oncol* [Internet]. 2014;2(3):337–40. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3999143&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>

61. Villa A, Sonis ST. Mucositis : pathobiology and management. *Corrent Opin.* 2015;27(3):159–64.
62. Saito H, Watanabe Y, Sato K, Ikawa H, Yoshida Y, Katakura A, et al. Effects of professional oral health care on reducing the risk of chemotherapy-induced oral mucositis. *Support Care Cancer.* 2014;22(11):2935–40.
63. Borowski B, Benhamou E, Pico JL, Laplanche A, Margainaud JP, Hayat M. Prevention of oral mucositis in patients treated with high-dose chemotherapy and bone marrow transplantation: A randomised controlled trial comparing two protocols of dental care. *Eur J Cancer Part B Oral Oncol.* 1994;30(2):93–7.
64. Coracin FFL, Santos PPSSDS, Gallottini MMHCM, Saboya R, Musqueira PPTPPTP, Barban A, et al. Oral health as a predictive factor for oral mucositis. *Clinics [Internet].* 2013;68(6):792–6. Available from: <http://clinics.org.br/article.php?id=1114>
65. Lalla R V., Bowen J, Barasch A, Elting L, Epstein J, Keefe DM, et al. MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy. *Cancer.* 2014;120(10):1453–61.
66. Cheng KKF, Molassiotis A, Chang AM, Wai WC, Cheung SS. Evaluation of an oral care protocol intervention in the prevention of chemotherapy-induced oral mucositis in paediatric cancer patients. *Eur J Cancer.* 2001;37:2056–63.
67. Cheng KKF, Chang AM, Yuen MP. Prevention of oral mucositis in paediatric patients treated with chemotherapy: A randomised crossover trial comparing two protocols of oral care. *Eur J Cancer.* 2004;40:1208–16.
68. Cheng KKF, Chang AM. CHENG CHANG 2003 abst. *Cancer Nurs.* 2003;26(6):476–84.

69. Djuric M, Hillier-Kolarov V, Belic A, Jankovic L. Mucositis prevention by improved dental care in acute leukemia patients. *Support Care Cancer*. 2006;14(2):137–46.
70. Sonis ST. Mucositis as a biological process: A new hypothesis for the development of chemotherapy-induced stomatotoxicity. *Oral Oncol*. 1998;34(1):39–43.
71. Schubert MM, Eduardo FP, Guthrie K a, Franquin J-C, Bensadoun R-JJ, Migliorati C a, et al. A phase III randomized double-blind placebo-controlled clinical trial to determine the efficacy of low level laser therapy for the prevention of oral mucositis in patients undergoing hematopoietic cell transplantation. *Support Care Cancer*. 2007;15(10):1145–54.
72. Amadori F, Bardellini E, Conti G, Pedrini N, Schumacher RF, Majorana A. Low-level laser therapy for treatment of chemotherapy-induced oral mucositis in childhood: a randomized double-blind controlled study. *Lasers Med Sci [Internet]*. 2016;31(6):1231–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s10103-016-1975-y>
73. Antunes HS, Herchenhorn D, Small IA, Araújo CMM, Viégas CMP, Cabral E, et al. Phase III trial of low-level laser therapy to prevent oral mucositis in head and neck cancer patients treated with concurrent chemoradiation. *Radiother Oncol [Internet]*. 2013;109(2):297–302. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.radonc.2013.08.010>
74. Chermetz M, Gobbo M, Ronfani L, Ottaviani G, Zanazzo GA, Verzeegnassi F, et al. Class IV laser therapy as treatment for chemotherapy-induced oral mucositis in onco-haematological paediatric patients: A prospective study. *Int J Paediatr Dent*. 2014;24(6):441–9.

75. Eduardo FDP, Bezinelli LM, Couto M, Orsi E, Rodrigues M, Ribeiro MS, et al. Influência dos cuidados odontológicos acompanhados de laserterapia sobre a mucosite oral durante transplante alogênico de células hematopoiéticas : estudo retrospectivo hematopoietic cell transplant : retrospective study. Einstein. 2011;9:201–6.
76. Ferreira B, da Motta Silveira FM, de Orange FA. Low-level laser therapy prevents severe oral mucositis in patients submitted to hematopoietic stem cell transplantation: a randomized clinical trial. Support Care Cancer. 2016;24(3):1035–42.

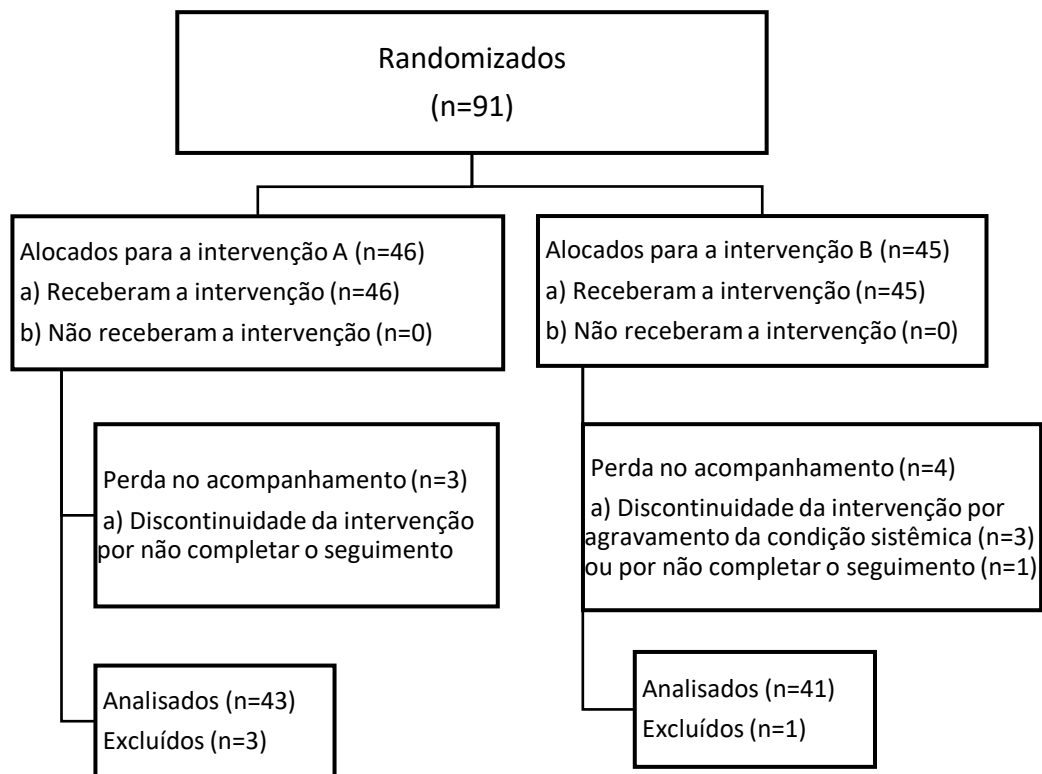


Fig. 1. Fluxograma dos pacientes (casos de MO) no estudo (CONSORT 2010)

Tabela 1. Características clínicas e demográficas dos participantes do estudo (n=84)

VARIÁVEL	GRUPOS				TOTAL		VALOR DE p
	N	A %	n	B %	N	%	
IDADE							
0-12 anos	27	62,8%	23	56,1%	50	59,5%	0,532*
> 12 anos	16	37,2%	18	43,9%	34	40,5%	
SEXO							
Masculino	20	46,5%	22	53,7%	42	50,0%	0,513*
Feminino	23	53,5%	19	46,3%	42	50,0%	
ESCOLARIDADE							
Não estuda	22	51,2%	16	43,2%	38	47,5%	0,966**
Pré-escola	2	4,7%	2	5,4%	4	5,0%	
Fundamental I	10	23,3%	9	24,3%	19	23,8%	
Fundamental II	6	14,0%	7	18,9%	13	16,2%	
Ensino Médio	3	7,0%	3	8,1%	6	7,5%	
TIPO DE NEOPLASIA							
LLA	30	69,8%	30	73,2%	60	71,4%	0,564**
Linfoma não Hodgkin	4	9,3%	6	14,6%	10	11,9%	
Osteossarcoma	7	16,3%	3	7,3%	10	11,9%	
Outros	2	4,7%	2	4,9%	4	4,8%	
PROTOCOLO QT							
HDMTX	36	83,7%	35	85,4%	71	84,5%	1,000**
LDMTX	4	9,3%	4	9,8%	8	9,5%	
Outros	3	7,0%	2	4,9%	5	6,0%	
LASER PREVENTIVO^a							
Sim	33	76,7%	32	80,0%	65	78,3%	0,719*
Não	10	23,3%	8	20,0%	18	21,7%	
CONDIÇÃO BUCAL							
Favorável	34	79,1%	27	65,9%	61	72,6%	0,175*
Desfavorável	9	20,9%	14	34,1%	23	27,4%	
OUTRA LESÃO BUCAL							
Sim	15	34,9%	8	19,5%	23	27,4%	0,114*
Não	28	65,1%	33	80,5%	61	72,6%	
LEUCOMETRIA^b							
Leucocitose	1	2,9%	2	5,6%	3	4,3%	0,449**
Normocitose	11	32,4%	7	19,4%	18	25,7%	
Leucopenia	22	64,7%	27	75,0%	49	70,0%	
Nº NEUTRÓFILOS^c							
Neutrofilia	3	9,4%	2	6,9%	5	8,2%	1,000**
Normocitose	10	31,2%	9	31,0%	19	31,1%	
Neutropenia	19	59,4%	18	62,1%	37	60,7%	
PLAQUETOMETRIA^b							
Plaquetose	3	8,8%	2	5,6%	5	7,1%	0,329**
Normocitose	19	55,9%	15	41,7%	34	48,6%	
Plaquetopenia	12	35,3%	19	52,8%	31	44,3%	
GRAU DE MO INICIAL							
II	31	72,1%	27	65,9%	58	69,0%	0,536*
III	12	27,9%	14	34,1%	26	31,0%	

LLA- Leucemia Linfóide Aguda

QT – Quimioterapia

MO – Mucosite Oral

HDMTX- Altas doses de Metotrexato ($\geq 5 \text{ g/m}^2$)LDMTX- Baixas doses de Metotrexato ($20\text{-}40\text{mg/m}^2$)^a 1 perda

(*) Teste Qui-quadrado

(**) Teste Exato de Fisher

Tabela 2. Distribuição dos pacientes segundo idade, sexo, tipo de neoplasia, protocolo de QT, realização de laser preventivo, condição bucal, presença de outra lesão bucal, condição hematológica e o grau de MO (n=84)

VARIÁVEL	GRAU DE MO				VALOR DE p
	N	II %	n	III %	
IDADE					
0-12 anos	34	58,6%	16	61,5%	0,801*
> 12 anos	24	41,4%	10	38,5%	
SEXO					
Masculino	29	50,0%	13	50,0%	1,000*
Feminino	29	50,0%	13	50,0%	
TIPO DE NEOPLASIA					
LLA	41	70,7%	19	73,1%	0,152**
Linfoma não Hodgkin	7	12,1%	3	11,5%	
Osteossarcoma	9	15,5%	1	3,8%	
Outros	1	1,7%	3	11,5%	
PROTOCOLO QT					
HDMTX	47	81,0%	24	92,3%	0,109**
LDMTX	8	13,8%	0	0,0%	
Outros	3	5,2%	2	7,7%	
LASER PREVENTIVO^a					
Sim	45	78,9%	20	76,9%	0,836*
Não	12	21,1%	6	23,1%	
CONDIÇÃO BUCAL					
Favorável	43	74,1%	18	69,2%	0,641*
Desfavorável	15	25,9%	8	30,8%	
OUTRA LESÃO BUCAL					
Sim	14	24,1%	9	34,6%	0,319*
Não	44	75,9%	17	65,4%	
LEUCOMETRIA^b					
Leucocitose	1	2,2%	2	8,0%	0,095**
Normocitose	15	33,3%	3	12,0%	
Leucopenia	29	64,4%	20	80,0%	
Nº NEUTRÓFILOS^c					
Neutrofilia	3	7,1%	2	10,5%	0,181**
Normocitose	16	38,1%	3	15,8%	
Neutropenia	23	54,8%	14	73,7%	
PLAQUETOMETRIA^b					
Plaquetose	3	6,7%	2	8,0%	0,313**
Normocitose	19	42,2%	15	60,0%	
Plaquetopenia	23	51,1%	8	32,0%	

LLA- Leucemia Linfóide Aguda

QT – Quimioterapia

MO – Mucosite Oral

HDMTX- Altas doses de Metotrexato ($\geq 5 \text{ g/m}^2$)

^a 1 perda ^b 14 perdas

LDMTX- Baixas doses de Metotrexato ($20\text{-}40\text{mg/m}^2$)

^c 23 perdas

(*) Teste Qui-quadrado

(**) Teste Exato de Fisher

Tabela 3 – Análise da dor referida pelos pacientes (baseline, 4 e 7 dias)

Variáveis	Dias			p-valor *
	Dia 0	Dia 4	Dia 7	
	Média ± DP	Média ± DP	Média ± DP	
Dor na boca ou garganta no dia				
Grupo 1	1,62 ± 1,65	0,71 ± 1,24 ^A	0,26 ± 0,63 ^{AB}	< 0,001
Grupo 2	1,95 ± 1,66	0,59 ± 0,95 ^A	0,34 ± 0,94 ^A	< 0,001
Dor para deglutir a saliva				
Grupo 1	0,77 ± 1,34	0,30 ± 0,71	0,12 ± 0,39 ^A	0,002
Grupo 2	1,48 ± 1,74	0,38 ± 0,77 ^A	0,10 ± 0,38 ^{AB}	< 0,001
Dor para mastigar				
Grupo 1	2,10 ± 1,95	1,12 ± 1,82 ^A	0,62 ± 1,51 ^{AB}	< 0,001
Grupo 2	2,90 ± 1,76	1,29 ± 1,68 ^A	0,46 ± 1,00 ^{AB}	< 0,001

(*) Medidas Repetidas

(A) Diferença estatisticamente significativa em relação ao dia 0

(B) Diferença estatisticamente significativa em relação ao dia 4

Tabela 4 – Análise intergrupos da dor referida pelos pacientes (baseline, 4 e 7 dias)

Variáveis	Grupos		p-valor *
	A	B	
	Média ± DP	Média ± DP	
Dor na boca ou garganta no dia 0	1,62 ± 1,65	1,95 ± 1,66	0,345
Dor na boca ou garganta no dia 4	0,70 ± 1,23	0,59 ± 0,95	0,974
Dor na boca ou garganta no dia 7	0,26 ± 0,62	0,34 ± 0,94	0,918
Dor para deglutir a saliva no dia 0	0,77 ± 1,34	1,44 ± 1,73	0,108
Dor para deglutir a saliva no dia 4	0,30 ± 0,71	0,38 ± 0,77	0,651
Dor para deglutir a saliva no dia 7	0,12 ± 0,39	0,22 ± 0,85	0,909
Dor para mastigar no dia 0	2,10 ± 1,95	2,90 ± 1,76	0,040
Dor para mastigar no dia 4	1,09 ± 1,81	1,29 ± 1,68	0,184
Dor para mastigar no dia 7	0,60 ± 1,50	0,46 ± 1,00	0,529

(*) Teste Mann-Whitney

Tabela 5 – Modelo de Poisson para MO no 7º dia de acompanhamento

Variáveis	RR	IC RR	p-valor
Grupo A ¹			
Outras lesões na boca			
Sim	3,28	1,17 – 9,20	0,024
Não	1,00	---	
Condição Bucal			
Favorável	1,00	---	0,041
Desfavorável	2,06	1,03 – 4,12	
Grupo B ²			
Condição Bucal			
Favorável	1,00	---	0,029
Desfavorável	2,57	1,10 – 6,01	

(1) Variáveis iniciais do modelo: Idade, Sexo, Tipo de neoplasia, Protocolo de QT, Laser preventivo, Condição Bucal e outra lesão bucal.

(2) Variáveis iniciais do modelo: Idade, Sexo, Tipo de neoplasia, Protocolo de QT, Laser preventivo, Condição Bucal e outra lesão bucal.

1

2

3

4

This is the article title

5

6

7 John Doe^{1¶}, Antonie Data^{1¶}, Johannes van Stats^{1,¶a}, Marie Testperson^{2*}, David8 Ribosome Jr.^{3,5}, Gregory H.T. McBio^{4,¶b}, Angela Reviewerson^{1,2&}, Marina9 Measure^{1&}, on behalf of The Bunny Genome Sequencing Consortium[^]

10

11

12

13 ¹ Department, Institution, City, State, Country14 ² Department of Dermatology, Division of Rabbit Health, Section of Veterinary
15 Medicine, St. Hare Hospital, San Francisco, California, United States of America16 ³ Department of Libraries and Archives, National Contemporary Bunny Museum,
17 Lagomorph, Connecticut, United States of America18 ⁴ Department of Restoration, National Contemporary Bunny Museum, Lagomorph,
19 Connecticut, United States of America20 ⁵ Department of Archaeology, Bunny University, Lagomorph, Connecticut, United
21 States of America22 ^{¶a}Current Address: Department of Carrot Science, Bunny University, Lagomorph,
23 Connecticut, United States of America24 ^{¶b}Current Address: Department of Canine Evasion, Bunny University, Lagomorph,
25 Connecticut, United States of America

26

27

28 * Corresponding author

29 E-mail: testperson@university.ed (MT)

30

31

32 [¶]These authors contributed equally to this work.33 [&]These authors also contributed equally to this work.

34

35

36 [^]Membership of the Bunny Genome Sequencing Consortium is provided in the

37 Acknowledgments.

Symbol Legend		
Symbol	Name	Definition
¶	Pilcrow (paragraph symbol)	1st set of equal contributors
&	Ampersand	2nd set of equal contributors
*	Asterisk	Corresponding author(s)
#a	Pound/number sign	First Current address
#b	Pound/number sign	Second Current address
†	Dagger/Cross	Deceased
^	Caret	Consortium/Group Authorship

Article Title

- Italics, bold type, symbols, and other text formatting will all be reproduced in the published article as submitted.
- Titles should be written in sentence case (capitalize only the first word of the title, the first word of the subtitle, and any proper nouns and genus names).

Author Byline

- Author names will be published exactly as they appear in the accepted manuscript.
- Indicate affiliations by number only.
- Affiliation footnotes should appear in numerical order at first mention.
- Please use the symbols provided in this document for other designations.
- Numbers and symbols should be in superscript.
- Do not include titles (Dr., PhD, Professor, etc.).

Affiliations

- Affiliations will be published as they appear in the accepted manuscript.
- Include each component in order of small to large (Department, Division, Section, Institution, City, State, Country).
- Do not include ZIP or Postal Codes, street addresses, or building/office numbers.
- Do not use abbreviations (e.g. Dept.).
- Do not list positions within an institution (e.g. Department Chair, Professor, etc.).
- List each affiliation individually and in full.

Corresponding Authorship

- Do not include physical addresses; only email addresses are required.
- List corresponding author's initials in parentheses after the email address.

Contributorship

- Use the symbols provided here to indicate equal contributions.
- If you would like the equal contributions notes to read differently, please specify in your manuscript (e.g., "AR and MM are Joint Senior Authors").

Consortia or other Group Authors

- If there is a consortium or group author on your manuscript, please provide a note that describes where the full membership list is available for the readers.
- The membership list can be listed in the Acknowledgments, in Supporting Information, or on the internet.
- Consortia/Group authors can have affiliations, but it is not required.

1 Abstract

2 Lorem ipsum dolor sit amet, consectetur adipiscing elit.
3 Vestibulum adipiscing urna ut lectus gravida, vitae blandit tortor
4 interdum. Donec tincidunt porta sem nec hendrerit. Vestibulum nec
5 pharetra quam, vitae convallis nunc. Mauris in mattis sapien. Fusce
6 sodales vulputate auctor. Nam lacus felis, fermentum sit amet nulla
7 ac, tristique ultrices tellus. Integer rutrum aliquet sapien, eu
8 fermentum magna pellentesque vitae. Integer semper viverra mauris
9 vel pulvinar. Suspendisse sagittis malesuada urna. Praesent mauris
10 diam, fringilla id fringilla ac, posuere non lorem. Vestibulum mauris
11 ante, fringilla quis tortor sit amet, accumsan fermentum quam. Nulla
12 dictum consectetur leo. Ut vulputate ipsum purus, a interdum nibh
13 viverra et. Praesent aliquam sapien vel massa sodales bibendum.
14 Nulla interdum accumsan lectus, sed auctor elit accumsan a.
15 Suspendisse quis rhoncus nibh. The verum est de illic.

17 Introduction

18 Lorem ipsum dolor sit amet, consectetur adipiscing elit.
19 Vestibulum adipiscing urna ut lectus gravida, vitae blandit tortor
20 interdum. Donec tincidunt porta sem nec hendrerit. Vestibulum nec
21 pharetra quam, vitae convallis nunc.

22 Materials and methods

23 Lorem ipsum dolor sit amet, consectetur adipiscing elit.
24 Vestibulum adipiscing urna ut lectus gravida, vitae (Fig 1)
25 interdum. Donec tincidunt porta sem nec hendrerit. Vestibulum nec
26 pharetra quam, vitae convallis nunc. Mauris in mattis sapien. Fusce
27 sodales vulputate auctor. Nam sit amet nulla lacus a, Figs 1 and 2
28 ultrices tellus. Integer rutrum aliquet sapien, eu fermentum magna
29 pellentesque vitae.

31 **Fig 1. This is the Fig 1 Title.** This is the Fig 1 legend.

32 **Fig 2. This is the Fig 2 Title.** This is the Fig 2 legend.

34 File Naming for Figures

- Figure files should be saved as "Fig1.tif", "Fig2.eps", etc.
- Acceptable file formats for figures are ".tif", ".tiff", and ".eps"
- Figures should be uploaded separately as individual files.
- PLOS ONE guidelines for figures can be found here:
<http://journals.plos.org/plosone/s/figures>

Level 1 Heading

- Use Level 1 heading for all major sections (Abstract, Introduction, Materials and methods, Results, Discussion, etc.).
- Bold type, 18pt font.
- Only use italics and text formatting where needed (e.g. genus and species names, genes, etc.).
- Headings should be written in sentence case (capitalize only the first word of the heading, the first word of the subheading, and any proper nouns and genus names).

NOTE: Do not cite figures, tables, supporting information, or references in the Abstract.

Figure Citations

- Cite figures as "Fig 1", "Fig 2", etc.
- Cite figures and tables in order.
- Do not cite "Fig 2" before "Fig 1".
- Cite multiple figures as "Figs 1 and 2", "Figs 1-3", etc.

Figure Captions

- Each figure caption should appear directly after the paragraph in which they are first cited.
- Do not include tables within captions.
- Use bold type for the figure titles.

35

36

37 Lorem ipsum dolor sit amet, consectetur adipiscing elit.
38 Vestibulum adipiscing urna ut lectus gravida, vitae blandit tortor
39 interdum. Donec p^2 et q^2 tincidunt porta sem nec hendrerit.

40

$$p^2 + 2pq + q^2 = 1 \quad (1)$$

41

42 Vestibulum nec pharetra quam, vitae convallis nunc. Mauris
43 in mattis sapien. Fusce sodales vulputate auctor. Nam lacus felis,
44 fermentum sit amet nulla ac, tristique ultrices tellus. Integer rutrum
45 aliquet sapien, eu fermentum magna pellentesque vitae. Integer
semper viverra mauris vel pulvinar dolor sit amet en $(p + q)^2 = 1$.

46

47 Genotyping

48

49 Lorem ipsum dolor sit amet, consectetur adipiscing elit.
50 Vestibulum adipiscing urna ut lectus gravida, vitae blandit tortor
51 interdum. Donec tincidunt porta sem nec hendrerit. Omnes tuum
52 basi sunt pertinent ad nos. Mauris in mattis sapien. Fusce sodales
53 vulputate auctor. Nam lacus felis, fermentum sit amet nulla ac,
54 tristique ultrices tellus. Integer rutrum aliquet sapien, eu fermentum
55 magna pellentesque vitae. Integer semper viverra mauris vel
pulvinar et alst.

56

Whole genome RFLP analysis

57

58 Lorem ipsum dolor sit amet, consectetur adipiscing elit.
59 Vestibulum adipiscing urna ut lectus gravida, vitae blandit tortor
60 interdum. Donec tincidunt porta sem nec hendrerit. Vestibulum nec
61 pharetra quam, vitae convallis nunc. Mauris in mattis sapien. Fusce
sodales vulputate auctor. Numquam iens dare tibi up.

62

NOTE: This document is presented in single-space paragraph format for ease of use. Please submit your manuscript in double-space paragraph format.

63

64

Display/Numbered Equation

- Format display equations in Mathtype or Equation Tools.
- Do not use Graphic Objects.

Inline Equation

- Format in regular text or as an inline equation in Mathtype or Equation Tools.
- Do not use Symbol Font.
- Do not use Graphic Objects.

Level 2 Heading

- Use Level 2 headings for sub-sections of major sections.
- Bold type, 16pt font.
- Only use italics and text formatting where needed.
- Use sentence case.

Level 3 heading

- Use Level 3 headings for sub-sections within Level 2 headings.
- Bold type, 14pt font.
- Only use italics and text formatting where needed.
- Use sentence case.

Results and discussion

Lorem ipsum dolor sit amet, consectetur adipiscing elit. Vestibulum adipiscing urna ut lectus gravida, et bland Table 1 Donec tincidunt porta sem nec hendrerit. Vestibulum nec pharetra quam, vitae convalli. Fido nemo.

Table 1. This is the Table 1 Title.

	Chemical W	Chemical X	Chemical Y	Chemical Z
Chemical 1	Reaction 1W	Reaction 1X	Reaction 1Y	Reaction 1Z
Chemical 2	Reaction 2W	Reaction 2X	Reaction 2Y	Reaction 2Z
Chemical 3	Reaction 3W ^a	Reaction 3X	Reaction 3Y ^b	Reaction 3Z
Chemical 4	Reaction 4W	Reaction 4X	Reaction 4Y	Reaction 4Z
Chemical 5	Reaction 5W	Reaction 5X	Reaction 5Y	Reaction 5Z

This is the Table 1 legend.

^aTable footnotes belong here.

^bFootnotes should have corresponding symbols in the table.

Tables and Table Citations

- Tables should be cited as "Table 1", "Table 2", etc.
- Cite multiple tables as "Tables 1 and 2", "Tables 1-3", etc.
- Tables should be included directly after the paragraph in which they are first cited.
- Tables must be cell-based in Microsoft Word or embedded with Microsoft Excel.
- Do not use empty rows to create spacing.
- Do not include graphic objects, images, or colored text.
- See PLOS ONE Table Guidelines for more complete instructions: <http://journals.plos.org/plosone/s/tables>

Conclusions

Lorem ipsum dolor sit amet, consectetur adipiscing [1-5]. Vestibulum adipiscing urna ut lectus gravida, vitae blandit tortor interdum. Donec tincidunt porta sem nec hendrerit. Vestibulum nec pharetra quam, vitae convallis nunc. Mauris in mattis sapien. Fusce sodales vulputate auctor S1 Fig. Dolor sit amet S1 and S2 Tables.

Reference Citations

- Cite references in brackets (for example, "[1]" or "[2-5]" or "[3,7,9]").
- References must be cited in order at first mention.

Supporting Information Citations

- Format Supporting Information Citations as "S1 Fig", "S1 Table", etc.
- Cite multiple files as "S1 and S2 Figs", "S1-S3 Figs", etc.
- It is not required to cite each Supporting Information file.
- Supporting information should be uploaded separately as individual files.

84

85 Acknowledgments

86 Lorem ipsum dolor sit amet, consectetur adipiscing elit.
 87 Vestibulum adipiscing urna ut lectus gravida, vitae blandit tortor
 88 interdum.

89

90

91 References

- 92 1. Doe J, Data A, van Stats J, Testperson M, Ribosome D Jr,
 93 McBio GHT, et al. This is the article title. PLoS ONE.
 94 2017;12(12):e000000. doi: 10.1371/journal.pone.0000000
- 95 2. Doe J, Data A, van Stats J, Testperson M, Ribosome D Jr,
 96 McBio GHT, et al. Bunny dynamics in cartoon landscapes.
 97 PLoS ONE. Forthcoming 2017.

98

99

100 Supporting information

101 **S1 Fig. This is the S1 Fig Title.** This is the S1 Fig legend.

102 **S2 Fig. This is the S2 Fig Title.** This is the S2 Fig legend.

103 **S1 Table. This is the S1 Table Title.** This is the S1 Table legend.

104 **S2 Table. This is the S2 Table Title.** This is the S2 Table legend.

105 **S1 File. This is the S1 File Title.** This is the S1 File legend.

File Naming for Supporting Information

- Supporting Information files should be saved as "S1_Fig.tif", "S1_File.pdf", etc.
- All file types are supported.
- Please see the PLOS ONE guidelines for Supporting Information here: <http://journals.plos.org/plosone/s/supporting-information>

Acknowledgments

- Do not include funding or competing interests information in Acknowledgments.

References

- References should be listed after the main text, before the supporting information.
- References with more than six authors should list the first six author names, followed by "et al."
- Please see the PLOS ONE guidelines for References here: <http://journals.plos.org/plosone/s/submission-guidelines#loc-references>

Supporting Information Captions

- List Supporting Information captions at the end of the manuscript in a section titled "Supporting information".
- Use a Level 1 heading.
- Use bold type for the titles.
- Supporting Information files do not require full captions; only labels ("S1 Fig") are fully required.

Please also see the PLOS ONE Submission Guidelines which can be found here: <http://journals.plos.org/plosone/s/submission-guidelines>

4

For assistance preparing figures, please contact figures@plos.org

For assistance with other formatting requirements, contact plosone@plos.org

5.2 Artigo 2

Photodiagnosis and Photodynamic Therapy 21 (2018) 115–120



Contents lists available at ScienceDirect

Photodiagnosis and Photodynamic Therapy

journal homepage: www.elsevier.com/locate/pdpdt

Photodynamic therapy for treatment of oral mucositis: Pilot study with pediatric patients undergoing chemotherapy

Vânia Cavalcanti Ribeiro da Silva^a, Fabiana Moura da Motta Silveira^b,
 Maria Gabriela Barbosa Monteiro^b, Mônica Moreira Dias da Cruz^c,
 Arnaldo de França Caldas Júnior^a, Gustavo Pina Godoy^{a,*}

^a "Universidade Federal de Pernambuco", Avenida Professor Moraes Rego, 1235, CEP 50670-901, Recife, Pernambuco, Brazil

^b "Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira – IMIP", Rua dos Coelhos, n° 300, Boa Vista, CEP 50070-550, Recife, Pernambuco, Brazil

^c "Hospital Universitário Oswaldo Cruz", Rua Arnóbio Marques, 310, CEP 50100-130, Santo Amaro, Recife, Pernambuco, Brazil

ARTICLE INFO

Keywords:

Oral mucositis
 Phototherapy
 Photochemotherapy
 Photodynamic therapy

ABSTRACT

Background: Oral mucositis has become a major dose-limiting toxicity of antineoplastic treatment.

Aim: The aim of this study was to evaluate the effect of photodynamic therapy (PDT) and low level laser therapy (LLLT) on the treatment of chemotherapy-induced mucositis in pediatric patients.

Methods: An open, controlled, and blind, randomized clinical trial was conducted with 29 patients, from 10 months to 18 years old, who were divided into two groups. Group A was submitted to photodynamic therapy (0.01% Methylene Blue and red laser, λ 660 nm) with 3J energy per point; and Group B submitted to low level laser therapy (λ 660 nm) with 1J energy per point. The results were evaluated by using the WHO and ChIMES mucositis scales. The Chi-square, Exact Fisher, Student's-t and Mann-Whitney tests, and the mixed linear regression model were used for comparison between the groups, with the maximum error admitted of 5%.

Results: There was no difference between the groups as regards the number of sessions necessary for clinical cure of the oral lesions ($p = 0.954$) or reduction in pain reported by the patients ($p = 0.258$; $p = 0.486$). Within each group, however, there was significant reduction in pain ($p = 0.032$; $p = 0.003$). The number needed to treat (NNT) was 4.75.

Conclusions: PDT or LLLT could be used for treatment of oral mucositis in children/young patients. Each were well tolerated and presented satisfactory results in reducing pain associated with the lesion.

1. Introduction

The new antineoplastic agents being administered and the diverse therapeutic regimes implemented have allowed a significant improvement in the survival rates of pediatric oncological patients, however, this has been associated with greater morbidity [1–3]. Fifty-eight percent of the pain reported by children/young patients are attributed to the side effects of anticancer therapy, and oral mucositis has appeared as one of the most serious and frequent complications [3,4] associated with an increase in mortality of around 40% for severe cases [5].

Defined as an inflammatory, painful and debilitating condition, oral mucositis affects the oral tissues of patient submitted to antineoplastic treatment. It may make it difficult for them to eat, swallow, speak and perform oral hygiene, in addition to serving as the port of entry for infections. In some situations, the patient needs parenteral or enteral

nutrition, and even the oncological treatment has to be interrupted, thus negatively interfering in the prognosis of the disease [1,4,6,7].

Its estimated prevalence ranges from approximately 20–40% in patients submitted to conventional chemotherapy [4], but may affect 90–100% of the pediatric patients submitted to aggressive myeloablative chemotherapy regimens [1]. Severity varies as a result of various factors, some related to the treatment, such as type, dose and agenda for administering the cytotoxic medications; and others related to the patient, such as age, nutritional condition, type of malignancy, neutrophil counts and degree of oral hygiene. Children with hematological tumors experience the condition more frequently and more severely than those diagnosed with solid tumors [8,9].

Various studies have sought to prevent or minimize the severity of oral mucositis, but the majority of these have been conducted in adults. Among the possible interventions suggested are the use of oral care

* Corresponding author. Departamento de Patologia, Avenida Professor Moraes Rego, 1235, CEP 50670-901, Recife, Pernambuco, Brasil.

E-mail addresses: vaniacavrs@gmail.com (V.C. Ribeiro da Silva), fabianamottamsn@hotmail.com (F.M. da Motta Silveira), gabi_lima@hotmail.com (M.G. Barbosa Monteiro), m.m.cruz@hotmail.com (M.M.D. da Cruz), arnaldo.caldas@ufpe.br, arnaldocaldas@pq.cnpq.br (A.d.F. Caldas Júnior), gruiga@hotmail.com (G. Pina Godoy).

<https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2017.11.010>

Received 6 October 2017; Received in revised form 20 November 2017; Accepted 21 November 2017

Available online 22 November 2017

1572-1000/ © 2017 Elsevier B.V. All rights reserved.

protocols [2,3,10,11]; mouth washes [8,9]; morphine [12]; glutamin [9]; photobiomodulation [7,10,13–16] and the use of keratinocyte growth factors [7,10]. However, up to now, there has been no consensus about the level of evidence presented by these studies, or any agreement about the best therapeutic option [6,7,9,10,15].

Over the last few decades, researchers have turned their attention to low level laser therapy as an effective modality for preventing oral mucositis and reducing the symptoms associated with it [17]. The studies have revealed the angiogenic power of laser favoring micro-circulation and facilitating regeneration, in addition to its anti-inflammatory and analgesic action [15,18,19]. In the treatment of oral mucosa, short wavelength lasers (600–900 nm) have reduced the severity of mucositis, shortened its duration and minimized the pain [17].

Because of the diversity of microorganisms in the oral cavity environment, mucositis lesions are frequently associated with infections making it necessary to disinfect the area to achieve adequate healing. Photodynamic therapy (PDT) appeared as a promising method and its effectiveness has been demonstrated in different odontogenic processes [20]. The technique has been used by health professionals to eliminate tumor cells and/or microorganisms [21]. The procedure is local, easy to implement, and has no significant adverse effects. However, up to now, there are only two published studies that have evaluated the action of PDT in the treatment of oral mucositis: one was developed in an animal model [21] and the other in humans [20].

In view of the need to reduce the symptoms associated with oral mucositis in children/young patients, the present study was developed with the aim of evaluating and comparing the effectiveness of two interventions described in the literature as being easy to handle and free of side effects: photodynamic therapy (PDT) and low level laser therapy (LLLT). The hypothesis tested was that PDT would present similar or superior results to those of LLT in the control of chemotherapy induced oral mucositis in pediatric oncological patients.

2. Materials and methods

2.1. Ethical aspects

The present study was elaborated in accordance with the CONSORT guidelines – *Consolidated Standards of Reporting Trials* [22], submitted to the Research Ethics Committee of the “Universidade Federal de Pernambuco” (UFPE) and approved under number 1.810.409/2016. In the Brazilian Register of Clinical Trials “Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (ReBEC)” the study was approved under identification number U1111-1190-9887.

2.2. Pilot study

The pilot study consisted of a randomized, open, controlled and triple-blind trial, composed of two groups: Group A (study group) made up of children/adolescents submitted to photodynamic therapy for the control of oral mucositis; and Group B (control) made up of young persons submitted to low level laser therapy.

2.3. Sample selection

The patients were evaluated in the period from November 2016 to March 2017 in the pediatric oncology units of two reference hospitals in the treatment of childhood cancer, in the state of Pernambuco, Brazil.

Twenty-nine patients, with ages ranging from 10 months to 18 years of age, submitted to chemotherapy, and with oral mucositis > 1 , according to the World Health Organization (WHO) Toxicity Criteria, were included in the sample. Patients with malignant neoplasia, or clinically evident severe infection in the oral cavity, or in a serious medical condition that would prevent their participation in the research, were excluded from the sample.

The potential participants were identified by dentists of the services,

who were not directly connected with the study, and the patients were referred to the main researcher. After applying the eligibility criteria, this researcher explained the details of the research to the children's guardians and young persons over the age of 12 years and requested them to sign the term of free and informed consent. Afterwards, by means of a simple randomization process of choosing a sealed opaque envelope that contained identification of the therapy to be implemented, the patient was allocated to one of the study groups.

The beginning of each chemotherapy cycle was considered a new case, and the patients were submitted to a new randomization process if they presented a new episode of oral mucositis [16].

2.4. Intervention

At a time before the first laser session, the patients were instructed about the importance of maintaining adequate oral hygiene throughout the oncological treatment, and to perform at least 2 daily tooth brushing sessions with a soft toothbrush and children's toothpaste. They were given a follow-up chart to use for noting the tooth brushing sessions they performed, and their oral health condition was inspected. If the researcher found at least one open caries cavity, a root remainder, or gingival bleeding associated with the presence of dental biofilm identified without the help of a plaque disclosing agent, the patient was categorized as having an unfavorable oral condition. The patients were also asked whether they had previously been submitted to prophylactic laser therapy.

The entire attendance procedure was performed at the bedside of hospitalized patients; or in the case of outpatients, they were seated on conventional chairs in the outpatient clinic, and were examined under room lighting with the help of a clinical flashlight.

2.4.1. Group A (PDT)

The patients randomized in Group A received photodynamic therapy as the form of treatment for oral mucositis. At the sites where lesions were identified, 0.01% Methylene Blue was applied with a cotton bud, until the ulcerated area was completely colored. After a three-minute waiting time for the coloring agent to act, red laser was administered at a minimum distance from the tissue (that is, without touching the tissue) by the punctual technique, perpendicular to the tissue. The equipment *Therapy EC (DMC)*, with a wavelength of 660 nm was used in continuous mode, with the following parameters: *spot size* 0.028 cm²; *mean power (output)* of 100 mW; 3J energy per point; *energy density* 107J/cm² and *irradiation time* of 30 s per point. The number of points was calculated according to the size of the lesion, in a ratio of 1 laser application per cm² of the lesioned area. The procedure was repeated daily, until clinical cure of the lesions was achieved.

Clinical cure was considered the absence of painful symptomatology accompanied by re-established function (chewing, swallowing and phonation) and clinical signs of tissue regeneration.

Before each time of use, the tip of the laser was disinfected with 70% alcohol and covered with plastic film. The patient and operator used specific glasses to protect the eyes and all the biosafety measures were adopted during therapy.

2.4.2. Group B (LLLT $\lambda = 660$ nm)

The Control Group was composed of patients who received red laser on a daily basis. The treatment began as soon as the oral mucositis was diagnosed, and continued until clinical cure of the lesions was obtained. The light was applied at a minimum distance from the tissue in a punctual and perpendicular manner. The same equipment *Therapy EC (DMC)*, with a wavelength of 660 nm was used in continuous mode, with the following parameters: *spot size* 0.028 cm²; *mean power (output)* of 100 mW; 1J energy per point; *energy density* 35J/cm² and *irradiation time* of 10 s per point. The number of points was also calculated according to the total size of the lesion, in a ratio of 1 application per cm² of the lesioned area. The same procedures of care taken with protection and biosafety were adopted, as those described for the study group.

2.5. Evaluation of OM

All the patients were evaluated by one and the same examiner, daily, as from the day on which they were diagnosed with oral mucositis. The World Health Organization criterion of acute toxicity was used in the evaluation [23]; according to this, Degree 0 signified absence of change; Degree I, presence of erythema; Degree II, presence of ulcer, but the patient was eating solids; Degree III, presence of painful ulcerations, the patient was fed on liquids, and Degree IV, the patient needed enteral or parenteral nutritional support. To avoid false-positive diagnoses, only patients with oral mucositis Degree > 1 were included in the research [24].

The Children's International Mucositis Evaluation Scale – ChIMES was used [25] to evaluate pain and function associated with mucositis. Data about the patient's disease and oral condition were collected on a sheet specifically prepared for the purpose of this study. The examiner was a different researcher from the professional who applied the therapies, and only the latter, a stomatologist trained in laser therapy, knew to which group the patient belonged.

2.6. Statistical analysis

The results were expressed in the form of tables with their respective absolute and relative frequencies. The numerical variables were represented by the measures of central tendency and measures of dispersion. The categorical variables were analyzed with use of the Chi-square and Exact Fisher tests; and the numerical variables, by means of the Student's-*t* test (normal distribution) and Mann-Whitney (non normal distribution) were used. Furthermore, the mixed linear regression model was used to compare the pain reported by the patients and the Number Needed to Treat (NNT) was calculated. All the tests were applied with 95% confidence and the software programs SPSS version 20.0 (SPSS Inc. Chicago, IL, USA), STATA/SE 12.0 and Excel 2010 were used to perform the analyses.

3. Results

A total of 32 patients were included in the study in accordance with the eligibility criteria proposed. Three (9.4%) did not conclude the intervention: two (6.3%) because they discontinued with follow-up, and one (3.1%) due to aggravation of the systemic conditions, totaling a sample of 29 children/adolescents (Fig. 1). Demographic and clinical data are expressed in Table 1, and revealed homogeneity of the groups researched.

The majority of the participants had hematological neoplasias (82.8%), with Acute Lymphoid Leukemia (ALL) being the most prevalent (69.0%). Among those with ALL, 65.0% were at the stage of consolidation of treatment, and were being submitted to high doses of Metotrexate (5 g/m²). The patients with Lymphoma and Osteosarcoma were also receiving high doses of the medication (8 g/m² and 12 g/m²). One patient was submitted to resection of a lower limb, and none of the patients made concomitant use of radiotherapy or another treatment modality.

Twenty-three patients presented mucositis degree II (79.3%), and 6 had mucositis degree III (20.7%). In three cases there was aggravation of the condition and the patient who initially presented degree II evolved to degree III. The OM lesions appeared, on an average, 6.38 ± 2.37 days after the chemotherapy, and took approximately 6.03 ± 2.99 to heal, with the sites most affected being the bottom lip, jugal mucosa, upper lip, tongue (edge and ventral part) and floor of the mouth.

Eight patients (27.6%) presented lesions associated with mucositis, with clinical diagnoses compatible with candidiasis, herpes and gingivitis. Four of them (50.0%) also presented an unfavorable oral health condition (caries, root remainder, gingival bleeding). However, no significant association was found between the presence of lesions associated with mucositis and the oral conditions presented by the patients ($p = 0.068$). Moreover, there was no association between the oral health condition and the degree of mucositis ($p = 0.131$), or between the presence of associated lesions and degree of OM ($p = 0.300$).

Slightly over 71% (71.4%) of the patients had been submitted to preventive laser therapy, 72.7% of those with mucositis degree II, and 66.7% of those diagnosed with OM III, but there was no significant difference between the degree of mucositis presented by the patient, and the fact that patients had been submitted to preventive laser therapy ($p = 1.000$).

The patients submitted to photodynamic therapy received a mean number of 6.00 ± 3.19 applications to achieve clinical cure of the lesions. Those exposed to low level laser therapy received 6.07 ± 2.92 applications, with no significant difference shown between the number of sessions required to heal the oral ulcers and the therapeutic modalities implemented ($p = 0.954$).

In the group submitted to photodynamic therapy, 11 patients (78.6%) concluded the follow-up period without any sign of mucositis lesions. In the group exposed to laser, 14 patients (93.3%) concluded the experiment free of lesions, and no statistically significant difference was found ($p = 0.330$).

The NNT was 6.75; that is, a mean number of 6.75 patients needed

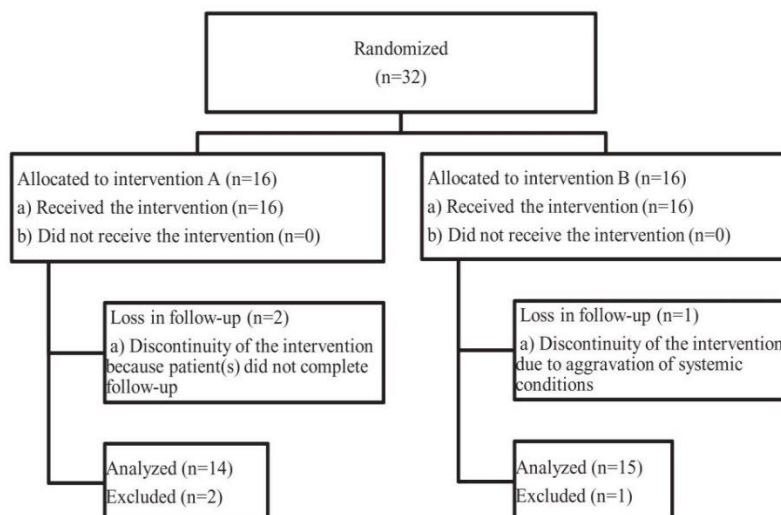


Fig. 1. Flow diagram of patients in study (CONSORT 2010).

Table 1
Clinical and demographic characteristics of study participants (n = 29).

VARIABLE	GROUPS				TOTAL		p-VALUE
	A		B		n	%	
	N	%	n	%			
Age							
0-12 years	9	64.3%	5	33.3%	14	48.3%	0.096 ⁺
> 12 years	5	35.7%	10	66.7%	15	51.7%	
Total	14	100.0%	15	100.0%	29	100.0%	
SEX							
Male	7	50.0%	8	53.3%	15	51.7%	0.858 ⁺
Female	7	50.0%	7	46.7%	14	48.3%	
Total	14	100.0%	15	100.0%	29	100.0%	
EDUCATIONAL LEVEL							
Do not study	7	50.0%	6	40.0%	13	44.8%	0.360 ⁺
Basic I	5	35.7%	3	20.0%	8	27.6%	
Basic II	2	14.3%	3	20.0%	5	17.2%	
High school	0	0.0%	3	20.0%	3	10.3%	
Total	14	100.0%	15	100.0%	29	100.0%	
TYPE OF NEOPLASM							
ALL	11	78.6%	9	60.0%	20	69.0%	0.632 ⁺⁺
Non-Hodgkin Lymphoma	1	7.1%	3	20.0%	4	13.8%	
Osteosarcoma	2	14.3%	3	20.0%	5	17.2%	
Total	14	100.0%	15	100.0%	29	100.0%	
PROTOCOL ChT							
HDMTX	10	71.4%	12	80.0%	22	75.9%	0.682 ⁺⁺
LDMTX	4	28.6%	3	20.0%	7	24.1%	
Total	14	100.0%	15	100.0%	29	100.0%	
PREVENTIVE LASER							
Yes	9	64.3%	11	78.6%	20	71.4%	0.678 ⁺⁺
No	5	35.7%	3	21.4%	8	28.6%	
Total	14	100.0%	14	100.0%	28 ^a	100.0%	
ORAL CONDITION							
Favorable	11	78.6%	11	73.3%	22	75.9%	1.000 ⁺⁺
Unfavorable	3	21.4%	4	26.7%	7	24.1%	
Total	14	100.0%	15	100.0%	29	100.0%	
INITIAL DEGREE OF OM							
II	11	78.6%	12	80.0%	23	79.3%	1.000 ⁺⁺
III	3	21.4%	3	20.0%	6	20.0%	
Total	14	100.0%	15	100.0%	29	100.0%	

ALL- Acute Lymphoid Leukemia ChT – Chemotherapy OM – Oral Mucositis.

HDMTX- High doses of Metotrexate ($\geq 5 \text{ g/m}^2$) LDMTX- Low doses of Metotrexate (20–40 mg/m^2)

^a 1 lost.

* Chi-square Test.

** Exact Fisher test.

to receive the treatment with photodynamic therapy, so that one additional patient in the group submitted to low level laser therapy would conclude treatment free of lesions in the oral cavity.

With reference to the pain reported by patients, a significant drop was observed in both groups, with the decrease in pain levels being more evident in the group submitted to laser therapy. Between the groups, however, no significant difference was found. The data are expressed in Table 2.

4. Discussion

Diverse potentially useful therapies have been suggested for the prevention and treatment of oral mucositis, however, the majority of options lack the strict scientific evidence of their efficacy that is necessary for recommending them [26] and their benefits to patients with different types of cancer are still controversial [4,6–8,27].

Researches developed exclusively in the pediatric population are scarce [3,28]. A possible explanation for this is the low incidence of cancer in childhood, when compared with the adult population, and the

Table 2
Degree of pain – intra (baseline, 4 and 7 days) and inter-group – reported by patients.

Variables	Days			p-value
	Day 0	Day 4	Day 7	
	Mean $\pm$ SD	Mean $\pm$ SD	Mean $\pm$ SD	
Pain in the mouth or throat on day				
Group A	4.14 $\pm$ 5.25	1.86 $\pm$ 3.88 ^a	1.00 $\pm$ 2.22 ^a	0.032 ^c
Group B	6.07 $\pm$ 5.04	1.93 $\pm$ 2.31 ^a	0.33 $\pm$ 1.05 ^a	0.003 ^c
p-value	0.180 ⁺⁺	0.258 ⁺⁺	0.486 ⁺⁺	

** Mann-Whitney.

* Repeated Measures.

^a Statistically significant difference in comparison with day 0.

lack of a universally accepted instrument for evaluating oral mucositis in the population of children and young adults [1,6,25]. Other difficulties found were related to the different treatment protocols used in pediatric oncology, and the different degrees of agreement, acceptance and adherence of patients to the programs offered. Added to this is the fact that pediatric patients depend on their parents' and/or guardians' consent to participate in studies [6].

Over the last few years, many researches have been conducted with the use of photobiomodulation, but these studies also present gaps, because the majority have been developed among adults and those that have been conducted with the child population have, to a large extent, revealed conflicting results [4,13,15,23,27–30].

Considered from a biological standpoint, it would be expected that interventions effective in adults would have a similar effect on children, but this does not happen. Differences in efficacy may arise due to variations in pharmacokinetics and pharmacodynamics; in the distribution of receptors for specific interventions; lack of cooperation of child patients, all factors capable of changing the results and justifying researches conducted exclusively with pediatric patients [7].

Cruz et al. [26], working with children/adolescents from 3 to 18 years of age submitted to chemotherapy and/or bone marrow transplantation, showed no benefits in prevention, or reduction of oral mucositis with the use of photobiomodulation, when adequate oral care was offered. Whereas, Amadori et al. [13] demonstrated the efficacy of laser in reducing the pain associated with mucositis in children, but not in reducing the degree of mucositis. Various other authors have, however, revealed the benefit of low level laser therapy in reducing mucositis and diminishing the pain associated with it [4,16,29–32].

Lalla et al. [10], in the latest updated version of the practical guide for the treatment of oral mucositis of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC) and International Society of Oral Oncology (ISOO), recommended the use of low level laser therapy (650 nm). Sung et al. [7], also in an evidence-based clinical guide, suggested the use of laser for preventing or reducing mucositis.

The present pilot study of a randomized, controlled, triple-blind clinical trial was conducted with children/adolescents from 10 months to 18 years of age, submitted to two types of therapy: low level laser with a wavelength of 660 nm, and photodynamic therapy with the use of 0.01% Methylene Blue. The justification for the use of PDT was based on the fact of it being an effective technique against infections [33–35], since the oral cavity environment favored their development, and recent studies have revealed an association between oral mucositis and viral, fungal or bacterial infections [24,36–38].

Up to the time when this study began, no study had been published about the use of photodynamic therapy in the treatment of oral mucositis in humans. Cruz et al. [21], had conducted a clinical, biochemical and histological study evaluating the effect of PDT on the repair process of mucositis lesions induced in hamsters and concluded that the therapy reduced the severity of mucositis, increased collagen deposition on the lamina propria, and that it was safe to use. In 2017,

Medeiros-Filho et al. [20] conducted a randomized clinical trial with pediatric patients, with the purpose of evaluating the effect of low level laser therapy associated with photochemotherapy on the treatment of mucositis, and found favorable results for this association.

In the present study, the sample consisted of children/young patients, and in agreement with the literature [20,39,40] and data of the National Cancer Institute [41], revealed that Acute Lymphoid Leukemia was the most prevalent neoplasia. The male sex was the most affected, and the mean age was 9.4 years, corroborating the findings of Medeiros-Filho et al. [20]. All of the patients were submitted to chemotherapy with Metotrexate.

Some chemotherapy agents are known to be associated with the appearance of mucositis. Metotrexate (MTX) administered in doses of 1 g/m² or more, and some other examples such as cytarabine; doxorubicin; etoposide and 5-fluorouracil [26]. MTX is a phase-specific cellular antimetabolic agent, with significant cytotoxic potential for the oral and gastric mucosae. In the centers researched, the drug was administered in doses ranging from 5 g/m², in patients with Acute Lymphoid Leukemia at high risk for recurrence, to 12 g/m² in cases of Osteosarcoma. For patients in the maintenance stage, the weekly dose administered ranged from 20 to 40 mg/m². Although there were variations in the protocol, all the patients received MTX and even some of those submitted to low doses developed mucositis degree II (n = 7; 24.14%), however, no patient in the maintenance stage was identified with mucositis degree III.

Prophylactic laser was routinely used in the oncological centers researched, and the clinical observations suggested a reduction in the incidence of mucositis after this practice was implemented. It was not the purpose of this study to evaluate the effectiveness of preventive laser in the appearance of mucositis lesions. The data analyzed were the association between the degree of OM revealed by the patients, and the fact that they had been submitted to prophylactic phototherapy, however, no statistical significance was found. Based on published studies [16,28,29,32,42,43], it is believed that a larger number of severe cases were avoided.

Although the exact mechanism of low level laser interaction with the tissues has not yet been well elucidated, a modulation of various metabolic processes is believed to occur through conversion of the energy emitted by the laser into energy that is useful to the cell. Photoreceptors absorb certain wavelengths and cause cascade reactions in the respiratory chain, culminating in the production of energy in the cell, increasing cell proliferation and protein synthesis, thus promoting tissue repair. Moreover, laser has an anti-inflammatory effect by reducing the expression of pro-inflammatory cytokines, and an analgesic effect linked to the production of endogenous opioids. In addition it causes a reduction in oxygen free radicals, and changes the conduction of nerve impulses [13,18,19,32,44].

During the study, one of the difficulties shown was the non-existence of standardized parameters for the use of low level laser. The published studies revealed wide variation, right from the wavelength used, power of the appliance, dose, energy, through to the number of applications, making it difficult to compare the results. In the present study, red laser (660 nm) was used, with spot size 0.028 cm², power of 100 mW and 1J energy per point for the Laser Group, and 3J for the group submitted to PDT. The parameters used were based on the studies of Castro et al., Ferreira et al., Schubert et al. e Cruz et al. [21,32,42,45], considering the fluence of the appliance and the population researched.

Added to the lack of standardization of the laser parameters, the non-existence of a universally accepted instrument for evaluating mucositis was another point that made comparison among studies difficult. In this study the scale proposed by the WHO was used [23], because it is based on objective evaluation data.

With reference to pain, the situation was similar. Many studies used the VAS scale, however, because the sample consisted of young subjects from 10 months to 18 years of age, it was not possible to use this scale,

considering that young children are incapable of interpreting it. The CHIMES scale was used [25], which allowed the intensity of pain and function to be evaluated by means of visualizing faces, allowing interpretation by children of 8 years or older, and by their guardians if the children were under the age of 8 years.

Further difficulties experienced were with respect to the different protocols used in the treatment of childhood cancer, the complexity of manipulating and standardizing the technique in very young children, and the conditions inherent to oncological patients, such as depression, nausea, pain, sleepiness; factors that required special effort by the professionals in performing their tasks of caring for these patients.

No significant differences were shown between the groups submitted to PDT and LLLT. In both there was good acceptance by the patients, although one member of the PDT group asked to discontinue to treatment because of feeling discomfort, which was attributed to the use of the dye, as the patient had previously been submitted to laser therapy without feeling any discomfort. However, the patient experienced an important depressive condition associated with the basic disease, which certainly influenced his/her decision.

Relative to the number of sessions required for clinical cure of the lesions, the results were similar between the two groups researched. In pain reduction, there was also no statistically significant difference, although there was clearly a more accentuated decrease in the group submitted to laser. These findings were in disagreement with those shown by Medeiros-Filho et al. [20], who obtained a superior result in reducing the duration of mucositis lesions in the group of patients submitted to photochemotherapy. A possible explanation would be the associated use of PDT and LLLT by the authors, whereas, in the present study, only one treatment modality was tested in each group, and no association of PDT + LLLT was used. Furthermore, in the present study, the lesions treated were distributed throughout the entire oral cavity, as occurs in the clinic, while in the study of Medeiros-Filho et al. [20], only lesions localized on the lips were evaluated.

Further controlled studies must be conducted with the purpose of investigating the influence of other factors associated with the treatment, such as medications used, patients' nutritional status, hematological condition and oral condition. Moreover, it is important to evaluate whether the association of therapies (LLLT + PDT) would add positive results, and whether changes in the laser parameters would interfere in the processes.

5. Conclusion

Based on the design of the study used and on the results obtained, it was possible to conclude that photodynamic therapy can be used in the treatment of oral mucositis, because results similar to those presented by the laser group were shown. However, because it is a slower technique, and because child patients are under treatment, the authors recommend that PDT should be used in cases in which the clinical signs suggest the presence of infection.

Conflict of interest

The authors declare that there is no conflict of interests

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Acknowledgements

The authors thank the Pediatric Oncology Sector of the "Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira (IMIP)" and of the Oncohematology Sector of the "Hospital Universitário Oswaldo Cruz (HUOC)" for allowing the study to be conducted, and the medical, dental and nursing teams for their contribution to conducting the study.

References

- [1] R. Hogan, Implementation of an oral care protocol and its effects on oral mucositis, *J. Pediatr. Oncol. Nurs.* 26 (3) (2009) 125–135 (Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19380885>).
- [2] H. Saito, Y. Watanabe, K. Sato, H. Ikawa, Y. Yoshida, A. Katakura, et al., Effects of professional oral health care on reducing the risk of chemotherapy-induced oral mucositis, *Support. Care Cancer* 22 (11) (2014) 2935–2940.
- [3] A.F. Qutob, G. Allen, S. Gue, T. Revesz, R.M. Logan, D. Keefe, Implementation of a hospital oral care protocol and recording of oral mucositis in children receiving cancer treatment A retrospective and a prospective study, *Support. Care Cancer* 21 (4) (2013) 1113–1120.
- [4] S. Oberoi, G. Zamperlini-Netto, J. Beyene, N.S. Treister, L. Sung, Effect of prophylactic low level laser therapy on oral mucositis: a systematic review and meta-analysis, *PLoS One* 9 (9) (2014).
- [5] C. Scully, S. Sonis, P.D. Diz, Oral mucositis, *Oral Dis.* 12 (3) (2006) 229–241.
- [6] A.F. Qutob, S. Gue, T. Revesz, R.M. Logan, D. Keefe, Prevention of oral mucositis in children receiving cancer therapy: a systematic review and evidence-based analysis, *Oral Oncol.* 49 (2) (2013) 102–107 (Available from: <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2012.08.008>).
- [7] L. Sung, P. Robinson, N. Treister, T. Baggott, P. Gibson, W. Tissing, 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.* (2015) 1–10 (Available from: <https://doi.org/10.1136/bmjsp.2015.000001>).
- [8] K.K.F. Cheng, A.M. Chang, M.P. Yuen, Prevention of oral mucositis in paediatric patients treated with chemotherapy: a randomised crossover trial comparing two protocols of oral care, *Eur. J. Cancer* 40 (2004) 1208–1216.
- [9] M.M. Miller, D.V. Donald, T.M. Hagemann, Prevention and treatment of oral mucositis in children with cancer, *J. Pediatr. Pharmacol. Ther.* 17 (4) (2012) 340–350 (Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3567887&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>).
- [10] R.V. Lalla, J. Bowen, A. Barasch, L. Elting, J. Epstein, D.M. Keefe, et al., MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy, *Cancer* 120 (10) (2014) 1453–1461.
- [11] E.M.M. de Brito Costa, M.Z. Fernandes, L.B. Quinderé, L.B. Souza, L.P. Pinto, Evaluation of an oral preventive protocol in children with acute lymphoblastic leukemia Avaliação de um protocolo preventivo oral em crianças com leucemia linfoblástica aguda, *Pesqui. Odontol. Bras.* 17 (2) (2003) 147–150.
- [12] M. Sarvazadeh, S. Hemati, M. Meidani, M. Ashouri, M. Roayaei, A. Shahsanai, Morphine mouthwash for the management of oral mucositis in patients with head and neck cancer, *Adv. Biomed. Res.* 4 (2015) 44.
- [13] F. Amadori, E. Bardellini, G. Conti, N. Pedrini, R.F. Schumacher, A. Majorana, Low-level laser therapy for treatment of chemotherapy-induced oral mucositis in childhood: a randomized double-blind controlled study, *Lasers Med. Sci.* 31 (6) (2016) 1231–1236 (Available from: <https://doi.org/10.1007/s10103-016-1975-y>).
- [14] J.M. Bjordal, R.-J. Bensadoun, J. Tuner, L. Frigo, K. Gjerde, R.A. Lopes-Martins, A systematic review of the meta-analysis of the effect of low-level laser therapy (LLLT) in cancer therapy-induced oral mucositis, *Support. Care Cancer* 19 (8) (2011) 1069–1077 (Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00520-011-1202-0>).
- [15] R.-J. Bensadoun, R.G. Nair, Low-level laser therapy in the prevention and treatment of cancer therapy-induced mucositis: 2012 state of the art based on literature review and meta-analysis, *Curr. Opin. Oncol.* 24 (4) (2012) 363–370 (Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22450151>).
- [16] M.M.F. Abramoff, N.N.F. Lopes, L.A. Lopes, L.L. Dib, A. Guilherme, E.M. Caran, et al., Low-Level laser therapy in the prevention and treatment of chemotherapy-induced oral mucositis in young patients, *Photomed. Laser Surg.* 26 (4) (2008) 393–400 (Available from: <http://www.liebertonline.com/doi/abs/10.1089/pho.2007.2144>).
- [17] R. Fekrazad, N. Chiniforush, Oral mucositis prevention and management by therapeutic laser in head and neck cancers, *J. Lasers Med. Sci.* 5 (1) (2014) 1–7.
- [18] N.N.F. Lopes, H. Plapler, M.C. Chavantes, R.V. Lalla, E.M. Yoshimura, M.T.S. Alves, Cyclooxygenase-2 and vascular endothelial growth factor expression in 5-fluorouracil-induced oral mucositis in hamsters: evaluation of two low-intensity laser protocols, *Support. Care Cancer* 17 (11) (2009) 1409–1415.
- [19] N.N.F. Lopes, H. Plapler, R.V. Lalla, M.C. Chavantes, E.M. Yoshimura, M.A.B. Da Silva, et al., Effects of low-level laser therapy on collagen expression and neutrophil infiltrate in 5-fluorouracil-induced oral mucositis in hamsters, *Lasers Surg. Med.* 42 (6) (2010) 546–552.
- [20] J.B. Medeiros-Filho, E.M. Maia Filho, M.C. Ferreira, Laser and photochemotherapy for the treatment of oral mucositis in young patients: Randomized clinical trial, *Photodiagnosis Photodyn. Ther.* 18 (2017) 39–45. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2017.01.004>.
- [21] P. de Cruz É, L. Campos, S.F. da Pereira, G.C. Magliano, B.M. Benites, V.E. Arana-chavez, et al., Clinical, biochemical and histological study of the effect of antimicrobial photodynamic therapy on oral mucositis induced by 5-fluorouracil in hamsters, *Photodiagnosis Photodyn. Ther.* 12 (2) (2015) 298–309 (Available from: <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2014.12.007>).
- [22] D. Moher, S. Hopewell, K.F. Schulz, V. Montori, P.C. Gøtzsche, P.J. Devereaux, et al., CONSORT 2010 explanation and elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials, *Int. J. Surg.* 10 (1) (2012) 28–55.
- [23] World Health Organization (WHO), Handbook for Reporting Results of Cancer Treatment, WHO, 1979.
- [24] Y. Ye, G. Carlsson, M.B. Agholme, J.A.L. Wilson, A. Roos, B. Henriques-Normark, et al., Oral bacterial community dynamics in paediatric patients with malignancies in relation to chemotherapy-related oral mucositis: a prospective study, *Clin. Microbiol. Infect.* 19 (12) (2013) 559–567.
- [25] S. Jacobs, C. Baggott, R. Agarwal, T. Hesser, T. Schechter, P. Judd, et al., Validation of the children's international mucositis evaluation scale (ChIMES) in paediatric cancer and SCT, *Br. J. Cancer* 109 (10) (2013) 2515–2522 (Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24129238>).
- [26] L.B. Cruz, A.S. Ribeiro, A. Rech, L.G.N. Rosa, C.G. Castro, A.L. Brunetto, Influence of low-energy laser in the prevention of oral mucositis in children with cancer receiving chemotherapy, *Pediatr. Blood Cancer* 48 (2007) 435–440.
- [27] L.E.R. Volpato, T.C. Silva, T.M. Oliveira, V.T. Sakai, M.A.A.M. Machado, Radiation therapy and chemotherapy-induced oral mucositis, *Braz J Otorhinolaryngol* 73 (4) (2007) 562–568 (Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17923929>).
- [28] M. Soto, R.V. Lalla, R.V. Gouveia, V.G. Zecchin, A. Seber, N.N.F. Lopes, 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.* 33 (11) (2015) 540–546 (Available from: <http://online.liebertpub.com/doi/10.1089/pho.2015.3954>).
- [29] A. Kuhn, F.A. Porto, P. Miraglia, A.L. Brunetto, Low-level infrared laser therapy in chemotherapy-induced oral mucositis: a randomized placebo-controlled trial in children, *J. Pediatr. Hematol.* 31 (1) (2009) 33–37.
- [30] J.J.C. Moraes, A.S. Queiroga, R.C.C.G. De Biase, E.P. Leite, C.R. Cabral Júnior, F.A. Lima Júnior, The effect of low level laser therapy in different wavelengths in the treatment of oral mucositis-proposal for extra-oral implementation, *Laser Phys.* 19 (9) (2009) 1912–1919 (Available from: <http://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-70349322565&partnerID=40&md5=71a98b120e94acd21f8182e308b38611>).
- [31] A.P. Gautam, D.J. Fernandes, M.S. Vidyasagar, A.G. Maiya, S. Nigudgi, Effect of low-level laser therapy on patient reported measures of oral mucositis and quality of life in head and neck cancer patients receiving chemoradiotherapy: a randomized controlled trial, *Support. Care Cancer* 21 (5) (2013) 1421–1428 (Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23224689>).
- [32] J.F.L. de Castro, E.G.F. Abreu, A.V.L. Correia, C. da Mota Vasconcelos Brasil, D.E. da Cruz Perez, F. de Paula Ramos Pedrosa, Low-level laser in prevention and treatment of oral mucositis in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia, *Photomed. Laser Surg.* 31 (12) (2013) 613–618 (Available from: <http://online.liebertpub.com/doi/abs/10.1089/pho.2012.3327%5Cn> <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24261310>).
- [33] O.E.G. de Mima, A.C. Pavarina, L.N. Dovigo, C.E. Vergani, C.A.S. Costa de, C. Kurachi, et al., Susceptibility of *Candida albicans* to photodynamic therapy in a murine model of oral candidosis, *Oral Surgery, Oral. Med. Oral. Pathol. Oral. Radiol. Endodontol.* 109 (3) (2010) 392–401 (Available from: <https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2009.10.006>).
- [34] Z. Akram, S.A.A. Al-Shareef, U. Daood, F.Y. Asiri, A.H. Shah, M.A. AlQahtani, et al., Bactericidal efficacy of photodynamic therapy against periodontal pathogens in periodontal disease: a systematic review, *Photomed. Laser Surg.* 34 (4) (2016) 1–13 (Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26982216>).
- [35] F. Javed, L.P. Samaranyake, G.E. Romanos, Treatment of oral fungal infections using antimicrobial photodynamic therapy: a systematic review of currently available evidence, *Photochem. Photobiol. Sci.* 13 (2014) 726–734 (Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24686309>).
- [36] R. Aggarwal, D. Bansal, J. Naru, M. Salaria, A. Rana, R.W. Minz, et al., HSV-1 as well as HSV-2 is frequent in oral mucosal lesions of children on chemotherapy, *Support. Care Cancer* 22 (7) (2014) 1773–1779.
- [37] A.B. Santos de Faria, I.H. Moraes Silva, R.D.G. Almeida, S.P. da Silva, A.T. Carvalho, J.C. Leao, Seroprevalence of herpes virus associated with the presence and severity of oral mucositis in children diagnosed with acute lymphoid leukemia, *J. Oral Pathol. Med.* 43 (4) (2014) 298–303.
- [38] R.M.H. De Mendonça, M. De Araújo, C.E. Levy, J. Morari, R.A. Silva, J.A. Yunes, et al., Prospective evaluation of HSV, *Candida* spp., and oral bacteria on the severity of oral mucositis in pediatric acute lymphoblastic leukemia, *Support. Care Cancer* (2012) 1101–1107.
- [39] C. Padmini, K.Y. Bai, Oral and dental considerations in pediatric leukemic patient, *ISRN Hematology* 1 (2014) 895721.
- [40] S.L.C. Figlioli, D.T. Oliveira, M.C. Pereira, J.R.P. Lauris, A.R. Maurício, D.T. Oliveira, et al., Oral mucositis in acute lymphoblastic leukaemia: analysis of 169 paediatric patients, *Oral Dis.* 14 (8) (2008) 761–766.
- [41] INCA, Câncer Da Criança E Adolescente No Brasil: Dados Dos Registros De Base Populacional E De Mortalidade, Inca, 2008 (220 p).
- [42] B. Ferreira, F.M. da Motta Silveira, F.A. de Orange, Low-level laser therapy prevents severe oral mucositis in patients submitted to hematopoietic stem cell transplantation: a randomized clinical trial, *Support. Care Cancer* 24 (3) (2016) 1035–1042.
- [43] F.D.P. Eduardo, L.M. Bezinelli, D.L.C. De Carvalho, R.M.D.G. Lopes, J.F. Fernandes, M. Brumatti, et al., Oral mucositis in pediatric patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation: clinical outcomes in a context of specialized oral care using low-level laser therapy, *Pediatr. Transplant.* 19 (3) (2015) 316–325.
- [44] J.A.E.M. Zecha, J.E. Raber-Durlacher, R.G. Nair, J.B. Epstein, S. Elad, M.R. Hamblin, 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* 24 (6) (2016) 2781–2792.
- [45] M.M. Schubert, F.P. Eduardo, K.A. Guthrie, J.-C. Franquin, R.-J.J. Bensadoun, C.A. Migliorati, et al., A phase III randomized double-blind placebo-controlled clinical trial to determine the efficacy of low level laser therapy for the prevention of oral mucositis in patients undergoing hematopoietic cell transplantation, *Support. Care Cancer* 15 (10) (2007) 1145–1154.

TERAPIA FOTODINÂMICA NO TRATAMENTO DA MUCOSITE ORAL: ESTUDO PILOTO COM PACIENTES PEDIÁTRICOS SOB QUIMIOTERAPIA

Vânia Cavalcanti Ribeiro da Silva¹, Fabiana Moura da Motta Silveira², Maria Gabriela Barbosa Monteiro³, Mônica Moreira Dias da Cruz⁴, Arnaldo de França Caldas Júnior⁵, Gustavo Pina Godoy⁶

1. Professora de Estomatologia da Universidade de Pernambuco, doutoranda do programa de Odontologia da Universidade Federal de Pernambuco. Avenida Professor Moraes Rego, 1235, CEP 50670-901, Recife, Pernambuco, Brasil. Email: vaniacavrs@gmail.com

2. Coordenadora da Residência em Odontologia Hospitalar do Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira - IMIP. Rua dos Coelho, nº 300, Boa Vista. CEP 50070-550, Recife, Pernambuco, Brasil. Email: fabianamottamsn@hotmail.com

3. Cirurgiã-dentista do Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira - IMIP. Rua dos Coelho, nº 300, Boa Vista. CEP 50070-550, Recife, Pernambuco, Brasil. Email: gabi_lima@hotmail.com

4. Cirurgiã-dentista do setor de Oncohematologia do Hospital Universitário Oswaldo Cruz. Rua Arnóbio Marques, 310, CEP 50100-130, Santo Amaro, Recife, Pernambuco, Brasil. Email: m.m.cruz@hotmail.com

5. Professor do Programa de Pós-Graduação em Odontologia da Universidade Federal de Pernambuco. Avenida Professor Moraes Rego, 1235, CEP 50670-901, Recife, Pernambuco, Brasil. Email: arnaldo.caldas@ufpe.br, arnaldocaldas@pq.cnpq.br

6. Professor do Programa de Pós-Graduação em Odontologia da Universidade Federal de Pernambuco. Avenida Professor Moraes Rego, 1235, CEP 50670-901, Recife, Pernambuco, Brasil. Email: gruiga@hotmail.com

Autor para correspondência:

Gustavo Pina Godoy

Departamento de Patologia

Avenida Professor Moraes Rego, 1235

CEP 50670-901

Recife, Pernambuco, Brasil

Email: gruiga@hotmail.com

RESUMO

Introdução: A mucosite oral é considerada o maior fator de toxicidade dose-limitante do tratamento antineoplásico. **Objetivo:** O presente trabalho objetivou avaliar o efeito da terapia fotodinâmica (PDT) e da terapia a laser de baixa intensidade (LLLT) no tratamento da mucosite quimioinduzida em pacientes pediátricos. **Método:** Foi realizado um ensaio clínico randomizado, aberto, controlado e cego, composto por 29 pacientes, de 10 meses a 18 anos, os quais foram divididos em dois grupos. O grupo A foi submetido a terapia fotodinâmica (Azul de Metileno a 0,01% e laser vermelho, $\lambda 660\text{nm}$) com energia por ponto de 3J e o grupo B submetido a laserterapia de baixa intensidade ($\lambda 660\text{nm}$) com energia por ponto de 1J. Na avaliação dos resultados foram utilizadas as escalas de Mucosite da OMS e ChIMES. Os testes Qui-quadrado, Exato de Fisher, t Student Mann-Whitney, além do modelo de regressão linear misto foram empregados na comparação dos grupos, sendo o erro máximo admitido de 5%. **Resultados:** Não houve diferença entre os grupos quanto o número de sessões necessárias à cura clínica das lesões bucais ($p=0,954$) ou redução da dor referida pelos pacientes ($p=0,258$; $p=0,486$). Dentro de cada grupo, no entanto, a redução da dor foi significativa ($p=0,032$; $p=0,003$). O número necessário a tratar (NNT) foi de 4,75. **Conclusões:** Com base nos resultados é possível concluir que tanto a PDT quanto a TLBI podem ser utilizadas no tratamento da mucosite oral de pacientes infanto-juvenis, por serem bem toleradas e apresentarem resultados satisfatórios na redução da dor associada à lesão.

Descritores: Mucosite Oral, Fototerapia, Fotoquimioterapia.

1. INTRODUÇÃO

A instituição de novos agentes antineoplásicos e a diversificação de associações nos regimes terapêuticos instituídos permitiram uma melhora significativa nos índices de sobrevivência de pacientes oncológicos pediátricos, no entanto, essa conquista está associada a uma maior morbidade (1–3). Cinquenta e oito por cento das dores relatadas por pacientes infanto-juvenis são atribuídas aos efeitos colaterais da terapia anticâncer e a mucosite oral surge

como uma das complicações mais graves e frequentes (3,4), estando associada a um acréscimo na mortalidade em torno de 40% para os casos severos (5).

Definida como um quadro inflamatório, doloroso e debilitante, a mucosite oral acomete os tecidos bucais de pacientes submetidos a tratamento antineoplásico, podendo dificultar sua alimentação, deglutição, fala e higienização, além de servir de porta de entrada para infecções. Em algumas situações, o paciente precisa ser submetido à nutrição parenteral ou enteral e até mesmo à interrupção do tratamento oncológico, interferindo negativamente no prognóstico da doença (1,4,6,7).

Sua prevalência é estimada em torno de 20 a 40% nos pacientes submetidos à quimioterapia convencional (4), mas pode atingir 90 a 100% dos pacientes pediátricos submetidos a esquemas quimioterápicos mieloablativos agressivos (1). A severidade varia em função de vários fatores, alguns relacionados ao tratamento, como tipo, dose e agenda de administração de medicações citotóxicas, e outros, ao paciente, como, idade, condição nutricional, tipo de malignidade, contagem de neutrófilos e grau de higiene bucal. Crianças portadoras de tumores hematológicos experimentam a condição mais frequentemente e com maior severidade que aquelas diagnosticadas com tumores sólidos (8,9).

Vários estudos buscam prevenir ou minimizar a severidade da mucosite oral, mas, a maioria deles é realizada em adultos. Das possibilidades propostas, o uso de protocolos de cuidados orais (2,3,10,11), a utilização de enxaguantes bucais (8,9), a morfina (12), a glutamina (9), a fotobiomodulação (7,10,13–16) e a utilização de fatores de crescimento de queratinócitos (7,10) são intervenções sugeridas, entretanto, não há um consenso sobre o nível de evidência apresentado por esses estudos, nem concordância sobre a melhor opção terapêutica (6,7,9,10,15).

Nas últimas décadas, pesquisadores voltaram sua atenção para a terapia a laser de baixa intensidade como modalidade efetiva na prevenção à mucosite oral e redução dos sintomas a ela associados (17). Os estudos revelaram o poder angiogênico do laser favorecendo a microcirculação e facilitando a regeneração, além da ação anti-inflamatória e analgésica que apresenta (15,18,19). Na mucosa oral, o laser com pequenos comprimentos de onda (600-900nm) reduz a severidade da mucosite, abrevia sua duração e minimiza a dor (17).

Por ser a cavidade bucal um ambiente rico em microrganismos, as lesões de mucosite estão frequentemente associadas a infecções, o que torna necessária a desinfecção da área para adequada cicatrização. A terapia fotodinâmica (*Photodynamic Therapy* - PDT) surge como um método promissor e sua efetividade tem sido demonstrada em diferentes processos odontogênicos (20). A técnica é utilizada por profissionais de saúde visando à eliminação de células tumorais e/ou microrganismos (21) e o procedimento é local, de fácil implementação e sem efeitos adversos significativos. Entretanto, apenas dois estudos foram publicados avaliando a ação da PDT no tratamento da mucosite oral, um deles desenvolvido em modelo animal (21) e o outro, em humanos (20).

Diante da necessidade de redução dos sintomas associados à mucosite oral no paciente infanto-juvenil, o presente trabalho foi desenvolvido com o objetivo de avaliar e comparar a efetividade de duas intervenções descritas na literatura como de fácil manuseio e livres de efeitos colaterais, a terapia fotodinâmica (PDT) e a terapia a laser de baixa intensidade (LLLT). A hipótese testada foi a de que a PDT apresenta resultados semelhantes ou superiores à LLLT no controle da mucosite oral quimioinduzida de pacientes oncológicos pediátricos.

2-MATERIAIS E MÉTODOS

2.1 – Aspectos éticos

O presente estudo foi elaborado de acordo com as recomendações do CONSORT - *Consolidated Standards of Reporting Trials* (22) e submetido à avaliação do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), tendo sido aprovado sob número 1.810.409/2016. No Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (ReBEC) recebeu aprovação sob número de identificação UTN: U1111-1190-9887.

2.2 – Estudo piloto

Constitui o piloto de um ensaio clínico randomizado, aberto, controlado e triplo-cego, composto por dois grupos, o grupo A (de estudo) formado por crianças/adolescentes submetidos à terapia fotodinâmica para controle da mucosite oral e o grupo B (controle) constituído por jovens submetidos à terapia com laser de baixa intensidade.

2.3 – Seleção da amostra

O levantamento dos pacientes foi realizado no período de novembro de 2016 a março de 2017 em unidades de oncologia pediátrica de dois hospitais referência no tratamento do câncer infantil no estado de Pernambuco, Brasil.

Vinte e nove pacientes, com idades de 10 meses a 18 anos, submetidos a tratamento quimioterápico e com mucosite oral >1 , segundo os critérios de toxicidade da Organização Mundial de Saúde (OMS), compuseram a amostra. Os portadores de neoplasia maligna ou infecção severa clinicamente evidenciável em cavidade bucal, ou em situação grave que impedisse a participação na pesquisa, foram excluídos da amostra.

Os participantes em potencial eram identificados por dentistas dos serviços, não diretamente ligados ao estudo, e encaminhados à pesquisadora principal, que após aplicação dos critérios de elegibilidade, explicava os detalhes da pesquisa e solicitava a assinatura do termo de consentimento/assentimento aos responsáveis e jovens maiores de 12 anos. Na sequência, por um processo de randomização simples, realizado através da escolha de um envelope opaco lacrado que continha a identificação da terapia a ser instituída, o paciente era alocado em um dos grupos do estudo.

O início de cada ciclo de quimioterapia era considerado um novo caso, sendo o paciente submetido a nova randomização se apresentasse outros quadros de mucosite oral (16).

2.4 –Intervenção

Em momento anterior à primeira sessão de laser, os pacientes eram orientados sobre a importância de manterem adequada higiene bucal durante todo o tratamento oncológico e a realizarem ao menos 2 escovações diárias, com escova dental macia e dentífrico infantil. Receberam uma ficha de acompanhamento para anotação das escovações realizadas e tiveram sua condição de saúde bucal inspecionada. Se ao menos uma cavidade aberta de cárie, um resto radicular, ou sangramento gengival associado a presença de biofilme dental evidenciável sem auxílio de corante fosse identificado, o paciente era categorizado como portador de condição bucal desfavorável. Foram também questionados se haviam sido submetidos a laserterapia profilática.

Todo o atendimento foi realizado no leito dos pacientes internos, ou em cadeiras convencionais do ambulatório, no caso de pacientes externos, sob iluminação do ambiente, com auxílio de lanterna clínica.

2.4.1 – Grupo A (PDT)

Os pacientes randomizados no grupo A receberam a terapia fotodinâmica como forma de tratamento para a mucosite oral. Nos locais em que eram identificadas lesões, aplicava-se o Azul de Metileno a 0,01%, com o auxílio de um cotonete, até que a área ulcerada estivesse completamente corada. Aguardavam-se 3 minutos para ação do corante e na sequência o laser vermelho era administrado a uma distância mínima do tecido (suficiente para não tocar), de forma pontual e perpendicularmente. Foi utilizado o equipamento *Therapy EC (DMC®)*, de comprimento de onda de 660 nm, no modo contínuo e com os seguintes parâmetros: *spot size* de 0,028 cm², potência média (*output*) de 100 mW, energia por ponto de 3 J, densidade de energia de 107 J/cm² e tempo de irradiação de 30 segundos por ponto. O número de pontos era calculado de acordo com o tamanho da lesão, numa proporção de 1 aplicação do laser por cm² de área lesionada e o procedimento era repetido diariamente, até cura clínica das lesões.

Considerou-se cura clínica a ausência de sintomatologia dolorosa acompanhada do restabelecimento da função (mastigação, deglutição e fonação) e de sinais clínicos de regeneração tecidual.

Antes de cada utilização, a ponteira do laser era desinfetada com álcool a 70% e revestida com um filme plástico. Paciente e operador utilizavam óculos específicos para proteção dos olhos e todas as medidas de biossegurança eram adotadas durante a terapia.

2.4.2 - Grupo B (TLBI $\lambda = 660\text{nm}$)

O grupo controle foi composto por pacientes que receberam o laser vermelho diariamente. O tratamento tinha início assim que a mucosite oral era diagnosticada e continuava até a cura clínica das lesões. A luz era aplicada a uma distância mínima do tecido, de forma pontual e perpendicularmente. Foi utilizado o mesmo equipamento (*Therapy EC- DMC®*) com comprimento de onda de 660 nm, modo contínuo e com os seguintes parâmetros: *spot size* de 0,028 cm², potência média (*output*) de 100 mW, energia por ponto de 1 J, densidade de energia

de 35 J/cm² e tempo de irradiação de 10 segundos por ponto. O número de pontos também foi calculado sobre o tamanho total da lesão, numa proporção de 1 aplicação por cm² de área lesionada e os cuidados de proteção e biossegurança foram seguidos de forma semelhante ao grupo de estudo.

2.5 – Avaliação da MO

Todos os pacientes foram avaliados por um mesmo examinador, diariamente, a partir do dia em que eram diagnosticados com mucosite oral. O critério utilizado na avaliação foi o de toxicidade aguda preconizado pela Organização Mundial de Saúde (23), segundo o qual grau 0 significa ausência de alteração; grau I, presença de eritema; grau II, presença de úlcera, mas o paciente se alimenta de sólidos; grau III, presença de ulcerações dolorosas, o paciente se alimenta de líquidos e grau IV, paciente necessita de suporte nutricional enteral ou parenteral. Para evitar diagnósticos falso-positivos, foram incluídos na pesquisa apenas os portadores de mucosite oral grau >1 (24).

Para avaliação da dor e função associadas à mucosite foi utilizada a Escala Internacional de Avaliação da Mucosite em Crianças – ChIMES(25) e para a coleta de dados foi elaborada uma ficha específica na qual eram registradas informações pessoais, informações relativas à doença e condição bucal do paciente. O examinador não era o mesmo pesquisador que aplicava as terapias e só o último, estomatologista habilitado em terapia a laser, sabia a qual grupo o paciente pertencia.

2.6- Análise Estatística

Os resultados foram expressos em forma de tabelas com suas respectivas frequências absolutas e relativas. As variáveis numéricas foram representadas por medidas de tendência central e medidas de dispersão. Na análise das variáveis categóricas, os testes Qui-quadrado e Exato de Fisher foram utilizados e para as variáveis numéricas, o t Student (distribuição normal) e Mann-Whitney (não normal). Foi ainda utilizado o modelo de regressão linear misto para comparação da dor referida pelos pacientes e calculado o Número necessário a tratar (NNT). Todos os testes foram aplicados com 95% de confiança, sendo as análises realizadas com o auxílio dos softwares SPSS versão 20.0 (SPSS Inc. Chicago, IL, USA), STATA/SE 12.0 e Excel 2010.

3–RESULTADOS

Um total de 32 pacientes foi incluído no estudo de acordo com os critérios de elegibilidade propostos. Três (9,4%) não concluíram a intervenção, dois (6,3%) por descontinuarem o acompanhamento e um (3,1%) devido ao agravamento das condições sistêmicas, totalizando uma amostra de 29 crianças/adolescentes (Fig. 1). Dados demográficos e clínicos estão expressos na tabela 1 e revelam a homogeneidade dos grupos pesquisados.

A maioria dos participantes eram portadores de neoplasias hematológicas (82,8%), sendo a Leucemia Linfóide Aguda (LLA) a mais prevalente (69,0%). Dentre os portadores de LLA, 65,0% encontravam-se na fase de consolidação do tratamento, sendo submetidos a altas doses de MTX (5g/m²). Também os pacientes com Linfoma e Osteossarcoma estavam sob altas doses da medicação (8g/m² e 12g/m²). Um paciente foi submetido à cirurgia para ressecção de membro inferior e nenhum deles fez uso concomitante de radioterapia ou outra modalidade de tratamento.

Vinte e três pacientes apresentaram mucosite grau II (79,3%), e 6 tinham mucosite grau III (20,7%). Em 3 casos houve agravamento do quadro e o paciente que inicialmente apresentava grau II evoluiu para grau III. As lesões de MO surgiram em média $6,38 \pm 2,37$ dias após a quimioterapia e duraram aproximadamente $6,03 \pm 2,99$ dias para cicatrizar, sendo os locais mais acometidos o lábio inferior, mucosa jugal, lábio superior, língua (bordo e ventre) e assoalho bucal.

Oito pacientes (27,6%) apresentaram lesões associadas à mucosite, com diagnósticos clínicos compatíveis com candidíase, herpes e gengivite. Quatro desses (50,0%) apresentaram também condição de saúde bucal desfavorável (cárie, resto radicular, sangramento gengival). Três outros pacientes (42,9%), embora apresentassem condição bucal desfavorável, não revelaram lesões associadas à MO, não tendo sido evidenciada associação significativa entre a presença de lesão associada à mucosite e a condição bucal apresentada pelo paciente ($p=0,068$). Também não houve associação entre a condição de saúde bucal e o grau de mucosite ($p=0,131$), ou entre a presença de lesão associada e o grau de MO ($p=0,300$).

Pouco mais de 70% dos pacientes haviam sido submetidos à laserterapia preventiva, 72,7% dos portadores de mucosite grau II e 66,7% daqueles diagnosticados com MO III, não

havendo diferença significativa entre o grau de mucosite apresentado pelo paciente e o fato de ter sido ele submetido à laserterapia preventiva ($p=1,000$).

Os pacientes submetidos à terapia fotodinâmica receberam em média $6,00 \pm 3,19$ aplicações para a cura clínica das lesões. Os expostos a terapia a laser de baixa intensidade receberam $6,07 \pm 2,92$, não tendo sido verificada diferença significativa entre o número de sessões necessárias à cicatrização das úlceras bucais e as modalidades terapêuticas instituídas ($p=0,954$).

No grupo submetido à terapia fotodinâmica, 11 pacientes (78,6%) concluíram o acompanhamento sem vestígio de lesões de mucosite. No grupo exposto ao laser, 14 pacientes (93,3%) concluíram o experimento livres de lesões. Estatisticamente, também não foi identificada diferença significativa ($p=0,330$).

O NNT foi de 6,75, o que significa dizer que, em média, 6,75 pacientes necessitariam receber o tratamento com a terapia fotodinâmica, para que um paciente a mais no grupo submetido ao laser de baixa intensidade concluísse o tratamento livre de lesão em cavidade bucal.

No referente a dor relatada pelos pacientes foi possível observar uma queda significativa em ambos os grupos, sendo o decréscimo da dor mais evidente no grupo submetido à laserterapia. Entre os grupos, no entanto, não foi identificada diferença significativa. Os dados estão expressos na tabela 2.

4 – DISCUSSÃO

Diversas terapias potencialmente úteis têm sido sugeridas para prevenção e tratamento da mucosite oral. No entanto, a evidência da eficácia na maioria das opções, não apresenta o rigor científico necessário para sua recomendação (26) e os benefícios para pacientes com diferentes tipos de câncer ainda são controversos (4,6–8,27).

Pesquisas desenvolvidas exclusivamente na população pediátrica são escassas (3,28). Uma possível explicação é a baixa incidência do câncer na infância, quando comparado à população adulta, e a inexistência de instrumento universalmente aceito para avaliação da mucosite oral na população infanto-juvenil (1,6,25). Outras dificuldades encontradas são os

diferentes protocolos de tratamento empregados na oncologia pediátrica e os diferentes graus de concordância, aceitação e aderência dos pacientes aos programas ofertados. Acrescenta-se ainda o fato de os pacientes pediátricos dependerem do consentimento de seus pais e/ou responsáveis para participarem dos estudos (6).

Nos últimos anos, muitas pesquisas têm sido realizadas utilizando a fotobiomodulação, mas também esses estudos apresentam lacunas, pois a maioria é desenvolvida entre adultos e os que são realizados na população infantil revelam, em grande parte, resultados conflitantes (4,13,15,23, 27-30).

Embora biologicamente seja esperado que intervenções efetivas em adultos tenham efeito similar em crianças, não é o que acontece. Diferenças de eficácia podem surgir devido a variações farmacocinéticas e farmacodinâmicas, variações na distribuição de receptores para intervenções específicas, falta de cooperação do paciente infantil, tudo modificando os resultados e justificando a realização de pesquisas exclusivamente em pacientes pediátricos (7).

Cruz et al. (26), ao estudar crianças/adolescentes de 3 a 18 anos submetidas à quimioterapia e/ou transplante de medula óssea, não evidenciaram benefícios na prevenção ou redução da mucosite oral com a utilização da fotobiomodulação, quando cuidado oral adequado era oferecido. Já Amadori et al. (13) demonstraram a eficácia do laser na redução da dor associada à mucosite em crianças, mas não na redução do grau de mucosite. Vários outros autores, no entanto, revelaram efeito benéfico do laser de baixa intensidade na redução da mucosite e no decréscimo da dor a ela associada (4,16,29-32).

Lalla et al. (10), na última atualização do guia prático para tratamento da mucosite oral da Associação Multinacional de Suporte ao Câncer e Sociedade Internacional de Oncologia Oral (MASCC/ISOO), recomendaram o uso da terapia a laser de baixa intensidade (650nm) e Sung, et al. (7), também em guia clínico baseado em evidência, sugeriram a utilização do laser para prevenção ou redução da mucosite.

O presente trabalho, piloto de um ensaio clínico randomizado, controlado e triplo cego, foi realizado com crianças/adolescentes de 10 meses a 18 anos, submetidos a dois tipos de terapia, o laser de baixa intensidade, com comprimento de onda de 660nm e a terapia fotodinâmica, com a utilização do Azul de Metileno a 0,01%. A justificativa para o uso da PDT

baseia-se no fato de ser a técnica efetiva contra infecções (33–35), ser a cavidade bucal um ambiente propício para o seu desenvolvimento, e de estudos recentes terem revelado uma associação entre a mucosite oral e infecções virais, fúngicas ou bacterianas (24,36–38).

Até o início deste estudo, nenhum trabalho havia sido publicado sobre a utilização da terapia fotodinâmica no tratamento da mucosite oral em humanos. Cruz et al. (21), tinham realizado um estudo clínico, bioquímico e histológico avaliando o efeito da PDT no processo de reparo de lesões de mucosite induzidas em hamsters e concluíram que a terapia reduzia a severidade da mucosite e aumentava a deposição de colágeno na lâmina própria, sendo segura a sua utilização. Em 2017, Medeiros-Filho et al. (20) realizaram um ensaio clínico randomizado com pacientes pediátricos, objetivando avaliar o efeito da terapia a laser de baixa intensidade associada a fotoquimioterapia no tratamento da mucosite e encontraram resultados favoráveis para a associação.

No presente estudo, a amostra foi constituída por pacientes infanto-juvenis e revelou, em concordância com a literatura (20,39,40) e com os dados do Instituto Nacional do Câncer (41), ser a Leucemia Linfóide Aguda a neoplasia mais prevalente. O sexo masculino foi o mais atingido e a média de idade foi de 9,4 anos, corroborando os achados de Medeiros-Filho et al. (20). Todos os pacientes foram submetidos a quimioterapia com Metotrexato.

Sabe-se que alguns agentes quimioterápicos estão associados ao surgimento da mucosite. O Metotrexato (MTX) administrado em doses de 1g/m^2 ou mais, a citarabina, a doxorubicina, o etoposide e o 5-fluoracil são alguns exemplos (26). O MTX é um antimetabólico fase-celular específico, com significativo potencial citotóxico para as mucosas oral e gástrica. Nos centros pesquisados, a droga foi administrada em doses que variaram de 5g/m^2 , nos portadores de Leucemia Linfóide Aguda de alto risco de recaída, a 12g/m^2 nos casos de Osteossarcoma. Para os pacientes em fase de manutenção, a dose semanal administrada variou de 20 a 40mg/m^2 . Embora houvesse variações de protocolo, todos os pacientes receberam MTX e mesmo alguns submetidos a baixas doses, desenvolveram a mucosite grau II ($n=7$; 24,14%), não tendo sido identificado nenhum paciente na fase de manutenção, com mucosite grau III.

O laser profilático é utilizado na rotina dos centros oncológicos pesquisados e as observações clínicas sugerem diminuição na incidência da mucosite após implementação dessa

prática. O presente estudo não objetivou avaliar a efetividade do laser preventivo no surgimento de lesões de mucosite, o dado analisado foi a associação entre o grau de MO revelado pelo paciente e o fato de ter sido ele submetido à fototerapia profilática. Não foi evidenciada, entretanto, associação estatisticamente significativa. O que se acredita, baseado em estudos publicados (16,28,29,32,42,43), é que um maior número de casos graves tenham sido evitados.

Embora o mecanismo exato de interação do laser de baixa intensidade com os tecidos ainda não esteja bem esclarecido, acredita-se haver uma modulação de vários processos metabólicos pela conversão da energia emitida pelo laser em energia útil para a célula. Fotorreceptores absorvem determinados comprimentos de onda e causam reações em cascata na cadeia respiratória, culminando com a produção de energia na célula, aumentando a proliferação celular e a síntese proteica, promovendo assim o reparo tecidual. Além disso, apresenta efeito anti-inflamatório por redução na expressão de citocinas pro-inflamatórias, e efeito analgésico ligado à produção de opioides endógenos. Causa ainda diminuição de radicais livres de oxigênio e altera a condução do impulso nervoso (13,18,19,32,44).

Uma dificuldade evidenciada durante o estudo foi a inexistência de parâmetros padronizados para a utilização do laser de baixa intensidade. Os trabalhos publicados revelam ampla variação, desde o comprimento de onda utilizado, a potência do aparelho, dose, energia, número de aplicações, dificultando muito a comparação dos resultados. No presente trabalho foi utilizado o laser vermelho (660nm), com *spot size* de 0,028 cm², potência de 100mW e energia por ponto de 1J para o grupo laser e 3 J para o grupo submetido à PDT. Os parâmetros empregados foram baseados nos estudos de Castro et. al., Ferreira et al., Schubert et al. e Cruz et. al. (21,32,42,45), considerando a fluência do aparelho e a população pesquisada.

Somado a falta de padronização dos parâmetros do laser, a inexistência de instrumento universalmente aceito para avaliação da mucosite é outro ponto que dificulta a comparação entre os estudos. Neste trabalho foi utilizada a escala proposta pela OMS (23), por ser ela baseada em dados objetivos de avaliação.

No que se refere a dor, a situação é semelhante. Muitos estudos usam a escala VAS, no entanto, por ser a amostra constituída por jovens de 10 meses a 18 anos, não foi possível empregá-la, dada a impossibilidade de interpretação por crianças menores. Utilizou-se a escala ChIMES (25), a qual permite avaliar a intensidade da dor e função associadas à mucosite através

da visualização de rostos, permitindo a interpretação por crianças de 8 anos ou mais e por seus responsáveis, se menores de 8 anos.

Ainda outras dificuldades vivenciadas dizem respeito aos diferentes protocolos utilizados no tratamento do câncer infantil, a complexidade de manipulação e padronização da técnica em criança de menor idade, além dos quadros inerentes ao paciente oncológico, como depressão, náusea, dor, sono, fatores que requerem do profissional que os atende, empenho especial na realização de suas tarefas.

Diferenças significativas não foram evidenciadas entre os grupos submetidos a PDT ou a LLLT. Em ambos, houve boa aceitação por parte dos pacientes, embora um integrante do grupo PDT tenha pedido para descontinuar o tratamento por sentir desconforto, o que atribuiu ao uso do corante, já que previamente havia sido submetido ao laser e não sentira qualquer incômodo. No entanto, o paciente vivenciava um quadro depressivo importante associado à doença de base, o que certamente influenciou sua decisão.

Quanto ao número de sessões necessárias para a cura clínica das lesões, os resultados foram semelhantes entre os grupos pesquisados. Na redução da dor, também não houve diferença estatística significativa, embora seja claro um decréscimo mais acentuado no grupo submetido ao laser. Tais achados contrariam os evidenciados por Medeiros-Filho et al (20), que obtiveram resultado superior na redução da duração das lesões de mucosite no grupo de pacientes submetido à fotoquimioterapia. Uma possível explicação seria a utilização associada da PDT e LLLT pelos autores, enquanto que no presente estudo, apenas uma modalidade de tratamento foi testada em cada grupo, não sendo utilizada a associação PDT + LLLT. Ademais, no presente estudo, as lesões tratadas estavam distribuídas em toda a cavidade bucal, como acontece na clínica, enquanto que no trabalho de Medeiros-Filho et al.(20), apenas lesões localizadas em lábio foram avaliadas.

Novos estudos controlados devem ser realizados com o objetivo de investigar a influência de outros fatores associados ao tratamento, como medicações utilizadas, estado nutricional do paciente, condição hematológica e condição bucal. Além disso, é importante avaliar se a associação de terapias (LLLT + PDT) agregaria resultados positivos e ainda, se modificações nos parâmetros do laser interfeririam no processo.

5 – CONCLUSÃO

Baseados no desenho de estudo utilizado e nos resultados obtidos é possível concluir que a terapia fotodinâmica pode ser empregada no tratamento da mucosite oral, pois resultados semelhantes aos apresentados pelo grupo laser foram evidenciados. No entanto, por ser a técnica mais demorada e por estar em tratamento o paciente infantil, é recomendado que a PDT seja utilizada nos casos em que sinais clínicos sugiram a presença de infecção.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem ao setor de Oncologia Pediátrica do Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira (IMIP) e ao setor de Oncohematologia do Hospital Universitário Oswaldo Cruz (HUOC) por permitirem a realização do estudo e as equipes médica, odontológica e de enfermagem por contribuírem com a sua execução.

CONFLITO DE INTERESSE

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

REFERÊNCIAS

1. Hogan R. Implementation of an oral care protocol and its effects on oral mucositis. *J Pediatr Oncol Nurs* [Internet]. 2009;26(3):125–35. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19380885>
2. Saito H, Watanabe Y, Sato K, Ikawa H, Yoshida Y, Katakura A, et al. Effects of professional oral health care on reducing the risk of chemotherapy-induced oral mucositis. *Support Care Cancer*. 2014;22(11):2935–40.
3. Qutob AF, Allen G, Gue S, Revesz T, Logan RM, Keefe D. Implementation of a hospital oral care protocol and recording of oral mucositis in children receiving cancer treatment A retrospective and a prospective study. *Support Care Cancer*. 2013;21(4):1113–20.
4. Oberoi S, Zamperlini-Netto G, Beyene J, Treister NS, Sung L. Effect of prophylactic low level laser therapy on oral mucositis: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2014;9(9).

5. Scully C, Sonis S, Diz PD. Oral mucositis. *Oral Dis*. 2006;12(3):229–41.
6. Qutob AF, Gue S, Revesz T, Logan RM, Keefe D. Prevention of oral mucositis in children receiving cancer therapy: A systematic review and evidence-based analysis. *Oral Oncol* [Internet]. 2013;49(2):102–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.oraloncology.2012.08.008>
7. Sung L, Robinson P, Treister N, Baggott T, Gibson P, Tissing W, 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* [Internet]. 2015;1–10. Available from: <http://dx.doi.org/10.1136/>
8. Cheng KKF, Chang AM, Yuen MP. Prevention of oral mucositis in paediatric patients treated with chemotherapy: A randomised crossover trial comparing two protocols of oral care. *Eur J Cancer*. 2004;40:1208–16.
9. Miller MM, Donald D V, Hagemann TM. Prevention and treatment of oral mucositis in children with cancer. *J Pediatr Pharmacol Ther* [Internet]. 2012;17(4):340–50. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3567887&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
10. Lalla R V., Bowen J, Barasch A, Elting L, Epstein J, Keefe DM, et al. MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy. *Cancer*. 2014;120(10):1453–61.
11. Costa EMM de B, Fernandes MZ, Quinderé LB, Souza LB, Pinto LP. Evaluation of an oral preventive protocol in children with acute lymphoblastic leukemia Avaliação de um protocolo preventivo oral em crianças com leucemia linfoblástica aguda. *Pesqui Odontol Bras*. 2003;17(2):147–50.
12. Sarvizadeh M, Hemati S, Meidani M, Ashouri M, Roayaei M, Shahsanai A. Morphine mouthwash for the management of oral mucositis in patients with head and neck cancer. *Adv Biomed Res*. 2015;4:44.
13. Amadori F, Bardellini E, Conti G, Pedrini N, Schumacher RF, Majorana A. Low-level laser therapy for treatment of chemotherapy-induced oral mucositis in childhood: a randomized double-blind controlled study. *Lasers Med Sci* [Internet].

- 2016;31(6):1231–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s10103-016-1975-y>
14. Bjordal JM, Bensadoun R-J, Tuner J, Frigo L, Gjerde K, Lopes-Martins RA. A systematic review with meta-analysis of the effect of low-level laser therapy (LLLT) in cancer therapy-induced oral mucositis. *Support Care Cancer* [Internet]. 2011;19(8):1069–77. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00520-011-1202-0>
 15. Bensadoun R-J, Nair RG. Low-level laser therapy in the prevention and treatment of cancer therapy-induced mucositis: 2012 state of the art based on literature review and meta-analysis. *Curr Opin Oncol* [Internet]. 2012;24(4):363–70. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22450151>
 16. Abramoff MMF, Lopes NNF, Lopes LA, Dib LL, Guilherme A, Caran EM, et al. Low-Level Laser Therapy in the Prevention and Treatment of Chemotherapy-Induced Oral Mucositis in Young Patients. *Photomed Laser Surg* [Internet]. 2008;26(4):393–400. Available from: <http://www.liebertonline.com/doi/abs/10.1089/pho.2007.2144>
 17. Fekrazad R, Chiniforush N. Oral mucositis prevention and management by therapeutic laser in head and neck cancers. *J Lasers Med Sci*. 2014;5(1):1–7.
 18. Lopes NNF, Plapler H, Chavantes MC, Lalla R V., Yoshimura EM, Alves MTS. Cyclooxygenase-2 and vascular endothelial growth factor expression in 5-fluorouracil-induced oral mucositis in hamsters: Evaluation of two low-intensity laser protocols. *Support Care Cancer*. 2009;17(11):1409–15.
 19. Lopes NNF, Plapler H, Lalla R V., Chavantes MC, Yoshimura EM, Da Silva MAB, et al. Effects of low-level laser therapy on collagen expression and neutrophil infiltrate in 5-fluorouracil-induced oral mucositis in hamsters. *Lasers Surg Med*. 2010;42(6):546–52.
 20. Medeiros-Filho JB, Maia Filho EM, Ferreira MC. Laser and photochemotherapy for the treatment of oral mucositis in young patients: Randomized clinical trial. *Photodiagnosis Photodyn Ther* [Internet]. 2017;18:39–45. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pdpdt.2017.01.004>
 21. Cruz É de P, Campos L, Pereira F da S, Magliano GC, Benites BM, Arana-chavez VE, et al. Clinical , biochemical and histological study of the effect of antimicrobial

- photodynamic therapy on oral mucositis induced by 5-fluorouracil in hamsters. *Photodiagnosis Photodyn Ther* [Internet]. 2015;12(2):298–309. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pdpdt.2014.12.007>
22. Moher D, Hopewell S, Schulz KF, Montori V, Gøtzsche PC, Devereaux PJ, et al. CONSORT 2010 explanation and elaboration: Updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *Int J Surg*. 2012;10(1):28–55.
 23. World Health Organization (WHO). *Handbook for Reporting Results of Cancer Treatment*. WHO. 1979.
 24. Ye Y, Carlsson G, Agholme MB, Wilson JAL, Roos A, Henriques-Normark B, et al. Oral bacterial community dynamics in paediatric patients with malignancies in relation to chemotherapy-related oral mucositis: A prospective study. *Clin Microbiol Infect*. 2013;19(12):559–67.
 25. Jacobs S, Baggott C, Agarwal R, Hesser T, Schechter T, Judd P, et al. Validation of the Children's International Mucositis Evaluation Scale (ChIMES) in paediatric cancer and SCT. *Br J Cancer* [Internet]. 2013;109(10):2515–22. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24129238>
 26. Cruz LB, Ribeiro AS, Rech A, Rosa LGN, Castro CG, Brunetto AL. Influence of low-energy laser in the prevention of oral mucositis in children with cancer receiving chemotherapy. *Pediatr Blood Cancer*. 2007;48:435–40.
 27. Volpato LER, Silva TC, Oliveira TM, Sakai VT, Machado MAAM. Radiation therapy and chemotherapy-induced oral mucositis. *Braz J Otorhinolaryngol* [Internet]. 2007;73(4):562–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17923929>
 28. Soto M, Lalla R V., Gouveia RV, Zecchin VG, Seber A, Lopes NNF. 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* [Internet]. 2015;33(11):540–6. Available from: <http://online.liebertpub.com/doi/10.1089/pho.2015.3954>
 29. Kuhn A, Porto FA, Miraglia P, Brunetto AL. Low-level infrared laser therapy in chemotherapy-induced oral mucositis: a randomized placebo-controlled trial in children. *J Pediatr Hematol Off J Am Soc Pediatr Hematol*. 2009;31(1):33–7.

30. Moraes JJC, Queiroga AS, De Biase RCCG, Leite EP, Cabral Júnior CR, Limeira Júnior FA. The effect of low level laser therapy in different wavelengths in the treatment of oral mucositis-proposal for extra-oral implementation. *Laser Phys* [Internet]. 2009;19(9):1912–9. Available from: <http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-70349322565&partnerID=40&md5=71a98b120e94acd21f8182e308b38611>
31. Gautam AP, Fernandes DJ, Vidyasagar MS, Maiya AG, Nigudgi S. Effect of low-level laser therapy on patient reported measures of oral mucositis and quality of life in head and neck cancer patients receiving chemoradiotherapy--a randomized controlled trial. *Support Care Cancer* [Internet]. 2013;21(5):1421–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23224689>
32. de Castro JFL, Abreu EGF, Correia AVL, da Mota Vasconcelos Brasil C, da Cruz Perez DE, de Paula Ramos Pedrosa F. Low-level laser in prevention and treatment of oral mucositis in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia. *Photomed Laser Surg* [Internet]. 2013;31(12):613–8. Available from: <http://online.liebertpub.com/doi/abs/10.1089/pho.2012.3327%5Cnhttp://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24261310>
33. Mima EG de O, Pavarina AC, Dovigo LN, Vergani CE, Costa CA de S, Kurachi C, et al. Susceptibility of *Candida albicans* to photodynamic therapy in a murine model of oral candidosis. *Oral Surgery, Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontology* [Internet]. 2010;109(3):392–401. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tripleo.2009.10.006>
34. Akram Z, Al-Shareef SAA, Daood U, Asiri FY, Shah AH, AlQahtani MA, et al. Bactericidal Efficacy of Photodynamic Therapy Against Periodontal Pathogens in Periodontal Disease: A Systematic Review. *Photomed Laser Surg* [Internet]. 2016;34(4):1–13. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26982216>
35. Javed F, Samaranayake LP, Romanos GE. Treatment of oral fungal infections using antimicrobial photodynamic therapy: a systematic review of currently available evidence. *Photochem Photobiol Sci* [Internet]. 2014;13:726–34. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24686309>
36. Aggarwal R, Bansal D, Naru J, Salaria M, Rana A, Minz RW, et al. HSV-1 as well as

- HSV-2 is frequent in oral mucosal lesions of children on chemotherapy. *Support Care Cancer*. 2014;22(7):1773–9.
37. Santos de Faria AB, Moraes Silva IH, Almeida RDG, da Silva SP, Carvalho AT, Leao JC. Seroprevalence of herpes virus associated with the presence and severity of oral mucositis in children diagnosed with acute lymphoid leukemia. *J Oral Pathol Med*. 2014;43(4):298–303.
 38. De Mendonça RMH, De Araújo M, Levy CE, Morari J, Silva RA, Yunes JA, et al. Prospective evaluation of HSV, *Candida* spp., and oral bacteria on the severity of oral mucositis in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Supportive Care in Cancer*. 2012;1101–7.
 39. Padmini C, Bai KY. Oral and dental considerations in pediatric leukemic patient. *ISRN Hematol*. 2014;2014(1):895721.
 40. Figliolia SLC, Oliveira DT, Pereira MC, Lauris JRP, Maurício AR, Oliveira DT, et al. Oral mucositis in acute lymphoblastic leukaemia: Analysis of 169 paediatric patients. *Oral Dis*. 2008;14(8):761–6.
 41. INCA. Câncer da criança e adolescente no Brasil: dados dos registros de base populacional e de mortalidade. Inca. 2008. 220 p.
 42. Ferreira B, da Motta Silveira FM, de Orange FA. Low-level laser therapy prevents severe oral mucositis in patients submitted to hematopoietic stem cell transplantation: a randomized clinical trial. *Support Care Cancer*. 2016;24(3):1035–42.
 43. Eduardo FDP, Bezinelli LM, De Carvalho DLC, Lopes RMDG, Fernandes JF, Brumatti M, et al. Oral mucositis in pediatric patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation: Clinical outcomes in a context of specialized oral care using low-level laser therapy. *Pediatr Transplant*. 2015;19(3):316–25.
 44. Zecha JAEM, Raber-Durlacher JE, Nair RG, Epstein JB, Elad S, Hamblin MR, 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):2781–92.
 45. Schubert MM, Eduardo FP, Guthrie K a, Franquin J-C, Bensadoun R-JJ, Migliorati C a, et al. A phase III randomized double-blind placebo-controlled clinical trial to

determine the efficacy of low level laser therapy for the prevention of oral mucositis in patients undergoing hematopoietic cell transplantation. Support Care Cancer. 2007;15(10):1145–54.

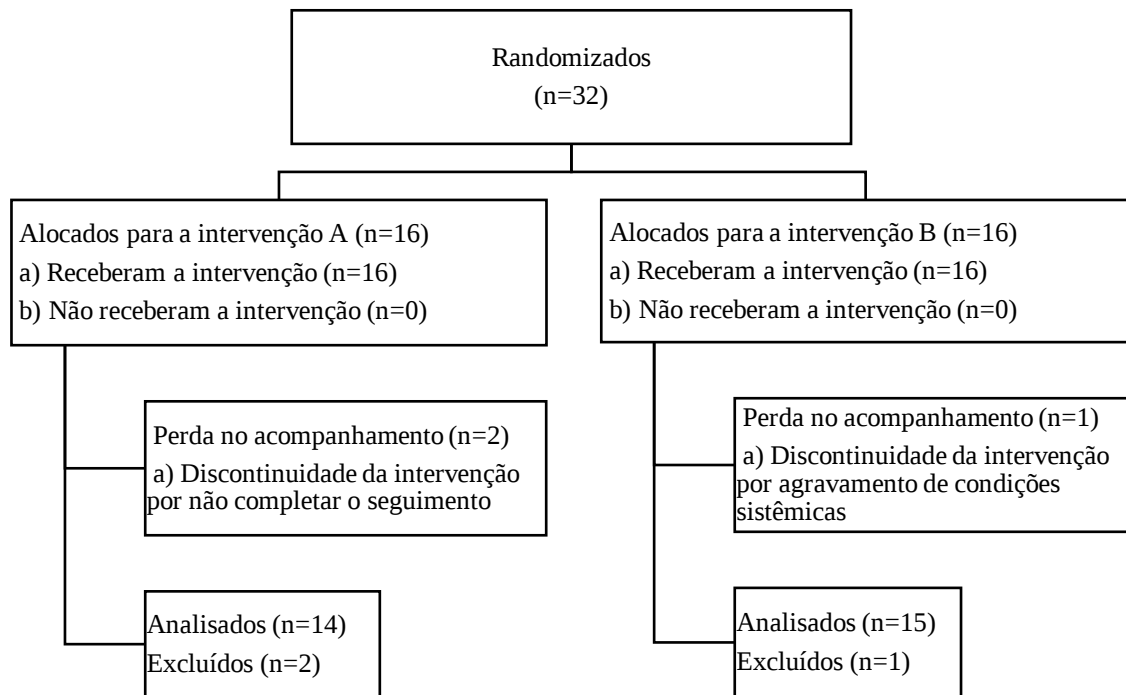


Fig. 1. Fluxograma dos pacientes no estudo (CONSORT 2010)

Tabela 1. Características clínicas e demográficas dos participantes do estudo (n=29)

VARIÁVEL	GRUPOS				TOTAL		VALOR DE
	A		B				p
	n	%	n	%	n	%	
IDADE							
0-12 anos	9	64,3%	5	33,3%	14	48,3%	0,096*
> 12 anos	5	35,7%	10	66,7%	15	51,7%	
Total	14	100,0%	15	100,0%	29	100,0%	
SEXO							
Masculino	7	50,0%	8	53,3%	15	51,7%	0,858*
Feminino	7	50,0%	7	46,7%	14	48,3%	
Total	14	100,0%	15	100,0%	29	100,0%	
ESCOLARIDADE							
Não estuda	7	50,0%	6	40,0%	13	44,8%	0,360*
Fundamental I	5	35,7%	3	20,0%	8	27,6%	
Fundamental II	2	14,3%	3	20,0%	5	17,2%	
Ensino Médio	0	0,0%	3	20,0%	3	10,3%	
Total	14	100,0%	15	100,0%	29	100,0%	
TIPO DE NEOPLASIA							
LLA	11	78,6%	9	60,0%	20	69,0%	0,632**
Linfoma não Hodgkin	1	7,1%	3	20,0%	4	13,8%	
Osteossarcoma	2	14,3%	3	20,0%	5	17,2%	
Total	14	100,0%	15	100,0%	29	100,0%	
PROTOCOLO QT							
HDMTX	10	71,4%	12	80,0%	22	75,9%	0,682**
LDMTX	4	28,6%	3	20,0%	7	24,1%	
Total	14	100,0%	15	100,0%	29	100,0%	
LASER PREVENTIVO							
Sim	9	64,3%	11	78,6%	20	71,4%	0,678**
Não	5	35,7%	3	21,4%	8	28,6%	
Total	14	100,0%	14	100,0%	28 ^a	100,0%	
CONDIÇÃO BUCAL							
Favorável	11	78,6%	11	73,3%	22	75,9%	1,000**
Desfavorável	3	21,4%	4	26,7%	7	24,1%	
Total	14	100,0%	15	100,0%	29	100,0%	
GRAU DE MO INICIAL							
II	11	78,6%	12	80,0%	23	79,3%	1,000**
III	3	21,4%	3	20,0%	6	20,7%	
Total	14	100,0%	15	100,0%	29	100,0%	

LLA- Leucemia Linfóide Aguda

QT – Quimioterapia

MO – Mucosite Oral

HDMTX- Altas doses de Metotrexato ($\geq 5 \text{ g/m}^2$)LDMTX- Baixas doses de Metotrexato ($20\text{-}40\text{mg/m}^2$)^a 1 perda

(*) Teste Qui-quadrado

(**) Teste Exato de Fisher

Tabela 2 – Gradação da dor referida pelos pacientes intra (baseline, 4 e 7 dias) e intergrupos

Variáveis	Dias			p-valor
	Dia 0	Dia 4	Dia 7	
	Média ± DP	Média ± DP	Média ± DP	
Dor na boca ou garganta no dia				
Grupo A	4,14 ± 5,25	1,86 ± 3,88 ^A	1,00 ± 2,22 ^A	0,032 *
Grupo B	6,07 ± 5,04	1,93 ± 2,31 ^A	0,33 ± 1,05 ^A	0,003 *
<i>p-valor</i>	0,180 **	0,258 **	0,486 **	

(*) Medidas Repetidas (**) Mann-Whitney

(A) Diferença estatisticamente significativa em relação ao dia 0

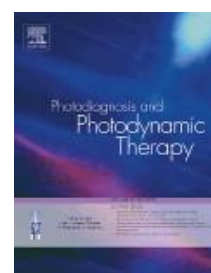


PHOTODIAGNOSIS AND PHOTODYNAMIC THERAPY

AUTHOR INFORMATION PACK

TABLE OF CONTENTS

●	Description	p.1
●	Audience	p.1
●	Impact Factor	p.1
●	Abstracting and Indexing	p.1
●	Editorial Board	p.2
●	Guide for Authors	p.3



ISSN: 1572-1000

DESCRIPTION

Official Journal of the [European Platform for Photodynamic Medicine](#)

Affiliated with the [International Photodynamic Association](#)

Also affiliated with the [British Medical Laser Association](#) and the Polish Society for Photodynamic Medicine

INDEXED in MEDLINE/PubMed, SciSearch/Science Citation Index Expanded, Current Contents/Clinical Medicine.

Aims and Scope:

Photodiagnosis and Photodynamic Therapy is an international journal for the dissemination of scientific knowledge and clinical developments of **Photodiagnosis** and **Photodynamic Therapy** in all medical specialties. The journal publishes original articles, review articles, case presentations, "how-to-do-it" articles, Letters to the Editor, short communications and relevant images with short descriptions. All submitted material is subject to a strict peer-review process.

AUDIENCE

Professionals in all medical disciplines with an interest in medical and biological applications of lasers and light sources, and photodiagnosis/photodynamic therapy in the treatment of human disease.

IMPACT FACTOR

2015: 2.412 © Thomson Reuters Journal Citation Reports 2016

ABSTRACTING AND INDEXING

Current Contents / Clinical Medicine

Medline/Index Medicus

National Library of Medicine

SciSearch/Science Citation Index Expanded

ScienceDirect

Scopus

Journal Citation Reports - Science Edition

EDITORIAL BOARD

Editor-in-Chief

R. Allison, 21st Century Oncology, Greenville, North Carolina, USA

Emeritus Editor

K. Moghissi, Yorkshire Laser Centre, Goole, UK

Associate Editors

H. Barr, Gloucester, UK

R. Boyle, Hull, UK

K. Dixon, Goole, UK

M. Eljamel, Lanark, UK

L. Freitag, Hemer, Germany

K. Furukawa, Tokyo, Japan

R. Hamblin, Boston, Massachusetts, USA

C. Hopper, Bromley, UK

Z. Huang, Lakewood, Colorado, USA

H. Kato, Tokyo, Japan

T. Mang, Orchard Park, New York, USA

H. Moseley, Dundee, UK

L. Turnbull, Hull, UK

H. Walt, Zurich, Switzerland

H. Wolfson, Jacksonville, Florida, USA

Editorial Board

M. Adamek, Katowice, Poland

A. Akopov, St. Petersburg, Russian Federation

D. Allan, Manchester, UK

E. Allan, Knutsford, UK

P. Barber, Dundee, UK

A. Batlle, Buenos Aires, Brazil

K. Berg, Oslo, Norway

G. Downie, Mount Pleasant, Texas, USA

R. Fekrazad, Tehran, Iran

L. Gasparyan, Helsinki, Finland

G. Gasser, Zurich, Switzerland

P. Hillemanns, Hannover, Germany

T. Horvath, Brno, Czech Republic

S. Ibbotson, Dundee, UK

P. Jichlinski, Lausanne, Switzerland

A. Juzeniene, Oslo, Norway

N. Kashef, Tehran, Iran

H. Kostron, Innsbruck, Austria

S. Lecleire, Rouen, France

M. Leroy, Suresnes, France

L. Li, Guangzhou, China

A. Makela, Helsinki, Finland

S. Mordon, Loos, France

T. Nakamura, Tochigi, Japan

D. Robinson, Rotterdam, Netherlands

P. Ross, Columbus, Ohio, USA

A. Sieron, Bytom, Poland

W. Stummer, Munster, Germany

I.B. Tan, Amsterdam, Netherlands

A. Thorpe, Leeds, UK

R. Waidelich, Munich, Germany
M. Wainwright, Liverpool, UK
X. Wang, Shanghai, China
A. Woong-Shick, Kangham, The Republic of Korea
P. Ziolkowski, Wroclaw, Poland

GUIDE FOR AUTHORS

INTRODUCTION

Scope

Photodiagnosis and Photodynamic Therapy is an international journal for the dissemination of scientific knowledge and clinical developments of Photodiagnosis and Photodynamic Therapy in all medical specialities. The journal publishes original articles, review articles, case presentations, "how-to-do-it" articles, Letters to the Editor, short communications and relevant images with short descriptions. All submitted material is subject to a strict peer review process.

Types of manuscript

Research Papers should report original clinical studies or research not previously published or being considered for publication elsewhere. Work in Progress may also be submitted. See below for the standard layout. Submission of a manuscript to this journal gives the publisher the right to publish that paper if it is accepted. Manuscripts may be edited to improve clarity and expression.

Review articles, including institutional reviews of recent developments are welcome, and will undergo peer review. Reviews should have an abstract of up to 250 words.

Editorials

Although most Editorials in the journal are commissioned, authors may contact the Editor-in-Chief to request submission of their own Editorial.

Correspondence. Readers are encouraged to write about any topic that relates to photodiagnosis or photodynamic therapy, clinical, scientific, educational, social or economic. Letters should be no longer than 500 words and may include discussions on material previously printed in the Journal.

Case report will be considered if formatted as a research letter with 2 figures maximum. Maximum length is up to 1000 words with up to 6 references and 2 tables or figures. There should be no Abstract and no headings.

Short Communications should not exceed 1000 words and should consist of a background section (not to exceed 100 words), aims (not to exceed 50 words), methods (not to exceed 250 words), results (not to exceed 250 words) and conclusion (not to exceed 250 words). An abstract of 150-200 words should also be provided. The editorial team reserves the right to decide which tables/figures submitted are necessary. No abstract is necessary.

Submission checklist

You can use this list to carry out a final check of your submission before you send it to the journal for review. Please check the relevant section in this Guide for Authors for more details.

Ensure that the following items are present:

One author has been designated as the corresponding author with contact details:

- E-mail address
- Full postal address

All necessary files have been uploaded:

Manuscript:

- Include keywords
- All figures (include relevant captions)
- All tables (including titles, description, footnotes)
- Ensure all figure and table citations in the text match the files provided
- Indicate clearly if color should be used for any figures in print

Graphical Abstracts / Highlights files (where applicable)

Supplemental files (where applicable)

Further considerations

- Manuscript has been 'spell checked' and 'grammar checked'
- All references mentioned in the Reference List are cited in the text, and vice versa
- Permission has been obtained for use of copyrighted material from other sources (including the Internet)
- Relevant declarations of interest have been made
- Journal policies detailed in this guide have been reviewed
- Referee suggestions and contact details provided, based on journal requirements

For further information, visit our [Support Center](#).

BEFORE YOU BEGIN

Ethics in publishing

Please see our information pages on [Ethics in publishing](#) and [Ethical guidelines for journal publication](#).

Declaration of interest

All authors must disclose any financial and personal relationships with other people or organizations that could inappropriately influence (bias) their work. Examples of potential conflicts of interest include employment, consultancies, stock ownership, honoraria, paid expert testimony, patent applications/ registrations, and grants or other funding. If there are no conflicts of interest then please state this: 'Conflicts of interest: none'. [More information](#).

Submission declaration and verification

Submission of an article implies that the work described has not been published previously (except in the form of an abstract or as part of a published lecture or academic thesis or as an electronic preprint, see '[Multiple, redundant or concurrent publication](#)' section of our ethics policy for more information), that it is not under consideration for publication elsewhere, that its publication is approved by all authors and tacitly or explicitly by the responsible authorities where the work was carried out, and that, if accepted, it will not be published elsewhere in the same form, in English or in any other language, including electronically without the written consent of the copyright-holder. To verify originality, your article may be checked by the originality detection service [CrossCheck](#).

Changes to authorship

Authors are expected to consider carefully the list and order of authors **before** submitting their manuscript and provide the definitive list of authors at the time of the original submission. Any addition, deletion or rearrangement of author names in the authorship list should be made only **before** the manuscript has been accepted and only if approved by the journal Editor. To request such a change, the Editor must receive the following from the **corresponding author**: (a) the reason for the change in author list and (b) written confirmation (e-mail, letter) from all authors that they agree with the addition, removal or rearrangement. In the case of addition or removal of authors, this includes confirmation from the author being added or removed.

Only in exceptional circumstances will the Editor consider the addition, deletion or rearrangement of authors **after** the manuscript has been accepted. While the Editor considers the request, publication of the manuscript will be suspended. If the manuscript has already been published in an online issue, any requests approved by the Editor will result in a corrigendum.

Copyright

Upon acceptance of an article, authors will be asked to complete a 'Journal Publishing Agreement' (see [more information](#) on this). An e-mail will be sent to the corresponding author confirming receipt of the manuscript together with a 'Journal Publishing Agreement' form or a link to the online version of this agreement.

Subscribers may reproduce tables of contents or prepare lists of articles including abstracts for internal circulation within their institutions. [Permission](#) of the Publisher is required for resale or distribution outside the institution and for all other derivative works, including compilations and translations. If excerpts from other copyrighted works are included, the author(s) must obtain written permission from the copyright owners and credit the source(s) in the article. Elsevier has [preprinted forms](#) for use by authors in these cases.

For open access articles: Upon acceptance of an article, authors will be asked to complete an 'Exclusive License Agreement' ([more information](#)). Permitted third party reuse of open access articles is determined by the author's choice of [user license](#).

Author rights

As an author you (or your employer or institution) have certain rights to reuse your work. [More information](#).

Elsevier supports responsible sharing

Find out how you can [share your research](#) published in Elsevier journals.

Role of the funding source

You are requested to identify who provided financial support for the conduct of the research and/or preparation of the article and to briefly describe the role of the sponsor(s), if any, in study design; in the collection, analysis and interpretation of data; in the writing of the report; and in the decision to submit the article for publication. If the funding source(s) had no such involvement then this should be stated.

Funding body agreements and policies

Elsevier has established a number of agreements with funding bodies which allow authors to comply with their funder's open access policies. Some funding bodies will reimburse the author for the Open Access Publication Fee. Details of [existing agreements](#) are available online.

After acceptance, open access papers will be published under a noncommercial license. For authors requiring a commercial CC BY license, you can apply after your manuscript is accepted for publication.

Open access

This journal offers authors a choice in publishing their research:

Open access

- Articles are freely available to both subscribers and the wider public with permitted reuse.
- An open access publication fee is payable by authors or on their behalf, e.g. by their research funder or institution.

Subscription

- Articles are made available to subscribers as well as developing countries and patient groups through [universal access programs](#).
- No open access publication fee payable by authors.

Regardless of how you choose to publish your article, the journal will apply the same peer review criteria and acceptance standards.

For open access articles, permitted third party (re)use is defined by the following [Creative Commons user licenses](#):

[Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs \(CC BY-NC-ND\)](#)

For non-commercial purposes, lets others distribute and copy the article, and to include in a collective work (such as an anthology), as long as they credit the author(s) and provided they do not alter or modify the article.

The open access publication fee for this journal is **USD 2500**, excluding taxes. Learn more about Elsevier's pricing policy: <http://www.elsevier.com/openaccesspricing>.

Green open access

Authors can share their research in a variety of different ways and Elsevier has a number of green open access options available. We recommend authors see our [green open access page](#) for further information. Authors can also self-archive their manuscripts immediately and enable public access from their institution's repository after an embargo period. This is the version that has been accepted for publication and which typically includes author-incorporated changes suggested during submission, peer review and in editor-author communications. Embargo period: For subscription articles, an appropriate amount of time is needed for journals to deliver value to subscribing customers before an article becomes freely available to the public. This is the embargo period and it begins from the date the article is formally published online in its final and fully citable form. [Find out more.](#)

This journal has an embargo period of 12 months.

Elsevier Publishing Campus

The Elsevier Publishing Campus (www.publishingcampus.com) is an online platform offering free lectures, interactive training and professional advice to support you in publishing your research. The College of Skills training offers modules on how to prepare, write and structure your article and explains how editors will look at your paper when it is submitted for publication. Use these resources, and more, to ensure that your submission will be the best that you can make it.

Language (usage and editing services)

Please write your text in good English (American or British usage is accepted, but not a mixture of these). Authors who feel their English language manuscript may require editing to eliminate possible grammatical or spelling errors and to conform to correct scientific English may wish to use the [English Language Editing service](#) available from Elsevier's WebShop.

Submission

Our online submission system guides you stepwise through the process of entering your article details and uploading your files. The system converts your article files to a single PDF file used in the peer-review process. Editable files (e.g., Word, LaTeX) are required to typeset your article for final publication. All correspondence, including notification of the Editor's decision and requests for revision, is sent by e-mail.

Referees

Referees

Please submit, with the manuscript, the names, addresses and e-mail addresses of three potential referees who are willing to review the article (please obtain confirmation from the referees before submitting your manuscript). Note that the editor retains the sole right to decide whether or not the suggested reviewers are used.

Revised version of the manuscript

On the basis of the comments of the referees and editors, Authors may be asked to revise their manuscript. In order to facilitate the evaluation of the revisions by the referees and editors, upon revision, Authors are asked:

- to indicate all changes to the original manuscript by means of 'track changes'
- to add a letter for the referees, explaining how they dealt with all of the recommendations and questions from the referees. Authors should submit their revised version no later than 9 months after they were informed about the decision that the manuscript needs revision. If no revised manuscript is received 9 months after the decision, the manuscript will be considered as rejected.

PREPARATION

Style

Please use **no abbreviations**. Headlines and Subheadlines should be liberally employed in the Methods, Results, and Discussion sections. Use short paragraphs whenever possible. Clarity of expression, good syntax and the avoidance of medical jargon will be appreciated by the editors, reviewers and readers.

References

There are no strict requirements on reference formatting at submission. References can be in any style or format as long as the style is consistent. Where applicable, author(s) name(s), journal title/book title, chapter title/article title, year of publication, volume number/book chapter and the pagination must be present. Use of DOI is highly encouraged. The reference style used by the journal will be applied to the accepted article by Elsevier at the proof stage. Note that missing data will be highlighted at proof stage for the author to correct.

Peer review

This journal operates a single blind review process. All contributions will be initially assessed by the editor for suitability for the journal. Papers deemed suitable are then typically sent to a minimum of one independent expert reviewer to assess the scientific quality of the paper. The Editor is responsible for the final decision regarding acceptance or rejection of articles. The Editor's decision is final. [More information on types of peer review](#).

Open access

This journal offers authors two choices to publish their research;

1. **Open Access** o Articles are freely available to both subscribers and the wider public with permitted reuse o An open access publication fee is payable by authors or their research funder
2. **Subscription** o Articles are made available to subscribers as well as developing countries and patient groups through our access programs (<http://www.elsevier.com/access>) o No open access publication fee

All articles published open access will be immediately and permanently free for everyone to read and download. Permitted reuse is defined by your choice of one of the following Creative Commons user licenses:

Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs (CC-BY-NC-ND): for non-commercial purposes, lets others distribute and copy the article, and to include in a collective work (such as an anthology), as long as they credit the author(s) and provided they do not alter or modify the article.

Elsevier has established agreements with funding bodies. This ensures authors can comply with funding body open access requirements, including specific user licenses, such as CC-BY. Some authors may also be reimbursed for associated publication fees. <http://www.elsevier.com/fundingbodies>

If you need to comply with your funding body policy you can apply for the CC-BY license after your manuscript is accepted for publication.

To provide open access, this journal has a publication fee which needs to be met by the authors or their research funders for each article published open access. Your publication choice will have no effect on the peer review process or acceptance of submitted articles.

The open access publication fee for this journal is **\$USD 2,500** excluding taxes.

Learn more about Elsevier's pricing policy <http://www.elsevier.com/openaccesspricing>

Layout of manuscript

Divide the manuscript into the following sections: Title page, Structured Abstract, Key words (3-6), Introduction, Materials and Methods, Results, Discussion, Acknowledgments, References. The editors will consider the use of other sections if more suitable for certain manuscripts.

Essential title page information

- **Title.** Concise and informative. Titles are often used in information-retrieval systems. Avoid abbreviations and formulae where possible.
- **Author names and affiliations.** Please clearly indicate the given name(s) and family name(s) of each author and check that all names are accurately spelled. Present the authors' affiliation addresses (where the actual work was done) below the names. Indicate all affiliations with a lowercase superscript letter

immediately after the author's name and in front of the appropriate address. Provide the full postal address of each affiliation, including the country name and, if available, the e-mail address of each author.

- **Corresponding author.** Clearly indicate who will handle correspondence at all stages of refereeing and publication, also post-publication. **Ensure that the e-mail address is given and that contact details are kept up to date by the corresponding author.**

- **Present/permanent address.** If an author has moved since the work described in the article was done, or was visiting at the time, a 'Present address' (or 'Permanent address') may be indicated as a footnote to that author's name. The address at which the author actually did the work must be retained as the main, affiliation address. Superscript Arabic numerals are used for such footnotes.

The **Structured Abstract**, of no more than 250 words, should be written with particular care since this will be the only part of the article studied by some readers. The preferred subheadings are: Background, Methods, Results and Conclusions.

The **Introduction** should be brief and set out the purposes for which the study has been performed along with relevant previous studies only where essential.

The **Materials and Methods** should be sufficiently detailed so that readers and reviewers can understand precisely what has been done without studying the references directly. The description may be abbreviated when well accepted techniques are used.

The **Results** should be presented precisely. Keep discussion of their importance to a minimum in this section of the manuscript.

The **Discussion** should directly relate to the study being reported. Do not include a general review of the topic.

Tables should be typed with double spacing and each should be on a separate sheet. They should be numbered consecutively with Arabic numerals, and contain only horizontal lines. Provide a short descriptive heading above each table with footnotes and/or explanations underneath.

Figures should ideally be submitted in high-resolution TIF format, or alternatively in GIF, JPEG/JPG, or EPS format. The figures should be placed in separate files, named purely with the figure numbers (e.g. "Figure1.tif"). The cost of colour figures will be paid by the author.

Legends for Figures should be typed with double-spacing on a separate sheet.

Gene Accession Numbers

For each and every gene accession number cited in an article, authors should type the accession number in bold, underlined text. Letters in the accession number should always be capitalised. Example: (GenBank accession nos. **AI631510** , **AI631511** , **AI632198**, and **BF223228**), a B-cell tumor from a chronic lymphatic leukemia (GenBank accession no. **BE675048**), and a T-cell lymphoma (GenBank accession no. **AA361117**).

Supplementary data

The journal accepts electronic supplementary material to support and enhance your scientific research. Supplementary files offer the author additional possibilities to publish supporting applications, movies, animation sequences, high-resolution images, background datasets, sound clips and more. Supplementary files supplied will be published online alongside the electronic version of your article in Elsevier web products, including ScienceDirect: <http://www.sciencedirect.com>

Graphical abstract

Although a graphical abstract is optional, its use is encouraged as it draws more attention to the online article. The graphical abstract should summarize the contents of the article in a concise, pictorial form designed to capture the attention of a wide readership. Graphical abstracts should be submitted as a separate file in the online submission system. Image size: Please provide an image with a minimum of 531 × 1328 pixels (h × w) or proportionally more. The image should be readable at a size of 5 × 13 cm using a regular screen resolution of 96

dpi. Preferred file types: TIFF, EPS, PDF or MS Office files. You can view [Example Graphical Abstracts](#) on our information site.

Authors can make use of Elsevier's Illustration and Enhancement service to ensure the best presentation of their images and in accordance with all technical requirements: [Illustration Service](#).

Highlights

Highlights are mandatory for this journal. They consist of a short collection of bullet points that convey the core findings of the article and should be submitted in a separate editable file in the online submission system. Please use 'Highlights' in the file name and include 3 to 5 bullet points (maximum 85 characters, including spaces, per bullet point). You can view [example Highlights](#) on our information site.

Formatting of funding sources

List funding sources in this standard way to facilitate compliance to funder's requirements:

Funding: This work was supported by the National Institutes of Health [grant numbers xxxx, yyyy]; the Bill & Melinda Gates Foundation, Seattle, WA [grant number zzzz]; and the United States Institutes of Peace [grant number aaaa].

It is not necessary to include detailed descriptions on the program or type of grants and awards. When funding is from a block grant or other resources available to a university, college, or other research institution, submit the name of the institute or organization that provided the funding.

If no funding has been provided for the research, please include the following sentence:

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Electronic artwork General points

- Make sure you use uniform lettering and sizing of your original artwork.
- Embed the used fonts if the application provides that option.
- Aim to use the following fonts in your illustrations: Arial, Courier, Times New Roman, Symbol, or use fonts that look similar.
- Number the illustrations according to their sequence in the text.
- Use a logical naming convention for your artwork files.
- Provide captions to illustrations separately.
- Size the illustrations close to the desired dimensions of the published version.
- Submit each illustration as a separate file.

A detailed [guide on electronic artwork](#) is available.

You are urged to visit this site; some excerpts from the detailed information are given here. **Formats**

If your electronic artwork is created in a Microsoft Office application (Word, PowerPoint, Excel) then please supply 'as is' in the native document format.

Regardless of the application used other than Microsoft Office, when your electronic artwork is finalized, please 'Save as' or convert the images to one of the following formats (note the resolution requirements for line drawings, halftones, and line/halftone combinations given below):

EPS (or PDF): Vector drawings, embed all used fonts.

TIFF (or JPEG): Color or grayscale photographs (halftones), keep to a minimum of 300 dpi.

TIFF (or JPEG): Bitmapped (pure black & white pixels) line drawings, keep to a minimum of 1000 dpi. TIFF (or JPEG): Combinations bitmapped line/half-tone (color or grayscale), keep to a minimum of 500 dpi.

Please do not:

- Supply files that are optimized for screen use (e.g., GIF, BMP, PICT, WPG); these typically have a low number of pixels and limited set of colors;
- Supply files that are too low in resolution;
- Submit graphics that are disproportionately large for the content.

Color artwork

Please make sure that artwork files are in an acceptable format (TIFF (or JPEG), EPS (or PDF), or MS Office files) and with the correct resolution. If, together with your accepted article, you submit usable color figures then Elsevier will ensure, at no additional charge, that these figures will appear in color online (e.g., ScienceDirect and other sites) regardless of whether or not these illustrations are reproduced in color in the printed version.

For color reproduction in print, you will receive information regarding the costs from Elsevier after receipt of your accepted article. Please indicate your preference for color: in print or online only. [Further information on the preparation of electronic artwork.](#)

Reference links

Increased discoverability of research and high quality peer review are ensured by online links to the sources cited. In order to allow us to create links to abstracting and indexing services, such as Scopus, CrossRef and PubMed, please ensure that data provided in the references are correct. Please note that incorrect surnames, journal/book titles, publication year and pagination may prevent link creation. When copying references, please be careful as they may already contain errors. Use of the DOI is encouraged.

A DOI can be used to cite and link to electronic articles where an article is in-press and full citation details are not yet known, but the article is available online. A DOI is guaranteed never to change, so you can use it as a permanent link to any electronic article. An example of a citation using DOI for an article not yet in an issue is: VanDecar J.C., Russo R.M., James D.E., Ambeh W.B., Franke M. (2003). Aseismic continuation of the Lesser Antilles slab beneath northeastern Venezuela. *Journal of Geophysical Research*, <https://doi.org/10.1029/2001JB000884>. Please note the format of such citations should be in the same style as all other references in the paper.

Data references

This journal encourages you to cite underlying or relevant datasets in your manuscript by citing them in your text and including a data reference in your Reference List. Data references should include the following elements: author name(s), dataset title, data repository, version (where available), year, and global persistent identifier. Add [dataset] immediately before the reference so we can properly identify it as a data reference. The [dataset] identifier will not appear in your published article.

Reference management software

Most Elsevier journals have their reference template available in many of the most popular reference management software products. These include all products that support [Citation Style Language styles](#), such as [Mendeley](#) and [Zotero](#), as well as [EndNote](#). Using the word processor plug-ins from these products, authors only need to select the appropriate journal template when preparing their article, after which citations and bibliographies will be automatically formatted in the journal's style. If no template is yet available for this journal, please follow the format of the sample references and citations as shown in this Guide.

Users of Mendeley Desktop can easily install the reference style for this journal by clicking the following link:

<http://open.mendeley.com/use-citation-style/photodiagnosis-and-photodynamic-therapy>

When preparing your manuscript, you will then be able to select this style using the Mendeley plugins for Microsoft Word or LibreOffice.

Reference formatting

There are no strict requirements on reference formatting at submission. References can be in any style or format as long as the style is consistent. Where applicable, author(s) name(s), journal title/book title, chapter title/article title, year of publication, volume number/book chapter and the pagination must be present. Use of DOI is highly encouraged. The reference style used by the journal will be applied to the accepted article by Elsevier at the proof stage. Note that missing data will be highlighted at proof stage for the author to correct. If you do wish to format the references yourself they should be arranged according to the following examples:

Reference style

Text: Indicate references by number(s) in square brackets in line with the text. The actual authors can be referred to, but the reference number(s) must always be given.

Example: '..... as demonstrated [3,6]. Barnaby and Jones [8] obtained a different result' **List:** Number the references (numbers in square brackets) in the list in the order in which they appear in the text.

Examples:

Reference to a journal publication:

- [1] J. van der Geer, J.A.J. Hanraads, R.A. Lupton, The art of writing a scientific article, J. Sci. Commun.163 (2010) 51–59.

Reference to a book:

- [2] W. Strunk Jr., E.B. White, The Elements of Style, fourth ed., Longman, New York, 2000.

Reference to a chapter in an edited book:

- [3] G.R. Mettam, L.B. Adams, How to prepare an electronic version of your article, in: B.S. Jones, R.Z. Smith (Eds.), Introduction to the Electronic Age, E-Publishing Inc., New York, 2009, pp. 281–304.

Reference to a website:

- [4] Cancer Research UK, Cancer statistics reports for the UK. <http://www.cancerresearchuk.org/aboutcancer/statistics/cancerstatsreport/>, 2003 (accessed 13.03.03).

Reference to a dataset:

- [dataset] [5] M. Oguro, S. Imahiro, S. Saito, T. Nakashizuka, Mortality data for Japanese oak wilt disease and surrounding forest compositions, Mendeley Data, v1, 2015. <https://doi.org/10.17632/xwj98nb39r.1>.

AudioSlides

The journal encourages authors to create an AudioSlides presentation with their published article. AudioSlides are brief, webinar-style presentations that are shown next to the online article on ScienceDirect. This gives authors the opportunity to summarize their research in their own words and to help readers understand what the paper is about. [More information and examples are available](#). Authors of this journal will automatically receive an invitation e-mail to create an AudioSlides presentation after acceptance of their paper.

Process of submission

Online submission

Photodiagnosis and Photodynamic Therapy uses an online submission and review system. Authors can upload their article via the Elsevier Editorial System at http://www.evise.com/evise/faces/pages/navigation/NavController.jspx?JRNL_ACR=PDPDT. By accessing the website Authors will be guided stepwise through the uploading of the various files. Editable file formats are necessary. We accept most wordprocessing formats, but Word, WordPerfect or LaTeX is preferred. Figure files (TIFF, EPS, JPEG) should be uploaded separately. Always keep a backup copy of the electronic file for reference and safety. Save your files using the default extension of the program used. The system generates an Adobe Acrobat PDF version of the article which is used for the reviewing process. Authors, Reviewers and Editors send and receive all correspondence by email and no paper correspondence is necessary. For assistance please visit our [Support Center](#).

AFTER ACCEPTANCE

Online proof correction

Corresponding authors will receive an e-mail with a link to our online proofing system, allowing annotation and correction of proofs online. The environment is similar to MS Word: in addition to editing text, you can also comment on figures/tables and answer questions from the Copy Editor. Web-based proofing provides a faster and less error-prone process by allowing you to directly type your corrections, eliminating the potential introduction of errors.

If preferred, you can still choose to annotate and upload your edits on the PDF version. All instructions for proofing will be given in the e-mail we send to authors, including alternative methods to the online version and PDF.

We will do everything possible to get your article published quickly and accurately. Please use this proof only for checking the typesetting, editing, completeness and correctness of the text, tables and figures. Significant changes to the article as accepted for publication will only be considered at this stage with permission from the Editor. It is important to ensure that all corrections are sent back to us in one communication. Please check carefully before replying, as inclusion of any subsequent corrections cannot be guaranteed. Proofreading is solely your responsibility.

Offprints

The corresponding author will, at no cost, receive a customized [Share Link](#) providing 50 days free access to the final published version of the article on [ScienceDirect](#). The Share Link can be used for sharing the article via any communication channel, including email and social media. For an extra charge, paper offprints can be ordered via the offprint order form which is sent once the article is accepted for publication. Both corresponding and co-authors may order offprints at any time via Elsevier's [Webshop](#). Corresponding authors who have published their article open access do not receive a Share Link as their final published version of the article is available open access on ScienceDirect and can be shared through the article DOI link.

AUTHOR INQUIRIES

Visit the [Elsevier Support Center](#) to find the answers you need. Here you will find everything from Frequently Asked Questions to ways to get in touch.

You can also [check the status of your submitted article](#) or find out [when your accepted article will be published](#).

6 CONCLUSÕES

Baseado no desenho de estudo proposto foi possível chegar as seguintes conclusões:

- A PDT é efetiva no controle da MO, pois reduz a dor e a duração da condição;
- A FBM é efetiva no controle da MO, pois reduz a dor e a duração da condição;
- A PDT apresenta eficácia semelhante à FBM no controle da MO;
- O grau de MO não foi influenciado pelos fatores: idade, sexo, tipo de neoplasia, protocolo de QT e realização de laser preventivo;
- A resposta à PDT foi influenciada pela presença de outras lesões bucais e condição bucal desfavorável;
- A resposta à FBM foi influenciada pela presença de condição bucal desfavorável;
- Por ser a PDT uma técnica mais demorada que a FBM, deve ser reservada para os casos sugestivos de infecção secundária.

REFERÊNCIAS

- ABDULJABBAR, T.; AL-ASKAR, M.; BAIG, M. K.; ALSOWYGH, Z. H.; KELLESARIAN, S. V.; VOHRA, F. Efficacy of photodynamic therapy in the inactivation of oral fungal colonization among cigarette smokers and non-smokers with denture stomatitis. **Photodiagnosis and Photodynamic Therapy**, v. 18, p. 50–53, 2017. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.pdpdt.2017.01.182>>.
- ABRAMOFF, M. M. F.; LOPES, N. N. F.; LOPES, L. A.; DIB, L. L.; GUILHERME, A.; CARAN, E. M.; BARRETO, A. D.; LEE, M. L. M.; PETRILLI, A. S. Low-Level Laser Therapy in the Prevention and Treatment of Chemotherapy-Induced Oral Mucositis in Young Patients. **Photomedicine and Laser Surgery**, v. 26, n. 4, p. 393–400, 2008. Disponível em: <<http://www.liebertonline.com/doi/abs/10.1089/pho.2007.2144>>.
- AGGARWAL, R.; BANSAL, D.; NARU, J.; SALARIA, M.; RANA, A.; MINZ, R. W.; TREHAN, A.; MARWAHA, R. K. HSV-1 as well as HSV-2 is frequent in oral mucosal lesions of children on chemotherapy. **Supportive Care in Cancer**, v. 22, n. 7, p. 1773–1779, 2014.
- AKRAM, Z.; AL-SHAREEF, S. A. A.; DAOOD, U.; ASIRI, F. Y.; SHAH, A. H.; ALQAHTANI, M. A.; VOHRA, F.; JAVED, F. Bactericidal Efficacy of Photodynamic Therapy Against Periodontal Pathogens in Periodontal Disease: A Systematic Review. **Photomedicine and laser surgery**, v. 34, n. 4, p. 1–13, 2016. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26982216>>.
- ALLEN, G.; LOGAN, R.; GUE, S. **Oral manifestations of cancer treatment in children: a review of the literatura** *Clinical Journal of Oncology Nursing*, 2010. .
- _____; REVESZ, T.; LOGAN, R.; KEEFE, D.; GUE, S. The development of an evidenced-based and clinically trialled Oral Health Protocol for Paediatric Oncology Patients at the Women's and Children's Hospital, Adelaide, South Australia. **Supportive Care in Cancer**, v. 24, n. 5, p. 1933–1934, 2016. Disponível em: <<http://link.springer.com/10.1007/s00520-016-3114-5>>.
- AMADORI, F.; BARDELLINI, E.; CONTI, G.; PEDRINI, N.; SCHUMACHER, R. F.; MAJORANA, A. Low-level laser therapy for treatment of chemotherapy-induced oral mucositis in childhood: a randomized double-blind controlled study. **Lasers in Medical Science**, v. 31, n. 6, p. 1231–1236, 2016. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1007/s10103-016-1975-y>>.
- AZARIPOUR, A.; DITTRICH, S.; NOORDEN, C. J. F. Van; WILLERSHAUSEN, B. Efficacy of photodynamic therapy as adjunct treatment of chronic periodontitis : a systematic review and meta-analysis. **Lasers in Medical Science**, v. 33, p. 407–423, 2018.
- AZIZI, B.; BUDIMIR, A.; BAGO, I.; MEHMETI, B.; JAKOVLJEVI, S.; KELMENDI, J. Antimicrobial efficacy of photodynamic therapy and light-activated disinfection on contaminated zirconia implants : An in vitro study. **Photodiagnosis and Photodynamic Therapy**, v. 21, n. December 2017, p. 328–333, 2018.
- BELINELLO-SOUZA, E. L.; ALVARENGA, L. H.; LIMA-LEAL, C.; ALMEIDA, P.;

LEITE, C. G.; LIMA, T. R.; GODOY-MIRANDA, B.; PREVIATI-OLIVEIRA, J.; DE PRETTO, L.; DE FREITAS, A. Z.; FERNANDES, A. U.; LABAT MARCOS, R.; PRATES, R. A. Antimicrobial photodynamic therapy combined to periodontal treatment: Experimental model. **Photodiagnosis and Photodynamic Therapy**, v. 18, p. 275–278, 2017. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.pdpdt.2017.03.008>>.

BENSADOUN, R.-J.; NAIR, R. G. Low-level laser therapy in the prevention and treatment of cancer therapy-induced mucositis: 2012 state of the art based on literature review and meta-analysis. **Current opinion in oncology**, v. 24, n. 4, p. 363–70, 2012. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22450151>>.

BIRANG, E.; ARDEKANI, M. R. T.; RAJABZADEH, M.; SARMADI, G.; BIRANG, R.; GUTKNECH, N. Evaluation of Effectiveness of Photodynamic Therapy With Low-level Diode Laser in Nonsurgical. **Journal of Lasers in Medical Sciences**, v. 8, n. 3, p. 136–142, 2017. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.15171/jlms.2017.25>>.

BJORDAL, J. M.; BENSADOUN, R.-J.; TUNÈR, J.; FRIGO, L.; GJERDE, K.; LOPES-MARTINS, R. A. A systematic review with meta-analysis of the effect of low-level laser therapy (LLL) in cancer therapy-induced oral mucositis. **Supportive Care in Cancer**, v. 19, n. 8, p. 1069–1077, 2011. Disponível em: <<http://link.springer.com/10.1007/s00520-011-1202-0>>.

_____; COUPPÉ, C.; CHOW, R. T.; TUNÉR, J.; LJUNGGREN, E. A. A systematic review of low level laser therapy with location-specific doses for pain from chronic joint disorders. **Australian Journal of Physiotherapy**, v. 49, n. 2, p. 107–116, 2003.

_____; JOHNSON, M. I.; IVERSEN, V.; AIMBIRE, F.; LOPES-MARTINS, R. A. B. Low-Level Laser Therapy in Acute Pain : A Systematic Review of Possible Mechanisms of Action and Clinical Effects in Randomized Placebo-Controlled Trials. **Photomedicine and Laser Surgery**, v. 24, n. 2, p. 158–168, 2006.

BRANDÃO, T. B.; MORAIS-FARIA, K.; CAROLINA, A.; RIBEIRO, P.; RIVERA, C.; SALVAJOLI, J. V.; LOPES, M. A.; EPSTEIN, J. B.; ARANY, P. R.; JR, G. D. C.; MIGLIORATI, C. A.; SANTOS-SILVA, A. R.; SANTOS-SILVA, A. R. Locally advanced oral squamous cell carcinoma patients treated with photobiomodulation for prevention of oral mucositis : retrospective outcomes and safety analyses. **Supportive Care in Cancer**, 2018.

BRASIL, M. da S.-I. **Incidência, Mortalidade E Morbidade Hospitalar Por Câncer Em Crianças, Adolescentes E Adultos Jovens No Brasil: Informações Dos Registros De Câncer E Do Sistema De Mortalidade**. [s.l: s.n.]

BRICEÑO, J. F.; GAVIRIA, D. A.; CARRANZA, Y. A. Laser in Dentistry: Physical and Biological Foundations. **Univ Odontol**, v. 35, n. 75, 2016.

CAVALCANTI, T. M.; ALMEIDA-BARROS, R. Q. de; CATÃO, M. H. C. de V.; FEITOSA, A. P. A.; LINS, R. D. A. U. Conhecimento das propriedades físicas e da interação do laser com os tecidos biológicos na odontologia TT - Knowledge of the physical properties and interaction of laser with biological tissue in dentistry. **An Bras Dermatol**, v. 86, n. 5, p. 955–960, 2011. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0365-05962011000500014>.

CHAVELI-LÓPEZ, B.; BAGÁN-SEBASTIÁN, J. V. Treatment of oral mucositis due to chemotherapy. **Journal of Clinical and Experimental Dentistry**, v. 8, n. 2, p. e201–e209, 2016.

CHENG, K. K. F.; CHANG, A. M.; YUEN, M. P. Prevention of oral mucositis in paediatric patients treated with chemotherapy: A randomised crossover trial comparing two protocols of oral care. **European Journal of Cancer**, v. 40, p. 1208–1216, 2004.

CHOW, R.; ARMATI, P.; LAAKSO, E.-L.; BJORDAL, J. M.; BAXTER, G. D. Inhibitory effects os laser irradiation on peripheral mammalian nerves and relevance to analgesic effects: a systematic review. **Photomedicine and Laser Surgery**, v. 29, p. 365–381, 2011.

CHUNG, H.; DAI, T.; SHARMA, S. K.; HUANG, Y.-Y.; CARROLL, J. D.; HAMBLIN, M. R. The Nuts and Bolts of Low-level Laser (Light) Therapy. **Annals of Biomedical Engineering**, v. 40, n. 2, p. 516–533, 2012. Disponível em: <<http://link.springer.com/10.1007/s10439-011-0454-7>>.

CIEPLIK, F.; BUCHALLA, W.; HELLWIG, E.; AL-AHMAD, A.; HILLER, K. A.; MAISCH, T.; KARYGIANNI, L. Antimicrobial photodynamic therapy as an adjunct for treatment of deep carious lesions???A systematic review. **Photodiagnosis and Photodynamic Therapy**, v. 18, p. 54–62, 2017. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.pdpdt.2017.01.005>>.

CLARKSON, J. E.; WORTHINGTON, H. V; EDEN, O. B. Interventions for treating oral mucositis for patients with cancer receiving treatment. **Cochrane database of systematic reviews (Online)**, v. 53, p. 363–365, 2008. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20687070>>.

COLUZZI, D. J. Fundamentals of dental lasers: Science and instruments. **Dental Clinics of North America**, v. 48, n. 4, p. 751–770, 2004.

_____; CONVISSAR, R. A. Fundamentos do Laser. In: **Laser na Odontologia**. Rio de Janeiro: Elsevier, 2011. p. 12–26.

COSTA, E. M. M. de B.; FERNANDES, M. Z.; QUINDERÉ, L. B.; SOUZA, L. B.; PINTO, L. P. Evaluation of an oral preventive protocol in children with acute lymphoblastic leukemia Avaliação de um protocolo preventivo oral em crianças com leucemia linfoblástica aguda. **Pesqui Odontol Bras**, v. 17, n. 2, p. 147–50, 2003.

COSTA, R. C. D. L.; COSTA, E. L.; COSTA, J. F.; NEVES, M. I. R.; SILVA, N. B. Manifestações Bucais em Pacientes Infanto-Juvenis Submetidos a Tratamento Antineoplásico : Revisão de Literatura. **NewsLab**, n. 84, p. 130–142, 2007.

CRUZ, É. de P. **Estudo clínico, bioquímico e histológico do efeito da terapia fotodinâmica na mucosite oral induzida por 5-Fluorouracil em hamsters**. 2014. 1 Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo, 2014.

_____; CAMPOS, L.; PEREIRA, F. da S.; MAGLIANO, G. C.; BENITES, B. M.; ARANA-CHAVEZ, V. E.; BALLESTER, R. Y.; SIMÕES, A. Clinical , biochemical and histological study of the effect of antimicrobial photodynamic therapy on oral mucositis induced by 5-fluorouracil in hamsters. **Photodiagnosis and Photodynamic Therapy**, v. 12, n. 2, p. 298–

309, 2015. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.pdpdt.2014.12.007>>.

CRUZ, L. B.; RIBEIRO, A. S.; RECH, A.; ROSA, L. G. N.; CASTRO, C. G.; BRUNETTO, A. L. Influence of low-energy laser in the prevention of oral mucositis in children with cancer receiving chemotherapy. **Pediatric Blood and Cancer**, v. 48, p. 435–440, 2007.

DE CASTRO, J. F. L.; ABREU, E. G. F.; CORREIA, A. V. L.; DA MOTA VASCONCELOS BRASIL, C.; DA CRUZ PEREZ, D. E.; DE PAULA RAMOS PEDROSA, F. Low-level laser in prevention and treatment of oral mucositis in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia. **Photomedicine and laser surgery**, v. 31, n. 12, p. 613–8, 2013. Disponível em: <<http://online.liebertpub.com/doi/abs/10.1089/pho.2012.3327%5Cnhttp://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24261310>>.

DE MENDONÇA, R. M. H.; DE ARAÚJO, M.; LEVY, C. E.; MORARI, J.; SILVA, R. A.; YUNES, J. A.; BRANDALISE, S. R. Prospective evaluation of HSV, Candida spp., and oral bacteria on the severity of oral mucositis in pediatric acute lymphoblastic leukemia. **Supportive Care in Cancer**, p. 1101–1107, 2012.

DONNELLY, R. F.; MCCARRON, P. A.; TUNNEY, M. M.; WOOLFSON, A. D. Potential of photodynamic therapy in treatment of fungal infections of the mouth . Design and characterisation of a mucoadhesive patch containing toluidine blue O. **Journal of photochemistry and photobiology**, v. 86, p. 59–69, 2007.

EDUARDO, F. D. P.; BEZINELLI, L. M.; DE CARVALHO, D. L. C.; LOPES, R. M. D. G.; FERNANDES, J. F.; BRUMATTI, M.; VINCE, C. S. C.; DE AZAMBUJA, A. M. P.; VOGEL, C.; HAMERSCHLAK, N.; CORREA, L. Oral mucositis in pediatric patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation: Clinical outcomes in a context of specialized oral care using low-level laser therapy. **Pediatric Transplantation**, v. 19, n. 3, p. 316–325, 2015.

EL BOUSAADANI, A.; ELJAHD, L.; ABADA, R.; ROUADI, S.; ROUBAL, M.; MAHTAR, M. Prevention and treatment of mucositis in children with oral cancers: Practical recommendations [Actualités de la prévention et du traitement des mucites orales chez les enfants cancéreux: Recommandations pratiques]. **Cancer/Radiotherapie**, v. 20, n. 3, p. 226–230, 2016. Disponível em: <<https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-84970005295&partnerID=40&md5=e5b1f3db645ec2a029dc84a740f5d2ab>>.

FADDA, G.; CAMPUS, G.; LUGLIÈ, P. Risk factors for oral mucositis in paediatric oncology patients receiving alkylant chemotherapy. **BMC oral health**, v. 6, p. 13, 2006.

FEITOSA, A. P. O. P.; SAMPAIO, E. F.; ARAÚJO NETO JR, E. V. de. Atraumatic restorative treatment associated with antimicrobial photodynamic therapy applied to a patient of an intensive care unit. **Photodiagnosis and Photodynamic Therapy**, v. 20, n. July, p. 16–17, 2017.

FEKRAZAD, R.; CHINIFORUSH, N. Oral mucositis prevention and management by therapeutic laser in head and neck cancers. **Journal of Lasers in Medical Sciences**, v. 5, n. 1, p. 1–7, 2014.

_____; SERAJ, B.; CHINIFORUSH, N.; ROKOUEI, M.; MOUSAVI, N.; GHADIMI, S.

Effect of antimicrobial photodynamic therapy on the counts of salivary streptococcus mutans in children with severe early childhood caries. **Photodiagnosis and Photodynamic Therapy**, v. 18, p. 319–322, 2017. Disponível em:

<<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1572100017302053>>.

FERREIRA, B.; DA MOTTA SILVEIRA, F. M.; DE ORANGE, F. A. Low-level laser therapy prevents severe oral mucositis in patients submitted to hematopoietic stem cell transplantation: a randomized clinical trial. **Supportive Care in Cancer**, v. 24, n. 3, p. 1035–1042, 2016.

FIGLIOLIA, S. L. C.; OLIVEIRA, D. T.; PEREIRA, M. C.; LAURIS, J. R. P.; MAURÍCIO, A. R.; OLIVEIRA, D. T.; MELLO DE ANDREA, M. L. Oral mucositis in acute lymphoblastic leukaemia: Analysis of 169 paediatric patients. **Oral Diseases**, v. 14, n. 8, p. 761–766, 2008.

FRAGA, R. S.; ANTUNES, L. A. A.; FONTES, K. B.; KÜCHLER, E. C.; IORIO, N. L. P. P.; ANTUNES, L. S. Is Antimicrobial Photodynamic Therapy Effective for Microbial Load Reduction in Peri-implantitis Treatment? A Systematic Review and Meta-Analysis. [s.d.]

GAD, F.; ZAHRA, T.; HASAN, T.; HAMBLIN, M. R. Effects of Growth Phase and Extracellular Slime on Photodynamic Inactivation of Gram-Positive Pathogenic Bacteria. v. 48, n. 6, p. 2173–2178, 2004.

GASSOL, J. M. B. FÍSICA DEL LÁSER. **Archivos Espanoles de Urologia**, v. 61, n. 9, p. 961–964, 2008.

GAUTAM, A. P.; FERNANDES, D. J.; VIDYASAGAR, M. S.; MAIYA, A. G.; NIGUDGI, S. Effect of low-level laser therapy on patient reported measures of oral mucositis and quality of life in head and neck cancer patients receiving chemoradiotherapy--a randomized controlled trial. **Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer**, v. 21, n. 5, p. 1421–8, 2013. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23224689>>.

GIFONI, M. A. C. **MUCOSITE E ALTERAÇÕES DE PERMEABILIDADE INTESTINAL EM PACIENTES PORTADORES DE CÂNCER COLORRETAL METASTÁTICO TRATADOS COM 5-FLUOROURACIL (5-FU) E IRINOTECANO (CPT-11)**. 2012. 2012.

GOH, E. X.; TAN, K. S.; CHAN, Y. H.; LIM, L. P. Effects of root debridement and adjunctive photodynamic therapy in residual pockets of patients on supportive periodontal therapy: a randomized split-mouth trial. **Photodiagnosis and Photodynamic Therapy**, v. 18, p. 342–348, 2017. Disponível em:

<<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1572100017301977>>.

HAWKINS, D.; ABRAHAMSE, H. Biological effects of helium-neon laser irradiation on normal and wounded human skin fibroblasts. **Photomedicine and Laser Surgery**, v. 23, p. 251–259, 2005.

HENRIQUES, Á. C. G.; CAZAL, C.; CASTRO, J. F. L. de. Ação da laserterapia no processo de proliferação e diferenciação celular. Revisão da literatura. **Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões**, v. 37, n. 4, p. 295–302, 2010.

HOGAN, R. Implementation of an oral care protocol and its effects on oral mucositis. **Journal of pediatric oncology nursing : official journal of the Association of Pediatric Oncology Nurses**, v. 26, n. 3, p. 125–35, 2009. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19380885>>.

INCA. **Câncer da criança e adolescente no Brasil: dados dos registros de base populacional e de mortalidade**. [s.l: s.n.]

_____. **Instituto Nacional do Cancer - Estimativa 2016**. [s.l: s.n.]

IP, W. Y.; EPSTEIN, J. B.; LEE, V.; YUEN, H. L.; LI, R.; THOMPSON, D. R.; GOGGINS, W. B.; CHENG, K. K. Oral mucositis in paediatric patients after chemotherapy for cancer. **Hong Kong Med J**, v. 20 Suppl 7, n. 6, p. 4–8, 2014.

JACOBS, S.; BAGGOTT, C.; AGARWAL, R.; HESSER, T.; SCHECHTER, T.; JUDD, P.; TOMLINSON, D.; BEYENE, J.; SUNG, L. Validation of the Children's International Mucositis Evaluation Scale (ChIMES) in paediatric cancer and SCT. **British journal of cancer**, v. 109, n. 10, p. 2515–22, 2013. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24129238>>.

JAVED, F.; SAMARANAYAKE, L. P.; ROMANOS, G. E. Treatment of oral fungal infections using antimicrobial photodynamic therapy: a systematic review of currently available evidence. **Photochemical & photobiological sciences : Official journal of the European Photochemistry Association and the European Society for Photobiology**, v. 13, p. 726–34, 2014. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24686309>>.

JOSEPH, B.; JANAM, P.; NARAYANAN, S.; ANIL, S. Is Antimicrobial Photodynamic Therapy Effective as an Adjunct to Scaling and Root Planing in Patients with Chronic Periodontitis ? A Systematic Review. **Biomolecules**, v. 7, p. 1–15, 2017.

KARU, T. Primary and secondary mechanisms of action of visible to near-IR radiation on cells. 1999.

KELLESARIAN, S. V.; QAYYUM, F.; FREITAS, P. C. de; AKRAM, Z.; JAVED, F. Is antimicrobial photodynamic therapy a useful therapeutic protocol for oral decontamination? A systematic review and meta-analysis. **Photodiagnosis and Photodynamic Therapy**, v. 20, n. June, p. 55–61, 2017. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.pdpdt.2017.08.012>>.

KHARKWAL, G. B.; SHARMA, K.; HUANG, Y.; DAI, T. Photodynamic Therapy for Infections : Clinical Applications. **Lasers in Surgery and Medicine**, v. 43, p. 755–767, 2011.

KHOURI, V. Y.; STRACIERI, A. B.; RODRIGUES, M. C.; MORAES, D. A.; PIERONI, F.; SIMOES, B. P.; VOLTARELLI, J. C. Use of therapeutic laser for prevention and treatment of oral mucositis. **Braz.Dent.J.**, v. 20, n. 1806–4760 (Electronic), p. 215–220, 2009.

KÖMERIK, N.; WILSON, M. Factors influencing the susceptibility of Gram-negative bacteria to toluidine blue O-mediated lethal photosensitization. **Journal of Applied Microbiology**, v. 92, p. 618–623, 2002.

KUHN, A.; PORTO, F. A.; MIRAGLIA, P.; BRUNETTO, A. L. Low-level infrared laser therapy in chemotherapy-induced oral mucositis: a randomized placebo-controlled trial in children. **Journal of pediatric hematology/oncology : official journal of the American**

Society of Pediatric Hematology/Oncology, v. 31, n. 1, p. 33–37, 2009.

LALLA, R. V.; BOWEN, J.; BARASCH, A.; ELTING, L.; EPSTEIN, J.; KEEFE, D. M.; MCGUIRE, D. B.; MIGLIORATI, C.; NICOLATOU-GALITIS, O.; PETERSON, D. E.; RABER-DURLACHER, J. E.; SONIS, S. T.; ELAD, S. MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy. **Cancer**, v. 120, n. 10, p. 1453–1461, 2014.

LOPES, N. N. F.; PLAPLER, H.; CHAVANTES, M. C.; LALLA, R. V.; YOSHIMURA, E. M.; ALVES, M. T. S. Cyclooxygenase-2 and vascular endothelial growth factor expression in 5-fluorouracil-induced oral mucositis in hamsters: Evaluation of two low-intensity laser protocols. **Supportive Care in Cancer**, v. 17, n. 11, p. 1409–1415, 2009.

_____; _____; LALLA, R. V.; CHAVANTES, M. C.; YOSHIMURA, E. M.; DA SILVA, M. A. B.; ALVES, M. T. S. Effects of low-level laser therapy on collagen expression and neutrophil infiltrate in 5-fluorouracil-induced oral mucositis in hamsters. **Lasers in Surgery and Medicine**, v. 42, n. 6, p. 546–552, 2010.

MARQUES, M. M.; MENEGUZZO, D. T.; SIMÕES, A.; RAMALHO, K. M. Mecanismo de ação da fototerapia com laser em baixa intensidade (FLBI). In: EDUARDO, C. DE P. (Ed.). **Lasers em Odontologia**. [s.l.: s.n.]p. 18–25.

MARTENS, L. C. Laser physics and a review of laser application in dentistry for children. **European Archives of Paediatric Dentistry**, v. 12, n. 2, p. 61–67, 2011.

MEDEIROS-FILHO, J. B.; MAIA FILHO, E. M.; FERREIRA, M. C. Laser and photochemotherapy for the treatment of oral mucositis in young patients: Randomized clinical trial. **Photodiagnosis and Photodynamic Therapy**, v. 18, p. 39–45, 2017. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.pdpdt.2017.01.004>>.

MERIGO, E.; CONTI, S.; CIOCIOLA, T.; FORNAINI, C.; POLONELLI, L.; LAGORI, G.; MANFREDI, M.; VESCOVI, P. Effect of different wavelengths and dyes on *Candida albicans*: In vivo study using *Galleria mellonella* as an experimental model. **Photodiagnosis and Photodynamic Therapy**, v. 18, p. 34–38, 2017. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.pdpdt.2017.01.181>>.

MIGLIORATI, C.; HEWSON, I.; LALLA, R. V.; ANTUNES, H. S.; ESTILO, C. L.; HODGSON, B.; LOPES, N. N. F.; SCHUBERT, M. M.; BOWEN, J.; ELAD, S. Systematic review of laser and other light therapy for the management of oral mucositis in cancer patients. **Supportive Care in Cancer**, v. 21, n. 1, p. 333–341, 2013.

MILLER, M. M.; DONALD, D. V.; HAGEMANN, T. M. Prevention and treatment of oral mucositis in children with cancer. **The journal of pediatric pharmacology and therapeutics : JPPT : the official journal of PPAG**, v. 17, n. 4, p. 340–50, 2012. Disponível em: <<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3567887&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>>.

MIMA, E. G. de O.; PAVARINA, A. C.; DOVIGO, L. N.; VERGANI, C. E.; COSTA, C. A. de S.; KURACHI, C.; BAGNATO, V. S. Susceptibility of *Candida albicans* to photodynamic therapy in a murine model of oral candidosis. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral**

Pathology, Oral Radiology and Endodontology, v. 109, n. 3, p. 392–401, 2010. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.tripleo.2009.10.006>>.

MOHER, D.; HOPEWELL, S.; SCHULZ, K. F.; MONTORI, V.; GÖTZSCHE, P. C.; DEVEREAUX, P. J.; ELBOURNE, D.; EGGER, M.; ALTMAN, D. G. CONSORT 2010 explanation and elaboration: Updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. **International Journal of Surgery**, v. 10, n. 1, p. 28–55, 2012.

MORAES, J. J. C.; QUEIROGA, A. S.; DE BIASE, R. C. C. G.; LEITE, E. P.; CABRAL JÚNIOR, C. R.; LIMEIRA JÚNIOR, F. A. The effect of low level laser therapy in different wavelengths in the treatment of oral mucositis-proposal for extra-oral implementation. **Laser Physics**, v. 19, n. 9, p. 1912–1919, 2009. Disponível em: <<http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-70349322565&partnerID=40&md5=71a98b120e94acd21f8182e308b38611>>.

MORTON, C. A.; MCKENNA, K. E.; RHODES, L. E.; THERAPY, D. Guidelines for topical photodynamic therapy: update. **British Journal of Dermatology**, v. 159, p. 1245–1266, 2008.

MUÑOZ-CORCUERA, M.; GONZÁLEZ-NIETO, A.; LÓPEZ-PINTOR MUÑOZ, R. M. Utilización del láser para la prevención y el tratamiento de la mucositis oral inducida por quimioterapia y radioterapia de cabeza y cuello. **Medicina Clínica**, v. 143, n. 4, p. 170–175, 2014.

OBEROI, S.; ZAMPERLINI-NETTO, G.; BEYENE, J.; TREISTER, N. S.; SUNG L. Low level laser therapy may reduce risk of oral mucositis. **Nature Publishing Group**, v. 16, p. 49, 2015.

_____; _____. Effect of prophylactic low level laser therapy on oral mucositis: A systematic review and meta-analysis. **PLoS ONE**, v. 9, n. 9, 2014.

PADMINI, C.; BAI, K. Y. Oral and dental considerations in pediatric leukemic patient. **ISRN hematology**, v. 2014, n. 1, p. 895721, 2014.

PAULA, P. C. de. **Laser de baixa potência na terapêutica da mucosite oral em pacientes após tratamento de neoplasias de cabeça e pescoço: estudo retrospectivo**. 2011. 2011.

PETERSON, D. E.; BENSADOUN, R.-J.; ROILA, F. clinical practice guidelines ESMO Clinical Practice Guidelines clinical practice guidelines. **Annals of Oncology**, v. 22, n. Supplement 6, p. 78–84, 2011.

PICO, J.-L.; AVILA-GARAVITO, A.; NACCACHE, P. Mucositis: Its Occurrence, Consequences, and Treatment in the Oncology Setting. **The Oncologist**, v. 3, n. 6, p. 446–451, 1998.

PRATES, R. A.; YAMADA JÚNIOR, A. M.; HASHIMOTO, M. C. E.; RIBEIRO, M. S. Terapia Fotodinâmica: mecanismos e aplicações. In: **Lasers em Odontologia**. [s.l.: s.n.]p. 36–42.

PRAŽMO, E.; MIELCZAREK, A.; KWAŚNY, M.; ŁAPIŃSKI, M. Photodynamic Therapy As a Promising Method Used in the Treatment of Oral Diseases. **Advances in Clinical and Experimental Medicine**, v. 25, n. 4, p. 799–807, 2016. Disponível em:

<<http://www.advances.umed.wroc.pl/en/article/2016/25/4/799/>>.

QUTOB, A. F.; ALLEN, G.; GUE, S.; REVESZ, T.; LOGAN, R. M.; KEEFE, D. Implementation of a hospital oral care protocol and recording of oral mucositis in children receiving cancer treatment A retrospective and a prospective study. **Supportive Care in Cancer**, v. 21, n. 4, p. 1113–1120, 2013a.

_____; GUE, S.; REVESZ, T.; LOGAN, R. M.; KEEFE, D. Prevention of oral mucositis in children receiving cancer therapy: A systematic review and evidence-based analysis. **Oral Oncology**, v. 49, n. 2, p. 102–107, 2013b. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.oraloncology.2012.08.008>>.

RABER-DURLACHER, J. E.; ELAD, S.; BARASCH, A. Oral mucositis. **Oral Oncology**, v. 46, n. 6, p. 452–456, 2010. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.oraloncology.2010.03.012>>.

RAMPINI, M. P.; FERREIRA, E. M. D. S.; FERREIRA, C. G.; ANTUNES, H. S. Utilização da Terapia com 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, RA, LEITÃO RFC, SANT'ANA RO, MOURA JFB, LIMA V, MEDEIROS RP, MARQUES NETO RD, LIMA JUNIOR RCP, VALE ML, SOUZA MHL, B. G. Mucosite Oral : patogênese e manuseio clínico. **Revista Brasileira Oncologia Clínica**15, v. 5, n. 15, p. 18–24, 2008.

RIBEIRO DA SILVA, V. C.; DA MOTTA SILVEIRA, F. M.; LIMA, G. S.; DA CRUZ, M. M. D.; CALDAS JÚNIOR, A. de F.; PINA GODOY, G. Photodynamic therapy for treatment of oral mucositis: Pilot study with pediatric patients undergoing chemotherapy. **Photodiagnosis and Photodynamic Therapy**, v. 21, n. October 2017, p. 115–120, 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2017.11.010>>.

ROVALDI, C. R.; PIEVSKY, A.; SOLE, N. A.; FRIDEN, P. M.; ROTHSTEIN, D. M. Photoactive Porphyrin Derivative with Broad-Spectrum Activity against Oral Pathogens In Vitro. v. 44, n. 12, p. 3364–3367, 2000.

RUIZ-ESQUIDE, G.; NERVI, B.; VARGAS, A.; MAÍZ, A. Tratamiento y prevención de la mucositis oral asociada al tratamiento del cáncer. **Rev Med Chile**, v. 139, p. 373–381, 2011.

SAITO, H.; WATANABE, Y.; SATO, K.; IKAWA, H.; YOSHIDA, Y.; KATAKURA, A.; TAKAYAMA, S.; SATO, M. Effects of professional oral health care on reducing the risk of chemotherapy-induced oral mucositis. **Supportive Care in Cancer**, v. 22, n. 11, p. 2935–2940, 2014.

SANTOS DE FARIA, A. B.; MORAES SILVA, I. H.; ALMEIDA, R. D. G.; DA SILVA, S. P.; CARVALHO, A. T.; LEAO, J. C. Seroprevalence of herpes virus associated with the presence and severity of oral mucositis in children diagnosed with acute lymphoid leukemia. **Journal of Oral Pathology & Medicine**, v. 43, n. 4, p. 298–303, 2014.

SANTOS, S. B. O efeito da vitamina E e do selênio na prevenção da mucosite em pacientes com tumores malignos nas vias aerodigestivas superiores submetidos a radioterapia, concomitantemente ou não com quimioterapia. 2009. 2009.

SARVIZADEH, M.; HEMATI, S.; MEIDANI, M.; ASHOURI, M.; ROAYAEI, M.; SHAHSANAI, A. Morphine mouthwash for the management of oral mucositis in patients with head and neck cancer. **Advanced biomedical research**, v. 4, p. 44, 2015.

SASADA, I. N. V. **As condições de saúde bucal e sua relação com as intercorrências estomatológicas durante o tratamento oncológico-pediátrico**. 2013. 2013.

_____; CANCINO, C. M. H.; PETERSEN, R. C.; HELLWIG, I.; DILLENBURG, C. S. Prevenção de intercorrências estomatológicas em oncologia pediátrica Prevention of stomatological complications in pediatric oncology. **RFO**, v. 20, n. 1, p. 105–109, 2015. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.5335/rfo.v20i1.4861>>.

SCARDINA, G. A; PISANO, T.; MESSINA, P. Oral mucositis. Review of literature. [Review] [18 refs]. **New York State Dental Journal**, v. 76, n. 1, p. 34–38, 2010.

SCHUBERT, M. M.; EDUARDO, F. P.; GUTHRIE, K. a; FRANQUIN, J.-C.; BENSADOUN, R.-J. J.; MIGLIORATI, C. a; LLOID, C. M. E.; EDUARDO, C. P.; WALTER, N.-F.; MARQUES, M. M.; HAMDI, M. A phase III randomized double-blind placebo-controlled clinical trial to determine the efficacy of low level laser therapy for the prevention of oral mucositis in patients undergoing hematopoietic cell transplantation. **Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer**, v. 15, n. 10, p. 1145–1154, 2007.

SCULLY, C.; SONIS, S.; DIZ, P. D. Oral mucositis. **Oral Diseases**, v. 12, n. 3, p. 229–241, 2006.

SHARMA, S. K.; MROZ, P.; DAI, T.; HUANG, Y.; DENIS, G. S. Photodynamic Therapy for Cancer and for Infections : What Is the Difference ? **Israel Journal of Chemistry**, v. 52, p. 691–705, 2012.

SILVA, C. C. da; CHAVES JÚNIOR, S. P.; PEREIRA, G. L. D.; FONTES, K. B. F. da C.; ANTUNES, L. A. A.; PÁVOA, H. C. C.; ANTUNES, L. S.; IORIO, N. L. P. P. Antimicrobial Photodynamic Therapy Associated with Conventional Endodontic Treatment : A Clinical and Molecular Microbiological Study. **Photochemistry and Photobiology**, v. 94, p. 351–356, 2018.

SILVA, D. de F. T. da; NÚÑEZ, S. C.; SUZUKI, L. C.; RIBEIRO, M. S. Dosimetria na terapia com laser em baixa intensidade. In: EDUARDO, C. DE P. (Ed.). **Lasers em Odontologia Odontologia**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2010. p. 26–35.

SILVA, G. B. L.; SACONO, N. T.; OTHON-LEITE, A. F.; MENDONÇA, E. F.; ARANTES, A. M.; BARIANI, C.; DUARTE, L. G. L.; ABREU, M. H. N.; QUEIROZ-JÚNIOR, C. M.; SILVA, T. A.; BATISTA, A. C. Effect of low-level laser therapy on inflammatory mediator release during chemotherapy-induced oral mucositis : a randomized preliminary study. **Lasers in Medical Science**, v. 2015, n. 30, p. 117–126, 2015.

SIMÕES, A.; MONTEIRO, B.; BENASSI, C.; TORRES-SCHROTER, G.; RODRIGUES, J.; CASTRO, D.; CAMPOS, L. Antimicrobial photodynamic therapy on treatment of infected radiation- induced oral mucositis : Report of two cases. **Photodiagnosis and Photodynamic Therapy**, v. 20, n. July, p. 18–20, 2017. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.pdpdt.2017.08.007>>.

SONIS, S. T. Oral Mucositis in Cancer Therapy. **J Support Oncol**, v. 22, n. 3, p. 3–8, 2004.

_____. Oral mucositis. **Anti-Cancer Drugs**, v. 22, n. 7, p. 607–612, 2011. Disponível em: <<http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00001813-201108000-00005>>.

_____; ELTING, L. S.; KEEFE, D.; PETERSON, D. E.; SCHUBERT, M.; HAUER-JENSEN, M.; BEKELE, B. N.; RABER-DURLACHER, J.; DONNELLY, J. P.; RUBENSTEIN, E. B. Perspectives on cancer therapy-induced mucosal injury: pathogenesis, measurement, epidemiology, and consequences for patients. **Cancer**, v. 100, n. 9 Suppl, p. 1995–2025, 2004.

SOTO, M.; LALLA, R. V.; GOUVEIA, R. V.; ZECCHIN, V. G.; SEBER, A.; LOPES, N. N. F. 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. 540–546, 2015. Disponível em: <<http://online.liebertpub.com/doi/10.1089/pho.2015.3954>>.

SPERANDIO, F. F.; SIMOES, A.; ARANHA, A. C. C.; CORREA, L.; ORSINI MACHADO DE SOUSA, S. C.; SIMÕES, A.; ARANHA, A. C. C.; CORRÊA, L.; ORSINI MACHADO DE SOUSA, S. C. Photodynamic Therapy Mediated by Methylene Blue Dye in Wound Healing. **Photomedicine and laser surgery**, v. 28, n. 5, p. 581–7, 2010. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20961226>>.

STRATEN, D. Van; MASHAYEKHI, V.; BRUIJN, H. S. De; OLIVEIRA, S.; ROBINSON, D. J. Oncologic Photodynamic Therapy : Basic Principles , Current Clinical Status and Future Directions. **Cancers**, v. 9, n. 19, p. 1–54, 2017.

SULEWSKA, M.; DURAJ, E.; SOBANIEC, S.; GRACZYK, A.; MILEWSKI, R.; WR??BLEWSKA, M.; PIETRUSKI, J.; PIETRUSKA, M. A clinical evaluation of the efficacy of photodynamic therapy in the treatment of erosive oral lichen planus: A case series. **Photodiagnosis and Photodynamic Therapy**, v. 18, p. 12–19, 2017. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.pdpdt.2017.01.178>>.

SULEWSKI, J. G. A “Luz Esplêndida” de Einstein: Origens e Aplicações em Odontologia. In: **Laser na Odontologia**. Rio de Janeiro: Elsevier, 2011. p. 1–11.

SUNG, L.; ROBINSON, P.; TREISTER, N.; BAGGOTT, T.; GIBSON, P.; TISSING, W.; WIERNIKOWSKI, J.; BRINKLOW, J.; DUPUIS, L. L. 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**, p. 1–10, 2015. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1136/>>.

TEGOS, G. P.; ANBE, M.; YANG, C.; DEMIDOVA, T. N.; SATTI, M.; MROZ, P.; JANJUA, S.; GAD, F.; HAMBLIN, M. R. Protease-Stable Polycationic Photosensitizer Conjugates between Polyethyleneimine and Chlorin (e6) for Broad-Spectrum Antimicrobial Photoinactivation. v. 50, n. 4, p. 1402–1410, 2006.

TOMLINSON, D.; JUDD, P.; HENDERSHOT, E.; MALONEY, A. M.; SUNG, L. Establishing literature-based items for an oral mucositis assessment tool in children. **Journal of Pediatric Oncology Nursing**, v. 25, n. 3, p. 139–147, 2008.

APÊNDICE A

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (PARA MAIORES DE 18 ANOS OU EMANCIPADOS - Resolução 466/12)

Prezado senhor(a):

Seu filho(a) está sendo convidado(a) a participar como voluntário (a) da pesquisa intitulada **ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO DA EFICÁCIA DA TERAPIA FOTODINÂMICA ANTIMICROBIANA (PDTa) E DA TERAPIA A LASER DE BAIXA INTENSIDADE (TLBI) NO CONTROLE DA MUCOSITE ORAL DE PACIENTES PEDIÁTRICOS** que será desenvolvida pela Dra. **Vânia Cavalcanti Ribeiro da Silva**, cirurgiã-dentista, professora de Estomatologia da Universidade de Pernambuco - UPE, aluna do curso de doutorado em Odontologia da Universidade Federal de Pernambuco - UFPE, com endereço à Rua Irmã Maria David, 200, CEP 52061-070, Recife, PE e telefones (81) 98714 7588 / (81) 3265 2134 e e-mail: vaniacavrs@gmail.com, sob a orientação do **Prof. Dr. Gustavo Pina Godoy**, com telefone: (081) 94421 5484 e e-mail: gruiga@hotmail.com.

Caso este Termo de Consentimento contenha informações que não lhe sejam compreensíveis, as dúvidas podem ser tiradas com a pessoa que está lhe entrevistando e apenas ao final, quando todos os esclarecimentos forem dados, caso concorde com a realização do estudo pedimos que rubrique as folhas e assine ao final deste documento, que está em duas vias, uma via lhe será entregue e a outra ficará com o pesquisador responsável. Caso não concorde não haverá penalização, bem como será possível retirar o consentimento a qualquer momento, também sem qualquer penalidade.

INFORMAÇÕES SOBRE A PESQUISA:

- O objetivo do estudo é avaliar e comparar a eficácia da terapia fotodinâmica antimicrobiana (PDTa) e da terapia a laser de baixa intensidade (TLBI) no controle da mucosite oral (MO) quimioinduzida de pacientes pediátricos, associando os achados das terapias a fatores de risco relacionados;
- Os pacientes infanto-juvenis submetidos a tratamento quimioterápico no setor de oncologia pediátrica do IMIP, no período de novembro de 2016 a outubro de 2017, que forem diagnosticados com mucosite oral, serão submetidos à exame e acompanhamento odontológico;
- O exame será conduzido no leito do paciente, sob iluminação artificial do ambiente. Será realizada uma avaliação clínica da condição bucal e orientações sobre a importância da manutenção de adequada higiene oral (ao menos 2 escovações diárias com escova dental macia e uso do fio dental, ao menos 1 vez ao dia, à noite) durante todo o tratamento oncológico;
- A seguir os pacientes serão distribuídos aleatoriamente em 2 grupos. Um grupo receberá a terapia fotodinâmica, como forma de controle à Mucosite Oral e o outro grupo receberá a terapia a laser;

- Os tratamentos serão administrados diariamente até regressão clínica das lesões de mucosite oral.

RISCOS

Os riscos provenientes dessa pesquisa serão mínimos, tendo em vista que as terapias a serem utilizadas não são invasivas e não apresentam efeitos colaterais. O risco potencial de constrangimento será minimizado pelo atendimento individualizado do paciente e pelos esclarecimentos que lhe serão fornecidos anteriormente à realização do procedimento. Caso algum desconforto seja expresso pelo paciente, de pronto a prática será interrompida. Todas as normas técnicas, de biossegurança e acolhimento serão rigorosamente seguidas durante a pesquisa e todas as informações coletadas serão mantidas em sigilo.

BENEFÍCIOS

Os principais benefícios esperados da pesquisa são a identificação de um método eficaz para o controle da mucosite oral no paciente infantil e o reconhecimento de fatores de risco que possam estar associados ao surgimento do quadro. Frente aos resultados, outros estudos serão desenvolvidos no sentido de estabelecer um protocolo de atenção bucal para os pacientes infanto-juvenis submetidos a tratamento anti-neoplásico no estado de Pernambuco.

Todas as informações desta pesquisa serão confidenciais e divulgadas apenas em eventos ou publicações científicas, não havendo identificação dos voluntários, a não ser entre os responsáveis pelo estudo, sendo assegurado o sigilo sobre a sua participação. Os dados ficarão armazenados em arquivo, sob a responsabilidade da pesquisadora, no endereço acima informado, pelo período de no mínimo 5 anos.

Nada lhe será pago e nem será cobrado para participar desta pesquisa, pois a aceitação é voluntária, mas fica garantida a indenização em caso de danos comprovadamente decorrentes da participação na pesquisa, conforme decisão judicial ou extrajudicial. Se houver necessidade, as despesas para a sua participação serão assumidas pelos pesquisadores (ressarcimento de transporte e alimentação).

Em caso de dúvidas relacionadas aos aspectos éticos deste estudo, você poderá consultar o Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos da UFPE (CEP-UFPE) ou o do IMIP (CEP-IMIP), cujo objetivo é defender os interesses dos participantes, respeitando seus direitos e contribuir para o desenvolvimento da pesquisa desde que atenda às condutas éticas. O CEP-UFPE está situado à Avenida da Engenharia s/n – 1º Andar, sala 4 - Cidade Universitária, Recife-PE, CEP: 50740-600, Tel.: (81) 2126.8588 – e-mail: cepccs@ufpe.br. Seu horário de funcionamento é de segunda a sexta-feira de 8:00 às 12:00. O CEP-IMIP está situado à Rua dos Coelho, nº 300, Boa Vista. Diretoria de Pesquisa do IMIP, Prédio Administrativo Orlando Onofre, 1º Andar, tel: 2122-4756 – e-mail: comitedeetica@imip.org.br. O CEP-IMIP funciona de 2ª a 6ª feira nos seguintes horários: 07:00 às 11:30h (manhã) e 13:30 às 16:00h (tarde). Este termo está sendo elaborado em duas vias, sendo que uma ficará com você e outra será arquivada com os pesquisadores responsáveis.

Assinatura do pesquisador (a)

CONSENTIMENTO DA PARTICIPAÇÃO DA PESSOA COMO VOLUNTÁRIO (A)

Eu, _____, CPF

_____, abaixo assinado, após a leitura (ou a escuta da leitura) deste documento e de ter tido a oportunidade de conversar e ter esclarecido as minhas dúvidas com o pesquisador responsável, confirmo que o menor

_____ recebeu os esclarecimentos necessários e concorda em participar como voluntário (a) da pesquisa intitulada **ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO DA EFICÁCIA DA TERAPIA FOTODINÂMICA ANTIMICROBIANA (PDTa) E DA TERAPIA A LASER DE BAIXA INTENSIDADE (TLBI) NO CONTROLE DA MUCOSITE ORAL DE PACIENTES PEDIÁTRICOS**. Fui devidamente informado (a) e esclarecido (a) pelo (a) pesquisador (a) sobre a pesquisa, os procedimentos nela envolvidos, assim como os possíveis riscos e benefícios a ela associados. Foi-me garantido que posso retirar o meu consentimento a qualquer momento, sem que isto leve a qualquer penalidade (ou interrupção de acompanhamento/assistência/tratamento).

Recife, _____, _____, _____

Assinatura do responsável: _____



Presenciamos a solicitação de consentimento, esclarecimentos sobre a pesquisa e aceite do sujeito em participar. 02 testemunhas (não ligadas à equipe de pesquisadores):

NOME:	NOME:
ASSINATURA:	ASSINATURA

APÊNDICE B

TERMO DE ASSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (PARA MENORES DE 12 a 18 ANOS - Resolução 466/12)

Convidamos você _____, após autorização dos seus pais ou dos responsáveis legais, para participar como voluntário (a) da pesquisa **ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO DA EFICÁCIA DA TERAPIA FOTODINÂMICA ANTIMICROBIANA (PDTa) E DA TERAPIA A LASER DE BAIXA INTENSIDADE (TLBI) NO CONTROLE DA MUCOSITE ORAL DE PACIENTES PEDIÁTRICOS**. Esta pesquisa é da responsabilidade da pesquisadora **Vânia Cavalcanti Ribeiro da Silva**, com endereço: Rua Irmã Maria David, 200, CEP 52061070, Recife, PE – telefones (081) 98714 7588 / (081) 3265 2134 e e-mail: vaniacavrs@gmail.com e sob a orientação do **Prof. Dr. Gustavo Pina Godoy**, com telefone: (081) 94421 5484 e e-mail: gruga@hotmail.com.

Caso este Termo de Assentimento contenha informação que não lhe seja compreensível, as dúvidas podem ser tiradas com a pessoa que está lhe entrevistando e apenas ao final, quando todos os esclarecimentos forem dados e concorde com a realização do estudo pedimos que rubrique as folhas e assine ao final deste documento, que está em duas vias, uma via lhe será entregue para que seus pais ou responsável possam guardá-la e a outra ficará com o pesquisador responsável. Você será esclarecido (a) sobre qualquer dúvida e estará livre para decidir participar ou recusar-se. Caso não aceite participar, não haverá nenhum problema, desistir é um direito seu. Para participar deste estudo, o responsável por você deverá autorizar e assinar um Termo de Consentimento, podendo retirar esse consentimento ou interromper a sua participação a qualquer momento, sem nenhum prejuízo.

INFORMAÇÕES SOBRE A PESQUISA:

- O objetivo do estudo é avaliar e comparar a eficácia da terapia fotodinâmica antimicrobiana (PDTa) e da terapia a laser de baixa intensidade (TLBI) no controle da mucosite oral (MO) quimioinduzida de pacientes pediátricos, associando os achados das terapias a fatores de risco relacionados;
- Os pacientes infanto-juvenis submetidos a tratamento quimioterápico no setor de oncologia pediátrica do IMIP, no período de novembro de 2016 a outubro de 2017, que forem diagnosticados com mucosite oral, serão submetidos à exame e acompanhamento odontológico;
- O exame será conduzido no leito do paciente, sob iluminação artificial do ambiente. Será realizada uma avaliação clínica da condição bucal e orientações sobre a importância da manutenção de adequada higiene oral (ao menos 2 escovações diárias com escova dental macia e uso do fio dental, ao menos 1 vez ao dia, à noite) durante todo o tratamento oncológico;
- A seguir os pacientes serão distribuídos aleatoriamente em 2 grupos. Um grupo receberá a terapia fotodinâmica, como forma de controle à Mucosite Oral e o outro grupo receberá a terapia a laser;
- Os tratamentos serão administrados diariamente, até a regressão clínica das lesões de MO.

RISCOS

Os riscos provenientes dessa pesquisa serão mínimos, tendo em vista que as terapias a serem utilizadas não são invasivas e não apresentam efeitos colaterais. O risco potencial de constrangimento será minimizado pelo atendimento individualizado do paciente e pela explicação que lhe será fornecida anteriormente à realização do procedimento. Caso algum desconforto seja expresso, de pronto a prática será interrompida. Todas as normas técnicas, de biossegurança e acolhimento serão rigorosamente seguidas durante a pesquisa e todas as informações coletadas serão mantidas em sigilo.

BENEFÍCIOS

Os principais benefícios esperados da pesquisa são a identificação de um método eficaz para o controle da mucosite oral no paciente infantil e o reconhecimento de fatores de risco que possam estar associados ao surgimento do quadro. Frente aos resultados, outros estudos serão desenvolvidos no sentido de estabelecer um protocolo de atenção bucal para os pacientes infanto-juvenis submetidos a tratamento anti-neoplásico no estado de Pernambuco.

As informações desta pesquisa serão confidenciais e serão divulgadas apenas em eventos ou publicações científicas, não havendo identificação dos voluntários, a não ser entre os responsáveis pelo estudo, sendo assegurado o sigilo sobre a sua participação. Os dados coletados (entrevistas, fotos etc), ficarão armazenados em pastas de arquivo e/ou computador pessoal, sob a responsabilidade do pesquisador, no endereço acima informado, pelo período de mínimo 5 anos. Nem você, nem seus pais [ou responsáveis legais] pagarão nada para que você participe desta pesquisa, também não receberão nenhum pagamento por sua participação, pois é voluntária. Se houver necessidade de despesas (deslocamento e alimentação) para a sua participação e de seus pais, essas serão assumidas ou ressarcidas pelos pesquisadores. Fica também garantida indenização em casos de danos comprovadamente decorrentes da sua participação na pesquisa conforme decisão judicial ou extrajudicial.

Este documento passou pela aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos. Mas, em caso de dúvidas relacionadas aos aspectos éticos do estudo, você poderá consultar o Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos da UFPE (CEP-UFPE) ou o do IMIP (CEP-IMIP), que têm como objetivo defender os interesses dos participantes, respeitando seus direitos e contribuir para o desenvolvimento da pesquisa desde que atenda às condutas éticas. O CEP-UFPE está situado à Avenida da Engenharia s/n – 1º Andar, sala 4 - Cidade Universitária, Recife-PE, CEP: 50740-600, Tel.: (81) 2126.8588 – e-mail: cepccs@ufpe.br. Seu horário de funcionamento é de segunda a sexta-feira de 8:00 às 12:00. O CEP-IMIP está situado à Rua dos Coelho, nº 300, Boa Vista. Diretoria de Pesquisa do IMIP, Prédio Administrativo Orlando Onofre, 1º Andar, tel: 2122-4756 – e-mail: comitedeetica@imip.org.br. O CEP-IMIP funciona de 2ª a 6ª feira nos seguintes horários: 07:00 às 11:30h (manhã) e 13:30 às 16:00h (tarde). Este termo está sendo elaborado em duas vias, sendo que uma ficará com você e outra será arquivada com os pesquisadores responsáveis.

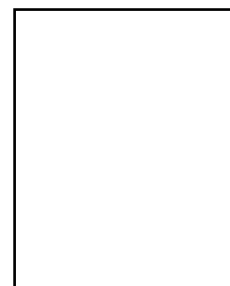
Assinatura do pesquisador (a)

ASSENTIMENTO DO (DA) MENOR DE IDADE EM PARTICIPAR COMO VOLUNTÁRIO (A)

Eu, _____, portador (a) do documento de Identidade _____ (se já tiver documento), abaixo assinado, concordo em participar do **ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO DA EFICÁCIA DA TERAPIA FOTODINÂMICA ANTIMICROBIANA (PDTa) E DA TERAPIA A LASER DE BAIXA INTENSIDADE (TLBI) NO CONTROLE DA MUCOSITE ORAL DE PACIENTES PEDIÁTRICOS**, como voluntário (a). Fui informado (a) e esclarecido (a) pelo (a) pesquisador (a) sobre a pesquisa, o que vai ser feito, assim como os possíveis riscos e benefícios que podem acontecer com a minha participação. Foi-me garantido que posso desistir de participar a qualquer momento, sem que eu ou meus pais precise pagar nada.

Local e data _____

Assinatura do (da) menor: _____



Presenciamos a solicitação de consentimento, esclarecimentos sobre a pesquisa e aceite do sujeito em participar. 02 testemunhas (não ligadas à equipe de pesquisadores):

NOME:	NOME:
ASSINATURA:	ASSINATURA

APÊNDICE C

ESCALA INTERNACIONAL DE AVALIAÇÃO DA MUCOSITE EM CRIANÇA (ChIMES)

Nome _____

Data: ____/____/____

DOR						
1. Qual dessas faces melhor descreve quanta dor você sente na sua boca ou garganta hoje?						
						Não quero falar
0 NÃO DOI	1 DOI APENAS UM POUCO	2 DOI UM POUCO MAIS	3 DOI AINDA MAIS	4 DOI BASTANTE	5 PIOR DOR	
FUNÇÃO						
2. Qual dessas faces mostra como é difícil engolir a saliva hoje por causa da dor que você sente na boca ou garganta?						
						Não quero falar
0 NÃO DOI	1 DOI APENAS UM POUCO	2 DOI UM POUCO MAIS	3 DOI AINDA MAIS	4 DOI BASTANTE	5 NÃO POSSO ENGOLIR	
3. Qual dessas faces mostra como é difícil comer hoje por causa da dor que você sente na boca ou garganta?						
						Não quero falar
0 NÃO DOI	1 DOI APENAS UM POUCO	2 DOI UM POUCO MAIS	3 DOI AINDA MAIS	4 DOI BASTANTE	5 NÃO POSSO COMER	
4. Qual dessas faces mostra como é difícil tomar líquidos hoje por causa da dor que você sente na boca ou garganta?						
						Não quero falar
0 NÃO DOI	1 DOI APENAS UM POUCO	2 DOI UM POUCO MAIS	3 DOI AINDA MAIS	4 DOI BASTANTE	5 NÃO POSSO BEBER	
MEDICAÇÃO PARA DOR						
5. Você tomou algum remédio para dor hoje?						
() SIM			() NÃO			
6. Se tomou, foi por motivo de dor na boca ou garganta?						
() SIM			() NÃO			
APARÊNCIA						
7. Por favor, olhe sua boca. Você vê alguma ferida?						
() SIM			() NÃO			

FONTE: Adaptado de JACOBS et al. 2013

APÊNDICE D

FICHA CLÍNICA Nº _____ PDT () LASER () DATA ____/____/____

1. IDENTIFICAÇÃO DO PACIENTE

DIA DA QT _____

Nome: _____ Nº Prontuário: _____

Endereço: _____ Telefone: _____

Sexo: () masculino () feminino Idade: _____

ESCOLARIDADE: () Não estuda () Pré-escola () Educação infantil
 () Ensino fundamental I (1º ao 5º ano) () Ensino fundamental II (6º ao 9º ano)
 () Ensino médio () Ensino superior () Outros

2. TIPO HISTOLÓGICO DO TUMOR: () LEUCEMIA LINFÓIDE AGUDA () LEUCEMIA MIELÓIDE AGUDA
 () LINFOMA HODKING () LINFOMA NÃO-HODKING
 () OSTEOSSARCOMA () TUMOR DE WILMS
 () NEUROBLASTOMA () RETINOBLASTOMA
 () SARCOMA () OUTROS

LOCALIZAÇÃO DO TUMOR: _____

3. TRATAMENTO: () Quimioterapia () Radioterapia () Cirurgia () TMO () Outros

4. FASE DO TRATAMENTO QUIMIOTERÁPICO: () INDUÇÃO () CONSOLIDAÇÃO () MANUTENÇÃO
 () REINDUÇÃO

7. PROTOCOLO QUIMIOTERÁPICO:

8. GRANULOKINE/ LEUCOVERIN? () Não () Sim

9. EXAME FÍSICO INTRABUCAL

Presença de lesão? () Não () Sim Diag. Presuntivo: _____

Local?	() Lábio	() Mucosa jugal	() Palato duro
	() Palato mole	() Língua	() Assoalho bucal
	() Orofaringe	() Rebordo alveolar	() Gengiva
	() Outro		

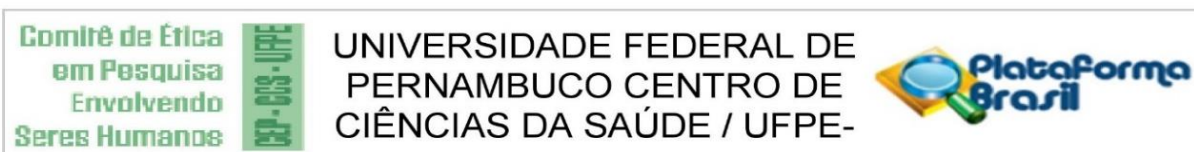
Cárie? () Não () Sim

Resto radicular? () Não () Sim

Sangramento gengival? () Não () Sim

[illegible]

ANEXO A



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO DA EFICÁCIA DA TERAPIA FOTODINÂMICA ANTIMICROBIANA (PDTa) E DA TERAPIA A LASER DE BAIXA INTENSIDADE (TLBI) NO CONTROLE DA MUCOSITE ORAL DE PACIENTES PEDIÁTRICOS.

Pesquisador: Vânia Cavalcanti Ribeiro da Silva

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 60087016.2.0000.5208

Instituição Proponente: CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.810.409

Apresentação do Projeto:

O Projeto de Pesquisa intitulado ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO DA EFICÁCIA DA TERAPIA FOTODINÂMICA ANTIMICROBIANA (PDTa) E DA TERAPIA A LASER DE BAIXA INTENSIDADE (TLBI) NO CONTROLE DA MUCOSITE ORAL DE PACIENTES PEDIÁTRICOS é um projeto de tese de doutorado da aluna Vânia Cavalcanti Ribeiro da Silva do Programa de Pós-Graduação em Odontologia do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco tendo como orientador o Prof. Dr. Gustavo Pina Godoy e co-orientadores os Profs. Dr. Arnaldo de França Caldas Junior do Curso de Odontologia da UFPE e Fabiana Moura da Motta Silveira. Está registrado no CAAE: 60087016.2.0000.5208.

Objetivo da Pesquisa:

o objetivo primário é avaliar e comparar a eficácia da terapia fotodinâmica antimicrobiana (PDTa) e da terapia a laser de baixa intensidade (TLBI) no controle da mucosite oral(MO) quimioinduzida de pacientes pediátricos, associando os achados das terapias a fatores de risco relacionados. Apresenta como objetivos secundários: avaliar a eficácia da PDTa e da TLBI no controle da MO quimioinduzida de pacientes pediátricos; comparar a eficácia da PDTa e da TLBI no controle da MO quimioinduzida nos pacientes do estudo; avaliar a existência de fatores de risco associados ao

Endereço: Av. da Engenharia s/nº - 1º andar, sala 4, Prédio do CCS

Bairro: Cidade Universitária

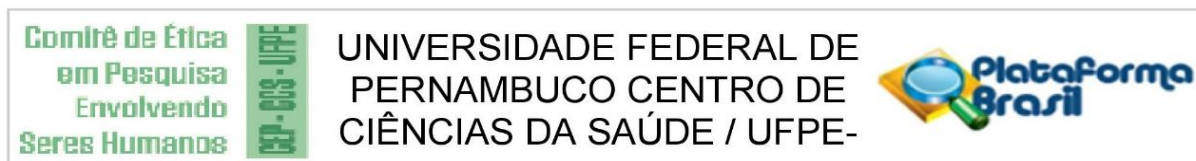
CEP: 50.740-600

UF: PE

Município: RECIFE

Telefone: (81)2126-8588

E-mail: cepccs@ufpe.br



Continuação do Parecer: 1.810.409

desenvolvimento da MO; verificar a associação entre a resposta às terapias (DPTa e TLBI) e os fatores de risco pesquisados.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

a pesquisadora considera nos riscos a possibilidade do paciente vir a sentir um leve desconforto durante a aplicação da fototerapia e um potencial constrangimento ao ser elegido para participar do estudo. No caso de desconforto, o procedimento será imediatamente suspenso. Para evitar o constrangimento, o atendimento será realizado de forma individualizada e o paciente receberá todos os esclarecimentos relativos ao tratamento antes do seu início. Além disso, todas as normas técnicas, de biossegurança e acolhimento serão rigorosamente seguidas durante a pesquisa e todas as informações coletadas serão mantidas em sigilo. Os benefícios estão adequadamente apresentados.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Projeto relevante que estuda dois métodos de controle da mucosite oral em pacientes pediátricos submetidos à quimioterapia. Trata-se um ensaio clínico randomizado, aberto, controlado e cego para avaliação do melhor método de controle da MO em pacientes pediátricos submetidos à quimioterapia exclusiva ou associada a outras intervenções. A MO é definida como um quadro inflamatório, doloroso e debilitante que acomete as membranas mucosas da cavidade bucal de pacientes submetidos ao tratamento antineoplásico, podendo dificultar sua alimentação, deglutição, fala e higienização, além de servir de porta de entrada para infecções. É um dos efeitos colaterais da terapia anticâncer sendo uma das complicações mais graves e frequentes. Será utilizada análise de prontuário, exame clínico para o diagnóstico e seleção dos participantes da pesquisa. A amostra será constituída por 120 pacientes tratados no Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira. A forma de análise estatística e das medidas de associação estão parcialmente descritas. O orçamento e o cronograma estão adequados. Apresenta justificativa, hipótese e um importante e atualizado referencial teórico.

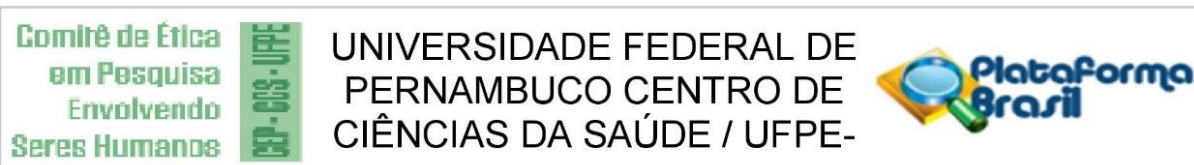
Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

- Folha de Rosto, Cartas de anuência, Projetos, currículo dos pesquisadores, TCLE, TALE declaração de uso de dados secundários e termo de confidencialidade foram adequadamente apresentados.

Recomendações:

Sem recomendações

Endereço: Av. da Engenharia s/nº - 1º andar, sala 4, Prédio do CCS
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 50.740-600
UF: PE **Município:** RECIFE
Telefone: (81)2126-8588 **E-mail:** cepccs@ufpe.br



Continuação do Parecer: 1.810.409

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Sem pendências

Considerações Finais a critério do CEP:

As exigências foram atendidas e o protocolo está APROVADO, sendo liberado para o início da coleta de dados. Informamos que a APROVAÇÃO DEFINITIVA do projeto só será dada após o envio do Relatório Final da pesquisa. O pesquisador deverá fazer o download do modelo de Relatório Final para enviá-lo via "Notificação", pela Plataforma Brasil. Siga as instruções do link "Para enviar Relatório Final", disponível no site do CEP/CCS/UFPE. Após apreciação desse relatório, o CEP emitirá novo Parecer Consubstanciado definitivo pelo sistema Plataforma Brasil.

Informamos, ainda, que o (a) pesquisador (a) deve desenvolver a pesquisa conforme delineada neste protocolo aprovado, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao voluntário participante (item V.3., da Resolução CNS/MS Nº 466/12).

Eventuais modificações nesta pesquisa devem ser solicitadas através de EMENDA ao projeto, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas.

Para projetos com mais de um ano de execução, é obrigatório que o pesquisador responsável pelo Protocolo de Pesquisa apresente a este Comitê de Ética relatórios parciais das atividades desenvolvidas no período de 12 meses a contar da data de sua aprovação (item X.1.3.b., da Resolução CNS/MS Nº 466/12). O CEP/CCS/UFPE deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo (item V.5., da Resolução CNS/MS Nº 466/12). É papel do/a pesquisador/a assegurar todas as medidas imediatas e adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e ainda, enviar notificação à ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária, junto com seu posicionamento.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_796410.pdf	28/10/2016 00:35:53		Aceito
Outros	Cartaresposta.pdf	28/10/2016 00:20:26	Vânia Cavalcanti Ribeiro da Silva	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de	TALE.docx	28/10/2016 00:17:18	Vânia Cavalcanti Ribeiro da Silva	Aceito

Endereço: Av. da Engenharia s/nº - 1º andar, sala 4, Prédio do CCS

Bairro: Cidade Universitária

CEP: 50.740-600

UF: PE

Município: RECIFE

Telefone: (81)2126-8588

E-mail: cepccs@ufpe.br

**Comitê de Ética
em Pesquisa
Envolvendo
Serres Humanos**



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE
PERNAMBUCO CENTRO DE
CIÊNCIAS DA SAÚDE / UFPE-**



Continuação do Parecer: 1.810.409

Ausência	TALE.docx	28/10/2016 00:17:18	Vânia Cavalcanti Ribeiro da Silva	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.docx	28/10/2016 00:16:57	Vânia Cavalcanti Ribeiro da Silva	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETOMODPTFINAL.pdf	28/10/2016 00:14:43	Vânia Cavalcanti Ribeiro da Silva	Aceito
Orçamento	ORCAMENTO.pdf	28/10/2016 00:13:38	Vânia Cavalcanti Ribeiro da Silva	Aceito
Cronograma	CRONOGRAMA.pdf	28/10/2016 00:07:13	Vânia Cavalcanti Ribeiro da Silva	Aceito
Folha de Rosto	Folhaderosto.pdf	27/10/2016 23:57:22	Vânia Cavalcanti Ribeiro da Silva	Aceito
Outros	autorizacaousodeimagem.docx	19/09/2016 23:13:48	Vânia Cavalcanti Ribeiro da Silva	Aceito
Outros	TERMODECONFIDENCIALIDADE.docx	19/09/2016 22:53:08	Vânia Cavalcanti Ribeiro da Silva	Aceito
Outros	termodeconcessao.JPG	19/09/2016 22:50:03	Vânia Cavalcanti Ribeiro da Silva	Aceito
Outros	cartadeanuencia.JPG	19/09/2016 22:49:31	Vânia Cavalcanti Ribeiro da Silva	Aceito
Outros	FICHAHIGIENE.docx	19/09/2016 22:44:23	Vânia Cavalcanti Ribeiro da Silva	Aceito
Outros	FICHACLINICA.docx	19/09/2016 22:44:02	Vânia Cavalcanti Ribeiro da Silva	Aceito
Outros	termocooperacaocientifica.docx	19/09/2016 22:41:13	Vânia Cavalcanti Ribeiro da Silva	Aceito
Outros	CurriculoFabianaMotta.pdf	19/09/2016 22:34:42	Vânia Cavalcanti Ribeiro da Silva	Aceito
Outros	CurriculosLattesArnaldo.pdf	19/09/2016 22:34:17	Vânia Cavalcanti Ribeiro da Silva	Aceito
Outros	CurriculosLattesGustavo.pdf	19/09/2016 22:33:27	Vânia Cavalcanti Ribeiro da Silva	Aceito
Outros	CurriculoLattesVania.pdf	19/09/2016 22:32:44	Vânia Cavalcanti Ribeiro da Silva	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: Av. da Engenharia s/nº - 1º andar, sala 4, Prédio do CCS

Bairro: Cidade Universitária

CEP: 50.740-600

UF: PE

Município: RECIFE

Telefone: (81)2126-8588

E-mail: cepccs@ufpe.br

Comitê de Ética
em Pesquisa
Envolvendo
Serres Humanos



UNIVERSIDADE FEDERAL DE
PERNAMBUCO CENTRO DE
CIÊNCIAS DA SAÚDE / UFPE-



Continuação do Parecer: 1.810.409

RECIFE, 08 de Novembro de 2016

Assinado por:
LUCIANO TAVARES MONTENEGRO
(Coordenador)

Endereço: Av. da Engenharia s/nº - 1º andar, sala 4, Prédio do CCS

Bairro: Cidade Universitária

CEP: 50.740-600

UF: PE

Município: RECIFE

Telefone: (81)2126-8588

E-mail: cepccs@ufpe.br

ANEXO B

APROVAÇÃO DO REGISTRO BRASILEIRO DE ENSAIOS CLÍNICOS (ReBEC)

Saúde
Ministério da Saúde

REGISTRO BRASILEIRO DE
Ensaaios Clínicos

USUÁRIO: vaniacavrs SUBMISSÕES: 001 PENDÊNCIAS: 000 Perfil Painel SAIR

PT | ES | EN

NOTÍCIAS | SOBRE | AJUDA | CONTATO

[BUSCA AVANÇADA](#) **Buscar ensaios**

[HOME](#) / [SUBMISSÕES](#) / [SUMÁRIO](#) / TRIAL: RBR-6F497W LASERTERAPIA E TERAPIA FOTODINÂMICA NO CONTROLE DA MUCOSITE ORAL DE CRIANÇAS: ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO

Observações

1. Identificação do ensaio: O título público deve estar de acordo com o título, mas em uma linguagem mais coloquial, visando o público em geral. Não utilizar termos técnicos de difícil compreensão. Por exemplo: ao invés de “cirurgia bariátrica”, use “cirurgia de redução do estômago”; ou, ao invés de “alopecia”, use “calvície”. Somente a primeira letra de cada palavra do título deve estar em caixa alta. Não deve haver pontuação no final da sentença. Exemplos: Exemplo 01) Título científico: “A Efetividade da bandagem funcional em pacientes com osteoartrite de joelho - ensaio clínico randomizado: estudo piloto”; Título Público: “O efeito da bandagem elástica em pacientes com artrose de joelho”; Exemplo 02) “Estudo Fase IIb, randomizado e controlado por placebo para avaliar a eficácia clínica e segurança da Terapia de Indução e de Manutenção com BMS-936557 em indivíduos com Colite Ulcerativa (UC) ativa”; Título Público: “Avaliação de eficácia e segurança da Terapia de Indução e de Manutenção com BMS-936557 em indivíduos com Colite Ulcerativa”; Exemplo 03) “Alterações na expressão gênica do tecido gástrico e intestinal de pacientes diabéticos tipo 2 submetidos à Gastroplastia Redutora a Y-ROUX”; Título Público: “Alterações no tecido do estômago e intestino de pacientes diabéticos que fizeram cirurgia de redução do estômago”. Favor não utilizar caixa alta. Situação: Fechado

Saúde
Ministério da Saúde

REGISTRO BRASILEIRO DE
Ensaaios Clínicos

USUÁRIO: vaniacavrs SUBMISSÕES: 001 PENDÊNCIAS: 000 Perfil Painel SAIR

PT | ES | EN

NOTÍCIAS | SOBRE | AJUDA | CONTATO

[BUSCA AVANÇADA](#) **Buscar ensaios**

[HOME](#) / [SUBMISSÕES](#)

Enviar um novo ensaio clínico

Escolha uma das formas abaixo para enviar um novo ensaio clínico

[Completando o formulário de submissão.](#)
[Enviar um arquivo XML.](#)

Suas submissões

NOVA SUBMISSÃO

Data de criação	Título da Submissão	Situação
2016/12/14 10:29	Ensaio clínico randomizado da eficácia da terapia fotodinâmica antimicrobiana (PDTa) e da terapia a laser de baixa... (Atualizar)	aprovado