

CENTRO UNIVERSITÁRIO DO PARÁ
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA
MESTRADO PROFISSIONAL CLÍNICA ODONTOLÓGICA

TÂMARA MELO NUNES OTA

**EFEITOS COMPARATIVOS DA FOTOBIMODULAÇÃO UTILIZANDO
LASER DE BAIXA INTENSIDADE OU DIODO EMISSOR DE LUZ NA
MUCOSITE ORAL EM PACIENTES PEDIÁTRICOS QUE RECEBERAM
ALTAS DOSES DE METOTREXATO: ESTUDO PROSPECTIVO,
RANDOMIZADO E CONTROLADO.**

BELÉM

2019

TÂMARA MELO NUNES OTA

EFEITOS COMPARATIVOS DA FOTOBIMODULAÇÃO UTILIZANDO LASER DE BAIXA INTENSIDADE OU DIODO EMISSOR DE LUZ NA MUCOSITE ORAL EM PACIENTES PEDIÁTRICOS QUE RECEBERAM ALTAS DOSES DE METOTREXATO: ESTUDO PROSPECTIVO, RANDOMIZADO E CONTROLADO.

Dissertação apresentada ao Programa de Pós Graduação em Odontologia, Mestrado Profissional em Clínica Odontológica do Centro Universitário do Estado do Pará, para obtenção do Título de Mestre em Clínica Odontológica com ênfase em Cirurgia Bucomaxilo Facial.

Área de Concentração: Cirurgia Bucomaxilo Facial

Orientador: Prof. Dr. Douglas Magno Guimarães

BELÉM

2019

Ota TMN. Efeitos comparativos da fotobiomodulação utilizando laser de baixa intensidade ou Diodo Emissor de Luz na Mucosite oral em pacientes pediátricos que receberam altas doses de Metotrexato: estudo prospectivo, randomizado e controlado. Dissertação apresentada ao programa de Pós- Graduação em Odontologia do Centro Universitário do Estado do Pará, para obtenção de título de Mestre em Clínica Odontológica.

Banca Examinadora

Prof. Dr. Douglas Magno Guimarães - Orientador

Centro Universitário do Estado do Pará

Prof. Dr. Fabrício Mesquita Tuji

Centro Universitário do Estado Pará

Prof. Dr. André Luis Ribeiro Ribeiro

Universidade Federal do Pará

Data: 25/09/19

Dedico este trabalho primeiramente a Deus que me abençoa todos os dias, a Ele só gratidão. A minha família que sempre está ao meu lado me apoiando e motivando para meu crescimento profissional e pessoal.

AGRADECIMENTO

Ao Professor Dr Douglas Guimarães; pela paciência na orientação e incentivo que tornaram possível a conclusão desta dissertação

A todos os professores do Programa de Mestrado Profissional em Clínica Odontológica do Cesupa, que foram tão importantes na minha vida acadêmica e no desenvolvimento desta dissertação.

Aos amigos e colegas, pelo incentivo e pelo apoio constantes.

Aos funcionários da Clínica Odontológica que nos ajudam constantemente tornando nossos dias mais leves.

Ao meu esposo e nossos filhos que são tudo pra mim ,que entenderam minhas renúncias ao longo dessa caminhada, amo vocês! Hoje estamos colhendo, juntos, os frutos do nosso empenho! Esta vitória é nossa!!!

Aos meus pais, meu alicerce que sempre acreditaram na realização dos meus sonhos minha eterna gratidão.

RESUMO

Objetivo: O objetivo deste estudo foi comparar a eficácia da fotobiomodulação utilizando terapia laser de baixa intensidade (LLLT) ou dispositivos de terapia por diodos emissores de luz (LEDT) na prevenção da mucosite oral em pacientes pediátricos com diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda submetidos a quimioterapia com altas doses de Metotrexato (MTX). **Métodos:** 80 pacientes foram divididos aleatoriamente em dois grupos: LLLT e LEDT. Ambos os protocolos foram aplicados com a mesma energia e exposição radiante. Os protocolos começaram no início do MTX em altas doses e terminaram quando os pacientes receberam alta hospitalar ou houve resolução da mucosite oral. A mucosite oral foi avaliada durante cada sessão de acordo com a classificação da Organização Mundial da Saúde (OMS). Os pacientes autoavaliaram a dor e foi pontuada em uma escala visual analógica (EVA). **Resultados:** a incidência de mucosite oral foi semelhante à LLLT e LEDT, 10% e 12,5%, respectivamente. Ambos os grupos necessitaram do mesmo número de dias para atingir escore zero para mucosite e dor ($p > 0,05$) e não houve diferença significativa na média da EVA entre os grupos. **Conclusões:** Esses achados sugerem que o LEDT tem efeitos semelhantes aos do LLLT e pode ser uma ferramenta de baixo custo e de fácil aplicação para evitar e tratar a mucosite oral.

Palavras-chave: Mucosite Oral; Fotobiomodulação; Laser de baixa intensidade; Terapia com diodos emissores de luz; Doses elevadas de Metotrexato

ABSTRACT

Purpose: The objective of this study was to compare the efficacy of photobiomodulation using low-level laser therapy (LLLT) or light emitting diode therapy (LEDT) devices for the prevention of oral mucositis in pediatric patients diagnosed with acute lymphoblastic leukemia undergoing chemotherapy with high doses of methotrexate (MTX). **Methods:** 80 patients were randomly divided into two groups: LLLT and LEDT. Both protocols were applied with the same energy and radiant exposure. The protocols started in the beginning of high doses MTX and finished when the patients were discharged from the hospital or there was oral mucositis resolution. The oral mucositis was assessed during each session in accordance to the World Health Organization (WHO) score. The patients self-assessed pain was scored on a visual analog scale (VAS). **Results:** the incidence of oral mucositis was similar to LLLT and LEDT, 10% and 12,5% respectively. Both groups required the same number of days to reach score of zero for mucositis and pain ($p > 0.05$) and there was no significant difference in mean VAS between the groups. **Conclusions:** These findings suggest that LEDT has similar effects to LLLT and can be a low cost and easy application tool to avoid and treat oral mucositis.

Keywords: Oral Mucositis; Photobiomodulation; Low-level laser therapy; Light emitting diode therapy; High-doses methotrexate

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

FIGURA 1 – Laser e Led.....	19
FIGURA 2 – Fluxograma.....	22
FIGURA 3 – Características demográficas dos pacientes.....	23
FIGURA 3.A - Idade média dos pacientes.....	23
FIGURA 3.B - Distribuição por gêneros nos grupos.....	23
FIGURA 3.C - Pacientes que desenvolveram ou não mucosite.....	23
FIGURA 3.D - Média de internação	24
FIGURA 3.E- Curso da dor nos pacientes.....	24

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Parâmetros de luz do equipamento.....	18
TABELA 2 – Revisão de Led para tratar ou prevenir mucosite.....	27

LISTA DE ABREVIATURA E SÍMBOLOS

LASER – Terapia de Baixa intensidade

LED – Diodo emissor de luz

MTX – Metotrexato

OMS – Organização Mundial de saúde

EVA – Escala visual analógica

MO – Mucosite Oral

MASCC – Associação Multinacional de Cuidados de Suporte ao Cancer

ISOO – Sociedade Internacional de Oncologia Oral

FBM – Fotobiomodulação

LLA – Leucemia Linfoblástica Aguda

Nm – comprimento de onda

FWHM – Banda larga espectral

Cm² - centímetros quadrado

Mw – megawatt

J/cm² – joule por centímetro quadrado

J – joule

Cm – centímetros

% - por cento

DP – desvio padrão

n – número

TCTH: Transplante de célula tronco hematopoiética

QT: quimioterapia

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	11
2	MATERIAIS E MÉTODOS	17
2.1	Recrutamento e randomização	17
2.2	Fotobiomodulação (FBM)	18
2.3	Avaliação clínica	19
2.4	Análise estatística	20
3	RESULTADO	21
4	CONCLUSÃO	29
	REFERÊNCIAS	30
	Anexo	33

1 INTRODUÇÃO

Estima-se uma incidência anual de cerca de 200 mil casos de câncer pediátrico em todo o mundo, sendo leucemia o tipo mais comum nesta população. Leucemia linfóide aguda (LLA) é uma neoplasia maligna caracterizada pelo acúmulo rápido de células linfóides imaturas na medula óssea, sendo considerada o tipo mais comum de câncer infantil com cerca de um terço de todas as neoplasias malignas da criança (ANDRADE et al 2014). Leucemias agudas são neoplasias primárias de medula óssea caracterizadas por formarem um grupo heterogêneo de doenças, nas quais existe a substituição dos elementos medulares e sanguíneos normais por células imaturas ou diferenciadas denominadas blastos, bem como acúmulo destas células em outros tecidos. O tratamento da doença consiste em protocolos poliquimioterápicos que variam de instituição para instituição e incluem metotrexato, vincristina, asparaginase, daunorrubicina entre outros (MINICUCCI, LOPES E CROSSI, 2003).

A quimioterapia tem sido o tratamento de escolha para as leucemias e, entre os efeitos colaterais, há alterações na mucosa e sistema hematopoiético, cabelos, epitélio intestinal (MINICUCCI, LOPES E CROSSI, 2003). Na cavidade oral, os principais efeitos colaterais são mucosite, xerostomia, infecções fúngicas, bacterianas e virais, alterações no paladar e ligamento periodontal, hemorragias gengivais, distúrbios na formação dos germes dentários e trismo (SONIS, 2011; LATORRE, 2000). A mucosite é o achado mais comum entre os pacientes que se submetem a tratamento com quimioterapia, podendo ser encontrada entre 40% a 76% dos pacientes submetidos à quimioterapia, e tornando-se mais severa quando a quimioterapia encontra-se associada à radioterapia (SONIS, 2011). O paciente portador de mucosite oral pode apresentar dor severa, aumento do risco de infecção local e sistêmica, comprometimento das funções orais e faringiana podendo necessitar de suporte nutricional através de sonda ou nutrição parenteral. Fica evidente, dessa forma, que afeta a qualidade de vida podendo inclusive prolongar a hospitalização (BARASCH et al., 1995; EPSTEIN; SCHUBERT, 1999; SCULLY; SONIS; DIZ, 2006). Os mecanismos exatos através dos quais as drogas quimioterápicos citotóxicos provocam a mucosite não foram completamente elucidados. SONIS (1998) e SONIS (2004) foram os primeiros a estudar a

patobiologia da mucosite. SONIS (2004) descreveu a mucosite cinco fases, que são: iniciação, resposta ao dano primário, fase de amplificação, fase de ulceração e por fim, reparação. Na mucosite induzida pela quimioterapia, observam-se os primeiros sintomas entre 5 e 10 dias, sendo o décimo dia o pico da mucosite e logo em seguida inicia o processo de reparação, que deve estar completo entre o 14° e 21° dia após o início do tratamento (SONIS, 2004 e SONIS, 2011).

A quimioterapia com MTX e outros antimetabólitos leva a uma taxa de 20% - 60% de mucosite do trato alimentar de acordo com a dose dada pelo fármaco por ciclo Maiguma et al. (2008); Peterson et al. (2010). A mucosite oral (MO) pode levar à dor, desconforto, incapacidade de tolerar alimentos ou líquidos, aumento do risco de infecções oportunistas e interrupção do tratamento do câncer. Isso pode levar ao aumento do uso de analgésicos opiáceos, hospitalização e nutrição nasogástrica ou intravenosa, afetando negativamente a qualidade de vida do paciente Jansen e Peterson (2014); Riley et al. (2016). Em 2014, a Associação Multinacional de Cuidados de Suporte ao Câncer (MASCC) e a Sociedade Internacional de Oncologia Oral (ISOO) publicaram diretrizes para a prevenção da mucosite oral em pacientes adultos, que recomendam a fotobiomodulação com terapia a laser de baixa intensidade (LLLT) prevenir a mucosite oral Migliorati (2013); Lalla et al. (2014). No ano passado, uma revisão sistemática e meta-análise sobre o efeito da LLLT na MO induzida por quimioterapia, em pacientes pediátricos e jovens, concluiu que essa terapia poderia reduzir a incidência e a gravidade da MO (HE at al., 2018).

O controle da MO está se tornando cada vez mais importante e o desenvolvimento de intervenções efetivas são vistos como de alta prioridade nos protocolos de suporte ao paciente oncológico. Os tratamentos para MO, de modo geral, são apenas paliativos, visando refrear os sintomas e controlar possíveis quadros infecciosos e/ou hemorrágicos. Por muito tempo, atuou-se principalmente no tratamento da MO. Hoje, devido a uma série de estudos na área, os protocolos estão voltados para a prevenção da MO. Dentro disso, os guidelines tem importância fundamental na atualização das principais condutas frente a esta complicação (SONIS, 2011; CURRA et al., 2013).

Dentre os tratamentos para MO, os mais comuns são: antimicrobianos tópicos, citosinas para estimulação da medula, vitaminas, fatores de crescimento,

bochechos com corticoides e locutórios não alcoólicos, aminoácidos suplementares, crioterapia, fitoterápicos como a camomila, e mais recentemente, tratamento com luz laser (LALLA et al., 2014; CURRA et al., 2013; CHOR et al., 2010; LOPES et al., 2010; ZANIN et al., 2010; ANTUNES et al., 2007). Apesar do surgimento constante de novas terapias para o controle da severidade da MO, o ideal é impedir que a manifestação desta.

Atualmente, a fotobiomodulação (FBM) tem demonstrado efetividade não só no reparo acelerado destas lesões, mas também na prevenção. A FBM tem sido amplamente utilizada em vários processos patológicos, dentre os quais a cicatrização de feridas e condições inflamatórias. Basicamente, a fototerapia trata-se de um tratamento alternativo, não invasivo e auxiliar na aceleração de processos cicatriciais, modulação celular e analgesia. Estes efeitos podem estar relacionados com a ação do LASER aumentando o metabolismo celular, o potencial regenerativo dos tecidos, a neovascularização e a formação de tecido cicatricial (MIGLIORATI et al., 2006; FERREIRA et al., 2016).

Estudos indicam que a terapia com o LASER de baixa intensidade reduz a severidade da MO induzida por quimioterapia e radioterapia e diminui a dor gerada pelas lesões de mucosite. Além disso, é uma terapia bem aceita pelos pacientes e simples de ser realizada. O MASCC/ISOO recomenda o uso da terapia com LASER de baixa intensidade na MO induzida por quimioterapia ou quimiorradioterapia antes do transplante de células-tronco hematopoiéticas em centros capazes de ter essa tecnologia e profissionais capacitados (LALLA et al., 2014, FERREIRA et al., 2016)

Além de LASER como fonte de energia, estudos recentes têm utilizado diodo emissor de luz (LED – light emitting diode), para a prevenção da MO. Tanto o LED quanto o LASER são fontes de luz, o primeiro é produzido por um processo de emissão instantânea, e a segunda por um processo de emissão estimulada. As vantagens dos LEDs são: não possuir filamento que queima facilmente proporcionando um tempo de vida útil de 100.000 ou mais horas; não produzir calor e possuir menor consumo energético. O LED é semelhante ao laser, diferenciando-se na formação da luz. Enquanto o diodo de um laser está contido dentro de uma cavidade ressonância, onde promove fótons que são amplificados pela emissão estimulada da luz e proporciona feixes de luz coerentes e colimados, o LED é

desprovido dessa cavidade óptica, e a luz emitida não apresenta coerência e colimação, mas produz uma banda de espectro eletromagnético restrita, próxima à do laser (ROCHA JUNIOR et al., 2006).

Estudos recentes têm demonstrado que o LED pode exercer um efeito curativo semelhante ao LASER em feridas de pele e de mucosa Whelan et al. (2003), constituindo-se, assim, em uma alternativa mais acessível que a laserterapia. Com relação a MO, o LED aplicado antes do tratamento quimioterápico usual demonstrou um forte efeito preventivo além de ser capaz de induzir uma significativa redução de dor em pacientes pediátricos submetidos a transplante de medula óssea (WHELAN et al., 2002).

Desde a introdução da fotobiomodulação na medicina, a efetividade de uma variedade de fontes de luz tem sido avaliada. Já em 1983, analisando os resultados da exposição a diferentes fontes de luz, Karu et al. afirmaram que não se pode concluir que os lasers têm maior potencial terapêutico que os LEDs. Os autores evidenciaram em experimentos desenvolvidos em nível celular que luz coerente e não coerente com o mesmo comprimento de onda, intensidade e tempo de irradiação promoveram o mesmo efeito biológico. Tal observação foi confirmada posteriormente por diferentes autores. Uma teoria sobre o mecanismo intracelular responsável pela ação da fototerapia que vem sendo difundida, sugere que o efeito primário da luz no tecido seria a estimulação da citocromo c oxidase mitocondrial que, por sua vez, daria início a caminhos de sinalização celular secundários. O resultado global seria o aumento energético e a melhora da viabilidade celular, proporcionando os resultados clínicos e laboratoriais observados: ação no estímulo à adesão e síntese de colágeno e procolágeno; promoção da angiogênese com incremento do número e diâmetro dos vasos sanguíneos; estímulo de processos básicos de energia na mitocôndria e aceleração na taxa de proliferação e migração celular (CORTI et al., 2006).

No entanto, ainda que tenha ação clínica semelhante, o uso do LED apresenta uma série de vantagens em relação ao laser como: possibilidade de emitir luz com intensidade e densidade energética homogêneas atingindo extensas áreas com uma única aplicação através de pontas de grande diâmetro, reduzindo sobremaneira o tempo clínico; maior facilidade de emissão de luz em comprimentos

de onda combinados; não produção de calor, eliminando o risco de danos teciduais; por ser uma luz não-focada e, conseqüentemente, ter menor irradiância, o LED oferece menor risco aos olhos e à pele; além de ser uma terapêutica financeiramente menos onerosa. Outra vantagem é a possibilidade de ser autoaplicada com um dispositivo simples e de baixo custo o que seria um benefício, principalmente para pacientes que necessitam se deslocar em grandes distâncias para se submeter ao tratamento (KARU et al., 1983, (CORTI et al., 2006).

Assim, a utilização de LED como fonte de luz para FBM parece ser uma alternativa promissora para o tratamento de mucosite. Porém, não há estudos comparativos entre os protocolos de LASER e LED, a maioria dos estudos utilizam uma população bem heterogênea em termos de idade, diagnóstico e quimioterápicos.

O metotrexato (MTX) é efetivo e amplamente utilizado em protocolos de quimioterapia para o tratamento da leucemia linfoblástica aguda (LLA) Joannon et al. (2004); Wiczler, Dotson, Tuten (2008). A atividade antineoplásica pode ser aumentada quando o MTX é usado em altas doses. A administração de metotrexato em altas doses tem várias vantagens: supera mecanismos de resistência, melhora a penetração no sistema nervoso central e promove a formação de poliglutamatos ativos [1] 0/0/00 0:00:00 AM. No entanto, como consequência do aumento da concentração, o MTX foi associado a leucopenia, trombocitopenia, anemia, diarreia, náusea, vômito e mucosite oral. (JENSEN e PETERSON, 2014)

Os diodos emissores de luz (LEDs) demonstraram ser uma alternativa segura, eficiente, leve e menos dispendiosa para a fotobiomodulação Heiskanen V, MR Hamblin (2018). Os LEDs são compactos, leves, requerem pouca energia e podem ser dispostos em grandes matrizes planas, permitindo o tratamento de uma área ampla Whelan et al. (2002). Outra grande vantagem dos dispositivos LED é a possibilidade de uso doméstico fácil e seguro (HEISKANEN e HAMBLIN, 2018).

O uso de LED no manejo da mucosite oral tem sido estudado, mostrando resultados promissores Whelan et al. (2002); Corti et al. (2006); Hodgson et al. (2012) Lang-Bicudo, (2008) entretanto, evidências sobre o FBM utilizando LEDT / LLLT na mucosite oral em pacientes pediátricos são insuficientes e desprovidas de dados de suporte (He et al. 2018). O objetivo deste estudo é comparar a efetividade

do LED e LLLT para prevenir a mucosite oral em pacientes pediátricos com LLA recebendo altas doses de MTX, bem como comparar a dor na boca percebida e a cicatrização de feridas entre essas modalidades. Até onde sabemos, não há estudo comparando os efeitos da LLLT e do LED na prevenção e no tratamento da mucosite oral em altas doses de MTX em pacientes pediátricos com LLA.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de um estudo prospectivo, randomizado e duplo-cego. O trabalho foi previamente registrado no Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos com o nº U1111-1221-5943. Além disso, os protocolos para este estudo foram aprovados pelo Comitê de Ética do Centro Universitário do Pará (anexo I) Brasil, e foi obtido consentimento informado por escrito de todos os pacientes. O protocolo do estudo também foi aprovado pelo Hospital Pediátrico Oncológico. Os indivíduos que consentiram foram randomizados em um dos dois grupos de tratamento LLL ou LED.

2.1 Recrutamento e randomização

Os participantes prospectivos do Hospital Oncológico Pediátrico, Belém, Pará, foram identificados através do departamento de higiene bucal. Os critérios de inclusão foram pacientes pediátricos com diagnóstico de LLA com idade mínima de 4 anos e máximo de 12 anos com cooperação suficiente para aceitar os períodos de tratamento e avaliação em tratamento quimioterápico com altas doses de MTX. Os pacientes em perspectiva foram excluídos do estudo se não pudessem ou não estivessem dispostos a cooperar com os períodos de tratamento e avaliação ou se recusassem a se submeter ao protocolo. Todo o pessoal envolvido na entrega do tratamento e avaliações foi treinado na metodologia e padrões de relatório. Um total de 80 pacientes foram incluídos no estudo seguindo os critérios de elegibilidade propostos, onde 40 pacientes foram tratados com LLLT e 40 com LEDT. A randomização foi feita usando a função de geração de números aleatórios em um programa de software disponível comercialmente (Excel; Microsoft Inc., Redmond, Washington). A sequência numérica seguiu uma randomização de blocos e o tamanho do bloco foram seis. Os pacientes foram cegados para o tipo de tratamento, bem como a equipe que administra os tratamentos não estava envolvida na avaliação da medida do desfecho. Nem os pesquisadores nem os sujeitos estavam cientes da atribuição do tratamento de Fotobiomodulação.

2.2 Fotobiomodulação (FBM)

A FBM foi realizado com LLLT ou LEDT utilizando os parâmetros descritos na Tabela 1. O LLLT (diodo InGaAlP, Laser duo, MMOptics, São Carlos, SP) ou o equipamento LED (matriz com 6 LEDs, Odontollux, Cosmedical, São Paulo, Brasil , (figura 1) foram aplicadas em sete áreas (mucosa labial superior e inferior, mucosa bucal bilateral, superfície da língua e superfície ventral da língua e assoalho da boca). As aplicações eram realizadas todos os dias uma vez por dia, aproximadamente ao mesmo tempo. Todas as sessões de tratamento foram conduzidas por clínicos treinados familiarizados com o protocolo para a colocação da matriz de LED. Pacientes em qualquer grupo que passou para o desenvolvimento da mucosite oral foram tratados com LLLT ou LED usando parâmetros idênticos até que as lesões tenham cicatrizado completamente, assim como receberam o mesmo protocolo de controle da dor.

TABELA 1 – Os parâmetros de luz do equipamento

FBM – FONTE	LASER	LED
Comprimento de onda (nm)	660	660
Larg. banda espectral - FWHM (nm)	10	20
Modo operacional	Onda Contínua	Onda Contínua
Técnica de aplicação	Contato	Contato
Area de feixe (cm ²)	0.03	0.785
Potência (mW)	100	5
Exposição radiante (J/cm ²)	2	2
Energia por ponto (J)	0.6	0.6
Total de ponto por área	6	6
Duração exposição / área (segundos)	36	120
Total energia por area (J)	3.6	3.6

Comparativo de fonte de luz do LASER e LED.

Figura 1: Laser e Led respectivamente



2.3 Avaliação clínica

A escala de toxicidade oral da Organização Mundial de Saúde (OMS) foi utilizada para avaliar a mucosite oral. De acordo com essa escala, a mucosite oral é classificada em grau 0 ausente (mucosa de cor normal), grau 1 (eritema e dor), grau 2 (eritema e úlceras, dieta sólida ainda possível), grau 3 (úlceras, necessitando de líquido semissólido ou líquido). dieta) e grau 4 (ulceração profunda com necessidade de suporte nutricional). As avaliações da mucosite oral foram realizadas no início e, em seguida, todos os dias, o examinador foi cegado para atribuição de braço de tratamento do sujeito. Além disso, quando os pacientes eram fisicamente capazes, eles foram solicitados a registrar seus níveis de dor oral no momento do exame de mucosite oral em uma escala visual analógica (EVA) de 10 cm ancorada pelas frases “sem dor na boca” e “pior possível dor na boca ”ou um papel de mão com escala EVA de 10 cm.

2.4 Análise estatística

Os dados foram tabulados no programa Microsoft Excel e os testes foram realizados no Graphpad Prism (GraphPad Software, La Jolla, Califórnia, EUA). As variáveis categóricas foram analisadas com o uso dos testes qui-quadrado e exato de Fisher; e as variáveis numéricas, por meio do teste t de Student (distribuição normal) e Mann-Whitney (distribuição não normal). Todos os testes foram aplicados com 95% de confiança.

3 RESULTADO

A distribuição dos pacientes é resumida no fluxograma. No total de 80 pacientes, a idade média foi de 9,4 anos enquanto no grupo Laser a média de idade foi de 9,6 anos e o grupo LEDT foi de 9,4 anos sem diferença estatística entre os grupos ($p = 0,3$) (Figura 1A). Em relação ao sexo, 51 pacientes (63,75%) meninos, enquanto 29 (36,25%) eram meninas (figura 1B). Dos 40 pacientes tratados com LLLT, quatro pacientes desenvolveram mucosite oral, sendo um grau 3, dois grau 2 e um grau 1. No grupo LEDT, cinco pacientes desenvolveram mucosite oral, sendo um grau 3, três grau 2, um grau 1 (figura 1C). Não houve diferença estatística entre o grupo LLLT e o grupo LEDT sobre o grau de MO ($p = 0,72$). O tempo de internação dos pacientes tratados com Laser que não desenvolveram mucosite oral foi de 9 dias, enquanto nos pacientes que desenvolveram mucosite oral, o tempo de internação foi de 15 dias (DP: 0,9 dias). Nos pacientes submetidos ao tratamento com LED, o tempo de internação foi de 8,8 dias, quando desenvolveram mucosite oral, o tempo aumentou para 17 dias (DP: 1,3 dias) (figura 1D). Não houve diferença estatística entre LASER e LED quando comparado o tempo de internação com MO ($p = 0,51$ e $p = 0,48$, respectivamente) (figura 1E). Em relação ao escore EVA, ambas as terapias conseguiram promover o alívio da dor. O número de dias para atingir a pontuação 0 foi de 4 e 5 dias para LLLT e LEDT, respectivamente. No entanto, não há diferenças estatísticas entre as duas terapias (figura 1F).

Fluxograma

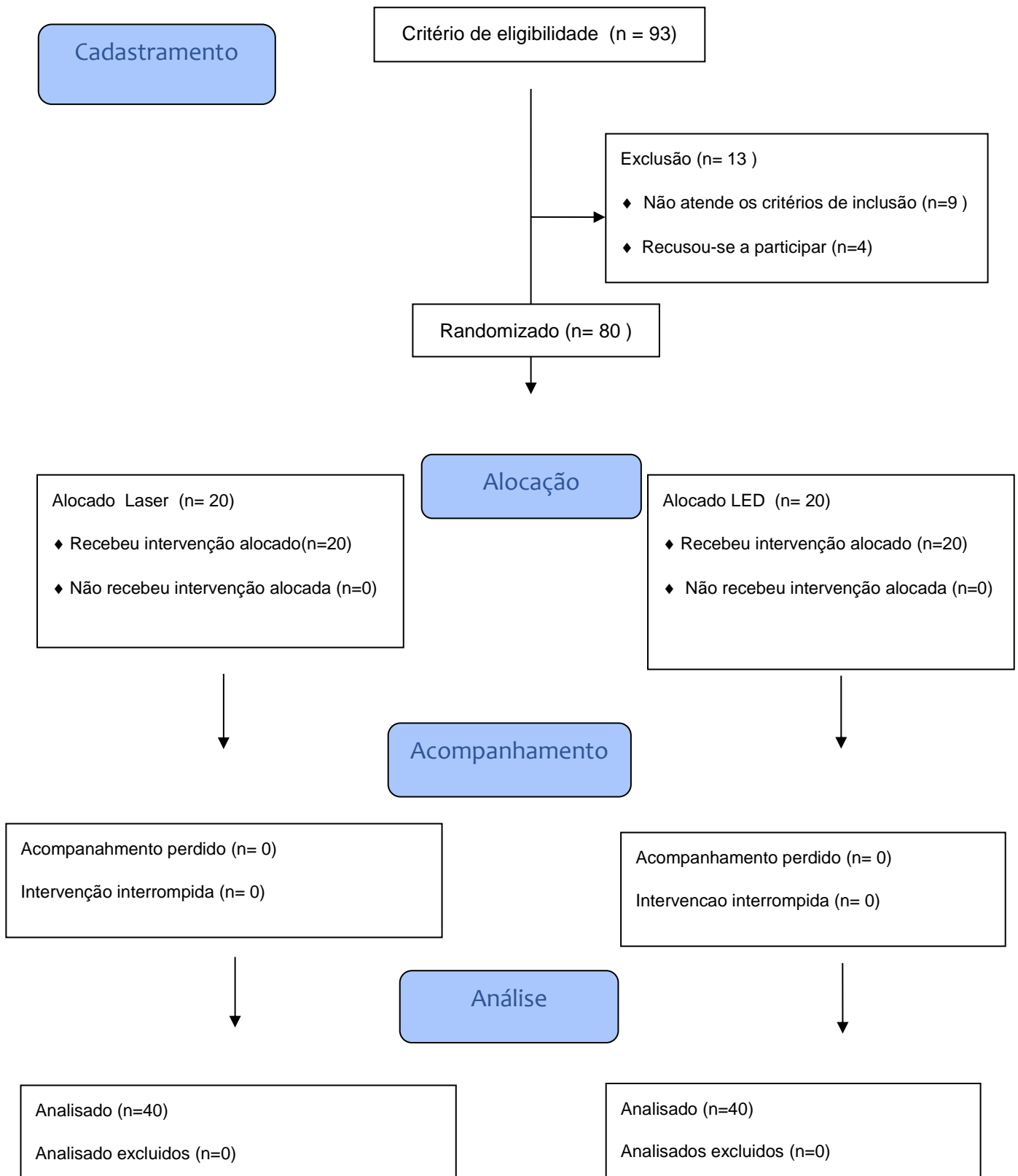
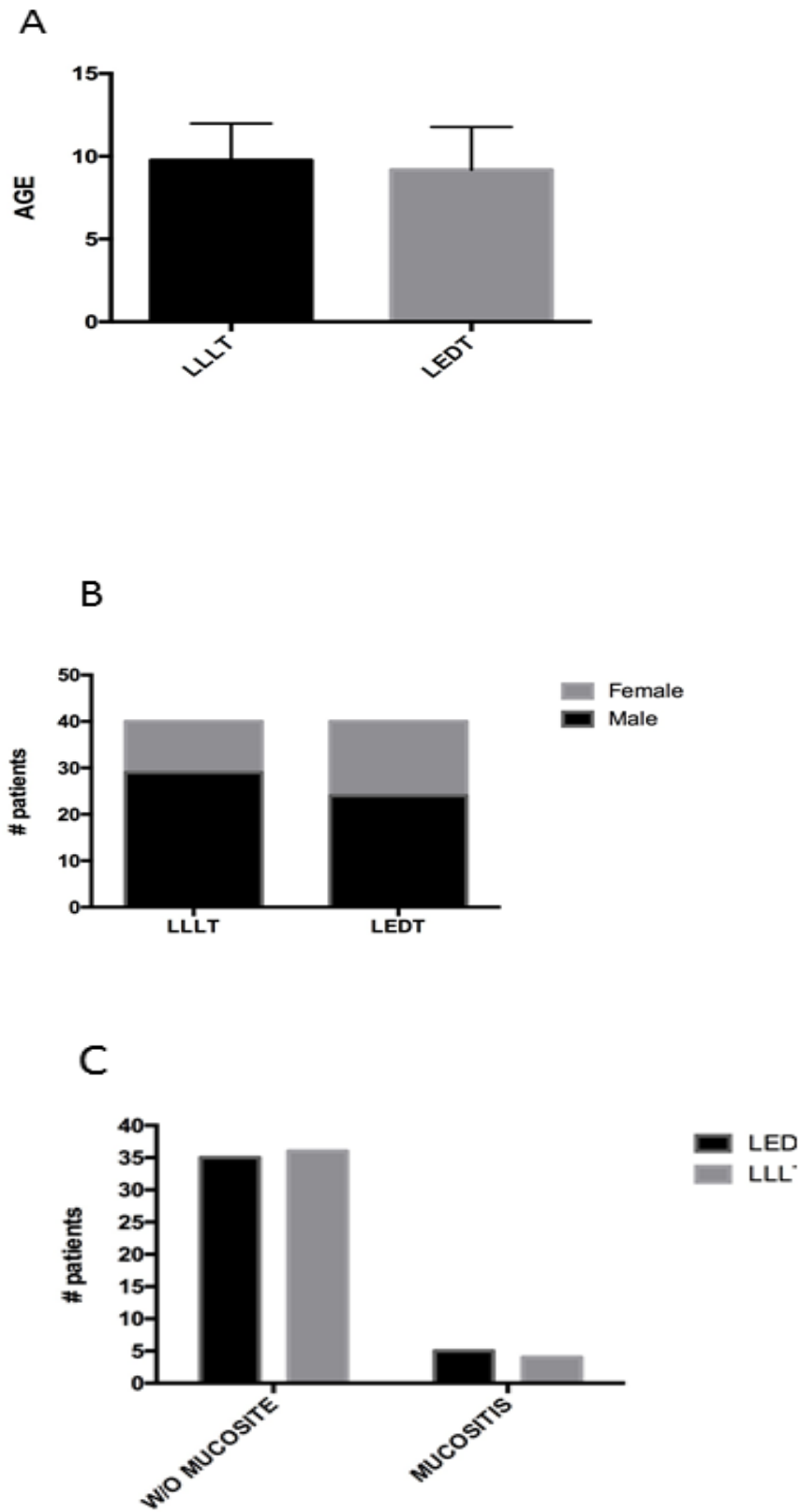


FIGURA 3 – Características demográficas dos pacientes



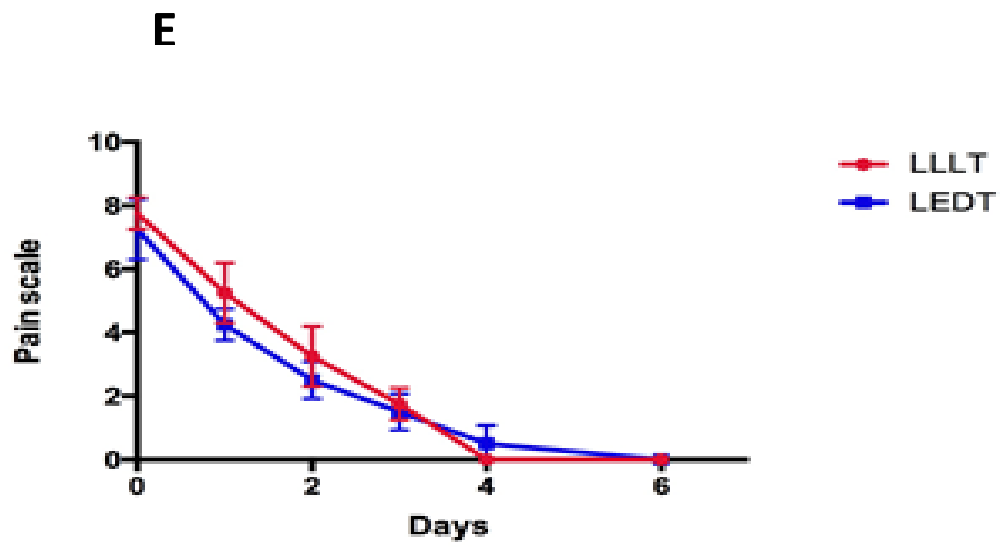
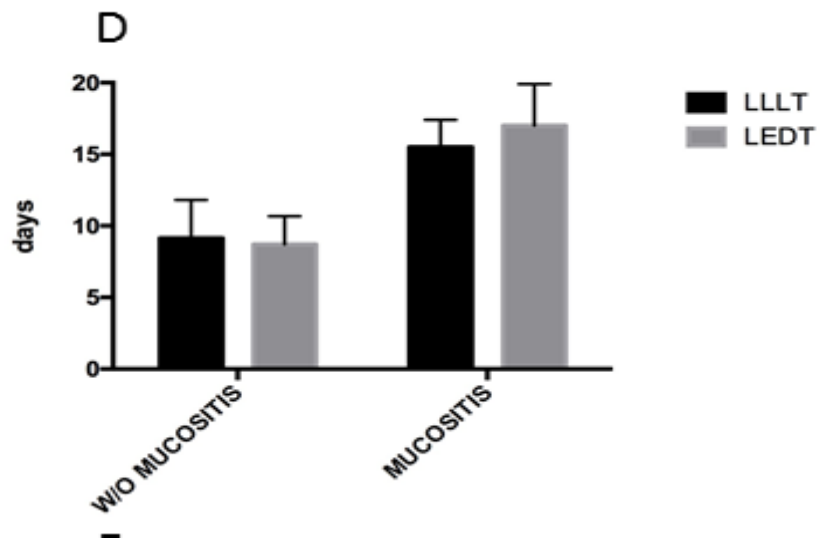


Figura 3 – **Características demográficas dos pacientes**

A - Idade média dos pacientes tratados com LLLT e LEDT.

B - A distribuição por gênero nos grupos LLLT e LEDT.

C - O número de pacientes que desenvolveram ou não mucosite oral nos grupos de LLLT e LEDT, para o LLLT entre 40 pacientes, 36 não desenvolveram mucosite oral e 4 desenvolveram, para o LEDT entre 40 pacientes, 35 não desenvolveram mucosite oral e 5 desenvolveram .

D - A média do tempo de internação nos pacientes tratados com LLLT e LEDT, pacientes que não desenvolveram mucosite oral, permaneceu 9 e 8,8 dias quando o LLLT e LED foram aplicados, respectivamente. Quando ocorreu mucosite oral, a média do tempo de internação aumentou para 15 e 17 dias nos grupos LLLT e LEDT, respectivamente.

E - O curso da dor em pacientes mostrando uma redução significativa em 4 dias quando tratados com LLLT e LEDT.

A mucosite oral é uma complicação comum da quimioterapia citotóxica, a incidência em pacientes que receberam altas doses de MTX varia de 20 a 50% Den Hoed (2015). O manejo da mucosite oral é principalmente paliativo através de abordagens para o alívio da dor, assim, a melhor maneira de tratar a mucosite oral é prevenir (<https://doi.org/10.1002/cncr.20163>). Recentemente, a MASCC e a ISOO recomendaram a LLLT para prevenir a mucosite oral, mas nenhuma outra fonte de luz foi mencionada. Nossos resultados mostraram que o LEDT teve a mesma eficácia para prevenir e tratar a mucosite oral como LLLT, assim como efeitos similares no alívio da dor oral através da EVA. Até onde sabemos, este é o primeiro estudo comparando LLLT e LEDT na prevenção da mucosite oral em pacientes que receberam altas doses de MTX.

Na literatura, poucos estudos analisam os efeitos da LEDT na mucosite oral (tabela 2). Whelan et al. (2002), foi o primeiro a avaliar os efeitos da LEDT na mucosite oral, usando a exposição radiante de 4J / cm² e reduzindo a incidência de mucosite oral para 53% quando comparado ao grupo não tratado (70-90%). Em nosso estudo, a incidência de mucosite oral no grupo LEDT foi de 12,5%, a diferença de incidência comparada aos resultados de Whelan pode ser explicada por diferentes parâmetros no estudo do protocolo, como a forma como o LEDT foi aplicado, Whelan realizou a fonte de luz vermelha extra oralmente enquanto aplicávamos intra-oralmente, a densidade de energia e a população do estudo. Lung-bicudo et al, avaliaram a eficácia da LEDT e mostraram que a luz infravermelha aplicada intra-oralmente a 3,6J / cm² foi capaz de prevenir a mucosite oral.

TABELA 2- REVISÃO DE LED PARA TRATAR OU PREVENIR MUCOSITE ORAL

Autor	Indicação	Comp.de onda (nm)	Potência (mW)	Densidade de potência (mW/cm ²)	Duração de exposição por área	Densidade de energia (J/cm ²)	População de pacientes
Whelan 2002	Prevenção	670		56	71	4	TCTH
Corti 2006	Tratamento	645	7.8	3	300	0.99	Adult QT
Lang – Bicudo 2008	Prevenção	880	74	60	60	3.6	Adult QT
Freitas 2014	Tratamento	630	80	80	3	0.24	Adult QT
Ota 2019	Prevenção e tratamento	660	5	16,6	120	2	Adult QT

TCTH: Transplante de Células-troco hematopoiéticas, QT: Quimioterapia.

Além das reduções na incidência da mucosite oral, o LEDT pode reduzir a duração, como demonstrado por Corti et al. (2006) que tratou a mucosite oral induzida por quimioterapia com LEDT intra-oral e mostrou redução no tempo de cicatrização, diminuir a duração da mucosite oral e a ausência de qualquer intervenção pode ser perigosa para o paciente.

Freire et al. (2014) mostraram que LEDT e LLLT estimulam o processo de cicatrização e ambos tiveram respostas efetivas na prevenção e tratamento da mucosite oral induzida por 5-fluoracil em hamsters a 4J / cm², por outro lado mostraram que o LEDT foi mais efetivo que o LLLT no tratamento da mucosite oral induzida por quimioterapia, reduzindo o grau inicial e a dor pelo score EVA, porém não houve diferença no tempo de cicatrização entre LEDT e LLLT. Em nosso estudo, não há diferenças nos escores de dor e tempo de cicatrização entre LLLT e LEDT. Apenas 5 (12,5%) pacientes do grupo LEDT e 4 (10%) do grupo LLLT desenvolveram mucosite oral. É um número menor para mostrar evidências fortes no tratamento da mucosite oral, mas destaca a eficácia de prevenção dos dois protocolos de grupo.

Em relação às diferenças sobre LLLT e LEDT, a fonte de laser produz uma luz de feixe coerente enquanto a luz de LED não é coerente. Isso faz com que alguns autores sugiram que a luz do laser seja mais efetiva que o LED, no entanto, está bem estabelecido que a coerência da luz do laser é perdida quando a luz atinge as camadas superficiais do tecido Corazza et al. (2007), Karu (1999). Além disso, estudos anteriores mostraram que o LED e os lasers nos mesmos comprimentos de onda têm efeitos teciduais similares, como angiogênese, estimulação do colágeno, reparo tecidual, analgesia Whelan et al. (2001); Schmidt et al. (2008); Freire et al. (2014). Assim, o LEDT tem sido sugerido como uma alternativa de baixo custo, segura, leve e compacta para os sistemas a laser.

Os benefícios vão além, incluindo considerações sobre a segurança do laser, a facilidade de uso doméstico e a capacidade de irradiar uma grande área de tecido ao mesmo tempo (HEISKANEN e HAMBLIN, 2018).

Nos últimos anos, vários tratamentos para a mucosite oral foram publicados, incluindo mel, azeite de oliva, camomila, fatores de crescimento, antimicrobianos, entre outros Lalla et al. (2014); Baharvand, Jafar, Mortazavi (2017); Mazokopakis et al. (2005). Em uma linha de orientação recente, o fator de crescimento de ceratócitos-1 (palifermina) mostrou fortes evidências para prevenir e tratar a mucosite oral e recomenda aos pacientes que receberão altas doses de quimioterapia Lalla et al. (2014).Lauritano et al. (2014), avaliaram a eficácia da palifermina no tratamento da mucosite oral e mostraram que a duração dos episódios foi de 6 dias quando a palifermina foi administrada, enquanto o grupo controle foi de 12 dias. Em nosso estudo, a duração média do episódio LLLT e do LEDT foi de 6 e 8 dias, respectivamente. Além disso, a terapia LLLT e LED são tratamentos alternativos eficazes para a mucosite oral, não apenas na redução da duração, mas também na redução da dor.

5 CONCLUSÃO

Em conclusão, o LEDT é uma fonte de luz que pode ser uma ferramenta alternativa de baixo custo para LLLT, com efeitos similares na prevenção e tratamento da mucosite oral induzida por altas doses de MTX. Embora no tratamento ambas as terapias tenham efeitos semelhantes, apenas alguns pacientes desenvolveram mucosite oral (nove no total). Assim, estudos com maior grupo de pacientes com mucosite oral serão necessários para esclarecer essa relação. Além disso, outros tipos de mucosite oral, como pacientes submetidos a radioterapia e transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH), precisam ser investigados.

REFERÊNCIAS

BAHARVAND, M.; JAFARI, S.; MORTAZAVI, H. Herbs in oral mucositis. **J. Clin. Diagn. Res.**, v. 11, n. 3 , p. ze05-ze11, Mar. 2017.

BLIJLEVENS, N.; SONIS, S. Palifermin (recombinant keratinocyte growth factor-1): a pleiotropic growth factor with multiple biological activities in preventing chemotherapy- and radiotherapy-induced mucositis. **Ann Oncol.**, v. 18, n. 5, 817–26, May 2007.

CORAZZA, A.V. et al. Photobiomodulation on the angiogenesis of skin wounds in rats using different light sources. **Photomed Laser Surg.**, v. 25, n. 2, p. 102–6, Apr. 2007.

CORTI, L. et al. Treatment of chemotherapy-induced oral mucositis with light-emitting diode. **Photomed Laser Surg.**, v. 24, n. 2, p. 207–13, Ap. 2006.

DEN HOED, M.A et. al. Genetic and metabolic determinants of methotrexate-induced mucositis in pediatric acute lymphoblastic leukemia. **Pharmacogenomics J.**, v. 15, n. 3, p. 248–54, Jun. 2015.

FEKRAZAD, R.; CHINIFORUSH, N. Oral mucositis prevention and management by therapeutic laser in head and neck cancers. **J. Lasers Med. Sci.**, v. 5, n. 1, p. 1-7, Winter 2014.

FREIRE, M.R. et al. LED and Laser photobiomodulation in the prevention and treatment of oral mucositis: experimental study in ramsters. **Clin. Oral Investig.**, v. 18, n. 3, p. 1005-13, Apr. 2014.

FREITAS, A. C. C. et al. Chemotherapy-induced oral mucositis: effect of LED and laser phototherapy treatment protocols. **Photomed Laser Surg.**, v. 32, n. 2, p. 81–7, Feb. 2014.

He M, Zhang B, Shen N, Wu N, Sun J. A systematic review and meta-analysis of the effect of low-level laser therapy (LLLT) on chemotherapy-induced oral mucositis in pediatric and young patients. **Eur J Pediatr.** 2018 Jan;177(1):7-17. doi: 10.1007/s00431-017-3043-4. Epub 2017 Nov 11. Review.

HODGSON, B. D. et al. Amelioration of oral mucositis pain by NASA near-infrared light-emitting diodes in bone marrow transplant patients. **Support Care Cancer**, v. 20, n. 7, p. 1405–15, Jul. 2012.

JENSEN, S. B.; PETERSON, D. E. Oral mucosal injury caused by cancer therapies: current management and new frontiers in research. **J. Oral Pathol. Med.**, v. 43, n. 2, p. 81-90, Feb. 2014.

JOANNON, P. et al. High-dose methotrexate therapy of childhood acute lymphoblastic leukemia: lack of relation between serum methotrexate concentration and creatinine clearance. **Pediatr. Blood. Cancer.**, v. 43, n. 1, p. 17-22, Jul. 2004.

KARU, T. Primary and secondary mechanisms of action of visible to near-IR radiation on cells. **J. Photochem. Photobiol B.**, v. 49, n. 1, p. 1–17, Mar. 1999.

LALLA, R. V. et al. The Mucositis Guidelines Leadership Group of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer and International Society of Oral Oncology (MASCC/ISOO). MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy. **Cancer**, v. 120, n. 8, p. 1453, Dec. 2014.

LAURITANO, D. et al. Clinical effectiveness of palifermin in prevention and treatment of oral mucositis in children with acute lymphoblastic leukaemia: a case–control study. **Int. J. Oral Sci.**, v. 6, n. 1, p. 27–30, Mar. 2014.

LÖBEL, U.; TRAH, J.; ESCHERICH, G. Severe neurotoxicity following intrathecal methotrexate with nitrous oxide sedation in a child with acute lymphoblastic leukemia. **Pediatr. Blood. Cancer**, v. 62, n. 3, p. 539-41, Mar. 2015.

MAIGUMA, T. et al. Relationship between oral mucositis and high-dose methotrexate therapy in pediatric acute lymphoblastic leukemia. **Int. J. Clin. Pharmacol Ther.**, v. 46, n. 11, p. 584-90. Nov. 2008.

MAZOKOPAKIS, E. E. et al. Wild chamomile (*Matricaria recutita* L.) mouthwashes in methotrexate-induced oral mucositis. **Phytomedicine**, v. 12, n. 1-2, p. 25–7, Jan. 2005.

MIGLIORATI, C. et al. Systematic review of laser and other light therapy for the management of oral mucositis in cancer patients. **Support Care Cancer**, v. 21, n. 1, p. 333-41, Jan. 2013.

PETERSON, D. E.; BENSADOUN, R. J.; ROILA, F. Management of oral and gastrointestinal mucositis: ESMO Clinical Practice Guidelines. **Ann Oncol.**, v. 21, Suppl 5(supplement 6), p. vi78–vi84, May 2010.

RASTOGI, M.; DWIVEDI, R. C.; KAZI, R. Oral mucositis in head and neck cancer. **Eur. J. Cancer Care**, v. 20, n. 2, p. 144, Mar. 2011.

RILEY, P.; MCCABE, M. G.; GLENNY, A. M. Oral cryotherapy for preventing oral mucositis in patients receiving cancer treatment. **JAMA Oncol.**, v. 1-2, n. 10, p. 1365-6, Oct. 2016.

SCHMIDT, E. et al. Use of palifermin for the prevention of high-dose methotrexate-induced oral mucositis. **Ann Oncol.**, v. 19, n. 9, p. 1644–49, Sep. 2008.

WHELAN, H. T. et al. Effect of NASA Light-emitting diode irradiation on wound healing. **J. Clin. Laser Med. Surg.**, v. 19, n. 6, p. 305–14, Dec. 2001.

WHELAN, H. T. et al. NASA Light-emitting diodes for the prevention of oral mucositis in pediatric bone marrow transplant patients. **J. Clin. Laser Med. Surg.**, v. 20, n. 6, p. 319–24, Dec. 2002.

WICZER, T. et al. Evaluation of incidence and risk factors for high-dose methotrexate-induced nephrotoxicity. **J. Oncol. Pharm. Pract.**, v. 22, n. 3, p. 430-6, Jun. 2016.

ANEXO

CENTRO UNIVERSITÁRIO DO
PARÁ - CESUPA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

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

Pesquisador: Douglas Magno Guimarães

Área Temática:

Versão: 4

CAAE: 82409317.0.0000.5169

Instituição Proponente: Centro Universitário do Pará - CESUPA

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.613.314

Apresentação do Projeto:

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

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

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

Objetivo Secundário:

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

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

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

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

Endereço: Av. Nazaré, 630
 Bairro: Nazaré CEP: 66.035-170
 UF: PA Município: BELEM
 Telefone: (91)4009-2100 Fax: (91)3212-9544 E-mail: cep@cesupa.br

