

UNIVERSIDADE CEUMA
PRÓ REITORIA DE PÓS GRADUAÇÃO
COORDENAÇÃO DE PÓS GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA INTEGRADA
MESTRADO EM ODONTOLOGIA

JOÃO BATISTA MEDEIROS FILHO

**Ação terapêutica da laserterapia associada a terapia fotodinâmica no
tratamento da mucosite oral induzida por quimioterapia em pacientes jovens:
ensaio clínico randomizado cego**

São Luís
2015

JOÃO BATISTA MEDEIROS FILHO

**Ação terapêutica da laserterapia associada a terapia fotodinâmica no
tratamento da mucosite oral induzida por quimioterapia em pacientes jovens:
ensaio clínico randomizado cego**

Dissertação apresentada à Universidade Ceuma,
como parte dos requisitos do Programa de Mestrado
em Odontologia, Área de Concentração em
Odontologia Integrada, para obtenção do título de
Mestre em Odontologia.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Meire Coelho Ferreira
Co-orientador: Prof. Dr. Etevaldo Matos Maia Filho.

São Luís
2015

João Batista Medeiros Filho

DADOS CURRICULARES

Nascimento	25/07/1977 – São Luís (MA)
Filiação	João Batista Medeiros Eloisa Elena Lima Medeiros
2007 – 2010	Graduação em Odontologia pela Universidade CEUMA.
2011 – 2013	Pós –graduação e residência em Odontologia (área: Oncologia), Instituto Nacional de Câncer (INCA).
2013 – Atual	Pós-graduação em Odontologia, Área de Concentração Odontologia Integrada, nível Mestrado, na Universidade CEUMA.

JOÃO BATISTA MEDEIROS FILHO

**Ação terapêutica da laserterapia associada a terapia fotodinâmica no
tratamento da mucosite oral induzida por quimioterapia em pacientes jovens:
ensaio clínico randomizado cego**

Dissertação apresentada à Universidade Ceuma,
como parte dos requisitos do Programa de Mestrado
em Odontologia, Área de Concentração em
Odontologia Integrada, para obtenção do título de
Mestre em Odontologia.

Aprovada em: ____/____/____

BANCA EXAMINADORA

Dr^a. Meire Coelho Ferreira
Orientadora

Leily Macedo Firoozmand

Marco Aurélio Benini Paschoal

À minha mãe.

A minha esposa.

Ao meu filho.

Às minhas irmãs.

Aos meus sobrinhos.

As crianças do IMOAB.

AGRADECIMENTOS

À **Deus**, que me ampara em todos os momentos de minha vida.

À **Universidade CEUMA**, representada pelo **Prof. Marcos Barros e Silva**.

À Pró-Reitoria de Pós-Graduação, Pesquisa e Extensão, representada pelo **Prof. Dr. Valério Monteiro Neto**.

Ao Programa de Mestrado Acadêmico em Odontologia, Área de Concentração Odontologia Integrada, representado por **Prof. Dr. Matheus Coelho Bandéca** (Coordenador) e **Prof. Dr. Rudys Tavarez** (Coordenador Adjunto).

Aos meus pais, **João Medeiros** (*in memoriam*) e **Eloisa Elena**, que me educaram e ensinaram o respeito pelo próximo, formando meu caráter e a ser forte e a não desistir diante das dificuldades.

Ao meu filho **João Luiz**, que mesmo na barriga da mãe me inspirou a continuar lutando.

À minha esposa **Keyliane**, que desde o início desta jornada esteve ao meu lado, dando força e inspiração para que este sonho pudesse ser realizado. Seu amor e suas palavras me fortaleceram no árduo percurso do mestrado.

As minhas irmãs, **Regina** e **Rejane**, que estiveram sempre ao meu lado em todos os momentos.

Aos meus sobrinhos, **Letícia**, **Georginton Filho** e **Guilherme**, que me inspiraram com sua alegria.

À **FAPEMA** pela contribuição financeira e apoio a pesquisa que me incentivou a dar continuidade a pesquisa.

Aos meus orientadores, **Profa. Dra. Meire Coelho Ferreira** e **Prof. Dr. Etevaldo Matos Maia Filho**, pela disposição, dedicação, motivação e altruísmo empregados na construção deste trabalho.

Ao **Prof. Dr. Marco Aurélio Benini Paschoal**, pelo apoio e solicitude dedicados em todos os momentos deste curso e por fazer parte da banca examinadora.

À **Profa. Dra. Ceci Nunes Carvalho**, por fazer parte da banca examinadora.

A todos os professores do Programa de Pós-Graduação pela amizade e ensinamentos nas diversas áreas da Odontologia.

Aos amigos e colegas de mestrado **Anna Claudia, Ana Paula Dias, Petrus Levid, Iara Campos, Whashington Reis e Reidson Stanley** por sua contribuição, incentivo e amizade.

Ao **Instituto Maranhense de Oncologia Aldenora Belo (IMOAB)** pelo acolhimento e apoio a pesquisa.

As **Crianças** do IMOAB e seus responsáveis, pela disponibilidade em participar dessa pesquisa no momento mais difícil de suas vidas.

A tia **Enide Dino**, Presidente da Fundação Antônio Dino, pelo seu apoio e incentivo na pesquisa.

A **Erymônica**, por sua amizade e incansável disponibilidade em ajudar a resolver nossos problemas no decorrer do mestrado.

A todos que contribuíram direta ou indiretamente para a realização deste trabalho. **MUITO OBRIGADO!**

“Ó Sombra! Ó Essência! Ó Espírito!
Bondade! Soberano de todos os soberanos,
Esperança dos míseros humanos, Jesus –
Misericórdia e caridade; Cristo – Amor!
Cristo – Luz! Cristo – Piedade!...”.

Poema ao Cristo de Vespasiano Caldas
Ramos, patrono das Academias
Paraense, Maranhense e Caxiense de
Letras. Meu tio-avô paterno.

RESUMO

O objetivo do estudo clínico foi avaliar a ação terapêutica, através do diâmetro da lesão, do laser de baixa potência (LBP) de Arseneto de Galio e Alumínio (AsGaAl) e da associação do AsGaAl com a terapia fotodinâmica (TFD) em lesões de mucosite oral (MO), em pacientes jovens. Foi realizado um ensaio clínico randomizado cego, boca-dividida. A amostra do estudo foi composta por 10 pacientes (de 3 a 16 anos de idade) em tratamento quimioterápico ou quimio/radiológico na ala de Pediatria do Hospital Aldenora Bello (São Luís, MA, Brasil). Foi realizada alocação aleatória, por sorteio, dos tratamentos (TFD+ LBP e LBP) aos hemiarcos da cavidade bucal, sendo o paciente o seu próprio controle e com uma aplicação diária do LBP. Os pacientes foram mascarados quanto a terapia realizada de cada lado do arco. O tempo de avaliação de ambas terapias foi de 8 dias, sendo o desfecho avaliado o diâmetro da lesão (mensurada em cm²). A distribuição dos dados e a homogeneidade de variância foi avaliada através dos testes de Shapiro-Wilk e Levene. Em seguida, testes de Friedman e Wilcoxon foram aplicados e a magnitude de efeito calculada. O nível de significância adotado foi de 5%. Diferença estatisticamente significativa foi constatada entre os grupos para o diâmetro da lesão do 6^o ao 8^o dia (maior regressão do diâmetro da lesão para o grupo TFD+ LBP), o que foi confirmado por uma magnitude de diferença moderada. Com base nos achados, é possível concluir que a TFD+LBP mostrou maior efeito terapêutico quando comparado ao LBP na redução do grau de severidade das lesões de MO.

Palavras-chave: Crianças; Câncer; Mucosite Oral; Ensaio Clínico; Terapia a Laser de Baixa Intensidade; Azul de Metileno; Terapia fotodinâmica antimicrobiana.

ABSTRACT

The aim of the trial was to evaluate the therapeutic action through the diameter of the lesion, low level laser (LBP) associated with photodynamic therapy (PDT) in oral mucositis lesions (MO), in young patients. A randomized clinical trial blinded, split-mouth was performed. The study sample consisted of 10 patients (3-16 years old) undergoing chemotherapy or chemo / radiological ward of Pediatrics, Hospital Aldenora Bello (São Luís, Brazil). Random allocation was made by lot of treatments (PDT + LBP and LBP) to quadrants of the oral cavity, and the patient was his own control. Patients were masked as performed on each side of the arch therapy. The time assessment of both therapeutic regimens was 8 days, and assessed the outcome lesion size (measured in cm²). Data distribution and homogeneity of variance was assessed by the Shapiro-Wilk and Levene tests. Then Friedman and Wilcoxon tests were applied and the magnitude of calculated effect. The significance level was 5%. Statistically significant difference was observed between the groups for the diameter of the 6th to the 8th day injury (greater regression of lesion size for the PDT + LBP group), which was confirmed by a magnitude of moderate difference. Based on the findings, we conclude that PDT + LBP showed greater therapeutic effect when compared to LBP in reducing the severity of injuries MO.

Keywords: Children; Cancer; Oral Mucositis; Randomized Controlled Clinical Trial; Low-Power Laser; Methylene Blue; Photodynamic Therapy.

SUMÁRIO

1 Introdução Fundamentada	11
2 Objetivos	15
2.1 Objetivo Geral	15
2.2 Objetivo Específico	15
3 Ação terapêutica da laserterapia associada a terapia fotodinâmica no tratamento da mucosite oral induzida por quimioterapia em pacientes jovens: ensaio clínico randomizado cego	16
4 Considerações Finais	42
REFERÊNCIAS.....	55
ANEXOS	60
APÊNDICES	88

1 Introdução Fundamentada

Estimativas do Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA), para o ano de 2014/2015, apontam para a ocorrência de aproximadamente 576 mil casos novos de câncer no Brasil. No que diz respeito aos tumores pediátricos, excluindo-se os tumores de pele não melanoma, a estimativa é de 394.450 casos novos. As regiões Sudeste e Nordeste apresentarão os maiores números de casos novos, 5.600 e 2.790, respectivamente, seguidas pelas regiões Sul (1.350), Centro-Oeste (1.280) e Norte (820), sendo considerada a leucemia o tipo de câncer infantojuvenil mais comum (25% a 35%). No Brasil, os linfomas correspondem ao segundo tipo de câncer mais comum. Os tumores de sistema nervoso ocorrem principalmente em crianças menores de 15 anos, com um pico na idade de 10 anos e estima-se que, na população pediátrica, cerca de 8% a 15% sejam representadas por esta neoplasia [1].

Dentre os tratamentos para o câncer, a quimioterapia (QT) é comumente utilizada e trata-se do uso de substâncias citotóxicas (ou antineoplásicas). A QT pode ser associada à radioterapia ou a cirurgia. É também denominada de monoquimioterapia (um antineoplásico) e poliquimioterapia (dois ou mais antineoplásicos). Recebe também uma classificação segundo sua finalidade, podendo ser curativa (controle completo do tumor), adjuvante (quando é administrada após a cirurgia), neoadjuvante prévia (redução parcial do tumor), paliativa (melhora a qualidade de sobrevivência do paciente) e sinérgica (associada a outras terapias como a radioterapia) [2].

Segundo Ribeiro et al. [3], fisiologicamente a mucosa bucal se renova rapidamente. Durante a quimioterapia e a radioterapia, no entanto, este processo fica deficitário, uma vez que ambos os tratamentos interferem com a multiplicação celular, causando apoptose também de tecidos saudáveis. Em decorrência dessa apoptose ocorre inflamação e ulceração da mucosa, a qual fica susceptível a infecções por diversos tipos de microrganismos [4,5]. Estas alterações estão associadas com desconforto, ardência, dor e dificuldade de deglutição.

A quimioterapia não altera apenas a integridade da mucosa, mas também a flora microbiana bucal, a produção e composição da saliva e, desta forma, comprometendo efetivamente as barreiras de proteção da mucosa bucal [6]. Além disso, em função do comprometimento da mucosa, o paciente pode ter prejuízo no

aspecto nutricional, por não conseguir alimentar-se adequadamente, e na higienização, havendo em muitos casos, a suspensão do tratamento quimioterápico até a melhora do quadro inflamatório da mucosa [7-9].

Além da redução do fluxo salivar, o tratamento quimioterápico pode levar à ocorrência de diversos outros efeitos colaterais bucais, como, a alteração do paladar, a dificuldade de deglutição, a sensação de ardência e a dificuldade de fonação, além de lesões na mucosa (mucosite) que favorecem o aparecimento de infecções oportunistas [4,5].

O termo mucosite oral (MO) surgiu em 1980, como uma complicação oral decorrente de terapia antineoplásica não cirúrgica [10]. Quando provocada por quimioterapia consiste de eritema e edema, seguida por descamação do epitélio e erosão [11]. A gravidade dessas lesões está diretamente relacionada ao tipo e dose do quimioterápico utilizado [12], tais como o Metotrexato, 5-fluoruracil, Cisplatina, Doxorubicina, Bleomicina, Vincristina e Vimblastina [7].

Alguns casos de MO pode levar ao comprometimento da fala, além de levar ao risco de infecção e a necessidade de nutrição parenteral (NP). Isto reduz a qualidade de vida e aumenta os custos e o período de internação [13].

A idade é um dos fatores determinantes do agravamento da MO. Em pacientes infantis e adultos jovens, esta lesão é mais frequente devido ao maior número de células em processo de mitose. No entanto, em pacientes com mais de 50 anos há a possibilidade de desenvolver uma mucosite mais severa e com maior duração, pois o processo de mitose é mais lento o que torna a renovação celular também mais lenta. Outros fatores de riscos que podem agravar a mucosite são o tipo de neoplasia, a duração da quimioterapia e a severidade da mielossupressão [14].

Para o controle da MO existem vários tratamentos, porém nenhum por si só leva a resolução do problema, atuando apenas como coadjuvante. Isto se deve ao fato de que cada protocolo quimioterápico utiliza diferentes substâncias, que por sua vez produz reações distintas [15], influenciando na ação dos tratamentos.

Atualmente, as terapias utilizadas para controle microbiano em casos de MO são a higiene bucal e o uso de antissépticos. Porém, o primeiro depende da adesão do paciente e o último pode produzir organismos resistentes aos medicamentos, quando associados a substâncias imunossupressoras e antibióticos em longo prazo, o que provoca um desequilíbrio da flora bucal [16-19].

O biofilme microbiano presente na cavidade oral é formado por microrganismos que em determinadas circunstâncias, tais como comprometimento das glândulas salivares, uso em longo prazo de drogas imunossupressoras e antibióticos podem tornar-se patógenos oportunistas. Estes biofilmes formam-se não só em dentes, mas também em tecido mole [16,20] e estão envolvidos na etiologia de doenças como: cárie, doenças endodônticas e periodontais, e infecções bacterianas, virais e fúngicas [19].

O biofilme é uma comunidade microbiana com elevado grau de organização caracterizada por células que estão ligadas a um substrato, formando comunidades estruturadas. Atualmente as bactérias contidas no biofilme tem criado uma resistência aos antibióticos e antimicrobianos, como clorexidina e triclosan, o que leva à necessidade de desenvolvimento de novas terapias para combater estas infecções [21].

Os biofilmes são resistentes a muitos produtos químicos e antifúngicos [18]. Uma das abordagens mais promissoras para superar a resistência desses microrganismos é a terapia fotodinâmica antimicrobiana (TFD). Esta terapia vem despontando como eficaz no tratamento de diferentes infecções odontogênicas [19-24].

A TFD é uma interação de um composto não tóxico (fotossensibilizador) juntamente com oxigênio, que reage na presença de luz com comprimento de onda adequado, resultando em espécies reativas capazes de induzir a inviabilização de células e, conseqüentemente, causando a destruição seletiva de um tecido e, por conseguinte, a morte de microrganismos. Esta reação ocorre a partir da excitação eletrônica do corante pela luz seguida de dois mecanismos principais de reação, que são: a transferência de elétrons que resulta em produtos oxidados e a transferência de energia do fotossensibilizante no estado triplete, com a geração de oxigênio singlete, um agente extremamente citotóxico [21]. Já é bem conhecida e evidenciada a utilização do oxigênio singlete na morte ou inviabilidade de células tumorais, bem como, no tratamento de psoríase, da degeneração macular da retina, de condições autoimunes, de bactérias resistentes a tratamentos tradicionais à base de antibióticos. Também tem sido utilizada na desinfecção do sangue, com um mínimo de danos as células sanguíneas [20,21], o que reforça a ideia de que a TFD pode vir a ser um substituto para os agentes de desinfecção química dos patógenos oportunistas [16,17,22,24].

O laser (light amplification by stimulated emission of radiation/ amplificação da luz por emissão estimulada de radiação) é um mecanismo que produz radiação eletromagnética. Na Odontologia, o laser de alta intensidade, com potencial destrutivo, tem sido utilizado em cirurgias e na remoção de tecido cariado [25]. O laser de baixa intensidade (LBP), sem potencial destrutivo, apresenta características anti-inflamatórias, analgésicas e de bioestimulação [25]. Além disso, é bem aceito pelos pacientes, de fácil manuseio e técnica, o que o torna uma terapia exequível para a prevenção e tratamento da MO [25-32].

Kunh et al. [31] verificou em estudo com crianças e adolescentes que o LBP pode diminuir a duração da MO induzida por QT. Os pacientes foram tratados por 5 dias e a duração da mucosite foi de 5,8 (\pm 2) dias para o grupo experimental e de 8,9 (\pm 2,4) dias para o grupo placebo. Adicionalmente, os achados de estudo realizado por Bensadoun et al. [27] apontaram para uma maior frequência de MO grau 3 numa menor proporção quando da aplicação do LBP. Os estudos citados concluíram que o LBP é uma técnica eficaz e não traumática para o tratamento da MO.

Ensaio clínicos randomizados com crianças têm mostrado que o LBP apresenta potencial de cicatrização, redução do processo inflamatório e da sintomatologia dolorosa nas lesões de MO. Alguns estudos têm demonstrado que o LBP aliado a uma boa higiene oral pode diminuir a duração da MO [29-31]. Pesquisas têm comprovado a ação da TFD no controle de infecção por *Candida*, no controle microbiológico endodôntico e periodontal, bem como no controle de infecção em procedimentos cirúrgicos. No entanto, estudos avaliando a TFD isoladamente ou em associação a laserterapia no tratamento de lesões de MO são desconhecidos.

Pacientes jovens poderiam se beneficiar dos efeitos antimicrobianos da TFD, uma vez que esta terapia diminui a carga microbiana e, conseqüentemente, permite a ação biomoduladora do LBP. Com base nisso, o objetivo do estudo clínico foi avaliar a ação terapêutica, através do diâmetro da lesão, do LBP associado a TFD em lesões de MO, em pacientes jovens.

2 Objetivos

2.1 Objetivo Geral

Avaliar a ação terapêutica, por meio do diâmetro da lesão, do laser de baixa potência (LBP) de Arseneto de Galio e Alumínio (AsGaAl) associado à terapia fotodinâmica (TFD) em lesões de mucosite oral (MO), em pacientes jovens.

2.2 Objetivo Específico

Avaliar a contagens de plaquetas e leucócitos na pós QT, associando-os a cicatrização com o tratamento proposto.

Avaliar o perfil sócio demográfico destes pacientes.

Artigo Científico

Ação terapêutica da laserterapia associada a terapia fotodinâmica no tratamento da mucosite oral induzida por quimioterapia em pacientes jovens: ensaio clínico randomizado cego

João B. Medeiros-Filho^a, Etevaldo M. Maia Filho^a, Meire C. Ferreira^{a,*}

^a*Programa de Pós-Graduação em Odontologia pela Universidade CEUMA, Rua Josué Montelo, Nº 1, Renascença II, 65075-120, São Luís, Maranhão, Brasil,*

joao_jmkl@hotmail.com

emmaiafilho@yahoo.com.br

meirecofe@hotmail.com

*** Autor correspondente:**

Meire Coelho Ferreira

Tel.: + 55 98 3214-4127; e-mail: meirecofe@hotmail.com

** Este artigo será submetido a European Journal of Cancer.

RESUMO

Objetivo: Avaliar a ação terapêutica, através do diâmetro da lesão, do laser de baixa potência (LBP) associado a terapia fotodinâmica (TFD) em lesões de mucosite oral (MO), em pacientes jovens. *Métodos:* Foi realizado um ensaio clínico randomizado cego, boca-dividida. A amostra do estudo foi composta por 10 pacientes oncológicos jovens (3 a 16 anos de idade) do Hospital Aldenora Bello (São Luís, MA, Brasil). Foi realizada alocação aleatória por sorteio, dos tratamentos (TFD+ LBP e LBP) aos hemiarcos da cavidade bucal, sendo o paciente o seu próprio controle. Os pacientes foram mascarados quanto a terapia realizada de cada lado do arco. O período de avaliação das terapias foi de 8 dias, sendo o desfecho avaliado o diâmetro da lesão (mensurada em cm²). Testes de Friedman e Wilcoxon foram aplicados e a magnitude de efeito calculada. O nível de significância adotado foi de 5%. *Resultados:* Diferença estatisticamente significativa foi constatada entre os grupos para o diâmetro da lesão do 6^o ao 8^o dia, o que foi confirmado por uma magnitude de diferença moderada. *Conclusão:* Com base nos achados, é possível concluir que a TFD+LBP mostrou maior efeito terapêutico quando comparado ao LBP na redução do grau de severidade das lesões de MO.

Palavras-chave: crianças; câncer; mucosite oral; ensaio clínico controlado randomizado; laser de baixa potência; azul de metileno; terapia fotodinâmica.

N^o do registro do ensaio clínico: será registrado após a defesa.

1 Introdução

Os tumores na infância representam 0,5% a 3% de todas as neoplasias com estimativas mundiais de duzentos mil casos anuais [1]. No Brasil, para o ano de 2014/2015 é de 394.450 casos novos de tumores pediátricos, excluindo os tumores de pele não melanoma. O tipo de câncer infantojuvenil mais comum na maioria das populações é a leucemia (25% a 35%) [2]. A quimioterapia (QT) é o tratamento mais utilizado para o câncer, sendo que seu uso isolado ou em associação à radioterapia ou a cirurgia pode levar à ocorrência de efeitos colaterais bucais como a redução do fluxo salivar, alteração do paladar, dificuldade de deglutição, sensação de ardência, dificuldade de fonação e lesões na mucosa mucosite oral (MO) que favorecem o aparecimento de infecções oportunistas [3,4]. A alteração da integridade da mucosa, da flora microbiana bucal e da composição salivar compromete efetivamente as barreiras de proteção da mucosa bucal [5]. A MO repercute, ainda, na alimentação, nutrição e higiene, havendo em muitos casos, a suspensão do tratamento quimioterápico até a melhora do quadro inflamatório [6-8]. A maior frequência dessas lesões em pacientes jovens deve-se ao maior número de células em processo de mitose. Outros fatores podem agravar a lesão, como o tipo de neoplasia, a duração da quimioterapia e a severidade da mielossupressão [9].

As lesões de MO são acompanhadas por um biofilme microbiano, cuja comunidade bacteriana tem se mostrado resistente aos antibióticos e antimicrobianos, como a clorexidina e o triclosan. Várias terapias têm sido referidas como capazes de beneficiar os pacientes acometidos por MO, inclusive o laser de baixa potência (LBP) [10,11]. Uma terapia promissora em debelar estas infecções é a terapia fotodinâmica (TFD), cuja eficácia vem sendo observada em alguns processos odontogênicos [12-18]. O princípio da TFD é a interação de um composto não tóxico (fotossensibilizador) com oxigênio, que reage na presença de luz com comprimento de onda adequado, resultando em espécies reativas capazes de induzir a inviabilização de células e, conseqüentemente, causar a destruição seletiva de um tecido e, por conseguinte, a morte de microrganismos [12,13]. A TFD é utilizada a mais de 100 anos. A partir da descoberta dos antibióticos na década de 40, essa terapia caiu em desuso. Porém, com o recente aumento da resistência aos

antibióticos em todo o mundo, a TDF voltou a ser utilizada. Dentre os fotossensibilizadores mais utilizados atualmente pode-se destacar o azul de metileno, o azul de toluidina, porfirinas, eritrosina, rosa bengala, curcumina, dentre outros [17].

A capacidade dos fotossensibilizadores em absorver luz visível [17] sinaliza para uma potencialização da laserterapia. Estudos têm constatado que o uso isolado do laser de baixa intensidade (LBP) em lesões de MO diminui a sua duração, promove analgesia e reparação tecidual [19-23]. Pesquisas avaliando sua ação quando associado aos fotossensibilizadores no tratamento de MO são desconhecidos. Desta forma, o objetivo deste estudo clínico foi avaliar a ação terapêutica, através do diâmetro da lesão, do laser de baixa potência (LBP) associado a terapia fotodinâmica (TFD) em lesões de mucosite oral (MO), em pacientes jovens.

2. Pacientes e métodos

2.1 Aspectos Éticos

O estudo foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade CEUMA (541.610/2014) e conduzido de acordo com o *Consolidated Standards of Reporting Trials Statement* (CONSORT, 2010). Para a participação dos pacientes na pesquisa, Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) foi obtido junto aos representantes legais.

2.2 Estudo piloto

Um estudo piloto foi realizado com o intuito de testar/ajustar a metodologia e calibrar o operador/avaliador na mensuração e avaliação das lesões. Foi realizado com 7 indivíduos. Os pacientes que participaram do estudo piloto foram excluídos da amostra principal.

2.3 Seleção da amostra, aleatorização e mascaramento

Este ensaio clínico randomizado cego incluiu 13 pacientes jovens, entre 03 a 16 anos de idade, em tratamento quimioterápico ou quimio/radiológico na ala de pediatria do Hospital Aldenora Bello em São Luís (Maranhão, Brasil). O estudo foi conduzido de outubro/2014 a janeiro/2015. Foi adotado como critérios de inclusão pacientes na fase indutiva da QT, que apresentassem MO, com idade entre 3 e 18 anos; que não fizessem ingestão de complexos vitamínicos antioxidantes (β -caroteno - provitamina A, vitamina C, E, selênio, cloridrato de azelastina, sulfato de zinco ou chá verde); pacientes apresentando lesões bilaterais. Dos pacientes elegíveis para a pesquisa, 8 casos foram de leucemia, 2 de osteosarcoma, 2 de linfoma e 1 caso de sarcoma. O protocolo quimioterápico utilizado foi o MADIT (Metotrexato, Citarabina e Dexametasona).

Um modelo boca dividida foi conduzido com os pacientes atuando como seus próprios controles. Os lados da cavidade bucal a serem tratados foram alocados aleatoriamente, aos grupos, por meio de sorteio de envelopes selados contendo os tratamentos a administrar [TFD: LBP associado a fotossensibilizante (azul de metileno a 0,005%) [24] e LBP] de cada lado. A entrada dos pacientes no estudo se deu de forma consecutiva. A cada paciente, o operador/examinador sorteava um envelope contendo os tratamentos destinados a cada lado. O paciente foi mascarado em relação ao tipo de tratamento que foi empregado de cada lado da cavidade bucal.

2.4 Cálculo amostral

Com base no estudo piloto foi executado um cálculo de tamanho amostral para comparar médias de diâmetro de mucosite. Foi considerado um nível de confiança de 95%, um poder do teste de 80%, um desvio-padrão de 0,89 e uma diferença padronizada, mínima a ser detectada entre os grupos, de 0,8 ponto na média do diâmetro de mucosite, sendo o “n” amostral mínimo de 15 para cada tratamento.

2.5 Aplicação das terapias

Os tratamentos (TFD + LBP e LBP) foram realizados em leito hospitalar. Previamente aos tratamentos, as lesões de MO foram avaliadas e uma lesão de cada lado foi escolhida. As lesões deveriam estar localizadas em um mesmo sítio de ambos os lados. O sítio de eleição foi a mucosa labial.

Antes do procedimento, o paciente foi orientado quanto à escovação e a não utilização de colutórios, seguida de criteriosa limpeza da cavidade bucal com gaze e água destilada. Dois dias antes da laserterapia, o lado da cavidade bucal escolhido para o tratamento experimental (TFD + LBP) foi pigmentado com o fotossensibilizador (solução aquosa de azul de metileno a 0,005%) produzido em farmácia de manipulação. Uma bolinha de algodão estéril foi embebida na solução corante e colocada no centro da lesão. Conforme orientação do fabricante do aparelho, o fotossensibilizador permaneceu no local por 5 minutos, período de pré-irradiação (PPI). Em seguida, a lesão foi irradiada com luz vermelha (660nm) por um período de 90 segundos, com uma potência de 100mW a 1cm de distância. A lesão do lado oposto foi tratada com algodão embebido apenas em água destilada e o aparelho de laser colocado sobre a lesão, sem ativação da luz. Este procedimento visou mascarar o paciente quanto ao lado que recebeu a terapia experimental (TFD + LBP). Este mascaramento foi possível porque a solução experimental, além de ser insípida, é muito solúvel e, assim, não deixa resíduo.

Do 3^o ao 10^o dia (total de 8 dias) procedeu-se apenas a laserterapia em ambos lados, ou seja, na lesão anteriormente tratada com TFD e no lado oposto em que não houve a TFD. Após o 8^o dia de tratamento com laserterapia, as lesões sob avaliação foram tratadas até sua remissão completa assim como as demais lesões presentes na cavidade bucal.

Para a laserterapia, primeiramente foi utilizada a unidade de laser emissor infravermelho com meio ativo AsGaAL (Arseneto de Gálio e Alumínio), com comprimento de onda de 808nm, para analgesia, colocando-se a ponta do aparelho perpendicular as bordas da lesão com aplicação contínua e aplicação pontual durante 10s. A distância entre os pontos circundantes na borda da lesão era de aproximadamente 1cm. A energia depositada foi de 4J com intervalo de 24h entre as sessões. Em seguida, foi utilizado o emissor vermelho, cujo meio ativo foi o InGaAlP (Fosfeto e Índio, Gálio e Pótassio), com comprimento de onda de 660nm para

fotobiomodulação (Flash Laser III, DMC, São Carlos, SP, Brasil). Este aparelho emite onda constante com potência útil de 100 mW. A ponta do aparelho era encostada nas bordas da lesão, com irradiação contínua e aplicação pontual durante 10s. A distância entre os pontos de irradiação foi de cerca de 1cm. A energia depositada para a lesão foi 4J com intervalo de 24 horas entre as sessões. A ponta do equipamento laser foi posicionada perpendicularmente ao tecido.

Profissional e paciente utilizaram óculos apropriados de acordo com as regras de segurança padrão para a aplicação da laserterapia. Filme de PVC foi utilizado na ponta do aparelho de laser e nos óculos de proteção. Ao final de cada intervenção, o filme foi descartado e as superfícies foram desinfetadas (álcool 70%) e revestidas por nova película de PVC.

2.6 Instrumentos de medida

Um questionário foi aplicado aos responsáveis pelos pacientes para a coleta de informações demográficas, socioeconômicas e quanto ao tipo de tratamento para câncer.

As áreas (comprimento e largura) das lesões foram medidas com uma régua maleável (registro feito em cm^2) pelo operador/examinador a partir do início do tratamento com laserterapia. Este procedimento foi repetido nos dias subsequentes até o 8º dia de tratamento. A medição das lesões ocorreu previamente às aplicações de laserterapia.

2.7 Medida de desfecho

A medida de desfecho avaliada foi o diâmetro da lesão (em cm^2).

2.8 Análise estatística

Inicialmente foi realizada análise descritiva dos dados. A distribuição dos dados (diâmetro da lesão) e a homogeneidade de variância foi avaliada, respectivamente, pelo teste Shapiro-Wilk e de Levene. O teste de Wilcoxon foi aplicado para comparar o diâmetro da lesão, a cada dia, entre os grupos TFD + LBP

e LBP (amostras dependentes/boca dividida). Foi calculada a magnitude de efeito (d) de diferenças padronizadas entre médias dos dois grupos. O teste de Friedman foi aplicado para a comparação múltipla intragrupos (diferentes momentos de tratamento). Avaliação pareada entre cada dois momentos foi avaliada por meio do teste de Wilcoxon, com a significância corrigida por Bonferroni ($p=0,0071$). O nível de significância adotado para as análises foi de 5%. As análises foram conduzidas através do *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS for Windows, versão 21.0, SPSS Inc. Chicago, IL, USA).

Resultados

De um total de 133 pacientes em tratamento no período da pesquisa, 13 pacientes apresentavam MO e foram selecionados para a pesquisa. Durante o estudo, 3 (23%) pacientes foram perdidos em decorrência de óbito (Figura 1), destes, dois pacientes foram tratados por três dias e um, por dois dias. A amostra final constou de 10 pacientes, com idade média de 8,5 anos ($dp=4,35$). A tabela 1 apresenta os dados demográficos, socioeconômicos, modalidade terapêutica para o tratamento do câncer e contagem de células sanguíneas (leucócitos e plaquetas) no início e final da laserterapia.

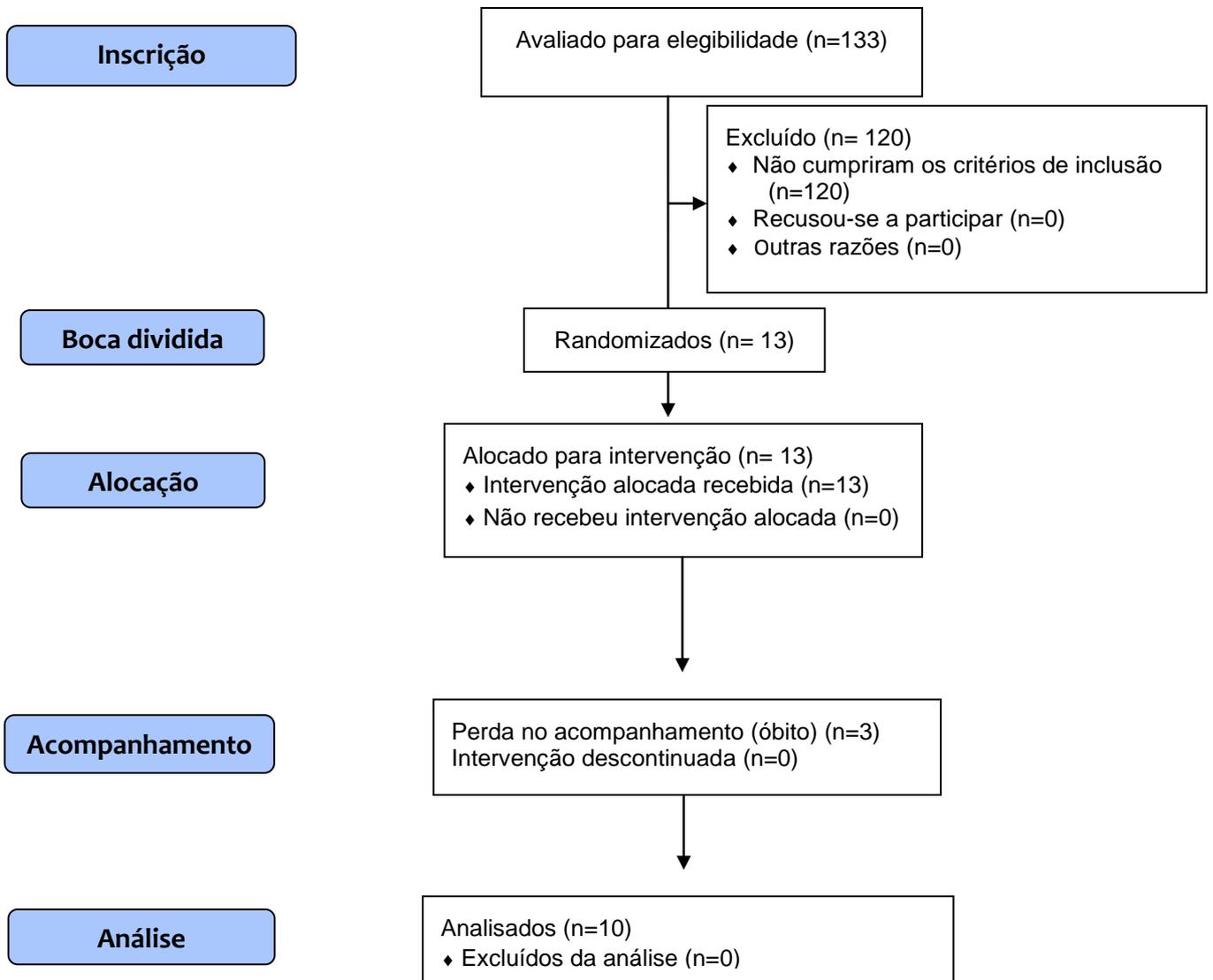
CONSORT 2010**Figura 1.** Diagrama de fluxo.

Tabela 1. Dados demográficos, socioeconômicos, modalidade de tratamento para o câncer e contagem de células sanguíneas (n = 10). São Luís (MA).

		n (%)	
Sexo			
Masculino		9 (90)	
Feminino		1 (10)	
Idade			
3 anos		1 (10)	
4 anos		2 (20)	
7 anos		1 (10)	
8 anos		2 (20)	
9 anos		1 (10)	
13 anos		2 (20)	
16 anos		1 (10)	
Raça			
Branca		4 (40)	
Parda		6 (60)	
Naturalidade			
Capital		2 (20)	
Interior		7 (70)	
Outro Estado		1 (10)	
Responsável			
Mãe		5 (50)	
Pai		3 (30)	
Tio/Tia		1 (10)	
Avô/Avó		1 (10)	
Estado civil do responsável			
Solteiro		4 (40)	
Casado/ União Estável		5 (50)	
Viúvo		1 (10)	
Escolaridade do responsável			
Menor ou igual a 8 anos		4 (40)	
Maior do que 8 anos		6 (60)	
Renda mensal familiar			
Menos de 1 SM		1 (10)	
De 1 a menos de 2 SM		8 (80)	
De dois a menos de 5 SM		1 (10)	
Modalidade de tratamento			
QT		8 (80)	
QT+ RT		2 (20)	
		Média (dp)	IC
Leucócitos	Início	6.847,20 (7.691,50)	1.345,03-12.349,37
	Fim	2.764,10 (2.728,71)	812,10-4.716,10
Plaquetas	Início	221.690,00 (232.951,28)	55.046,69-388.333,31
	Fim	149.223,00 (202.725,92)	4.201,61-294.244,39

SM = salário mínimo (R\$ 788,00); QT = quimioterapia; RT = radioterapia; dp = desvio-padrão; IC = intervalo de confiança.

Para 8 pacientes, as lesões avaliadas estavam localizadas na mucosa labial inferior, para 1 paciente, na mucosa labial superior e para 1 paciente, na mucosa labial inferior e superior.

A tabela 2 apresenta os valores médios e medianos de diâmetro das lesões (em cm²) para os grupos de estudo. Diferença estatisticamente significativa foi observada entre os grupos para o diâmetro das lesões a partir do 5^o dia, sendo constatado um menor diâmetro para o grupo TFD + LBP, o que foi confirmado por uma magnitude de efeito moderada.

Na comparação intragrupos, diferença significativa foi somente observada entre os dias 3 e 4 para o grupo TFD + LBP ($p = 0,005$) (Tabela 2).

Tabela 2. Diâmetro da lesão de MO (em cm²) nos grupos TFD e LBP para os oito dias avaliados.

Diâmetro da lesão (cm ²)	TFD + LBP n=10			LBP n=10			p ^{***}	d	IC 95%
	Média (DP)	Mediana (25 th -75 th)	p ^{**}	Média (DP)	Mediana (25 th -75 th)	p ^{**}			
1º dia	1,82 (1,12)	1,37 (1,09-2,49)		1,49 (0,50)	1,37 (1,16-1,85)		0,308	-0,33	-1,59-0,93
2º dia	1,90 (1,10)	1,34 (1,23-2,64)	0,141	2,38 (2,36)	1,70 (0,69-4,07)	0,018	0,859	0,48	-2,21-3,17
3º dia	1,90 (1,40)	1,23 (1,06-2,60)	0,236	1,72 (0,44)	1,85 (1,26-2,08)	0,865	0,799	-0,18	-1,69-1,33
4º dia	1,34 (0,84)	1,07 (0,90-1,55)	0,005	1,61 (0,47)	1,65 (1,20-2,08)	0,207	0,173	0,27	-0,72-1,26
5º dia	1,06 (0,69)	0,88 (0,70-1,17)	0,008	1,54 (0,52)	1,61 (1,04-2,01)	0,249	0,059	0,48	-0,41-1,37
6º dia	0,80 (0,38)	0,71 (0,58-1,00)	0,008	1,41 (0,42)	1,51 (1,04-1,77)	0,028	0,005	0,61	0,03-1,19
7º dia	0,68 (0,38)	0,60 (0,43-0,82)	0,012	1,23 (0,37)	1,23 (1,03-1,56)	0,021	0,007	0,55	0,00-1,10
8º dia	0,46 (0,33)	0,39 (0,22-0,70)	0,074	1,12 (0,46)	1,14 (0,69-1,56)	0,066	0,005	0,41	-0,54-1,36
p*		<0,001			<0,001				

TFD: Terapia fotodinâmica; LBP: Laser de baixa potência; DP = desvio-padrão; * Teste de Friedman para comparações múltiplas intragrupos (entre os diferentes momentos do tratamento); ** Teste de Wilcoxon (nível de significância = 0,0071); *** Teste de Wilcoxon para comparações intergrupos (amostras consideradas dependentes/boca dividida); d = magnitude de efeito, d ≤ 0,20 (magnitude de efeito pequeno), d > 0,20 a < 0,80 (moderada), d ≥ 0,80 (elevada) [23]; IC: Intervalo de confiança.

Discussão

Com as terapêuticas instituídas (TFD + LBP e LBP), constatou-se uma redução gradual do diâmetro médio das lesões. Na comparação intergrupos, diferença significativa pôde ser observada a partir do 6º dia da aplicação de laser para os grupos, com uma maior redução do diâmetro das lesões de MO para o grupo TFD + LBP, o que foi confirmado por uma magnitude de diferença moderada entre os grupos.

Embora o período de avaliação estabelecido para o estudo (8 dias), não significa que as terapias não tenham tido efeito, mesmo porque neste período observou-se uma redução progressiva do diâmetro das lesões. A lesão de mucosite possui cinco fases, da mesma forma que o processo cicatricial é constituído de fases. Nas fases iniciais, estes processos não são visíveis a olho nu [25,26]. Além disso, mesmo que o processo de cicatrização seja acelerado com a terapia, é impossível de ocorrer por completo caso o paciente esteja em ciclo de quimioterapia. Enquanto o quimioterápico estiver em circulação no organismo é praticamente impossível a resolução total das lesões. No entanto, quando a toxicidade da droga é reduzida, o restabelecimento das condições favorece a cicatrização [19].

Levando em consideração as questões metodológicas distintas dos estudos, a regressão da severidade das lesões também foi verificado em pesquisa realizada por Sandoval *et al.* [23] cuja amostra foi composta por 18 pacientes entre 4 e 82 anos de idade. Neste estudo prospectivo, os pacientes em tratamento quimioterápico e/ou radioterápico receberam aplicações de LBP. Com a terapia LBP observou-se uma diminuição do número de casos com dificuldades funcionais (dor e ingestão de alimentos sólidos e líquidos) mais severas, assim como em relação aos parâmetros clínicos (aspectos da lesão). Diferentemente do presente estudo, a pesquisa realizada por Sandoval *et al.* [23] foi conduzida até a cicatrização das lesões.

Em ensaio clínico randomizado realizado com 21 pacientes infantis, com média de idade de 8,2 anos, em tratamento para leucemia/linfoma (18 pacientes) e tumores sólidos (3 pacientes), observou-se que o tempo médio de duração das lesões de MO foi de 5,8 dias para o grupo tratado com LBP [20]. Contrariamente ao presente estudo em que não se constatou regressão total das lesões para o período de avaliação. Os achados distintos dos estudos são resultados de diferentes

metodologias como, parâmetros de aferição das lesões, questões relacionadas à amostra (tipo de câncer, contagem de células sanguíneas durante o período de tratamento das lesões, protocolos de aplicação da laserterapia, protocolo de tratamento antineoplásico, dose e excreção sistêmica das drogas). Na presente pesquisa, para o tratamento do câncer, os pacientes foram submetidos ao protocolo MADIT. Este protocolo inclui o metotrexato e a citarabina, drogas específicas para a fase do ciclo celular antimetabólitos e com potencial citotóxico para a mucosa oral e gástrica [19], o que pode ter influenciado na resposta aos tratamentos. O protocolo quimioterápico para os pacientes jovens desta pesquisa consistiu de quatro fases: pré-fase, quando é utilizada uma dose pequena de quimioterápicos; indução, quando é utilizada uma dosagem maior, o que leva a lesão de MO mais agressiva, motivo pelo qual a pesquisa foi realizada nesta fase; consolidação da remissão ou interfase, quando a dosagem é reduzida; consolidação tardia ou manutenção, que é a fase mais branda para o paciente. Um único paciente foi submetido à quimioterapia e radioterapia. Para este paciente a radioterapia não foi realizada próxima a cavidade bucal, motivo pelo qual não induz a MO.

Os achados do presente estudo reforçam que durante o tratamento quimioterápico ou mesmo enquanto os quimioterápicos estiverem na circulação, a laserterapia pode agir sobre o processo inflamatório presente na lesão de MO. Apesar da diminuição da contagem de leucócitos e plaquetas ao final do período de avaliação, foi possível observar uma melhora no quadro de MO, o que se traduz em diminuição do comprometimento da qualidade de vida do indivíduo, impedindo, assim, que o tratamento antineoplásico seja interrompido. De acordo com Bonan et al. [3], a MO se desenvolve em aproximadamente 20 a 40% dos pacientes que recebem quimioterapia convencional. Quanto às áreas mais afetadas pela MO, segundo dados da literatura [25,27], está a mucosa jugal, labial e lingual. Corroborando com estes estudos, para a amostra estudada, a região mais acometida foi a mucosa labial, o que levou a sua eleição como sítio de tratamento.

Em crianças e adultos jovens há um maior número de células em processo mitótico, o que as predispõem a uma maior incidência de lesões de MO [28]. Da mesma forma, em função da renovação celular, o processo cicatricial das lesões de MO ocorrem mais rapidamente. De acordo com Sonis [29], crianças tem, tipicamente, três vezes mais alta fração de proliferação de células basais do que adultos e isto pode auxiliar na cicatrização mais rápida da lesão. Outros fatores que

podem modular a severidade das lesões de MO, incluem a malignidade do câncer, as drogas quimioterápicas, a localização do campo de radiação e a presença e severidade da mielossupressão. Ao início da fase indutiva da quimioterapia observou-se contagem de leucócitos e plaquetas abaixo dos valores de referência para a maioria dos pacientes, o que seria de se esperar uma vez que os pacientes já vinham de ciclos quimioterápicos prévios.

Além do procedimento terapêutico em si, a higiene bucal pode ter colaborado para a melhora do quadro de MO. Todos os responsáveis foram instruídos a realizar higiene bucal de seus filhos diariamente. Em pesquisa realizada com crianças em ciclo de QT, que tiveram a cavidade bucal irradiada com LBP para prevenção de MO, um rigoroso cuidado bucal foi dispensado a todos os pacientes. Segundo os autores, a pior condição da MO em ambos os grupos pode ter sido influenciado pela higiene bucal [30].

O quadro de MO leva o paciente a um estado de grande debilitação e o seu agravamento tem a capacidade de repercutir sistemicamente por febre, infecção que pode evoluir para sepse e desnutrição [25,31,32]. Dependendo do comprometimento sistêmico, o paciente pode evoluir para óbito. Neste estudo, três perdas ocorreram por óbito. Acredita-se que as lesões de MO possam contribuir de forma indireta para o óbito, uma vez que estas lesões são portas de entrada para microrganismos. Os dados relativos ao período de tratamento dos pacientes perdidos foram excluídos da análise final.

O LBP tem se mostrado eficaz no tratamento de lesões de MO [10,13,33]. Muito embora o tratamento seja capaz de diminuir a dor e promover a cicatrização, seu uso inadvertido em lesões similares a mucosite, mas decorrente de outras patologias, pode comprometer a saúde do paciente. A lesão de MO é frequentemente confundida com outras patologias comuns aos pacientes em oncoterapia como o penfigoide, líquen plano, leucoplasia, doença enxerto versus hospedeiro e outras lesões [34]. Desta forma, dependendo do quadro apresentado pelo paciente oncológico, a bioestimulação promovida pela laserterapia pode agravar o quadro.

Por se tratar de uma técnica não invasiva, a terapia com LBP é normalmente bem tolerada e aceita pelo paciente, o que se confirmou no presente estudo. Um possível mecanismo relacionado ao efeito analgésico do LBP seria por meio de interferência no receptor sensorial da dor, aumentando a síntese de

endorfinas, diminuindo a atividade das fibras-C e de mediadores inflamatórios como a bradicinina, serotonina, histamina e prostaglandinas, e, desta forma, alterando a sensação de dor [35].

Como o LBP tem baixo poder de penetração, diferentes comprimentos de onda são necessários a fim de atuar na analgesia e na reparação tecidual. Neste estudo foi utilizada a luz infravermelha, com maior capacidade de penetração, que é indicada para analgesia e a luz vermelha, que é indicada para reparação tecidual [31].

É comum infecções recorrentes acometer pacientes imunocomprometidos, devido a resistência dos microrganismos que atuam como oportunistas. Algumas drogas imunossupressoras e antibióticos quando utilizadas a longo prazo podem provocar alterações na mucosa bucal e comprometer as glândulas salivares [12].

Por ser caracterizada por inflamação e ulceração, a MO é suscetível a infecções por diversos tipos de microrganismos [29]. A pseudomembrana da Candida, um dos principais microrganismos colonizadores da lesão de mucosite [12,36,37], forma uma barreira que dificulta a passagem do laser. O efeito antimicrobiano da TFD, além de ser capaz de debelar processos infecciosos odontogênicos, é capaz de agir sobre esse microrganismo [12,14-18,36]. O uso da TFD + LBP mostrou um maior efeito terapêutico quando comparado ao LBP. A partir dos resultados encontrados, sugere-se que a TFD aplicada previamente a um protocolo de LBP possa potencializar o efeito terapêutico do laser. A partir dos achados imprecisos dados pelo intervalo de confiança da magnitude da diferença entre os grupos estudados, novos estudos controlados com amostras maiores devem ser realizadas a fim de confirmar os achados encontrados.

Este estudo apresenta limitações que devem ser consideradas, como a perda de pacientes no decorrer do tratamento e o grau de imprecisão nas estimativas de efeito.

Principais conclusões (Será submetido em arquivo separado durante a submissão do artigo)

- A TFD associada ao LBP mostrou maior efeito terapêutico quando comparada ao LBP, na redução do grau de severidade das lesões de MO;

- Os achados sinalizam que a TFD aplicada previamente a um protocolo de LBP parece ser mais efetivo no tratamento de lesões de MO.

Agradecimentos

Agradecemos a todas as crianças do Instituto Maranhense de Oncologia Aldenora Belo (IMOAB) que nos ensinaram a nunca desistir, nem perder a alegria mesmo quando tudo parecia conspirar contra isso. Agradecemos aos responsáveis pelas crianças que nos fizeram acreditar que, com perseverança, tudo é possível.

Este estudo foi apoiado pela Fundação de Amparo à Pesquisa e ao Desenvolvimento Científico e Tecnológico do Maranhão (FAPEMA), Brasil, sob a forma de concessão de bolsa de mestrado.

Referências

1. Braga PE, Latorre MRDO, Curado MP. Câncer na infância: análise comparativa da incidência, mortalidade e sobrevida em Goiânia (Brasil) e outros países. *Cad. Saúde Pública*. 2002; 18(1):33-44.
2. Instituto Nacional do Câncer (Brasil). Incidência de Câncer no Brasil: Estimativa 2014/2015. Rio de Janeiro: INCA, 2014
3. Bonan PRF, Lopes MA, Alves FA, Almeida OP. Clinical, biological, histopathological and proposed treatments for oral mucositis induced by radiation therapy: Literature Review. *J Oncol* 2005; 51:235-42.
4. Sonis ST. Pathobiology of mucositis. *Seminars in Oncology Nursing*. 2004;20:11-15.
5. Chan KK, Oza AM, Siu LL. The statins as anticancer agentes. *Clin Cancer Res*. 2003;9: 9-10.
6. Albuquerque ILS, Camargo TC. Prevention and Treatment of oral mucositis induced by radiation therapy: Literature Review. *J Oncol* 2007; 53:195-209.
7. Lino MD, Carvalho FB, Oliveira LR, Magalhães EB, Pinheiro AL, Ramalho LM. Laser phototherapy as a treatment for radiotherapy-induced oral mucositis. *Braz Dent TJ*. 2011;22:162-5.
8. Oberoi S, Zamperlini-neto 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; 9:107-418.
9. Reichart PA, Philipsen HP. Oral Pathology; Trad. John Peter Stein and Maximiano Ferreira Tovo. Porto Alegre: Medical Arts South; 2000.
10. Carvalho PAG, Jaguar GC, Pellizzon AC, Prado JD, Lopes RN, Alves FA. Evaluation of low-level laser therapy in the prevention and treatment of radiation-induced mucositis: a double-blind randomized study in head and neck cancer patients. *Oral Oncol*. 2011;47:1176–81.
11. Figueiredo ALP, Lins L, Cattony AC, Falcão AFP. Laser terapia no controle da mucosite oral: um estudo de metanálise. *Rev Assoc Med Bras* 2013;59:467–74.
12. Andrade MC, Ribeiro APD, Dovigo LN, Brunetti IL, Giampaolo ET, Bagnato VS, et al. Effect of different pre-irradiation times on curcuminmediated photodynamic therapy against planktonic cultures and biofilms of *Candida* spp. *Arch Oral Biol* 2013;58:200 – 10.
13. Young-Ho Lee, Ho-Won Park, Ju-Hyun Lee, Hyun-Woo Seo and Si-Young Lee. The photodynamic therapy on *Streptococcus mutans* biofilms using erythrosine and dental halogen curing unit. *Int J Oral Sci* 2012;4:196–201.

14. Mattiello FDL, Coelho AAK, Martins OP, Mattiello RDL, Ferrão-Júnior JP. In Vitro Effect of Photodynamic Therapy on *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* and *Streptococcus sanguinis*. *Braz Dent J*. 2011;22:398-403.
15. Kharkwal GB, Sharma SK, Huang Ying-Ying, Dai T, Hamblin, MR. Photodynamic Therapy for Infections: Clinical Applications. *Lasers Surg Med*. 2011;43:755–67.
16. Miyabe M, Junqueira JC, Costa ACBP, Jorge AOC, Ribeiro MS, Feist IS. Effect of photodynamic therapy on clinical isolates of *Staphylococcus* spp. *Braz Oral Res*. 2011;25:230-4.
17. Cieplik F, Tabenski L, Buchalla W, Maisch T. An Antimicrobial photodynamic therapy for inactivation of biofilms formed by oral key pathogens. *Front Microbiol* 2014; 5:405.
18. Ishiyama K, Nakamura K, Ikai H, Kanno T, Kohno M, Sasaki K, *et al*. Bactericidal Action of Photogenerated Singlet Oxygen from Photosensitizers Used in Plaque Disclosing Agents. *PLoS ONE* 2012; 7:1-5.
19. Abramoff MMF, Lopes NNFL, 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* 2008; 26:393-400.
20. Kuhn A, Porto FA, Miraglia P, Brunetto AL. Low level infrared laser therapy in chemotherapy-induced oral mucositis: a randomized placebo-controlled trial in children. *J Pediatr Hematol Oncol* 2009;31:33-7.
21. Corti L, Chiarion-Sileni V, Aversa S, Ponzoni A, D'Arcas R, Pagnutti S, *et al*. Treatment of chemotherapy-induced oral mucositis with light-emitting diode. *Photomedicine and Laser Surgery* 2006; 24:207-13.
22. Bensadoun RJ, Franquim JC, Ciais G, Carcout V, Schubert MM, Viot M, *et al*. Low-energy He/Ne laser in the prevention of radiation-induced mucositis. A multicenter phase III randomized study in patients with head and neck cancer. *Support Care Cancer* 1999; 7: 244-52.
23. Sandoval RL, Koga DH, Buloto LS, Suzuki R, Dib LL. Management of chemo- and radiotherapy induced oral mucositis with low-energy laser: Initial results of A.C.Camargo Hospital. *J Appl Oral Sci* 2003; 11: 337-41.
24. Ferreira MVL, Sousa GR, Silveira LB, Amorim JCF. Aplicações da PDT – Terapia Fotodinâmica – na Clínica Odontológica. *DMC Journal* 2010; 6: 40-4.
25. Cauwels RGEC, Martens LC. Low level laser therapy in oral mucositis: a pilot study. *Eur Arch Paediatr Dent* 2011;12:118-23.
26. Sonis ST. Mucosite oral em câncer de cabeça e pescoço: risco, biologia e gestão. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2013; 33: 236.

27. Sonis ST, Fazio RC, Fang L. Principles and Practice of Oral Medicine. 2 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1996.
28. Brown CG, Wingard J. Clinical consequences of oral mucositis. *Semin Oncol Nurs* 2004;20:16-21.
29. Sonis ST. Mucositis as a biological process: A new hypothesis for the development of chemotherapy-induced stomatotoxicity. *Oral Oncol* 1998;34:39-43.
30. Cruz LB, Ribeiro AS, Rech A, Rosa LG, Castro CG, Brunetto AL. Influence of low-energy laser in prevention of oral mucositis in children with cancer receiving chemotherapy. *Sangue Pediatric & cancer*. 2007;48: 435-40.
31. Figueiredo ALP, Lins L, Cattony AC, Falcão AFP. Laser terapia no controle da mucosite oral: um estudo de metanálise. *Rev Assoc Med Bras*. 2013;5 9(5):467-74.
32. Cheng KKF, Chang AM, Yuen MP. Prevention of oral mucositis in paediatric patients treated with chemotherapy: a randomized crossover trial comparing two protocols of oral care. *Eur J Cancer* 2004;40:1208-16.
33. Hejna M, Kostler WJ, Raderer M, Steger GG, Brodowicz T, Scheithauer W, *et al*. Decrease of duration and symptoms in chemotherapy-induced oral mucositis by topical GM-CSF: results of a prospective randomised trial. *Eur J Cancer* 2001; 37:1994-2002.
34. Kostler WJ, Hejna M, Wenzel C, Zielinski CC. Oral mucositis complicating chemotherapy and/or radiotherapy: options for prevention and treatment. *CA Cancer J Clin* 2001;51:290-315.
35. Martens LC. Laser physics and a review of laser applications in dentistry for children. *European Archives of Paediatric Dentistry* 2011;12:61-67.
36. Costa ACBP, Rasteiro VMC, Pereira CA, Hashimoto ESHS, Junior MB, Junqueira JC, *et al*. Susceptibility of *Candida albicans* and *Candida dubliniensis* to erythrosine- and LED-mediated photodynamic therapy. *Arch Oral Biol* 2011;114:1299-305.
37. Costa ACBP, Rasteiro VMC, Hashimoto ESHS, Araújo CF, Pereira CA, Junqueira JC, *et al*. Effect of erythrosine- and LED-mediated photodynamic therapy on buccal candidiasis infection of immunosuppressed mice and *Candida albicans* adherence to buccal epithelial cells. *Oral Medicine* 2012;114:67-74.

4 Considerações Finais

Os resultados advindos da TFD sinalizam para uma potencialização do efeito da terapia a laser quando associada a um fotossensibilizante, no entanto, novos estudos controlados devem ser realizados com amostras maiores.

Acredita-se que o fotossensibilizante possa contribuir na prevenção de sepse e óbito dos pacientes oncológicos.

A regressão gradual da severidade das lesões e o alívio da dor sinalizam para a contribuição das terapias no controle das lesões de MO em pacientes pediátricos submetidos a tratamento oncológico.

REFERÊNCIAS

1. Instituto Nacional do Câncer (Brasil). Incidência de Câncer no Brasil: Estimativa 2014/2015. Rio de Janeiro: INCA, 2014.
2. Almeida JRC. Farmacêuticos em Oncologia: Uma nova realidade. 2ªed. São Paulo: Editora Atheneu, 2010.
3. Ribeiro A PV, Mancusi RS. Odontologia em oncologia: Implicações Bucais. *In*: Bifulco VA , Fernandes HJJ, Barbosa AB. Câncer: Uma visão Multiprofissional. São Paulo: Editora Manole Ltda. Cap.15, p.287-311, 2010.
4. Bonan PRF, Lopes MA, Alves FA, Almeida OP. Clinical, biological, histopathological and proposed treatments for oral mucositis induced by radiation therapy: Literature Review. *J Oncol* 2005; 51: 235-42.
5. Sonis ST. Pathobiology of mucositis. *Seminars in Oncology Nursing*. 2004; 20:11-15.
6. Chan KK, Oza AM , Siu LL. The statins as anticâncer agentes. *Clin Cancer Res*. 2003; 9: 9-10.
7. Albuquerque ILS, Camargo TC. Prevention and Treatment of oral mucositis induced by radiation therapy: Literature Review. *Brazilian Journal of Oncology* 2006; 53:195-209.
8. Lino MD, Carvalho FB, Oliveira LR, Magalhães EB, Pinheiro AL, Ramalho LM. Laser phototherapy as a treatment for radiotherapy-induced oral mucositis. *Braz Dent TJ*. 2011; 22: 162-5.
9. Oberoi S, Zamperlini-neto 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: 107-418.
10. Sonis ST, O'Donnella KE, Popata R, Bragdon C, Phelana S, Cocksa D, et al. The relationship between mucosal cyclooxygenase-2 (COX-2) expression and experimental radiation - induced mucositis. *Oral Oncology* 2004; 40:170-6.
11. Reichart PA , Philipsen HP. Oral Pathology; Trad. John Peter Stein and Maximiano Ferreira Tovo. Porto Alegre: Medical Arts South; 2000.
12. Pinho AP. *et al*. Mucosite no paciente em tratamento de câncer. *Science in Health*. 2010; 1:145-160.

13. Neville BW, Damm DD, Allen CM, Bouquot JE. Pathology Oral and Maxillofacial. 2nd ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2008.
14. Brown CG, Wingard J. Clinical consequences of oral mucositis. *Semin Oncol Nurs* 2004, 20: 16-21.
15. Worthington HV, Clarkson JE, Bryan G, Furness S, Glenny AM, Littlewood A, *et al.* Interventions for preventing oral mucositis for patients with cancer receiving treatment (Cochrane Review). *The Cochrane Library* 2013.
16. Andrade MC, Ribeiro APD, Dovigo LN, Brunetti IL, Giampaolo ET, Bagnato VS, *et al.* Effect of different pre-irradiation times on curcumin-mediated photodynamic therapy against planktonic cultures and biofilms of *Candida* spp. *Arch Oral Biol* 2013; 58: 200 – 10.
17. Costa ACBP, Rasteiro VMC, Hashimoto ESHS, Araújo CF, Pereira CA, Junqueira JC, *et al.* Effect of erythrosine- and LED-mediated photodynamic therapy on buccal candidiasis infection of immunosuppressed mice and *Candida albicans* adherence to buccal epithelial cells. *Oral Medicine* 2012; 114: 67-74.
18. Costa ACBP, Rasteiro VMC, Pereira CA, Hashimoto ESHS, Junior MB, Junqueira JC, *et al.* Susceptibility of *Candida albicans* and *Candida dubliniensis* to erythrosine- and LED-mediated photodynamic therapy. *Arch Oral Biol* 2011; 114: 1299-305.
19. Young-Ho Lee, Ho-Won Park, Ju-Hyun Lee, Hyun-Woo Seo and Si-Young Lee. The photodynamic therapy on *Streptococcus mutans* biofilms using erythrosine and dental halogen curing unit. *International Journal of Oral Science*. 2012; 4: 196–201.
20. Kharkwal GB, Sharma SK, Huang Ying-Ying, Dai T, Hamblin, MR. Photodynamic Therapy for Infections: Clinical Applications. *Lasers Surg Med*. 2011, 43: 755–67.
21. Cieplik F, Tabenski L, Buchalla W, Maisch T. An Antimicrobial photodynamic therapy for inactivation of biofilms formed by oral key pathogens. *Front Microbiol* 2014; 5: 405.
22. Mattiello FDL, Coelho AAK, Martins OP, Mattiello RDL, Ferrão-Júnior JP. In Vitro Effect of Photodynamic Therapy on *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* and *Streptococcus sanguinis*. *Braz Dent J* 2011; 22: 398-403.
23. Miyabe M, Junqueira JC, Costa ACBP, Jorge AOC, Ribeiro MS, Feist IS. Effect of photodynamic therapy on clinical isolates of *Staphylococcus* spp. *Braz Oral Res* 2011, 25: 230-4.
24. Ishiyama K, Nakamura K, Ikai H, Kanno T, Kohno M, Sasaki K, *et al.* Bactericidal Action of Photogenerated Singlet Oxygen from Photosensitizers Used in Plaque Disclosing Agents. *PLoS ONE* 2012; 7: 1-5.
25. Martens LC. Laser physics and a review of laser applications in dentistry for children. *European Archives of Paediatric Dentistry* 2011; 12: 61-67.

26. Corti L, Chiarion-Sileni V, Aversa S, Ponzoni A, D'Arcais R, Pagnutti S, Fiore D, Sotti G. Treatment of chemotherapy-induced oral mucositis with light-emitting diode. *Photomedicine and Laser Surgery* 2006; 24:207-13.
27. Bensadoun RJ, Franquim JC, Ciais G, Carcout V, Schubert MM, Viot M, et al. Low-energy He/Ne laser in the prevention of radiation-induced mucositis. A multicenter phase III randomized study in patients with head and neck cancer. *Support Care Cancer* 1999; 7:244-52.
28. Hejna M, Kostler WJ, Raderer M, Steger GG, Brodowicz T, Scheithauer W, et al. Decrease of duration and symptoms in chemotherapy-induced oral mucositis by topical GM-CSF: results of a prospective randomised trial. *Eur J Cancer* 2001; 37:1994-2002.
29. Abramoff MMF, Lopes NNFL, 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* 2008; 26:393-400.
30. Cruz LB, Ribeiro AS, Rech A, Rosa LG, Castro CG, Brunetto AL. Influence of low-energy laser in prevention of oral mucositis in children with cancer receiving chemotherapy. *Sangue Pediatric & cancer*. 2007;48: 435-40.
31. Kuhn A, Porto FA, Miraglia P, Brunetto AL. Low level infrared laser therapy in chemotherapy-induced oral mucositis: a randomized placebo-controlled trial in children. *J Pediatr Hematol Oncol* 2009; 31: 33-7.
32. Cheng KKF, Chang AM, Yuen MP. Prevention of oral mucositis in paediatric patients treated with chemotherapy: a randomized crossover trial comparing two protocols of oral care. *Eur J Cancer* 2004;40:1208-16.

ANEXOS

Anexo A - Normas

European Journal of Cancer

The European Journal of Cancer (EJC) is an international multidisciplinary oncology journal, which publishes original research, reviews, and editorial comments on basic and preclinical cancer research, translational oncology, clinical oncology - including medical oncology, paediatric oncology, radiation oncology, and surgical oncology, and cancer epidemiology and prevention.

The EJC is the official journal of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC), the European Cancer Organisation (ECCO), the European Association for Cancer Research (EACR) and the European Society of Breast Cancer Specialists (EUSOMA).

Why publish your work in the EJC

Efficient peer-review: The EJC's Editors and reviewers are committed to maintaining the high standards of the journal. All manuscripts submitted to the EJC will be evaluated by the journal's Editors. Some manuscripts may be rejected outright following this evaluation, allowing the authors to submit their work elsewhere. Those manuscripts which are judged as being eligible for consideration by the Editors will be subject to peer-review. The full peer-review policy for the EJC can be found here.

The EJC has an online submission and peer-review system to facilitate the submission and peer-review of submitted manuscripts. Authors are able to upload their manuscript quickly and track the status of their manuscript throughout the review process.

Online Publication as an Article-in-Press: All manuscripts that are accepted for publication in the EJC are published online as Articles-in-Press within 4 - 5 weeks of acceptance. Articles-in-Press can be cited using the unique digital object identifier (DOI) which is assigned to all papers. In addition, Articles-in-Press are indexed in PubMed.

The EJC's readership: The EJC is published in print and online and is available to more than 17,000 academic and clinical institutions, personal subscribers and members of the journal's Society Partners (the EORTC, ECCO, EACR and EUSOMA). In 2011 the journal had more than 83,000 articles downloaded per month from across the world.

The EJC has an iPad app, making each issue of the journal available to our readers in this format. Visit <http://itunes.apple.com/us/app/ejc-app/id461022524?mt=8> to find out more.

eTables of Contents: Our readers can elect to receive free eTables of Contents via email, which are sent out for each issue of the journal.

Abstracting and Indexing Coverage: The EJC is included in the leading abstracting and indexing services, including PubMed/MEDLINE, Current

Contents/Clinical Medicine, the Science Citation Index, the Journal Citation Reports and Scopus.

HINARI: The EJC is part of HINARI (Health InterNetwork Access to Research Initiative) administered by the World Health Organisation. The HINARI Programme enables developing countries to gain access to one of the world's largest collections of biomedical and health literature.

Why read the EJC

High quality original research and review articles: The EJC is a multidisciplinary journal, publishing high quality original research and review articles on basic and preclinical research, translational oncology, clinical oncology (medical, paediatric, radiation, surgical), and cancer epidemiology and prevention from across the world.

Guidelines: The EJC is privileged to publish selected treatment guidelines from the journal's Society Partners (the EORTC, ECCO, EACR and EUSOMA) and other groups.

Special Series: The EJC publishes special series of papers on linked topics of particular relevance and interest to the journal's readers.

EJC News and EJC News Focus: Each month, the journal publishes the EJC News, discussing and commenting on current issues in cancer, together with the EJC News Focus, a series of video interviews with key opinion leaders in oncology.

Types of paper

The EJC will consider the following types of manuscript for publication:

Editorial comments: Editorial comments are generally invited by the EJC's Editorial Team. They are 1,500 words in length with no abstract or keywords.

Original research articles: Original research articles have a limit of 2,500 words and no more than 40 references. Authors are asked to provide a structured abstract of no more than 250 words and a list of keywords.

Review articles: Review articles have a limit of 3,000 words with an unlimited number of references. Authors are asked to provide an unstructured abstract of no more than 250 words and a list of keywords.

Current Perspectives: Current Perspectives have a limit of 2,000 words with an unlimited number of tables and figures and a limit of 30 references. Authors should provide an unstructured abstract of no more than 250 words and a list of keywords.

Letters to the Editor: Letters to the Editor which comment directly on work that has previously been published in the EJC will be considered. Letters have a limit of 1,000 words and should be structured as a Letter, without an abstract or keywords. The author of the paper on which the Letter is commenting will be contacted and invited to respond.

Contact details for submission

Manuscripts and the accompanying Author Form should be submitted online at <http://ees.elsevier.com/ejc> and the instructions on the site should be closely followed. Authors may submit manuscripts and track their progress to final decision. Reviewers can download manuscripts and submit their reports to the Editors.

The full contact details for the Editorial Office are shown below:

European Journal of Cancer
Elsevier Ltd
The Boulevard, Langford Lane
Oxford OX5 1GB
UK
Tel : +44 (0)1865 843282
Fax : +44 (0)1865 843977
Email : ejcancer@elsevier.com

In a covering letter, please identify the person responsible for editorial correspondence (address, telephone and fax numbers and e-mail address).

Ethics in publishing

For information on Ethics in publishing and Ethical guidelines for journal publication see <http://www.elsevier.com/publishingethicsand>
<http://www.elsevier.com/journal-authors/ethics>.

Human and animal rights

If the work involves the use of animal or human subjects, the author should ensure that the work described has been carried out in accordance with The Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki) for experiments involving humans <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/index.html>; EU Directive 2010/63/EU for animal experiments http://ec.europa.eu/environment/chemicals/lab_animals/legislation_en.htm; Uniform Requirements for manuscripts submitted to Biomedical journals <http://www.icmje.org>. Authors should include a statement in the manuscript that informed consent was obtained for experimentation with human subjects. The privacy rights of human subjects must always be observed.

Conflict 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'. See also <http://www.elsevier.com/conflictsofinterest>. Further information and an example of a Conflict of Interest form can be found at: http://help.elsevier.com/app/answers/detail/a_id/286/p/7923.

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 <http://www.elsevier.com/sharingolicity>), 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 Cross Check <http://www.elsevier.com/editors/plagdetect>.

Author form

The corresponding author must submit a completed Author Form with their submission. The form enables the corresponding author to record the contribution of each author and confirms whether ethical approval for the study has been sought, whether funding for the study was provided and whether there are any conflicts of interest. It must be signed by the corresponding author and uploaded to EES with the manuscript.

Reporting clinical trials

Randomized controlled trials should be presented according to the CONSORT guidelines. At manuscript submission, authors must provide the CONSORT checklist accompanied by a flow diagram that illustrates the progress of patients through the trial, including RECRUITMENT, enrollment, randomization, withdrawal and completion, and a detailed description of the randomization procedure. The CONSORT checklist and template flow diagram can be found on <http://www.consort-statement.org>.

Registration of clinical trials

Registration in a public trials registry is a condition for publication of clinical trials in this journal in accordance with International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE, <http://www.icmje.org>) recommendations. Trials must register at or before the onset of patient enrolment. The clinical trial registration number should be included at the end of the abstract of the article. A clinical trial is defined as any research study that prospectively assigns human participants or groups of humans to one or more health-related interventions to evaluate the effects of health outcomes. Health-related interventions include any intervention used to modify a biomedical or health-related outcome (for example drugs, surgical procedures, devices, behavioural treatments, dietary interventions, and process-of-care changes). Health outcomes include any biomedical or health-related measures obtained in patients or participants, including pharmacokinetic measures and adverse events. Purely observational studies (those in which the assignment of the medical intervention is not at the discretion of the investigator) will not require registration.

Copyright

Upon acceptance of an article, authors will be asked to complete a 'Journal Publishing Agreement' (for more information on this and copyright, see <http://www.elsevier.com/copyright>). 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 (please consult <http://www.elsevier.com/permissions>). 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: please consult <http://www.elsevier.com/permissions>.

For open access articles: Upon acceptance of an article, authors will be asked to complete an 'Exclusive License Agreement' (for more information see <http://www.elsevier.com/OAauthoragreement>). Permitted third party reuse of open access articles is determined by the author's choice of user license (see <http://www.elsevier.com/openaccesslicenses>).

Author rights

As an author you (or your EMPLOYER or institution) have certain rights to reuse your work. For more information see <http://www.elsevier.com/copyright>.

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.

Microarray data

The data should be made available to our readers/reviewers through a MIAME compliant online database or at least a website address.

Biomarkers

Submissions which report biomarkers must comply with the REMARK Guidelines (McShane L, Altman DG, Sauerbrei W, Taube SE, Gion M, Clark GM for the Statistics Subcommittee of the NCI-EORTC Working Group on Cancer diagnostics. Reporting recommendations for tumor MARKer prognostic studies (REMARK), *Eur J Cancer*, 2005, 41, 1690-1696.)

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 authors may also be reimbursed for associated publication fees. To learn more about existing agreements please visit <http://www.elsevier.com/fundingbodies>.

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 our universal access programs (<http://www.elsevier.com/access>).

- 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 3000, excluding taxes. Learn more about Elsevier's pricing policy:

<http://www.elsevier.com/openaccesspricing>.

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 (<http://webshop.elsevier.com/languageediting/>) or visit our customer support site (<http://support.elsevier.com>) for more information.

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.

Submit your article

Please submit your article via <http://www.ees.elsevier.com/ejc>.

Referees

Please submit, with the manuscript, the names, addresses and e-mail addresses of five potential referees. Note that the editor retains the sole right to decide whether or not the suggested reviewers are used.

Article structure

Please write your text in good English with double line-spacing. Original research manuscripts should be no more than 2,500 words in length, with a maximum of 40 references, and review articles should be no more than 3,000 words in length, with an unlimited number of references. Abstracts should not exceed 250 words in length. Manuscripts may be altered to meet the EJC's style.

Manuscripts containing research data generally follow the order: Introduction, Patients (or Materials) and Methods, Results, and Discussion.

Appendices

If there is more than one appendix, they should be identified as A, B, etc. Formulae and equations in appendices should be given separate numbering: Eq. (A.1), Eq. (A.2), etc.; in a subsequent appendix, Eq. (B.1) and so on. Similarly for tables and figures: Table A.1; Fig. A.1, etc.

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. Where the family name may be ambiguous (e.g., a double name), please indicate this clearly. Present the authors' affiliation addresses (where the actual work was done) below the names. Indicate all affiliations with a lower-case 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 title page should also include details of sources of support in the form of grants, equipment, and drugs.

Abstract

The second page should start with the abstract, which should be up to a maximum of 250 words and must include the aim of the study, a brief summary of the methods, results and a concluding statement.

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. See <http://www.elsevier.com/graphicalabstracts> for examples.

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). See <http://www.elsevier.com/highlights> for examples.

Keywords

Include up to 10 key words from the Medical Subject Headings from Index Medicus

Acknowledgements

All contributors who do not meet the criteria for authorship as defined by the ICMJE should be listed in an acknowledgments section. Examples of those who

might be acknowledged include a person who provided purely technical help, writing assistance, or a department chair who provided only general support. Authors should disclose whether they had any writing assistance and identify the entity that paid for this assistance.

Footnotes

Footnotes should be used sparingly. Number them consecutively throughout the article. Many word processors can build footnotes into the text, and this feature may be used. Otherwise, please indicate the position of footnotes in the text and list the footnotes themselves separately at the end of the article. Do not include footnotes in the Reference list.

Artwork

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 on our website:

<http://www.elsevier.com/artworkinstructions>

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. For further information on the preparation of electronic artwork, please see <http://www.elsevier.com/artworkinstructions>.

Please note: Because of technical complications that can arise by converting color figures to 'gray scale' (for the printed version should you not opt for color in print) please submit in addition usable black and white versions of all the color illustrations.

Illustration services

Elsevier's WebShop (<http://webshop.elsevier.com/illustrationservices>) offers Illustration Services to authors preparing to submit a manuscript but concerned about the quality of the images accompanying their article. Elsevier's expert illustrators can produce scientific, technical and medical-style images, as well as a full range of charts, tables and graphs. Image 'polishing' is also available, where our illustrators take your image(s) and improve them to a professional standard. Please visit the website to find out more.

Figure captions

Ensure that each illustration has a caption. Supply captions separately, not attached to the figure. A caption should comprise a brief title (not on the figure itself) and a description of the illustration. Keep text in the illustrations themselves to a minimum but explain all symbols and abbreviations used.

Tables

Please submit tables as editable text and not as images. Tables can be placed either next to the relevant text in the article, or on separate page(s) at the end. Number tables consecutively in accordance with their appearance in the text and place any table notes below the table body. Be sparing in the use of tables and ensure that the data presented in them do not duplicate results described elsewhere in the article. Please avoid using vertical rules.

References

Citation in text

Please ensure that every reference cited in the text is also present in the reference list (and vice versa). Any references cited in the abstract must be given in full. Unpublished results and personal communications are not recommended in the

reference list, but may be mentioned in the text. If these references are included in the reference list they should follow the standard reference style of the journal and should include a substitution of the publication date with either 'Unpublished results' or 'Personal communication'. Citation of a reference as 'in press' implies that the item has been accepted for publication.

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:

Revised manuscripts

Authors who have been asked to revise their manuscript by the Editors should submit a file which clearly shows the changes that have been made via the 'track changes' function or text highlighting, and a clean copy of the revised manuscript (i.e. a file which contains the changes without any highlighting). Authors are requested not to upload a copy of the original manuscript.

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.

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] Van der Geer J, Hanraads JAJ, Lupton RA. The art of writing a scientific article. *J Sci Commun* 2010;163:51–9.

Reference to a book:

[2] Strunk Jr W, White EB. *The elements of style*. 4th ed. New York: Longman; 2000.

Reference to a chapter in an edited book:

[3] Mettam GR, Adams LB. How to prepare an electronic version of your article. In: Jones BS, Smith RZ, editors. *Introduction to the electronic age*, New York: E-Publishing Inc; 2009, p. 281–304.

Note shortened form for last page number. e.g., 51–9, and that for more than 6 authors the first 6 should be listed followed by 'et al.' For further details you are referred to 'Uniform Requirements for Manuscripts submitted to Biomedical Journals' (*J Am Med Assoc* 1997;277:927–34) (see also http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html)

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 at <http://www.elsevier.com/audioslides>. Authors of this journal will automatically receive an invitation e-mail to create an AudioSlides presentation after acceptance of their paper.

Supplementary data

Elsevier accepts electronic supplementary material to support and enhance your scientific research. Supplementary files offer the author additional possibilities to publish supporting applications, 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>. In order to ensure that your submitted material is directly usable, please provide the data in one of our recommended file formats. Authors should submit the material in electronic format together with the article and supply a concise and descriptive caption for each file. For more detailed instructions please visit our artwork instruction pages at <http://www.elsevier.com/artworkinstructions>.

Submission checklist

The following list will be useful during the final checking of an article prior to sending it to the journal for review. Please consult this Guide for Authors for further details of any item.

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, and contain:

- Keywords
- All figure captions
- All tables (including title, description, footnotes)

Further considerations

- Manuscript has been 'spell-checked' and 'grammar-checked'
- References are in the correct format for this journal
- 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)

Printed version of figures (if applicable) in color or black-and-white

- Indicate clearly whether or not color or black-and-white in print is required.
- For reproduction in black-and-white, please supply black-and-white versions of the figures for printing purposes.

For any further information please visit our customer support site at <http://support.elsevier.com>.

Use of the Digital Object Identifier

The Digital Object Identifier (DOI) may be used to cite and link to electronic documents. The DOI consists of a unique alpha-numeric character string which is assigned to a document by the publisher upon the initial electronic publication. The assigned DOI never changes. Therefore, it is an ideal medium for citing a document, particularly 'Articles in press' because they have not yet received their full bibliographic information. Example of a correctly given DOI (in URL format; here an article in the journal Physics Letters B):

<http://dx.doi.org/10.1016/j.physletb.2010.09.059>

When you use a DOI to create links to documents on the web, the DOIs are guaranteed never to change.

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, at no cost, will be provided with a personalized link providing 50 days free access to the final published version of the article on ScienceDirect. This link can also be used for sharing via email and social networks. 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 (<http://webshop.elsevier.com/myarticleservices/offprints>). Authors requiring printed copies of multiple articles may use Elsevier WebShop's 'Create Your Own Book' service to collate multiple articles within a single cover (<http://webshop.elsevier.com/myarticleservices/booklets>).



CONSORT 2010 checklist of information to include when reporting a randomised trial*

Section/Topic	Item No	Checklist item	Reported on page No
Title and abstract	1a	Identification as a randomised trial in the title	_____
	1b	Structured summary of trial design, methods, results, and conclusions (for specific guidance see CONSORT for abstracts)	_____
Introduction Background and objectives	2a	Scientific background and explanation of rationale	_____
	2b	Specific objectives or hypotheses	_____
Methods Trial design	3a	Description of trial design (such as parallel, factorial) including allocation ratio	_____
	3b	Important changes to methods after trial commencement (such as eligibility criteria), with reasons	_____
	4a	Eligibility criteria for participants	_____
	4b	Settings and locations where the data were collected	_____
	5	The interventions for each group with sufficient details to allow replication, including how and when they were actually administered	_____
Outcomes	6a	Completely defined pre-specified primary and secondary outcome measures, including how and when they were assessed	_____
	6b	Any changes to trial outcomes after the trial commenced, with reasons	_____
Sample size	7a	How sample size was determined	_____
	7b	When applicable, explanation of any interim analyses and stopping guidelines	_____
	Randomisation:		_____
Sequence generation	8a	Method used to generate the random allocation sequence	_____
	8b	Type of randomisation; details of any restriction (such as blocking and block size)	_____
Allocation concealment mechanism	9	Mechanism used to implement the random allocation sequence (such as sequentially numbered containers), describing any steps taken to conceal the sequence until interventions were assigned	_____
	10	Who generated the random allocation sequence, who enrolled participants, and who assigned participants to interventions	_____
Blinding	11a	If done, who was blinded after assignment to interventions (for example, participants, care providers, those	_____

		assessing outcomes) and how	_____
	11b	If relevant, description of the similarity of interventions	_____
Statistical methods	12a	Statistical methods used to compare groups for primary and secondary outcomes	_____
	12b	Methods for additional analyses, such as subgroup analyses and adjusted analyses	_____
Results			
Participant flow (a diagram is strongly recommended)	13a	For each group, the numbers of participants who were randomly assigned, received intended treatment, and were analysed for the primary outcome	_____
	13b	For each group, losses and exclusions after randomisation, together with reasons	_____
Recruitment	14a	Dates defining the periods of recruitment and follow-up	_____
	14b	Why the trial ended or was stopped	_____
Baseline data	15	A table showing baseline demographic and clinical characteristics for each group	_____
Numbers analysed	16	For each group, number of participants (denominator) included in each analysis and whether the analysis was by original assigned groups	_____
Outcomes and estimation	17a	For each primary and secondary outcome, results for each group, and the estimated effect size and its precision (such as 95% confidence interval)	_____
	17b	For binary outcomes, presentation of both absolute and relative effect sizes is recommended	_____
Ancillary analyses	18	Results of any other analyses performed, including subgroup analyses and adjusted analyses, distinguishing pre-specified from exploratory	_____
Harms	19	All important harms or unintended effects in each group (for specific guidance see CONSORT for harms)	_____
Discussion			
Limitations	20	Trial limitations, addressing sources of potential bias, imprecision, and, if relevant, multiplicity of analyses	_____
Generalisability	21	Generalisability (external validity, applicability) of the trial findings	_____
Interpretation	22	Interpretation consistent with results, balancing benefits and harms, and considering other relevant evidence	_____
Other information			
Registration	23	Registration number and name of trial registry	_____
Protocol	24	Where the full trial protocol can be accessed, if available	_____
Funding	25	Sources of funding and other support (such as supply of drugs), role of funders	_____

*We strongly recommend reading this statement in conjunction with the CONSORT 2010 Explanation and Elaboration for important clarifications on all the items. If relevant, we also recommend reading CONSORT extensions for cluster randomised trials, non-inferiority and equivalence trials, non-pharmacological treatments, herbal interventions, and pragmatic trials. Additional extensions are forthcoming; for those and for up to date references relevant to this checklist, see www.consort-statement.org.

Anexo C - Carta de Encaminhamento ao CEP

**UNIVERSIDADE CEUMA
PROGRAMA DE MESTRADO EM ODONTOLOGIA**

São Luís, ___ / ___ / 2014

Ilmo Sr. Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa

Caro Sr.,

Solicito a apreciação do protocolo de pesquisa intitulado "**EFICÁCIA DO LASER DE BAIXA POTÊNCIA EM MUCOSITE BUCAL INDUZIDA POR QUIMIOTERAPIA EM PACIENTES PEDIÁTRICOS COM LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA: ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO**" por este comitê e confirmo que:

- 1- Estou ciente de que todo o diálogo formal entre o CEP e o pesquisador se dará por via eletrônica (e-mail e webpage) e que, caso deseje, solicitarei e retirarei por minha própria conta os pareceres e o certificado junto à secretaria do CEP-UNICEUMA,
- 2- Estou ciente de que os relatores e a coordenação do CEP-UNICEUMA e eventualmente a CONEP terão acesso ao protocolo em suas versões impressa ou digital durante o processo de avaliação e que utilizarão este acesso exclusivamente com a finalidade de avaliar o protocolo.

Atenciosamente,

Profª. Dra. Meire Coelho Ferreira
Pesquisador responsável
CPF: 963.035.736-49

Anexo D – Parecer Consubstanciado do CEP



CENTRO UNIVERSITÁRIO DO
MARANHÃO - UNICEUMA

Plataforma
Brasil

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: EFICÁCIA DO LASER DE BAIXA POTÊNCIA EM MUCOSITE BUCAL INDUZIDA POR QUIMIOTERAPIA EM PACIENTES PEDIÁTRICOS COM LEUCEMIA LINFoblástica AGUDA: ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO

Pesquisador: Meire Coelho Ferreira

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 27543814.0.0000.5084

Instituição Proponente: Centro Universitário do Maranhão - UniCEUMA

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 541.610

Data da Relatoria: 24/02/2014

Apresentação do Projeto:

Trata-se de um projeto de pesquisa de dissertação de mestrado, onde procura-se avaliar de forma clínica a eficácia de técnicas de aplicação de laser em pacientes pediátricos com leucemia linfoblástica aguda. O projeto será conduzido de acordo com o Consolidated Standards of Reporting Trials Statement (CONSORT, 2010). A definição do μ amostral ocorrerá a partir das análises dos dados do estudo piloto. Aos pacientes que participarem do estudo serão divididos em dois grupos, um será tratado com laser de baixa potencia LBP (tratamento convencional) e o outro com LBP associado a um fotossensibilizante (azul de metileno a 0,005%) (tratamento novo). Antes de se proceder ao tratamento, as lesões de mucosite serão avaliadas e medidas. Os instrumentos de coleta de dados a serem utilizados na pesquisa são: o instrumento de qualificação da mucosite da Organização Mundial de Saúde (OMS, 1979); a escala OMAS (SONIS, 1999), para qualificação do tamanho das lesões e da presença de eritema; questionário para coleta de informações socioeconômicas, demográficas e clínicas; a escala para avaliação de dor - escala visual analógica-EVA (PERETZ, B., et al., 1990), bem como os prontuários do hospital. As características clínicas das lesões de mucosite serão registradas em ficha clínica própria. Três pesquisadores estarão envolvidos na pesquisa: o examinador, que realizará a avaliação inicial e no

Endereço: DOS CASTANHEIROS
Bairro: JARDIM RENASCENCA **CEP:** 65.075-120
UF: MA **Município:** SAO LUIS
Telefone: (98)3214-4265 **Fax:** (98)3214-4212 **E-mail:** cep@ceuma.br



CENTRO UNIVERSITÁRIO DO
MARANHÃO - UNICEUMA



Continuação do Parecer: 541.610

decorrer do tratamento das lesões de mucosite assim como será responsável pelo preenchimento do questionário 2; o operador, que realizará o tratamento das lesões de mucosite e preencherá o questionário 1; e o pesquisador responsável que realizará a análise dos dados. A metodologia será testada em um estudo piloto com 4 indivíduos, cujo objetivo é avaliar o método de coleta dos dados bem como ajustar o protocolo de tratamento e avaliações, assim como possibilitar o cálculo amostral. A análise dos dados será realizada através do programa Statistical Package for Social Sciences (SPSS for Windows, versão 17.0, SPSS Inc. Chicago, IL, EUA). De acordo com a distribuição dos dados, serão aplicados testes paramétricos e/ou não-paramétricos.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Comparar a eficácia do laser de baixa potência (LBP) com o LBP associado a um fotossensibilizante (azul de metileno a 0,005%).

Objetivo Secundário:

Relacionar o tamanho das lesões com as regiões anatômicas e com as duas terapias; identificar entre as terapias a mais tolerada pelas crianças.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os riscos dos pacientes são mínimos, por tratar-se de uma tecnologia já utilizada e aplicada por profissionais experientes.

Os benefícios para o participante são a diminuição da dor e da possibilidade de infecções produto do tratamento de quimioterapia.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de uma pesquisa com relevância científica, já que procura demonstrar a efetividade de diferentes técnicas de aplicação de laser em uma população de pacientes pediátricos com leucemia.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

O TCLE está claro e direto, contendo as informações necessárias para o responsável do voluntário da pesquisa. A linguagem utilizada no TCLE é clara e adequada, orientando os responsáveis sobre os riscos e benefícios da pesquisa.

Recomendações:

Colocar no TCLE, nome e contato do pesquisador responsável.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Sem pendências

Endereço: DOS CASTANHEIROS
Bairro: JARDIM RENASCENÇA CEP: 65.075-120
UF: MA Município: SAO LUIS
Telefone: (98)3214-4265 Fax: (98)3214-4212 E-mail: cep@ceuma.br

APÊNDICES

Apêndice A - Declaração

**UNIVERSIDADE CEUMA
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO, PESQUISA E EXTENSÃO**

DECLARAÇÃO

Ao Comitê de Ética em Pesquisa da UNICEUMA

Declaro que o projeto de pesquisa intitulado "**EFICÁCIA DO LASER DE BAIXA POTÊNCIA EM MUCOSITE BUCAL INDUZIDA POR QUIMIOTERAPIA EM PACIENTES PEDIÁTRICOS COM LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA: ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO**", sob a coordenação da Profa. Meire Coelho Ferreira, será desenvolvido no programa de Mestrado em Odontologia Integrada da UNICEUMA de Mestrado em Odontologia Integrada da UNICEUMA .

São Luís, ____ de _____ de 2014

Prof. Dr. Valério Monteiro Neto
Pró-reitor de Pós-graduação, Pesquisa e Extensão

Apêndice B - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

**UNIVERSIDADE CEUMA
CURSO DE ODONTOLOGIA
PROGRAMA DE MESTRADO EM ODONTOLOGIA**

**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO
RESPONSÁVEIS PELAS CRIANÇAS ENTRE 06 E 12 ANOS DE IDADE**

Comitê de Ética em pesquisa do UNICEUMA
Rua Josué Montello, No 01 - Renascença II - CEP: 65075-120 - São Luis - MA
Fone / Fax: (98) 3214-4212

Título do Estudo:

EFICÁCIA DO LASER DE BAIXA POTÊNCIA EM MUCOSITE BUCAL INDUZIDA
POR QUIMIOTERAPIA EM PACIENTES PEDIÁTRICOS COM LEUCEMIA
LINFOBLÁSTICA AGUDA: ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO

Nome do Voluntário:

Você está sendo convidado (a) a participar de uma pesquisa com a finalidade de saber qual das maneiras de utilização do laser é melhor para tratar as úlceras provocadas pela quimioterapia, conhecidas como mucosite.

Para que você possa decidir se quer participar ou não desta pesquisa, precisa conhecer seus benefícios, riscos e implicações.

OBJETIVO DO ESTUDO

Avaliar a eficácia do laser no tratamento de mucosite oral (lesão que acomete a cavidade bucal em decorrência do tratamento quimioterápico).

PROCEDIMENTOS DO ESTUDO

Se você concordar em participar desta pesquisa, serão utilizados dados do seu prontuário hospitalar e dados coletados por mim durante a anamnese e exame clínico. O laser de baixa potência que será utilizado no tratamento das lesões não tem poder

destrutivo ou de corte. Serão duas aplicações, uma para diminuir a dor e a outra aplicação tem a finalidade de cicatrizar a lesão.

RISCOS

Os riscos serão mínimos por ser um tratamento com o acompanhamento de profissional habilitado em laserterapia, porém seu filho (a) poderá sentir algum desconforto por se tratar de área inflamada.

BENEFÍCIOS

Com o tratamento há uma diminuição da dor e do tamanho destas lesões, possibilitando a alimentação e diminuindo o risco de infecção. Os responsáveis estarão recebendo orientações de como proceder a higiene bucal de seus filhos(as). Além disso, os profissionais envolvidos na pesquisa poderão diagnosticar possíveis infecções oportunista ou alterações na boca.

A divulgação científica desta pesquisa pode auxiliar outros profissionais no tratamento desta doença. O exame clínico e a avaliação das lesões de mucosite serão realizados, diariamente, até a melhora por completo das lesões.

ACOMPANHAMENTO, ASSISTÊNCIA E RESPONSÁVEIS

O tratamento de seu(ua) filho(a) será exatamente o mesmo caso você desista da participação do mesmo na pesquisa. Seu(ua) filho(a) permanecerá em acompanhamento e tratamento da mucosite pelo cirurgião dentista responsável pela pesquisa até a remissão completa do quadro inflamatório das lesões.

CARÁTER CONFIDENCIAL DOS REGISTROS

Além do cirurgião dentista que cuidará de você, seus registros médicos e odontológicos poderão ser consultados pelo Comitê de Ética em Pesquisa do UNICEUMA e equipe de pesquisadores envolvidos. Seu nome não será revelado ainda que informações de seu registro médico sejam utilizadas para propósitos educativos ou de publicação, que ocorrerão independentemente dos resultados obtidos.

TRATAMENTO MÉDICO

Seu tratamento e acompanhamento médico independem de sua participação neste estudo.

(Nome do paciente – letra de forma)

_____ / ____ / ____
(Assinatura de Testemunha, se necessário) dia mês ano

Eu, abaixo assinado, expliquei completamente os detalhes relevantes desta pesquisa ao responsável pela criança indicada acima.

_____ / ____ / ____
João Batista Medeiros Filho CRO-MA 4060 dia mês ano
Cirurgião Dentista

Apêndice C – Ficha de Dados Demográficos

FICHA 1:**PROTOCOLO: MUCOSITE-LASER(A) e LASER/FOTOSENSIBILIZANTE(B)**

Tipo de protocolo: (A) / (B) Local de pesquisa: Pediatria do Hospital Aldenora Bello

Data de início ____ / ____ / ____ N° do prontuário: _____

Iniciais do paciente: _____

Idade: _____ Data de Nascimento: _____ Gênero: _____

Raça: () branca () negra () amarela () indígena () parda

Naturalidade: _____

Nacionalidade: _____ Grau de escolaridade _____

Responsável: () mãe () pai () tio/tia () avó/avô () outros:

Estado civil do responsável:

() solteiro () casado () União estável () divorciado () viúvo

Grau de escolaridade do responsável:

() Analfabeto; () 1º grau incompleto; () 1º grau completo; () 2º grau Incompleto;
() 2º grau completo; () 3º grau incompleto; () 3º grau completo.

Renda mensal do grupo familiar:

() menos de um salário mínimo; () de um a menos de dois salários mínimos; () de dois a menos de cinco salários mínimos; () de cinco a menos de dez salários mínimos; () acima de quinze salários mínimos.

Quantas pessoas, incluindo você próprio, vivem da renda mensal do seu grupo familiar?

() uma; () duas ou três; () quatro ou cinco; () seis ou sete; () oito ou nove; () dez ou mais.

Tempo de tratamento para LLA: _____

Protocolo de quimioterapia: _____

Após sessão de quimioterapia: () retornou para sua casa () permaneceu no Hospital

Ciclo de quimioterapia: _____

Doenças sistêmicas: _____

Fármacos de interesse: _____

Alimentação: _____

Peso: _____

Modalidade de Tratamento: ()TMO; () RT; () QT

Obs: _____

M488a MEDEIROS-FILHO, João Batista.

Ação terapêutica da laserterapia associada a terapia fotodinâmica no tratamento da mucosite oral induzida por quimioterapia em pacientes jovens : ensaio clínico randomizado cego. / João Batista Medeiros-Filho. São Luís : UNIVERSIDADE CEUMA, 2015.

70p.il.

Dissertação (Mestrado). Programa de Pós Graduação em Odontologia Integrada. Universidade Ceuma, 2015.

1. Crianças. 2. Câncer. 3. Mucosite Oral. 4. Laser de baixa potência. 5. Terapia Fotodinâmica. I. Ferreira, Meire Coelho (Orientadora). II. Maia Filho, Etevaldo Matos (Co-Orientador). II. Título.

CDU: 616.314