

# **Atitudes no consultório dentário para com as crianças com leucemia que sofrem de mucosite oral induzida por quimioterapia.**

**Laura Catier**

**Dissertação conducente ao Grau de Mestre em Medicina Dentária (Ciclo Integrado)**

**Gandra, 9 de Junho de 2021**

**Laura Catier**

**Dissertação conducente ao Grau de Mestre em Medicina Dentária (Ciclo Integrado)**

**Atitudes no consultório dentário para com as crianças com leucemia que sofrem de mucosite oral induzida por quimioterapia.**

**Trabalho realizado sob a Orientação do Professor Rui Pinto.**

## **Declaração de Integridade**

Eu, acima identificada, declaro ter atuado com absoluta integridade na elaboração deste trabalho, confirmo que em todo o trabalho conducente à sua elaboração não recorri a qualquer forma de falsificação de resultados ou à prática de plágio (ato pelo qual um indivíduo, mesmo por omissão, assume a autoria do trabalho intelectual pertencente a outrem, na sua totalidade ou em partes dele). Mais declaro que todas as frases que retirei de trabalhos anteriores pertencentes a outros autores foram referenciadas ou redigidas com novas palavras, tendo neste caso colocado a citação da fonte bibliográfica.

## **AGRADECIMENTOS**

Gostaria agradecer a minha mãe, por quem não posso exprimir a profundidade dos meus sentimentos. Tu és uma pessoa que admiro por toda a força e coragem que demonstraste estes últimos anos.

Dedico este passo importante da minha vida há memória do primeiro homem da minha vida, o meu pai, que faleceu dois anos atrás e que mal teve tempo para me ver seguir as suas pisadas. Espero que, do mundo que é agora o seu, ele aprecie este humilde gesto como gratidão da sua filha que sempre o tomou como exemplo.

Obrigada aos meus pais por terem tornado tudo isto possível.

As minhas queridas irmãs e à minha melhor amiga que é com uma terceira irmã, uma obrigada por tudo, obrigada por ter sido um apoio e uma fonte de alegria e felicidade.

Tenho um especial agradecimento para o meu namorado que me acompanhou durante estes 5 anos e me apoiou sempre.

Claro que queria agradecer também a toda a minha família, obrigada a todos por acreditarem em mim. Amo-vos. Espero que estejam orgulhosos de mim.

Obrigada aos meus amigos que estiveram sempre presentes neste caminho, aos colegas de turma e particularmente ao meu binómio Juliette.

Quero agradecer ao meu orientador, Prof. Doutor Rui Pinto pelo acompanhamento e a paciência durante o desenvolvimento deste trabalho.

Também agradeço sinceramente aos professores que me acompanharam durante os meus estudos aqui em Portugal, e um grande obrigada à Cespu pela sua formação e pelas boas-vindas.

## RESUMO

**Introdução:** A mucosite oral é uma complicação ocorrendo como um efeito adverso durante a quimioterapia nas crianças com leucemia. Sendo dolorosa, a sua gestão é necessária para melhorar a sua qualidade de vida.

**Objetivos:** Conhecer a mucosite oral, comparar a eficácia dos seus tratamentos, determinar como e a que nível cada pode ajudar a criança e avaliar a segurança.

**Material e Métodos:** Foi realizada uma pesquisa na base de dados PubMed em março de 2021, utilizando a seguinte combinação de termos de pesquisa: (((leukemia[MeSH Terms]) OR (hematologic neoplasm[MeSH Terms])) AND (stomatitis[MeSH Terms]) AND ((child[MeSH Terms]) OR (pediatric dentistry[MeSH Terms]))).

**Resultados:** Foram incluídos 13 estudos selecionados em função dos critérios de inclusão e de exclusão. Dois artigos falaram das manifestações orais e da evolução da mucosite oral. Três trataram do manejo do seu baixo grau através da higiene oral ou do Mucosyte<sup>®</sup>. Três abordaram o laser, um dos quais comparou-o ao tratamento com óleo de andiroba concluindo que este último era mais eficaz. Quatros trataram da gestão do grau mais severo como a glutamina parenteral e a palifermina. Um tratou da ajuda do zinco. Não foram observados efeitos adversos consideráveis.

**Conclusão:** Finalmente, os nossos resultados sugerem que todas as soluções propostas são eficazes e bem toleradas dependendo da gravidade da mucosite. Também, devido ao facto de as faixas etárias, os agentes antineoplásicos e os protocolos considerados serem diferentes, a comparação foi difícil. Precisamos de mais estudos com parâmetros mais comparáveis.

**Palavras-chave:** Leucemia, Neoplasma Hematológico, Estomatite, Criança, Odontologia Pediátrica.

## ABSTRACT

**Introduction:** Oral mucositis is a complication occurring as an adverse effect during chemotherapy in children with leukemia. Being painful, the management of it is necessary to improve their quality of life.

**Objectives:** To know about oral mucositis, compare the effectiveness of their treatments, determine how and to what level each can help the child and evaluate the safety.

**Material and Methods:** A search was performed in the PubMed database in March 2021, using the following combination of terms: (((leukemia[MeSH Terms]) OR (hematologic neoplasm[MeSH Terms])) AND (stomatitis[MeSH Terms]) AND ((child[MeSH Terms]) OR (pediatric dentistry[MeSH Terms]))).

**Results:** 13 studies selected according to the inclusion and exclusion criteria were included. Two articles talked about the oral manifestations and evolution of oral mucositis. Three dealt with the management of low grade mucositis through oral hygiene or Mucosyte®. Three dealt with the laser, one of which compared it to the treatment with andiroba oil, concluding that the latter was more effective. Four addressed management of the most severe grade with parenteral glutamine and palifermin. One treated zinc aid. No considerable adverse effects were observed.

**Conclusion:** Finally, our results suggest that all proposed solutions are effective and well tolerated depending on the severity of mucositis. Also, due to the fact that the age groups, antineoplastic agents and protocols considered are different, comparison was difficult. We need more studies with more comparable parameters.

**Keywords:** Leukemia, Hematologic Neoplasm, Stomatitis, Child, Pediatric Dentistry.

## ÍNDICE GERAL

<b>RESUMO</b> .....	<b>III</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>IV</b>
<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	<b>1</b>
<b>2 OBJETIVOS</b> .....	<b>2</b>
<b>3 MATERIAL E MÉTODOS</b> .....	<b>3</b>
<b>4 RESULTADOS</b> .....	<b>6</b>
<b>5 DISCUSSÃO</b> .....	<b>13</b>
<b>5.1 Generalidades</b> .....	<b>13</b>
5.1.1 A MO e a sua avaliação .....	13
5.1.2 Manifestações orais .....	15
<b>5.2 Higiene Oral</b> .....	<b>15</b>
5.2.1 Indicações .....	16
5.2.2 Dentífricos .....	17
<b>5.3 Laser de Baixa Intensidade</b> .....	<b>17</b>
5.3.1 Paciente submetido a quimioterapia.....	17
5.3.2 Paciente submetido a quimioterapia e TCTH .....	19
<b>5.4 Laser de alta intensidade</b> .....	<b>20</b>
<b>5.5 Palifermina</b> .....	<b>21</b>
5.5.1 Paciente submetido a quimioterapia e TCTH .....	21
<b>5.6 Zinco</b> .....	<b>22</b>
<b>5.7 Glutamina parenteral</b> .....	<b>23</b>
<b>5.8 Solução composta de Verbacoside, PVP e hialuronato de sódio: Mucosyte®</b> .....	<b>23</b>
<b>5.9 Óleo de andiroba</b> .....	<b>24</b>
<b>6 CONCLUSÃO</b> .....	<b>25</b>
<b>7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	<b>27</b>
<b>8 ANEXOS</b> .....	<b>30</b>

## **ÍNDICE DE FIGURAS**

FIGURA 1 - DIAGRAMA DE FLUXO DA ESTRATÉGIA DE PESQUISA.....	5
---	---

## **ÍNDICE DE TABELAS**

TABELA 1 - RESULTADOS.....	7
----------------------------	---



## **ÍNDICE DE ABREVIATURAS**

**LLA** – Leucemia Linfoblástica Aguda

**QT** – Quimioterapia

**TCTH** – Transplante de Células-Tronco Hematopoéticas

**QV** – Qualidade de Vida

**MTX** – Metotrexato

**ADMTX** – Alta Dose de Metotrexato

**MO** – Mucosite Oral

**HO** – Higiene Oral

**LBI** – Laser de Baixa Intensidade

**LAI** – Laser de Alta Intensidade

**DEL** – Diódo Emissor de Luz

**PF** – Palifermina

**ZN** – Zinco

**GP** – Glutamina Parenteral

**PVP** – Polivinilpirrolidona

**OA** – Ólea de Andiroba

**EVA** – Escala Visual Analógica

**GAO** – Guia de Avaliação Oral

**AMCSC/SIOO** – Associação Multinacional de Cuidados de Suporte em Cancro/Sociedade Internacional de Oncologia Oral

**OMS** – Organização Mundial da Saúde

**IHO-s** – Índice de Higiene Oral Simplificado

**PISO-14** – Perfil de Impacto da Saúde Oral

**DMT** – Dose Máxima Tolerada

**TLD** – Toxicidade Limitante da Dose

**MDP** – Médico Dentista Pediátrico

## 1 INTRODUÇÃO

A leucemia é uma doença maligna da medula óssea e do sangue, caracterizada pela produção incontrolável e excessiva de leucócitos imaturos, impedindo a produção normal de glóbulos vermelhos e brancos, bem como de plaquetas <sup>(1,2)</sup>. É o tipo de cancro infantil mais comum, representando um terço dos diagnósticos <sup>(3)</sup>.

A leucemia linfoblástica aguda (LLA) afeta principalmente os leucócitos e é o tipo de leucemia mais grave e mais comum em pacientes pediátricos com um pico de incidência aos 4 anos de idade <sup>(1,4)</sup>. Ela é responsável por três quartos de todas as leucemias diagnosticadas recentemente e 1/4 de todos os cânceros da infância <sup>(1)</sup>.

Os principais tratamentos oncológicos em crianças incluem quimioterapia (QT), radioterapia e transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH) cuja QT tem sido o principal para a leucemia infantil <sup>(3,5)</sup>.

A QT, apesar de ser muito eficaz, tem efeitos citotóxicos colaterais, e pode levar a complicações orais resultantes da estomatotoxicidade que podem diminuir a qualidade de vida (QV) das crianças e pode até ser fatal <sup>(3-5)</sup>. Ademais, estas crianças em QT já costumam apresentar diversas alterações psicológicas, físicas e emocionais que podem comprometer a QV <sup>(6)</sup>.

As principais opções de drogas quimioterápicas para crianças incluem adriamicina, citarabina, etoposídeo e metotrexato (MTX). O MTX em altas doses (ADMTX) é de vital importância na quimioterapia de consolidação para crianças com LLA. A mucosite oral (MO) tem uma incidência estimada de 40% após QT convencional e 70% após QT de alta dose <sup>(1,7,8)</sup>.

Em relação ao TCTH, tratamento de consolidação que se faz nos pacientes com alto risco, o paciente recebe toda a QT e/ou irradiação corporal total em apenas alguns dias antes do transplante <sup>(9-11)</sup>.

A leucemia e o seu tratamento podem afetar diretamente ou indiretamente a cavidade oral. As complicações orais incluem MO, inflamação e hemorragia gengival, xerostomia, lesões cariosas, petéquias, glossite atrófica, infeções herpéticas e candidíase <sup>(9,12)</sup>.

A MO é a complicação a mais frequente e a mais debilitante que ocorre em 20-80% dos pacientes submetidos apenas à QT, com uma incidência estimada em 40% após QT convencional e 70% após QT de alta dose. Esta taxa pode aumentar para mais de 90% em crianças menores de 12 anos. Ademais, o risco de desenvolver MO grave em crianças que recebem QT de alta dose seguida de TCTH é mais elevado e pode ser de 70% a 80% (8,11,13,14).

Crianças com neoplasias hematológicas têm um risco 2 ou 3 vezes maior de apresentar problemas orais (3).

As taxas de proliferação celular mais altas em crianças provavelmente explicam que os pacientes mais jovens podem desenvolver MO mais grave e tem tempo de recuperação mais curto, em comparação com pacientes mais velhos, quando são submetidos ao mesmo protocolo de QT (15).

A MO é uma inflamação e ulceração da mucosa oral que se manifesta clinicamente como áreas edematosas, eritematosas, atróficas e friáveis, comumente associadas a manchas brancas descamativas na mucosa oral. Ela está amplamente associada à dor e leva a desconforto e disfagia, juntamente com dificuldades em comer, beber, falar, má nutrição, fraqueza sistémica e, em casos graves, infecções com risco de vida (4,16).

A MO aumenta o sofrimento complexo das crianças com leucemia. Portanto, prevenir e controlar as complicações orais da QT são de vital importância para melhorar a QV das crianças com leucemia (1,3).

## **2 OBJETIVOS**

Esta revisão sistemática integrativa pretende comparar diferentes tratamentos da mucosite oral induzida por QT cumprindo os objetivos seguintes:

1 – Conhecer e identificar a MO que ocorre na cavidade oral das crianças com leucemia submetidos a QT.

2 – Determinar como e a que nível cada um dos tratamentos pode ajudar o paciente pediátrico.

3 – Avaliar a segurança e os efeitos adversos destes tratamentos.

4 – Comparar a eficácia dos tratamentos da MO.

### **3 MATERIAL E MÉTODOS**

A revisão sistemática seguiu o protocolo PRISMA.

Formulação da Pergunta de Pesquisa e seleção das Palavras-Chave

- Definição da questão PICOT da revisão integrativa. Eu escolhi um tipo de questão “intervenção ou terapia” para determinar qual tratamento conduz ao melhor resultado:

“Em crianças com leucemia (P), como os diferentes tratamentos (I) comparados entre si (C) afetam a MO induzida por QT (O) no prazo de tratamento oncológico (T)?” – Método PICO de Joana Brigs Institute

A pergunta PICOT responde aos seguintes critérios:

População (Population)	Pacientes pediátricos com leucemia
Intervenção (Intervention)	Os diferentes tratamentos possíveis da MO
Comparação (Comparison)	Comparar os diferentes tratamentos da MO
Resultados (Outcomes)	Efeitos dos diferentes tratamentos sobre a MO
Tempo	Durante o tratamento oncológico

➤ **Critérios de elegibilidade:**

- Critérios de inclusão: artigos publicados nos últimos 10 anos (entre 2011 e 2021) com o resumo disponível e nos quais a população estudada é humana.
- Critérios de exclusão: não foram considerados estudos realizados em adultos ou em população mista sem distinção, em animais; estudos que falam de fatores de risco e de causas; artigos com um resumo ou um título que não responde aos meus objetivos e que foi irrelevante e artigos que foram revisões sistêmicas integrativas.

➤ **Estratégia de pesquisa e processo de seleção dos estudos:**

Para a realização desta revisão sistemática integrativa foi realizada uma pesquisa bibliográfica no PubMed utilizando a seguinte combinação de termos de pesquisa: (((leukemia[MeSH Terms]) OR (hematologic neoplasm[MeSH Terms])) AND (stomatitis[MeSH Terms]) AND ((child[MeSH Terms]) OR (pediatric dentistry[MeSH Terms])))

A pesquisa realizada até ao dia 04-03-2021 com a combinação de palavras-chave acima detalhada identificou 129 artigos, após aplicação dos critérios de inclusão, 45 artigos foram selecionados para a leitura dos resumos. 22 artigos foram considerados relevantes para este trabalho após leitura do título e do resumo. Finalmente 13 artigos foram selecionados após leitura completa.

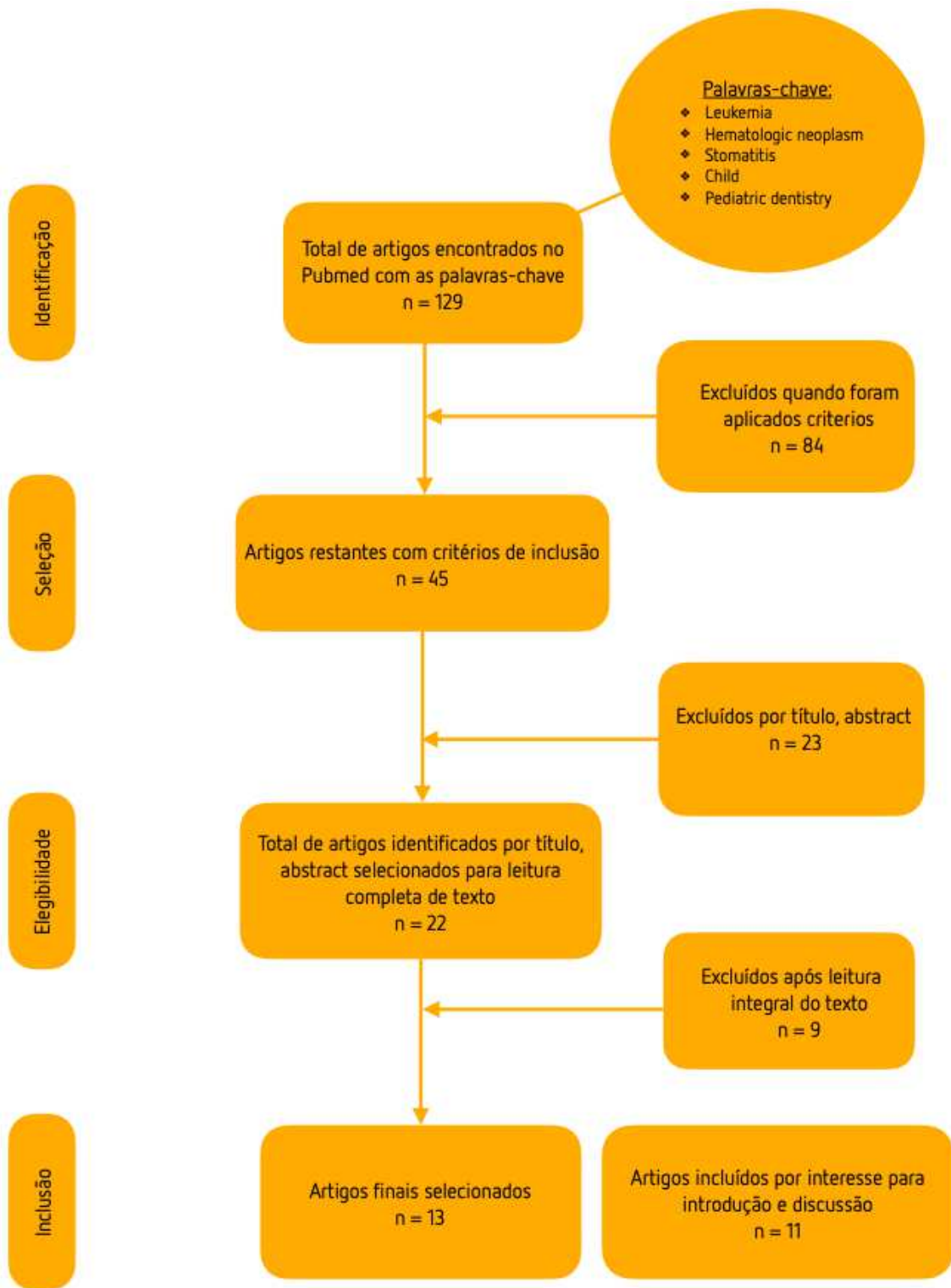


FIGURA 1 - DIAGRAMA DE FLUXO DA ESTRATÉGIA DE PESQUISA

#### **4 RESULTADOS**

A pesquisa bibliográfica no PubMed identificou 13 artigos selecionados em função dos critérios de inclusão e de exclusão. (Tabela 1)

Destes 13 artigos, 2 são ensaios clínicos, há 1 estudo quase experimental, 1 desenho analítico transversal, 2 casos clínicos, 1 estudo prospetivo quantitativo e observacional, 1 estudo retrospectivo, 2 estudos clínicos randomizados duplamente cego e controlados, 1 estudo de escalonamento de dose de fase I e 1 estudo caso-controle de intervenção. Nos 13 estudos, dois trataram de generalidades (manifestações orais e evolução) sobre a MO, dois trataram da higiene oral (HO), dois da terapia com laser, três abordaram a palifermina (PF), um tratou do zinco (ZN), um da glutamina parenteral (GP), um do Mucosyte® e um do óleo de andiroba (OA).

A seguinte tabela resume os pontos mais relevantes de cada estudo utilizado para a elaboração deste trabalho.

TABELA 1 - RESULTADOS

Autores	Método/tipo de estudo	Participantes/população	Intervenção/objetivo	Principais resultados	Conclusões
<b>Henrique et al (2021)</b> <sup>(15)</sup>	<p>Ensaio clínico aleatório e duplo-cego.</p> <p>- Nível de dor, avaliado utilizando a Escala Visual Analógica (EVA) de Wong-Baker.</p> <p>- Gravidade da MO avaliada utilizando a Escala de Toxicidade da Organização Mundial da Saúde (OMS).</p>	<p>60 pacientes com leucemia que fizeram QT com MTX, de ambos os sexos entre 6 e 12 anos divididos em 2 grupos:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Grupo andiroba (n=30)</li> <li>▪ Grupo laser (n=30)</li> </ul>	<p>Avaliar os efeitos terapêuticos do gel de andiroba sobre a sintomatologia e evolução da MO em crianças com leucemia submetidas à QT e comparar estes efeitos aos efeitos do LBI.</p>	<p>Redução estatisticamente significativa no grau de MO no 4°, 5° e 6° dias e na pontuação de dor no 2°, 3° e 4° dias no grupo andiroba após a manifestação de MO, em comparação com o grupo laser.</p>	<p>O uso de OA reduziu efetivamente a gravidade do MO e aliviou a dor, o que resultou numa diminuição da gravidade dos sinais e sintomas nos pacientes do grupo andiroba, em comparação com o grupo laser.</p>
<b>Gutiérrez-Vargas et al (2020)</b> <sup>(5)</sup>	<p>Estudo quase-experimental (Acompanhamento de 2 meses).</p>	<p>49 pacientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ grupo de controlo (n=26): gestão hospitalar convencional</li> <li>▪ grupo experimental (n=23): gestão hospitalar convencional + administração de 50 mg de gluconato de ZN diariamente.</li> </ul> <p>65,3% tinham um diagnóstico de LLA pré-B.</p>	<p>Determinar o efeito do ZN na MO em crianças com leucemia aguda nas fases iniciais do tratamento oncológico.</p>	<p>No grupo experimental, a incidência da MO e a pontuação da dor foram mais baixas em comparação com o grupo de controlo. Eles também têm menos 2 dias com MO do que o grupo de controlo.</p> <p>A diferença não foi significativa para a incidência da MO.</p> <p>As mulheres tiveram, em média, mais 1,5 dias com MO.</p>	<p>O ZN facilitou a redução da gravidade e duração da MO.</p>
<b>Devi et al (2019)</b> <sup>(3)</sup>	<p>Desenho analítico transversal.</p> <p>O Guia de Avaliação Oral (GAO) foi usado para avaliar a gravidade da MO.</p>	<p>34 crianças de 3 anos a 12 anos com LLA que estavam no dia 3 do último ciclo de QT.</p>	<p>Identificar a relação entre a prática de HO no domicílio e a incidência de MO em crianças com LLA.</p>	<p>Relação estatisticamente significativa entre a prática de HO em casa e a gravidade da MO.</p> <p>- Nos participantes que praticavam HO de baixa intensidade, 35,3% tinham MO enquanto que</p>	<p>A prática de HO em casa está relacionada à incidência de MO em crianças com LLA. Os resultados sugerem que os enfermeiros devem dar mais atenção e esforço para educar os pais e crianças com LLA que estão em QT para se envolverem em boas práticas de HO para prevenir o desenvolvimento de MO.</p>



				praticavam HO de alta intensidade: 32,4% não tinham MO.	
<b>Garrocho-Rangel et al (2018)</b> <sup>(1)</sup>	Série de casos 11 crianças em que cada uma foi examinada 5 vezes num período de 14 dias após a sessão de QT. O protocolo de manejo para MO da Associação Multinacional de Cuidados de Suporte em Cancro e da Sociedade Internacional de Oncologia Oral (AMCSC/SIOO) foi aplicado a eles. Grau de MO avaliado de acordo com a Escala de Toxicidade Oral da OMS.	11 pacientes entre 3 e 12 anos com LLA foram examinados por via oral para a presença de MO após receberem pelo menos uma sessão de QT com MTX. Um paciente estava em fase de indução de quimioterapia e 10 em fase de consolidação (manutenção).	Descrever e discutir a apresentação clínica oral e a evolução do manejo de uma série de casos de pacientes pediátricos acometidos de MO leve a grave durante a QT, empregando o MTX como agente anticancro na fase de indução.	O tempo médio de resolução total da lesão foi de 3,7 dias após a detecção inicial. Mais de 50% dos pacientes apresentava grau 1 de MO e o restante, grau 2. Anomalias orais mais observadas: úlceras dolorosas na mucosa do lábio inferior circundadas por um halo eritematoso/edematoso, gengivas eritematosas, lábios desidratados e erosões na língua ou na mucosa bucal.	É necessário enfatizar a importância da detecção precoce da MO por meio de um exame clínico bucal cuidadoso de crianças e adolescentes com LLA em QT com MTX. O controle da dor/infecção e a manutenção de bons níveis de higiene oral são fundamentais durante o manejo. Por conseguinte, o médico-dentista pediátrico (MDP) precisa de ser incluído na equipa de cuidados oncológicos durante a gestão de crianças e adolescentes que sofrem de LLA.
<b>Ribeiro et al (2017)</b> <sup>(4)</sup>	Estudo prospetivo quantitativo e observacional de 10 semanas consecutivas após o diagnóstico, que adotou uma abordagem indutiva, um procedimento estatístico comparativo e uma técnica de documentação indireta. O Guia de Avaliação Oral (GAO) modificado foi usado.	42 crianças e adolescentes com idades entre 0 e 18 anos, com diagnóstico primário de leucemia linfóide.	Identificar os danos à cavidade oral decorrentes da QT em pacientes pediátricos com LLA.	Alterações nos lábios, bochecha e/ou mucosa palatina, mucosa labial e áreas gengivais e na função de deglutição foram positivamente correlacionadas com um aumento na gravidade da MO em pacientes com LLA após o início da QT.	O tratamento quimioterápico da LLA em pacientes pediátricos desencadeia o aparecimento de MO que pode causar desequilíbrios nas funções orais do sistema estomatognático, prejudicando a saúde e a QV dos pacientes, além de prejudicar o curso do tratamento do cancro.
<b>Chang et al (2017)</b> <sup>(7)</sup>	Estudo retrospectivo.	96 pacientes com menos de 18 anos de idade com LLA quem receberam QT.	Determinar se a GP é eficaz na redução da incidência e da gravidade da MO em crianças	A incidência de MO foi significativamente menor no grupo de GP do que no grupo controle (3,8% vs.	Este é o primeiro relatório a demonstrar a eficácia da GP na MO induzida por ADMTX em crianças com LLA. A GP parece viável e

		<p>Cada paciente recebeu 4 cursos de ADMTX (2,5 ou 5 g/m<sup>2</sup>) durante a terapia de consolidação (protocolo TPOG-ALL-2002). A glutamina intravenosa (0,4 g/kg/dia) foi iniciada dentro de 48h após o início da ADMTX durante 3 dias consecutivos.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 24 pacientes com GP: receberam pelo menos um curso de GP durante a QT com ADMTX.</li> <li>▪ 72 pacientes de controle: nunca receberam GP durante a QT com ADMTX.</li> </ul>	<p>com LLA recebendo QT com ADMTX.</p>	<p>17,6%). No grupo da GP, nenhum paciente sofreu de MO grave. Não foram observados efeitos adversos graves associados à administração de glutamina.</p>	<p>segura para prevenir a MO sem comprometer o prognóstico, e pode ser considerada em doentes com LLA submetidos à QT com ADMTX.</p>
<p><b>Bardellini et al (2016)</b> <sup>(6)</sup></p>	<p>Estudo clínico randomizado, controlado e duplamente cego. Os pacientes foram orientados a escovar os dentes pelo menos 2 vezes/dia com uma escova macia de cabeça pequena. O grau de HO foi avaliado usando o Índice de Higiene Oral Simplificado (IHO-s); a QV foi avaliada por meio do questionário Perfil do Impacto da Saúde Oral (PISO-14). Os pacientes foram avaliados no dia 1</p>	<p>64 pacientes entre 6 e 14 anos com LLA submetidos a qualquer uma das fases do protocolo de QT e com MO grau 1 ou 2, foram divididos aleatoriamente em 2 grupos:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Grupo A (creme dental Bioxtra®)</li> <li>▪ Grupo B (creme dental com flúor sem mentol).</li> </ul>	<p>Avaliar o impacto do uso duma pasta dentífrica com flúor (Bioxtra®) com enzimas salivares, óleos essenciais, proteínas e extrato de colostro VERSUS um dentífrico com flúor sem mentol, no grau de HO e sobre a QV de crianças com MO grau 1 ou 2 recebendo QT para LLA.</p>	<p>Uma diferença significativa entre a média do IHO-s no grupo A e no grupo B era encontrada; as pontuações gerais do PISO-14 não foram associadas ao uso de um ou outro creme dental.</p>	<p>Embora o uso do creme dental Bioxtra® não afete a qualidade de vida das crianças em QT, ele pode ser recomendado como clinicamente eficaz para melhorar o grau de HO.</p>

	(diagnóstico de MO, T0) e no dia 8 (T1).				
<b>Bardellini et al (2016)</b> <sup>(17)</sup>	<p>Estudo duplamente cego controlado por placebo.</p> <p>A pontuação de MO foi realizada no dia 1 (diagnóstico de MO, T0), após 3 dias de tratamento (T1) e no dia 8 (T2). A dor foi avaliada por meio da EVA com o mesmo tempo da medida de MO.</p>	<p>56 pacientes entre 5 e 18 anos recebendo QT para LLA e com MO grau 1 ou 2 foram randomizados em 2 grupos (28 pacientes por grupo):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Grupo A: tratados com Mucosyte, 3 colutórios/dia durante 8 dias.</li> <li>▪ Grupo B: tratado com placebo (solução a base de água inerte), 3 enxaguatórios bucais/dia durante 8 dias.</li> </ul>	<p>Avaliar a eficácia de uma solução composta por verbascosídeo, polivinilpirrolidona (PVP) e hialuronato de sódio (Mucosyte®) no tratamento da MO induzida por QT.</p>	<p>O Grupo A experimentou um declínio estatisticamente significativo de MO em T2; uma diferença estatisticamente significativa na redução da dor entre 2 grupos tanto em T1 quanto em T2 foi observada, tanto com os resultados da EVA quanto com a solicitação de analgesia adicional.</p>	<p>Podemos concluir que o uso de Mucosyte® pode levar a melhorias nos parâmetros clínicos em crianças com MO de baixo grau induzida por QT e pode ser recomendado como terapia de suporte.</p>
<b>Morris et al (2016)</b> <sup>(14)</sup>	<p>Estudo de escalonamento de dose de fase I de PF (estudo de fase I aberto, de braço único e multicêntrico).</p>	<p>27 pacientes pediátricos entre 1 e 16 anos com leucemias agudas submetidos a QT (MTX 10 mg/m<sup>2</sup>) TCTH com irradiação corporal total, etoposídeo e ciclofosfamida.</p> <p>Coortes de 3 idades divididos em 3 grupos de idade.</p> <p>3 níveis de dose (40, 60 e 80 µg/kg/dia): em cada coorte 3 pacientes foram designados para cada nível de dose.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 1 a 2 anos (n=9): 78% com LLA</li> <li>▪ 3 a 11 anos (n=9): 89% com LLA</li> </ul>	<p>Determinar uma dose segura e tolerável de PF e caracterizar o perfil e a eficácia da farmacocinética em pacientes pediátricos em diferentes grupos etários. Determinar se havia uma diferença relacionada com a idade na exposição aos medicamentos e 3 níveis de dose (40, 60, e 80 µg/kg/dia) para determinar a Dose Máxima Tolerada (DMT). O efeito sobre a MO e os efeitos a longo prazo da PF nas crianças e adolescentes foram também estudados.</p>	<p>Não houve mortes, Toxicidades Limitantes da Dose (TLD) ou eventos adversos graves relacionados ao tratamento. Os dados farmacocinéticos não mostraram diferenças entre os 3 grupos de idade. A exposição não aumentou com o aumento da dose. A gravidade máxima da MO (grau 4 da OMS) ocorreu em 22% dos pacientes, nenhum dos quais estava no grupo de dose 80 µg/kg/dia.</p>	<p>Este estudo demonstrou que todas as doses de PF foram bem toleradas e foi observado um bom perfil de segurança em todos os 3 grupos etários pediátricos.</p>

		<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 12 a 16 anos (n=9): 78% com LLA</li> </ul>			
<b>Dds et al (2015)</b> <sup>(8)</sup>	<p>Ensaio clínico randomizado e controlado por placebo, duplamente cego, ensaio de fase 3. As avaliações relacionadas à MO foram feitas em relação a escala de toxicidade oral da OMS e os resultados relatados pelo paciente.</p>	<p>Pacientes com pelo menos 7 anos de idade, com LLA-B submetidos TCTH após recebendo um regime de condicionamento.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Grupo PF: aleatoriamente designados para receber PF, 60 µg/kg, por via intravenosa como uma dose única 3 dias antes e os dias 0, 1 e 2 após a infusão de TCTH.</li> <li>▪ Grupo controle: submetidos apenas um placebo.</li> </ul>	<p>Estudar a eficácia da PF, administrada em dose durante o TCTH, como profilaxia primária em pacientes pediátricos com LLA para reduzir a MO. Avaliar a segurança e os efeitos biológicos da PF na mucosa oral.</p>	<p>Este estudo mostra evidências de que a PF pode diminuir consistentemente a incidência e a duração da MO grave e suas sequelas clínicas durante o TCTH, como profilaxia primária em pacientes pediátricos com LLA.</p>	<p>A palifermina, embora não garanta a erradicar a MO, porém poderia melhorar a condição do paciente reduzindo a incidência de MO de grau 3 e 4 da OMS, o que é importante na qualidade de vida em pacientes jovens.</p> <p>A administração da palifermina foi geralmente segura e sem complicações.</p>
<b>Lauritano et al (2014)</b> <sup>(13)</sup>	<p>Estudo caso-controle de intervenção, no qual a PF é administrada apenas ao grupo de estudo, e seus efeitos são comparados com um grupo de controle que não recebeu a droga.</p>	<p>20 pacientes entre 7 e 16 anos com LLA tratados com PF e que estavam inscritos no regime de condicionamento para o TCTH. O grupo de tratamento foi comparado a um grupo de controle de 20 indivíduos, com os mesmos critérios de inclusão, mas que foram tratados com cloridrato de benzidamina. Dividimos os pacientes em 3 grupos (I, II, III) com base na classificação da OMS para MO. O grupo I incluiu as classes 1 a 4; o grupo II inclui</p>	<p>Avaliar a eficácia da PF no controle da MO durante a terapia antioblástica.</p>	<p>No grupo de tratamento, foi observada uma redução estatisticamente significativa na duração da nutrição parenteral, gravidade e duração da MO.</p>	<p>A PF não garante a eliminação da MO mas permite uma melhora com segurança e sem complicações significativas. A PF não pode ser recomendada como cura para MO (de qualquer grau) mas pode ser um adjuvante terapêutico válido para melhorar a QV de pacientes com leucemia.</p>

		os graus 2, 3 e 4; e o grupo III incluiu as classes 3 e 4.			
<b>De Castro et al (2013)</b> <sup>(18)</sup>	<p>Estudo clínico.</p> <p>O laser foi usado em comprimentos de onda de 660 ou 830 nm com saída de 100mW, densidade de potência 3,57 W/cm<sup>2</sup>, tamanho do ponto 0,028 cm<sup>2</sup>, energia de 1 J, resultando em uma densidade de energia de 35 J/cm<sup>2</sup> por 10 segundos no grupo profilático, e energia de 2 J, resultando em densidade de energia de 70 J/cm<sup>2</sup> por 20 segundos no grupo terapêutico.</p>	<p>40 pacientes na faixa etária de 1 a 18 anos com LLA, que receberam altas doses de MTX (2,5 e 5,0 g/m<sup>2</sup>) em fase de consolidação, foram distribuídos em 2 grupos.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Grupo A (Preventivo): receberam laser preventivo (subgrupos vermelho A1 e A2 infravermelho) por 5 dias, a partir do 1º dia de infusão.</li> <li>▪ Grupo B (Tratamento): receberam o tratamento com laser apenas se desenvolveram MO pós-QT (subgrupos B1 vermelho e B2 infravermelho).</li> </ul>	<p>Avaliar a influência do LBI na prevenção e no tratamento da MO em pacientes pediátricos com LLA tratados com MTX.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Grupo A: 40% dos doentes com MO (A1: 30%; A2, 50%). No úlceras extensas.</li> <li>➤ Grupo B: 75% com MO (B1, 70%; B2: 80%). 7,5% com úlceras.</li> </ul> <p>Em ambos os grupos, 75% não desenvolveram sintomas de dor, e nenhum doente necessitou de apoio nutricional.</p> <p>Foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os tipos de laser (comprimento de onda) com o número de dias com dor e gravidade da MO.</p>	<p>Para crianças em tratamento de cancro com ADMTX, o LBI se mostrou eficaz no tratamento e prevenção da MO.</p> <p>O laser profilático produziu um resultado melhor do que quando os pacientes não receberam nenhuma intervenção preventiva, e o laser vermelho (660 nm) foi melhor do que o infravermelho (830 nm) na prevenção e tratamento da MO.</p>
<b>Rímulo et al (2011)</b> <sup>(19)</sup>	<p>Caso clínico.</p> <p>Pacientes com MO tratados com DEL emitidos na banda vermelha com comprimento de onda de 630 nm, potência de saída de 100 mW e aplicações pontuais de 6,0 J/cm<sup>2</sup> diariamente durante 10 dias consecutivos.</p>	<p>Doente pediátrico de 5 anos com MO resultante da QT utilizada para o tratamento da LLA.</p>	<p>Descrever um caso clínico de um doente pediátrico em QT para o tratamento de LLA que desenvolveu MO, cujas lesões foram tratadas com DEL.</p>	<p>No caso presente, a dor tinha sido reduzida e o grau diminui de 3 a 2 no 6º dia.</p> <p>No 10º dia, houve remissão das lesões por MO. No final do tratamento, havia alívio dos sintomas das lesões.</p>	<p>O DEL foi eficaz no tratamento da MO, uma vez que diminuiu os sintomas de dor e acelerou o processo de reparação dos tecidos.</p>

## 5 DISCUSSÃO

### 5.1 Generalidades

#### 5.1.1 A MO e a sua avaliação

A MO pode ocorrer como resultado de efeitos "diretos" e "indiretos" nas células, da QT para tratar a leucemia. O efeito direto é estabelecido pela interferência de drogas na proliferação celular, maturação e substituição. Por outro lado, o efeito indireto tem sido associado a ação mielossupressora de drogas desregulando o sistema imunológico e o processo de reparo, aumentando assim o risco de infecção associada a MO <sup>(8)</sup>. A gravidade da MO é determinada principalmente pelo tipo e dose de agentes terapêuticos usados contra o cancro. A tendência terapêutica de combinar diferentes drogas quimioterápicas intensifica ainda mais a probabilidade de MO <sup>(17)</sup>.

A MO está associada à dor, resultando em dificuldades para comer, beber, deglutir e falar em crianças com leucemia, que, portanto, requerem suporte nutricional parenteral, diminuindo assim a sua QV <sup>(3)</sup>.

A MO geralmente aparece 3 a 7 dias após o início da QT e persiste até 3 semanas, atingindo seu pico entre 7 e 14 dias, e então se resolve lentamente <sup>(1)</sup>.

O principal impacto relacionado à MO é que a presença dessa condição muitas vezes interrompe o processo de QT e devemos esperar que as lesões tenham cicatrizado para recomençar a QT, o que significa que a criança afetada reduz sua sorte para ser curado <sup>(1)</sup>.

A avaliação da gravidade da MO é útil clinicamente e é crítica para a realização de ensaios clínicos para comparar estratégias de gestão. A avaliação da MO relatada pelo paciente é importante porque é ideal captar a perspectiva dos pacientes para garantir que os sintomas sejam significativos para eles e porque o exame físico da cavidade oral é reconhecidamente problemático em crianças doentes e com dor <sup>(20)</sup>.

Existem diferentes graus de MO, e a escala mais amplamente utilizada para avaliar-lá e para definir a gravidade da MO é a da OMS que classifica a MO em 5 graus de 0 a 4. O

grau 0 represente o grau sem MO. Com uma MO de grau 1 a criança tem irritação com dor, mas sem ulceração evidente e pode ter uma dieta normal. O grau 2 da MO é o que descreve feridas evidentes na mucosa oral e o paciente ainda é capaz de engolir alimentos sólidos. O grau 3 é o que declaramos quando as crianças tem sensibilidade ao engolir alimentos sólidos e a dieta líquida se torna necessária. E finalmente o grau 4 é o grau que atribuímos a uma criança que tem incapacidade a engolir devido a MO e que precisa de nutrição parenteral ou alimentação por sonda <sup>(5)</sup>.

O GAO modificado permite a avaliação de 8 itens de acordo com escalas de comprometimento da saúde bucal, pontuando cada item de 1 a 3, sendo que 1 representa condições normais, 2 representam alterações leves a moderadas na integridade ou função epitelial e 3 representam comprometimento grave. Este instrumento é interessante porque permite a avaliação de locais e funções orais importantes e inclui informações sobre a gravidade das complicações <sup>(4)</sup>.

A dor pode ser avaliada por meio da EVA. Nesse sistema, os pacientes são solicitados a selecionar um número de 1 que significa “ausência de dor” a 10 que representa “dor intensa”, numa régua com faces desenhadas para expressar a intensidade da dor (escala facial de Wong Baker) <sup>(17)</sup>.

A avaliação clínica do estado de HO é realizada de acordo com os critérios do IHO-s de Greene e Vermillion com espelho e explorador <sup>(17)</sup>. A forma abreviada do questionário PISO-14 foi utilizada para avaliar a QV em relação à saúde oral e MO. O PISO-14 resume os seguintes 7 domínios de impacto de complicações orais nas atividades diárias: 1) limitação funcional, 2) dor física, 3) desconforto psicológico, 4) atividade física, 5) deficiência psicológica, 6) deficiência social e 7) handicap ou invalidez. O instrumento PISO-14 é composto por 14 questões relacionadas à saúde bucal, cujas opções de resposta são: 0 = nunca, 1 = quase nunca, 2 = ocasionalmente, 3 = com bastante frequência, 4 = muito frequentemente. O valor da soma das pontuações individuais mais alto, indica pior QV relacionada com a saúde oral <sup>(6,21)</sup>.

Existe também o Questionário Diário de Mucosite Oral (QDMO) que avalia a segurança do medicamento estimando a gravidade e o impacto da MO nas atividades diárias por avaliando a dor na boca e garganta (DBG) numa escala de 5 pontos e através de 6

questões que medem: 1) quantidade de dor na boca e garganta (BG1), 2) efeito da dor no sono (BG2), 3) efeito na deglutição (BG3), 4) efeito na bebida (BG4), 5) efeito na alimentação (BG5) e 6) efeito na fala (BG6). Segundo um artigo de Manji et al as crianças com 12 anos de idade e mais podem auto-relatar as pontuações de MO sem problemas (8,20).

Claro que existem mais métodos de medição da gravidade e dor da MO, da QV, mas o trabalho futuro deve centrar-se na identificação de melhores medidas de auto-relataçã da mucosite infantil, para que possa ser medida em crianças mais pequenas, e para obter mais informações sobre como as crianças e os seus pais dão prioridade à prevenção ou tratamento da MO <sup>(20)</sup>.

### **5.1.2 Manifestações orais**

Garrocho-Rangel et al descrevem como se manifesta clinicamente a MO na cavidade oral e mostraram a evolução da MO com manejo através de casos clínicos: clinicamente observamos áreas edematosas, eritematosas, atróficas e friáveis, comumente associadas a manchas brancas descamativas na mucosa oral <sup>(1)</sup>.

A MO limita-se, na maioria dos casos, à mucosa não queratinizada <sup>(19)</sup>: Ribeiro et al identificaram que se manifesta nos lábios, língua, mucosa bucal ou palatina, mucosa labial e áreas gengivais como inflamação da mucosa seguida de degeneração dos tecidos causada pela estomatotoxicidade dos medicamentos quimioterápico. As alterações da mucosa podem ir até a descamação celular, resultando em úlceras sintomáticas, eritemas e erosões. No seu estudo, depois de 10 semanas de acompanhamento, eles concluíram que é difícil de prevenir essas alterações, mas elas podem ser detetadas em suas fases leve e moderada, podendo intervir antes que as lesões se tornem graves. O sucesso no tratamento desses pacientes depende do bom funcionamento duma equipe de profissionais. <sup>(4)</sup>

## **5.2 Higiene Oral**



### 5.2.1 Indicações

A HO é uma intervenção de baixo custo, mas benéfica para prevenir a MO <sup>(3)</sup>. A AMCSC/SIOO recomenda a escovagem dos dentes de rotina (2 vezes ao dia por 2 minutos) usando uma escova de nylon de cerdas macias e gargarejo com uma solução oral no mínimo 1 vez por dia com hidratante labial <sup>(3,5)</sup>.

Segundo Garrocho-Rangel et al, o controle de dor, da infecção e a manutenção da HO são essenciais. Portanto, o MDP precisa ser incluído na equipe de assistência oncológica durante o manejo dos jovens com LLA. No seu estudo, os pacientes seguiram o protocolo convencional da AMCSC/SIOO que compreende a educação do paciente e cuidados de suporte: uso de soluções salinas não medicamentosas, tratamento tópico e sistêmico da dor, hidratação, suporte nutricional e controle de infecção; além do mais, o paciente deve ser treinado na prática de escovagem dentária. Neste estudo, o tempo médio de resolução total da lesão foi de 3,7 dias nestas crianças com MO de grau 1 e 2 <sup>(1)</sup>.

No artigo de Devi et al, não foi encontrado um agente padrão-ouro para o tratamento da MO em pacientes pediátricos com cancro. O padrão atual de HO é gargarejar com solução de água morna, sal e bicarbonato de sódio 4 vezes ao dia <sup>(3)</sup>.

Além disso, cuidados bucais básicos ajudam a limpar a placa e os resíduos, que contribuem para a infecção local e para MO, especialmente em pacientes imunocomprometidos. Também foram sugeridas diretrizes de HO para prevenir a MO, que consistem numa avaliação oral diária, higiene bucal a cada 4 horas/dia, aplicação de uma solução de clorexidina 0,12% usando uma esponja descartável em bastão, escovagem suave dos dentes e das gengivas, aplicação de um hidratante na mucosa e lábios, e limpeza de dentífrico residual e secreções com seringa de irrigação ou esponja <sup>(3)</sup>.

Então em relação à HO, Devi et al, encontraram uma relação estatisticamente significativa entre a prática de uma HO de baixa ou de alta intensidade em casa e a gravidade da MO. Os cuidados orais intensivos podem reduzir a incidência e gravidade da MO.

Mas mais estudos são necessários para desenvolver estratégias de cuidados de saúde inovadoras para abordar complicações orais em pacientes pediátricos com cancro e

explorar os fatores que influenciam a prática de cuidados bucais. Por exemplo, no estudo de Devi et al foi observado uma falta de conscientização sobre a prática adequada de HO, a maioria das crianças não fazia gargarejos e desconhecia a importância dos cuidados com os lábios. Ademais, os pais aparentemente deram toda a sua atenção ao tratamento do cancro <sup>(3)</sup>.

### **5.2.2 Dentífricos**

Em crianças com MO, o uso de pasta dentífrica é frequentemente interrompido, pois se torna intolerável para pacientes com mucosa oral inflamada, devido aos componentes irritantes da maioria dos dentífricos comerciais <sup>(6)</sup>.

Bardellini et al. avaliaram o impacto do uso duma pasta dentífrica (Bioxtra<sup>®</sup>) com flúor e com enzimas salivares, óleos essenciais, proteínas e extrato de colostro versus um dentífrico com flúor sem mentol (irritante), no grau de HO e sobre a QV de crianças com MO grau 1 ou 2 recebendo QT para LLA: eles concluíram haver uma diferença significativa entre a média do IHO-s dos 2 grupos de pacientes usando um ou o outro dentífrico; as pontuações gerais do PISO-14 não foram associadas ao uso de um ou outro creme dental <sup>(6)</sup>.

A avaliação clínica do grau de HO revelou que as crianças que usaram o dentífrico com enzimas salivares, óleos essenciais, proteínas e extrato de colostro tiveram uma IHO-s significativamente menor. Este resultado pode ser atribuído à maior tolerância deste dentífrico permitindo maior precisão e mais tempo despendido na HO, acompanhada pelas propriedades antibacterianas e leve efeito antiinflamatório do dentífrico <sup>(6)</sup>.

Neste estudo clínico randomizado, a principal descoberta é que o uso de um dentífrico específico, como o Bioxtra<sup>®</sup> em crianças com MO grau 1 ou 2, apesar de não ter um impacto substancial em sua QV, afeta significativamente o grau de HO <sup>(6)</sup>.

## **5.3 Laser de Baixa Intensidade**

### **5.3.1 Paciente submetido a quimioterapia**

Em relação ao LBI, De Castro et al, avaliaram a influência do LBI na prevenção e também no tratamento da MO em crianças com LLA que foram submetidos a QT com ADMTX. Foi utilizado um equipamento de laser com comprimento de onda de 660 nm (laser vermelho) e comprimento de onda de 830 nm (laser infravermelho) <sup>(18)</sup>.

O Grupo A foi tratado com laser preventivo (pontos definidos na cavidade oral) vermelho ou infravermelho nos subgrupos A1 e A2 respetivamente por 5 dias, começando no 1º dia de QT. O Grupo B não recebeu nenhuma intervenção preventiva e aqueles que desenvolveram MO foram submetidos a laser terapêutico (diretamente sobre a lesão) vermelho ou infravermelho nos subgrupos B1 e B2 respetivamente, até remissão das lesões <sup>(18)</sup>.

Com o laser preventivo, havia menos probabilidade de desenvolver a MO. Nos grupos de laser preventivo e laser de tratamento 75% dos doentes não desenvolveram sintomas de dor, e nenhum doente necessitou de apoio nutricional, mas no grupo B 7,5% desenvolveram úlceras extensas <sup>(18)</sup>.

Neste estudo, a redução da dor foi maior no subgrupo A1, que recebeu luz vermelha preventivamente. O laser dos subgrupos vermelho parece mais eficaz que o dos subgrupos infravermelho em termos de número de dias com dor e gravidade da MO <sup>(18)</sup>. A fototerapia a laser tem demonstrado potencial para estimular a angiogênese, o que pode ajudar na cicatrização de úlceras, dependendo de seu tamanho <sup>(18)</sup>.

O tratamento profilático foi mais eficaz do que o tratamento após o aparecimento dos sintomas. Nenhuma diferença significativa foi encontrada entre os comprimentos de onda de 660 e 830 nm <sup>(18)</sup>. O tratamento com LBI foi aceite como uma opção de tratamento valiosa para MO pela AMCSC/SIOO <sup>(22)</sup>.

Agora no estudo de Cauwels et al, foi utilizado um laser GaAlAs diodo (laser de classe 3-B), com um comprimento de onda de 830nm (infravermelho). Para cada grau de MO foi atribuída uma energia a aplicar (energia crescente com o grau) a cada 48 horas, repetindo o procedimento até à cura completa da lesão <sup>(22)</sup>.

Os 3 principais efeitos aplicáveis ao LBI são: o efeito analgésico imediato, o impacto antiinflamatório e uma cicatrização mais rápida da ferida <sup>(22)</sup>.

Em relação a terapia com DEL, no estudo de Rímulo et al, uma paciente de 5 anos de idade submetida a QT (vincristina e daunorrubicina) para o tratamento da LLA desenvolveu MO. O DEL (FisioLED®) emitido na faixa vermelha com um comprimento de onda de 630 nm foi utilizado para o tratamento da MO diariamente durante 10 dias consecutivos <sup>(19)</sup>.

No 6° dia da terapia com DEL, o nível de dor passou do grau 5 (EVA) no início do tratamento para o grau 2 e a gravidade da MO passou de grau 3 (OMS) para o grau 1. Ao 10° dia houve remissão das lesões <sup>(19)</sup>.

Rímulo et al, concluíram que a terapia com DEL mostrou-se eficaz no tratamento da MO e tem um efeito curativo nas lesões da mucosa, diminui a dor a cada sessão terapêutica e acelera o processo de cicatrização <sup>(19)</sup>.

A escolha do DEL baseou-se nas características atribuídas a essa fonte de luz, como o menor custo e a maior difusão da luz em comparação ao LBI. Isso permite que uma área maior de tecido seja atingida e, conseqüentemente, reduz o tempo de aplicação <sup>(19)</sup>.

A variação dos LBI com o comprimento de onda correspondente e as diversas ferramentas de classificação da MO utilizadas nos estudos de aplicação do laser dificultam a normalização destes protocolos para a sua utilização. Mas apesar das diferenças no tipo de laser, comprimento de onda ou frequência de tratamento, todos os estudos tiveram resultados semelhantes. Relativamente à capacidade preventiva da terapia com laser, a incidência de MO parecia ser significativamente reduzida. Em relação ao tratamento da MO, o LBI demonstrou ser capaz de reduzir a dor, a gravidade e a duração da MO <sup>(22)</sup>.

### **5.3.2 Paciente submetido a quimioterapia e TCTH**

A associação do laser com a crioterapia é muito eficaz na manutenção da MO apenas no estágio de hiperemia. Além disso, a crioterapia associada à terapia a laser é mais eficaz do que a terapia a laser isolada, indicando que a introdução de gelo na mucosa oral durante a infusão de melfalano, que é um agente anticâncer, é realmente muito importante para prevenir a MO. Postulou-se que a redução da temperatura local leva à vasoconstrição na mucosa oral diminuindo a exposição ao melfalano e provoca

deficiência na produção de mediadores químicos relacionados à patogênese da MO. A breve redução da temperatura local obtida é suficiente, considerando a meia-vida plasmática curta do melfalano <sup>(23)</sup>.

Entretanto, a evidência dos benefícios da crioterapia associada a LBI em pacientes pediátricos é fraca devido às variações no tipo de QT e adesão ao tratamento, enquanto os resultados para MTX e etoposídeo não são conclusivos <sup>(5)</sup>.

#### **5.4 Laser de alta intensidade**

No estudo de Chermetz et al foram selecionados crianças que desenvolveram MO de grau 2 ou mais. O protocolo do LAI foi realizado 2 vezes por dia durante 4 dias consecutivos com um dispositivo de laser classe IV de comprimento de onda alto (970 nm). A aplicação do laser foi realizada em toda a cavidade oral, tanto nas áreas ulceradas e eritematosas quanto nas livres de sinais clínicos <sup>(24)</sup>.

Os protocolos de laser de classe IV estão associados a várias vantagens. Em primeiro lugar, fornecendo alta energia aos tecidos, em que uma grande quantidade de energia pode ser fornecida num período de tempo limitado, o que também lida com a necessidade de ser rápido com os pacientes pediátricos que nem sempre são dóceis. Em segundo lugar, a quantidade efetiva de energia que chega aos tecidos após a sua dispersão é mais elevada <sup>(24)</sup>. A alta potência proporciona uma cicatrização mais rápida das lesões <sup>(24)</sup>.

Todos os pacientes experimentaram uma diminuição da dor estatisticamente significativa no dia após a primeira aplicação do laser, tanto no caso de MO grave quanto em MO menos graves. No 11º dia, a cura completa e a regressão da dor foram alcançadas. Ademais, foi descrita uma ausência de efeitos colaterais <sup>(24)</sup>.

De acordo com a literatura, os efeitos analgésicos e antiinflamatórios são obtidos com comprimentos de onda entre 600 e 1000 nm, enquanto os efeitos bioestimuladores do LBI são obtidos com protocolos menos poderosos <sup>(24)</sup>.

## 5.5 Palifermina

### 5.5.1 Paciente submetido a quimioterapia e TCTH

No estudo de Morris et al, a maioria das crianças diagnosticadas com LLA receberam o mesmo regime de condicionamento em preparação para o TCTH (irradiação total do corpo, ciclofosfamida e etoposídeo). O tratamento para a prevenção da doença do enxerto contra o hospedeiro que pode ser um efeito secundário do TCTH, consistiu em MTX como “bolus” intravenoso nos dias 1, 3, 6, e 11 e quer ciclosporina ou tacrolimus<sup>(14)</sup>.

A PF foi administrada aos pacientes por 3 dias consecutivos como um “bolus” intravenoso antes de iniciar o regime de condicionamento e por 3 dias consecutivos após o TCTH. Este estudo demonstrou que a PF foi bem tolerada e mostrou um bom perfil de segurança em todos os 3 níveis de dose (40, 60, e 80 µg/kg/dia) nos 3 grupos etários (1 a 2, 3 a 11, e 12 a 16 anos). Não houve efeito da idade no perfil farmacocinético da PF, e não se observou uma acumulação aparente do fármaco após 3 doses diárias consecutivas. Não houve mortes, TLD, ou eventos adversos graves. A incidência de MO grave era menor no grupo de dose 80 µg/kg/dia, indicando um aumento da eficácia da PF como aumento da dose<sup>(14)</sup>.

No estudo de Dds et al, os pacientes do grupo PF foram designados para receber PF em dose de 60 µg/kg/dia, por via intravenosa, começando 3 dias antes do ciclo de regime de condicionamento de TCTH e o outro grupo recebeu o placebo. Os pacientes receberam 3 doses adicionais de PF ou placebo nos dias 0, 1 e 2 após o TCTH<sup>(8)</sup>.

Neste estudo, as avaliações relacionadas à MO foram feitas com a escala de toxicidade oral da OMS e auto-relatado (QDMO)<sup>(8)</sup>.

A incidência de menos episódios de dias de MO grave foi estatisticamente significativo no grupo da PF. Houve também uma redução na gravidade da MO no grupo da PF determinado pelo auto-relatado (QDMO)<sup>(8)</sup>.

A administração de PF foi geralmente segura e sem complicações consideráveis. As únicas reações adversas foram erupções cutâneas (durante 48-72 horas). O uso de

analgésicos opioides foi significativamente reduzido, mas não alterou significativamente o tempo médio de administração. Um achado importante foi que a PF reduziu significativamente a incidência de MO de grau 3 e 4 e a redução da gravidade da MO também reduziu a duração da nutrição parenteral <sup>(8)</sup>.

Em relação ao artigo de Lauritano et al, a PF foi administrada numa dosagem de 60 µg/kg/dia como uma injeção intravenosa em “bolus” por 3 dias consecutivos antes e 3 dias consecutivos após o TCTH (6 doses). A incidência, a duração e a gravidade da MO foram significativamente mais baixas no grupo que recebeu a PF em comparação com o grupo de controle, o que reduz a duração da nutrição parenteral <sup>(13)</sup>.

Os efeitos adversos observados incluíram erupção cutânea, eritema cutâneo e alteração do paladar <sup>(13)</sup>.

Finalmente os autores destes 3 estudos acima descritos mostraram que o tratamento com PF não pode eliminar a possibilidade de episódios de MO, mas pode diminuir a gravidade da MO e diminuir a incidência e a duração da MO grave (graus 3 e 4) <sup>(8,13,14)</sup>.

## **5.6 Zinco**

No estudo de Gutiérrez-Vargas et al foi determinado o efeito do ZN em crianças com leucemia aguda nos estados iniciais do tratamento com MTX <sup>(5)</sup>.

O ZN é um oligoelemento antioxidante, antiinflamatório e importante para resistência as infeções. O AMCSC/SIOO sugere o uso de ZN no tratamento do cancro oral em crianças e adolescentes com doses recomendadas que variam de 10 a 15 mg/dia. No entanto, para fins terapêuticos, a dose pode ser aumentada para 22,5 mg de ZN elementar/100 mg, se administrado como sulfato de ZN, ou para 30 mg ou 80 mg de ZN elementar/100 mg, se administrado como, respetivamente, acetato de ZN ou óxido de ZN <sup>(5)</sup>.

Dois grupos foram comparados: o grupo controle recebeu o tratamento fornecido pelo hospital e, caso a MO estivesse presente, foram indicados gargarejos com solução Philadelphia que é um colutório. O grupo experimental recebeu o tratamento fornecido

pelo hospital e 50 mg de gluconato de ZN por dia equivalente a 7 mg de zinco elementar, dose semelhante à recomendada para crianças <sup>(5)</sup>.

Os resultados deste estudo demonstram que o ZN reduz a gravidade da MO, tanto em termos de dor como em termos de duração; no entanto, nenhuma diferença significativa entre os 2 grupos foi encontrada na incidência de MO. Além disso, não foram observadas reações clínicas adversas ao ZN <sup>(5)</sup>.

Infelizmente, não há estudos suficientes, no contexto de crianças que descrevem a dose máxima de ZN e o momento ideal de administração durante o tratamento oncológico para atingir a eficácia clínica na prevenção ou tratamento da MO. Os autores que estudaram o ZN colocam-lo como “coadjuvante” com evidências moderadas <sup>(5)</sup>.

### **5.7 Glutamina parenteral**

No estudo de Chang et al, cada criança com obtenção de remissão completa recebeu 4 cursos de QT com ADMTX. O tratamento com glutamina intravenosa (N (2)-L-alanil-L-glutamina 0,4 g/kg/dia) foi iniciado 48 horas após o início do ADMTX e foi administrado por 3 dias consecutivos <sup>(7)</sup>.

A incidência de MO foi significativamente menor no grupo de glutamina do que no grupo controle. Nenhum paciente no grupo da glutamina sofreu de MO grave (grau 3 e 4). Esses achados sugeriram que a GP pode reduzir a incidência e a gravidade da MO após a QT com ADMTX. Ademais a administração intravenosa de glutamina foi bem tolerada sem efeitos colaterais adicionais <sup>(7)</sup>.

Chang et al, demonstraram que a GP parece ser viável e segura para prevenir a MO sem comprometer o prognóstico em pacientes com LLA submetidos à QT com ADMTX <sup>(7)</sup>.

### **5.8 Solução composta de Verbacoside, PVP e hialuronato de sódio: Mucosyte®**

Bardellini et al estudaram uma população de crianças com LLA que sofrem de MO de grau 1 ou 2. As crianças foram ensinadas a gargarejar com 15mL de Mucosyte® (solução composta por verbascosídeo presente em várias plantas, PVP e hialuronato de sódio) ou



placebo (solução inerte à base de água), por 2 minutos, 3 vezes ao dia, durante 8 dias<sup>(17)</sup>.

Os resultados sugerem benefícios clínicos no uso de Mucosytec<sup>®</sup>. Com efeito, a MO reduz significativamente no grupo de estudo em relação ao grupo controle em 8 dias e a dor também, tanto com os resultados da EVA quanto com a necessidade de analgesia adicional. O benefício pode depender da ação sinérgica dos componentes ativos: as propriedades mucoadesivas do PVP permitem a libertação contínua de hialuronato de sódio que favorece a cicatrização de feridas, e de verbascosídeo que tem uma ação antiinflamatória<sup>(17)</sup>.

Segundo Bardellini et al, o uso de Mucosytec<sup>®</sup> pode levar a melhorias em crianças com MO de baixo grau induzida por QT e pode ser recomendado como terapia de suporte<sup>(17)</sup>.

### **5.9 Óleo de andiroba**

No estudo de Henrique et al foi avaliada a eficácia do OA em orabase (o gel de andiroba na concentração de 3%, é a única substância ativa da composição) no tratamento da MO em crianças com leucemia depois do tratamento com MTX, em comparação com o LBI<sup>(15)</sup>.

Estudos fitoterápicos identificaram substâncias biologicamente ativas presentes no OA que fornecem propriedades antiinflamatórias, antisséptica, curativa e inseticida e também outras substâncias com características antialérgicas e analgésicas<sup>(15)</sup>.

Cada paciente tratado com o LBI foi submetido a tratamento diário com laser vermelho de comprimento de onda de 660 nm<sup>(15)</sup>.

No grupo dos pacientes tratados com OA, cada paciente foi submetido a 4 aplicações diárias sobre a lesão, após procedimentos de HO. Após a aplicação do OA, os pacientes devem evitar a ingestão de qualquer alimento ou bebida por pelo menos 60 minutos<sup>(15)</sup>.

Em relação a gravidade da MO e a dor, foi constatado que os escores no grupo andiroba foram menores em comparação com o grupo laser<sup>(15)</sup>.

Além disso, no 8º dia de acompanhamento, nenhum paciente do grupo andiroba referiu dor e no 9º dia nenhum paciente do grupo andiroba apresentou sintomas de MO. Ao contrário, os pacientes do grupo laser apresentaram alguns sintomas de dor no 9º dia e alguns sintomas de MO até ao 11º dia <sup>(15)</sup>.

Assim, estes resultados indicam que o tratamento com OA diminui mais a gravidade da MO, tem maior efeito antiinflamatório e tem um maior potencial analgésico que o tratamento com LBI. Ademais, em relação a segurança, este tipo natural de tratamento não demonstrou efeitos colaterais <sup>(15)</sup>.

A fitoterapia pode ser uma opção de tratamento alternativa eficaz, de baixo custo e de fácil acessibilidade visto que pode ser utilizada pelo próprio paciente e/ou cuidador, sem a necessidade de auxílio profissional ou a necessidade de ir no hospital para a administração. Consequentemente, a QV das crianças atingidos por leucemia pode ser melhorada com este tipo de tratamento <sup>(15)</sup>.

No entanto, são necessários mais estudos para compreender os mecanismos de ação desta planta medicinal no corpo humano, a fim de garantir uma utilização terapêutica segura <sup>(15)</sup>.

## **6 CONCLUSÃO**

A MO é a complicação oral a mais frequente induzida por QT nas crianças com leucemia e como esta última pode afetar a QV dos pacientes pediátricos já afetados pelo cancro, temos que saber identificar-la e conhecer alguns tratamentos possíveis para orientar os nossos pacientes e tranquilizar-los neste período difícil.

Para tratar a MO de baixo grau, a HO é um componente essencial que tem de ser praticada corretamente ao lado de cada tratamento de que falamos nesta revisão sistemática. Para a gestão dos graus 1 e 2, uma pasta dentífrica com flúor, enzimas salivares, óleos de essências, proteínas e extrato de colostro foi bem tolerada e foi eficaz na prática de HO, também podemos utilizar o tratamento com Mucosyte®. Em relação à terapia com laser, deduzimos que o LBI e o LAI são ambos eficazes na prevenção e no

tratamento em termos de dor, gravidade e duração da MO com uma cicatrização mais rápida com o LAI. Vimos também que o efeito da crioterapia associada a terapia com laser é mais eficaz que a terapia com laser sozinha. Ademais, nos últimos anos, mais atenção tem sido dada a perspectiva das drogas naturais como por exemplo o OA que estudámos e que foi mais eficaz para diminuir a gravidade e a dor da MO comparativamente ao LBI. Para tratar a MO de grau mais severo, ou seja, de grau 3 ou 4, a GP foi eficaz reduzindo a incidência e a gravidade da MO e a PF, mesmo se não elimina a MO, pode diminuir a sua incidência e a sua duração. O ZN é capaz de reduzir a gravidade, a dor e a duração da MO mas por agora é só considerado como um “coadjuvante”.

Todos os tratamentos estudados nesta revisão sistemática não tiveram efeitos secundários consideráveis e foram aprovados como seguros.

Infelizmente, com os nossos resultados, não podemos afirmar se um tratamento é realmente melhor que um outro porque os artigos estudados para esta revisão sistemática trataram de diferentes protocolos de QT, diferentes agentes quimioterapêuticos com diferentes doses, também foram estudadas faixas etárias diferentes e por fim algumas vezes não temos todas estas informações para comparar. Devido as limitações de cada artigo, podemos concluir dizendo que precisamos de mais estudos sobre este assunto para fornecer conclusões mais sólidas.

## 7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. J.A. Garrocho-Rangel\*, M. Herrera-Moncada\*, R. Márquez-Preciado\* FT-N, J. J. Ortiz-Zamudio\*\* AP-G. Oral mucositis in paediatric acute lymphoblastic leukemia patients receiving chemotherapy : case series. 2018;239–42.
2. Ponce-Torres E, Ruíz-Rodríguez MDS, Alejo-González F, Hernández-Sierra JF, de Pozos-Guillén AD. Oral manifestations in pediatric patients receiving chemotherapy for acute lymphoblastic leukemia. *Journal of Clinical Pediatric Dentistry*. 2010;34(3):275–9.
3. Devi KS, Allenidekania A. Comprehensive Child and Adolescent Nursing The Relationship of Oral Care Practice at Home with Mucositis Incidence in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia The Relationship of Oral Care Practice at Home with Mucositis Incidence in Children with Acute. *Comprehensive Child and Adolescent Nursing* [Internet]. 2019;42(1):56–64. Available from: <https://doi.org/10.1080/24694193.2019.1577926>
4. Ribeiro ILA, Limeira RRT, de Castro RD, Bonan PRF, Valença AMG. Oral mucositis in pediatric patients in treatment for acute lymphoblastic leukemia. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2017;14(12).
5. Gutiérrez-vargas R, Villasis-keever MÁ, Portilla-robertson J, Jesús I de. Effect of zinc on oropharyngeal mucositis in children with acute leukemia undergoing chemotherapy. 2020;25(6).
6. Bardellini E, Amadori F, Majorana A. Oral hygiene grade and quality of life in children with chemotherapy- related oral mucositis : a randomized study on the impact of a fluoride toothpaste with salivary enzymes , essential oils , proteins and colostrum extract versus a fluoride toothpaste w. 2016;1–6.
7. Chang YH, Yu MS, Wu KH, Hsu MC, Chiou YH, Wu HP, et al. Effectiveness of Parenteral Glutamine on Methotrexate-induced Oral Mucositis in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia. *Nutrition and Cancer* [Internet]. 2017;69(5):746–51. Available from: <https://doi.org/10.1080/01635581.2017.1324995>
8. Dds AL, Orth MS, Dds GM, Isola G, Gastaldi G, Manuelli M, et al. Efficacy and effects of palifermin for the treatment of Oral Mucositis in paediatric patients affected by Acute Lymphoblastic Leukemia. 2015;8194.
9. Valéra MC, Noirrit-Esclassan E, Pasquet M, Vaysse F. Oral complications and dental care in children with acute lymphoblastic leukaemia. *Journal of Oral Pathology and Medicine*. 2015;44(7):483–9.
10. Council R. Guideline on dental management of pediatric patients receiving chemotherapy, hematopoietic cell transplantation, and/or radiation therapy. *Pediatric Dentistry*. 2016;38(6):334–42.

11. Legert KG, Remberger M. Reduced intensity conditioning and oral care measures prevent oral mucositis and reduces days of hospitalization in allogeneic stem cell transplantation recipients. 2014;
12. Varkesh H, Mokhtari N, Moeini M, Baser R, Masoomi Y, Moeini M. The dentist's role in improving the life's quality of children with leukemia. *Liver*. 2013;3(2):4.
13. Lauritano D, Petruzzi M, Stasio D di, Lucchese A. Clinical effectiveness of palifermin in prevention and treatment of oral mucositis in children with acute lymphoblastic leukaemia : a case – control study. 2014:27–30.
14. Morris J, Rudebeck M, Neudorf S, Moore T, Duerst R, Shah AJ, et al. Safety, Pharmacokinetics, and Efficacy of Palifermin in Children and Adolescents with Acute Leukemias Undergoing Myeloablative Therapy and Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Pediatric Blood and Marrow Transplant Consortium Trial. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* [Internet]. 2016;22(7):1247–56. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbmt.2016.02.016>
15. Henrique G, Cavalcante S, Soares S, Ana M, Maria E, C R de. Therapeutic effects of andiroba ( *Carapa guianensis* Aubl ) oil , compared to low power laser , on oral mucositis in children underwent chemotherapy : A clinical study. 2021;264.
16. Km V, Violago L, Cofnas P, Bishop J, Jin Z, Bhatia M, et al. Impact of palifermin on incidence of oral mucositis and healthcare utilization in children undergoing autologous hematopoietic stem cell transplantation for malignant diseases. 2014;(5):211–6.
17. Bardellini E, Amadori F, Schumacher RF, Ippolito CD, Porta F, Majorana A. Efficacy of a Solution Composed by Verbascoside , Polyvinylpyrrolidone ( PVP ) and Sodium Hyaluronate in the Treatment of Chemotherapy-induced Oral Mucositis in Children With Acute Lymphoblastic Leukemia. 2016;38(7):559–62.
18. de Castro JFL, Abreu EGF, Correia AVL, da Mota Vasconcelos Brasil C, da Cruz Perez DE, de Paula Ramos Pedrosa F. Low-level laser in prevention and treatment of oral mucositis in pediatric patients with acute lymphoblastic Leukemia. *Photomedicine and Laser Surgery*. 2013;31(12):613–8.
19. Rímulo AL, Ferreira MC, Abreu MH, Paiva SM, Hghudo H, Hudlv RI, et al. Chemotherapy-induced oral mucositis in a patient with acute lymphoblastic leukaemia Case report. 2011;12(2):124–7.
20. Manji A, Tomlinson D, Ethier M, Gassas A. Psychometric properties of the Oral Mucositis Daily Questionnaire for child self-report and importance of mucositis in children treated with chemotherapy. 2012;1251–8.
21. Fousp P. Quality of life related to oral mucositis of patients undergoing haematopoietic stem cell transplantation and receiving specialised oral care with low-level laser therapy : a prospective observational study. 2015;
22. Cauwels RGEC, Martens LC. Low level laser therapy in oral mucositis: A pilot study. *European Archives of Paediatric Dentistry*. 2011;12(2):118–23.



**CESPU**

INSTITUTO UNIVERSITÁRIO  
DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

23. Eduardo FDP, Bezinelli LM, Marques R, Jose J, Sobrinho N, Hamerschlak N, et al. Efficacy of cryotherapy associated with laser therapy for decreasing severity of melphalan-induced oral mucositis during hematological stem-cell transplantation : a prospective clinical study. 2015:152–8.
24. Chermetz M, Gobbo M, Ronfani L, Ottaviani G, Zanazzo GA, Verzeznassi F, et al. Class IV laser therapy as treatment for chemotherapy-induced oral mucositis in onco-haematological paediatric patients : a prospective study. 2014;441–9.

## 8 ANEXOS

Section/topic	#	Checklist item	Reported on page #
<b>TITLE</b>			
Title	1	Atitudes no consultório dentário das crianças com leucemia que sofrem de mucosite oral induzida por quimioterapia.	
<b>ABSTRACT</b>			
Structured summary	2	<p><b>Introdução:</b> A mucosite oral é uma complicação ocorrendo como um efeito adverso durante a quimioterapia nas crianças com leucemia. Sendo dolorosa, a gestão dela é necessária para melhorar a sua qualidade de vida.</p> <p><b>Objetivos:</b> Conhecer a mucosite oral, comparar a eficácia dos seus tratamentos, determinar como e a que nível cada pode ajudar a criança e avaliar a segurança. <b>Material e Métodos:</b> Foi realizada uma pesquisa na base de dados PubMed em março de 2021, utilizando a seguinte combinação de termos de pesquisa: (((leukemia[MeSH Terms]) OR (hematologic neoplasm[MeSH Terms])) AND (stomatitis[MeSH Terms]) AND ((child[MeSH Terms]) OR (pediatric dentistry[MeSH Terms]))).</p> <p><b>Resultados:</b> Foram incluídos 13 estudos selecionados em função dos critérios de inclusão e de exclusão. 4 artigos falaram do manejo da mucosite de baixo grau com boa higiene oral ou com o Mucosyte®. 7 abordaram o laser de baixa e alta intensidade cuja 1 mencionou a maior eficácia da associação crioterapia - laser de baixa intensidade e 1 do tratamento com óleo de andiroba. 4 trataram da gestão do grau mais severo com a glutamina parenteral e a palifermina. 1 tratou da ajuda do zinco. Não foram observados efeitos adversos consideráveis.</p> <p><b>Conclusão:</b> Finalmente, os nossos resultados sugerem que todas as soluções propostas são eficazes e bem toleradas dependendo da gravidade da mucosite. Também, devido ao facto que as faixas etárias, os agentes antineoplásicos e os protocolos considerados são diferentes, a comparação foi difícil. Precisamos de mais estudos com parâmetros mais comparáveis.</p> <p><b>Palavras-chave:</b> Leucemia, Neoplasma Hematológico, Estomatite, Criança, Odontologia Pediátrica.</p>	III, IV
<b>INTRODUCTION</b>			

Rationale	3	<p>A MO é o sintoma mais frequente e mais debilitante que ocorre em 20-80% dos pacientes submetidos apenas à QT, com uma incidência estimada à 40% após QT convencional e 70% após QT de alta dose. Esta taxa pode aumentar para mais de 90% em crianças menores de 12 anos. Ademais, o risco de desenvolver MO grave em crianças que recebem QT de alta dose seguida de TCTH é mais elevado e pode ser de 70% à 80%<sup>8, 11, 13, 14</sup>.</p> <p>A MO é uma inflamação e ulceração da mucosa oral que se manifesta clinicamente como áreas edematosas, eritematosas, atróficas e friáveis, comumente associadas a manchas brancas descamativas na mucosa oral. Ela está amplamente associada à dor e leva a desconforto e disfagia, juntamente com dificuldades em engolir, comer, beber, falar, má nutrição, fraqueza sistêmica e, em casos graves, infecções com risco de vida<sup>4,16</sup>.</p> <p>A MO aumenta o sofrimento complexo das crianças com leucemia. Portanto, prevenir e controlar as complicações orais da QT são de vital importância para melhorar a QV das crianças com leucemia<sup>1,3</sup>.</p>	1, 2
Objectives	4	Em crianças com leucemia, como os diferentes tratamentos comparados entre si afetam a MO induzida por QT no prazo de tratamento oncológico?	2, 3
<b>METHODS</b>			
Protocol and registration	5	<p>Esta revisão sistemática foi conduzida de acordo com a checklist PRISMA (« The Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-analysis») (<a href="http://www.prisma-statement.org/">http://www.prisma-statement.org/</a>) e o Fluxograma PRISMA.</p> <p>Definição da questão PICOT da revisão integrativa. Eu escolhi um tipo de questão «intervenção ou terapia» para determinar qual tratamento conduz ao melhor resultado:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- População (Population): Pacientes pediátricos com leucemia.</li> <li>- Intervenção (Intervention): Os diferentes tratamentos possíveis da MO.</li> <li>- Comparação (Comparison): Comparar os diferentes tratamentos da MO.</li> <li>- Resultados (Outcomes): Efeitos dos diferentes tratamentos sobre a MO.</li> <li>- Tempo: Durante o tratamento oncológico.</li> </ul>	3
Eligibility criteria	6	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Critérios de inclusão: artigos publicados nos últimos 10 anos (entre 2011 e 2021) com o resumo disponível e nas quais a população estudada é humana.</li> <li>• Critérios de exclusão: não foram considerados estudos realizados em adultos ou em população mista sem distinção, em animais; estudos que falam de fatores de risco e de causas; artigos com um</li> </ul>	3



		resumo ou um título que não responde a meu objetivo e que foi irrelevante e artigos que foram revisões sistêmicas integrativas.	
Information sources	7	Pubmed até o dia 04-03-2021.	4
Search	8	A pesquisa utilizou termos MeSH relacionados com o tema em questão : Leucemia, Neoplasma Hematológico, Estomatite, Criança, Odontologia Pediátrica.	4
Study selection	9	Etapa I: Foram realizadas pesquisas avançadas usando palavras-chave na base de dados Pubmed. Depois, foram aplicados critérios de inclusão e critérios de exclusão. Etapa II: Dos artigos selecionados com critérios de inclusão, foi feita uma análise preliminar dos títulos e dos resumos para determinar se os artigos preencheram os objetivos do estudo e finalmente foram lidos na íntegra 22 estudos potencialmente elegíveis. Etapa III: Foi concluída a avaliação completa dos artigos. Os dados foram extraídos e organizados em forma de tabela.	4-6
Data collection process	10	Dentro dos 45 artigos inicialmente selecionados (Etapa I), 22 foram selecionados no Pubmed com o título e o resumo para a leitura completa (Etapa II) e 13 foram incluídos na presente revisão sistemática integrativa (Etapa III).	4-6
Data items	11	13 artigos relevantes foram selecionados para esta revisão sistemática integrativa.	4-6
Risk of bias in individual studies	12	Não foi feito.	
Summary measures	13	Não foi feito.	
Synthesis of results	14	Não foi feito.	

Page 1 of 2

Section/topic	#	Checklist item	Reported on page #
Risk of bias across studies	15	Não foi feito.	

Additional analyses	16	Não foi feito.	
<b>RESULTS</b>			
Study selection	17	Etapa I: A pesquisa bibliográfica identificou um total de 129 artigos que depois da aplicação dos critérios de inclusão e exclusão foram reduzidos a 45. Etapa II: Dos 45 artigos, após leitura do título e do resumo foram lidos na íntegra 22 artigos. Etapa III: 13 artigos foram incluídos na presente revisão sistemática integrativa. O processo de seleção dos artigos é ilustrado no diagrama de fluxo PRISMA.	4-6
Study characteristics	18	A pesquisa bibliográfica no PubMed identificou 13 artigos selecionados em função dos critérios de inclusão e de exclusão. Destes artigos, dois trataram de generalidades (manifestações orais e evolução) sobre a MO, dois trataram da higiene oral, dois da terapia com laser, três abordaram a palifermina, um tratava do zinco, um da glutamina parenteral, um do Mucosyte® e um do óleo de andiroba.	6
Risk of bias within studies	19	Não foi feito.	
Results of individual studies	20	Tabela 1	7-12
Synthesis of results	21	Tabela 1	7-12
Risk of bias across studies	22	Não foi feito.	
Additional analysis	23	Não foi feito.	
<b>DISCUSSION</b>			
Summary of evidence	24	Dois artigos falaram das manifestações orais e da evolução da mucosite oral. Três trataram do manejo da seu baixo grau através da higiene oral ou do Mucosyte ®. Três abordaram o laser, um dos quais comparou-o ao tratamento com óleo de andiroba concluindo que este último era mais eficaz. Quatro trataram da gestão do grau mais severo com a glutamina parenteral e a palifermina. Um tratou da ajuda do zinco. Não foram observados efeitos adversos consideráveis.	13-24
Limitations	25	Com os nossos resultados, não podemos afirmar se um tratamento é realmente melhor que um outro porque os artigos estudados para esta revisão sistemática trataram de diferentes protocolos de QT, diferentes agentes quimioterapêuticos, diferentes doses dos agentes quimioterapêuticos, também foram estudados grupos de idades diferentes e por fim algumas vezes não temos todas estas informações para a comparação.	13-24

		Devido as limitações de cada artigo, podemos concluir dizendo que precisamos de mais estudos sobre este assunto para para fornecer conclusões mais sólidas. Ademais para a nossa pesquisa de artigos foram usados MeSH Terms então perdemos alguns artigos interessantes e também não encontramos todas as possibilidades de tratamentos	
Conclusions	26	Finalmente, os nossos resultados sugerem que todas as soluções propostas são eficazes e bem toleradas dependendo da gravidade da mucosite. Também, devido ao facto que as faixas etárias, os agentes antineoplásicos e os protocolos considerados são diferentes, a comparação foi difícil. Precisamos de mais estudos com parâmetros mais comparáveis.	25, 26
<b>FUNDING</b>			
Funding	27	Este trabalho não foi apoiado por nenhuma bolsa.	

From: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 6(7): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097

For more information, visit: [www.prisma-statement.org](http://www.prisma-statement.org).