

**AVALIAÇÃO DA PREVALÊNCIA E INTENSIDADE DA
MUCOSITE ORAL INDUZIDA POR QUIMIOTERAPIA EM
PACIENTES PORTADORES DE OSTEOSSARCOMA**

ALINE OLIVEIRA COSTA BENEVIDES

**Dissertação apresentada à Fundação Antônio
Prudente para obtenção do título de Mestre em
Ciências**

Área de Concentração: Oncologia

Orientador: Prof. Dr. Fábio de Abreu Alves

Co-Orientadora: Dra. Cecília Maria Lima da Costa

São Paulo

2012

FICHA CATALOGRÁFICA

Preparada pela Biblioteca da Fundação Antônio Prudente

Benevides, Aline Oliveira Costa

Avaliação da prevalência e intensidade da mucosite oral induzida por quimioterapia em pacientes portadores de osteossarcoma / Aline Oliveira Costa Benevides - São Paulo, 2012.

58p.

Dissertação (Mestrado)-Fundação Antônio Prudente.

Curso de Pós-Graduação em Ciências - Área de concentração: Oncologia.

Orientador: Fábio de Abreu Alves

Descritores: 1. MUCOSITE ORAL. 2. TERAPIA A LASER DE BAIXA INTENSIDADE 3. METOTREXATO. 4. OSTEOSARCOMA 5. PREVALÊNCIA 6. QUIMIOTERAPIA.

“Se tentares viver de amor convém fazer a tua parte.
A outra, nunca sabes se virá, nem é necessário que venha.
Por vezes ficarás desiludido; porém jamais perderás a esperança, se te convenceres
que no amor o que importa é amar.”
Chiara Lubich

DEDICATÓRIA

Dedico esta conquista:

A DEUS, Pai de Infinita Bondade, que me guia no Bem e me Fortalece.

Ao meu esposo Gustavo, por sua presença, carinho e apoio.

Ao meu filho Mateus, que me alegra todos os dias.

Aos meus pais Euribes e Ayla, pelos seus exemplos de dignidade.

E por sempre me estimularem ao estudo.

AGRADECIMENTOS

Ao Professor Dr. Fábio de Abreu Alves, mestre, meu orientador e amigo, que confiou no meu trabalho. Seu estímulo à pesquisa me impulsionou a otimizar a elaboração deste trabalho.

À Dra. Cecília Maria Lima da Costa, minha co-orientadora e amiga, cujo ânimo em realizar descobertas científicas, despertou em mim o gosto pelo estudo da Oncologia.

À CAPES (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior) por seu apoio através da bolsa concedida, que possibilitou a realização da pesquisa e de meus estudos a nível de Mestrado, significando um importante avanço em minha vida acadêmica e profissional.

Ao Prof. Dr. Danyel Elias da Cruz Perez e à Dra. Ludmilla Thomé Domingos Chinen, membros da minha Banca de Qualificação, que muito contribuíram para a realização desta pesquisa.

À Dra. Graziella Jaguar, titular do Depto de Estomatologia, pela amizade e ensinamentos científicos.

Às Dra. Aline Santos Damascena e Dra. Maria do Rosário Dias de Oliveira Latorre, pela estatística e consultoria realizadas.

Aos funcionários de Serviço de Arquivo Médico Estatístico (SAME), pelo acolhimento e disposição em servir.

A Suely, Jefferson e todos da biblioteca do Hospital A.C. Camargo, pela atenção e profissionalismo.

A Ana Kuninari, Luciana e Vanuza da Pós-Graduação do Hospital A.C. Camargo, pela disponibilidade e ajuda.

Aos pacientes do Hospital A.C. Camargo, que tive o privilégio de conviver durante o Aprimoramento em Câncer Bucal. A eles todo meu amor e respeito.

Aos titulares do Depto de Estomatologia, Dr. Divaldo Prado e Dr. André Caroli, pela convivência e incentivo profissional.

Aos colegas de Pós-Graduação do Depto de Estomatologia, Ana Paula Molina, Luana, Michele, Paulo e Rodrigo, pelos momentos que construímos juntos.

Ao funcionário do Depto de Estomatologia, Juscelino por sua gentileza e presteza.

RESUMO

Benevides AOC. **Avaliação da prevalência e intensidade da mucosite oral induzida por quimioterapia em pacientes portadores de osteossarcoma.** São Paulo; 2012. [Dissertação de Mestrado-Fundação Antônio Prudente].

A mucosite oral é um importante efeito adverso potencialmente doloroso e debilitante da quimioterapia e radioterapia em cabeça e pescoço. Essa pesquisa teve como objetivo avaliar a prevalência, intensidade e duração da mucosite oral em pacientes portadores de osteossarcoma que fizeram uso de metotrexato em altas doses (MTX-AD), doxorrubicina e cisplatina. E, verificar a associação dos níveis séricos do metotrexato com a prevalência da mucosite oral, em cada semana do tratamento oncológico. Os pacientes foram submetidos à terapia com laser de baixa intensidade, de forma preventiva e curativa. A pesquisa consiste em estudo retrospectivo, onde foram analisados prontuários de 25 pacientes submetidos a tratamento quimioterápico durante 31 semanas, no período compreendido entre janeiro de 2006 e dezembro de 2009. A avaliação da mucosite oral foi realizada de acordo com os critérios de classificação da Organização Mundial de Saúde (OMS). Houve maior prevalência de mucosite nas semanas 5 (70,9%), 6 (56,5%), 10 (60,8%), 18, 19 (61,1%) e 31 (58,3%). Com relação ao grau de mucosite na semana 5, 12 pacientes (50%) apresentaram grau 2, 4 (16,7%) grau 3 e 1 paciente (4,2%) grau 4. A maior prevalência de mucosite grau 3 ocorreu na semana 23 com 4 pacientes (25%) e grau 4 na semana 28 com 1 paciente (7,7%). Concluímos que as semanas consecutivas de quimioterapia apresentaram maior prevalência e severidade de mucosite, em que foram realizados MTX-AD, doxorrubicina ou cisplatina. Houve baixa prevalência de mucosite graus 3 e 4. Não houve associação dos níveis séricos do metotrexato com a prevalência da mucosite oral.

SUMMARY

Benevides AOC. **[Evaluation of prevalence and intensity of oral mucositis induced by chemotherapy in patients with osteosarcoma]**. São Paulo; 2012. [Dissertação de Mestrado-Fundação Antonio Prudente].

Oral mucositis is a painful and debilitating adverse effect caused by chemotherapy and radiotherapy in head and neck region. The objective of the present study was to evaluate the prevalence, intensity and duration of oral mucositis in patients with osteosarcoma that used high-dose methotrexate (HD-MTX), doxorubicin and cisplatin. And to verify the association of plasma concentration of HD-MTX with the prevalence of oral mucositis in each week of oncologic treatment. The patients were submitted to low level laser therapy, for prophylactic and therapeutic use. This is a retrospective study which analyzed the records of 25 patients submitted to chemotherapy treatment with HD-MTX, doxorubicin and cisplatin over 31 weeks of oncologic treatment, between January 2006 and December 2009. The oral mucositis was evaluated according to the criteria of World Health Organization (WHO) scale. The most prevalent weeks of mucositis were 5 (70.9%), 6 (56.5%), 10 (60.8%), 18, 19 (61.1%) and 31 (58,3%). In relation to the mucositis grade on the week 5, 12 patients (50%) developed mucositis grade 2, 4 patients (16.7%) grade 3 and one patient (4,2%) grade 4. Mucositis grade 3 was more prevalent on the week 23 (4 patients, 25%) and grade 4 on the week 28 (1 patient, 7.7%). In conclusion, the prevalence and severity of the oral mucositis were more intense in the consecutive weeks of chemotherapy, when used HD-MTX, doxorubicin and cisplatin. There was low prevalence in mucositis grade 3 and 4. There was not association between plasma concentration of HD-MTX and oral mucositis.

LISTA DE FIGURA E TABELAS

Figura 1	Prevalência da mucosite, segundo intensidade e semana de tratamento.....	28
Tabela 1	Prevalência de mucosite, segundo intensidade e semana de tratamento.....	27
Tabela 2	Tempo de duração da mucosite, segundo semana de tratamento.....	29
Tabela 3	Número de pacientes por sessões de laserterapia curativa, segundo semana de tratamento.....	31
Tabela 4	Prevalência de neutropenia, segundo intensidade e semana de tratamento.....	32
Tabela 5	Prevalência de infecção em boca, segundo tipo e semana de tratamento.....	33
Tabela 6	Prevalência de alteração do MTX após 24h, segundo intensidade e semana de tratamento.....	34
Tabela 7	Prevalência de alteração do MTX após 48h, segundo intensidade e semana de tratamento.....	35
Tabela 8	Prevalência de alteração do MTX após 72h, segundo intensidade e semana de tratamento.....	36
Tabela 9	Prevalência de alteração da creatinina após 24h, segundo intensidade e semana de tratamento.....	37

Tabela 10	Prevalência de alteração da creatinina após 48h, segundo intensidade e semana de tratamento.....	38
Tabela 11	Prevalência de alteração da creatinina após 72h, segundo intensidade e semana de tratamento.....	39
Tabela 12	Análise descritiva de toxicidade por semana de tratamento.....	40
Tabela 13	Presença de mucosite segundo alteração de nível sérico de MTX após 24h.....	41
Tabela 14	Presença de mucosite segundo alteração de nível sérico de MTX após 48h.....	42
Tabela 15	Presença de mucosite segundo alteração de nível sérico de MTX após 72h.....	42
Tabela 16	Presença de mucosite segundo presença de neutropenia por semana de tratamento.....	44
Tabela 17	Presença de mucosite segundo presença de infecção por semana de tratamento.....	45

LISTA DE ABREVIATURAS

IL-1	Interleucina 1
IL-6	Interleucina 6
LLA	Leucemia Linfoblástica Aguda
MTX	Metotrexato
MTX-AD	Metotrexato em altas doses
NF-Kβ	Fator Nuclear Kappa beta
NO	Óxido Nítrico
OMS	Organização Mundial de Saúde
ROS	Espécies Reativas de Oxigênio
TMO	Transplante de Medula Óssea
TNF	Fator de Necrose Tumoral
VHS	Vírus Herpes Simples
VHS-1	Vírus Herpes Simples 1

ÍNDICE

1	INTRODUÇÃO.....	1
2	OBJETIVOS.....	8
3	REVISÃO DE LITERATURA	9
4	PACIENTES E MÉTODOS.....	19
4.1	Caracterização do Estudo	19
4.2	Critérios de Inclusão	19
4.3	Casuística e Composição da Amostra.....	20
4.4	Métodos.....	21
4.5	Avaliação da Mucosite Oral.....	21
4.6	Manejo da Mucosite Oral.....	22
4.7	Exames Laboratoriais.....	23
4.8	Avaliação de infecção bucal	24
4.9	Análise Estatística	25
5	RESULTADOS	26
6	DISCUSSÃO.....	46
7	CONCLUSÃO	52
8	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	53

ANEXOS

Anexo 1 Carta de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa-CEP

Anexo 2 Esquema de tratamento para osteossarcoma

Anexo 3 Ficha Utilizada para Levantamento de Dados

Anexo 4 Níveis normais de MTX e toxicidade

1 INTRODUÇÃO

Osteossarcoma é o tumor ósseo maligno mais comum em crianças e adolescentes. O sítio primário mais frequente é a região metafisária de ossos longos principalmente fêmur distal e tíbia proximal (CHOU et al. 2008). A etiologia é desconhecida. Observa-se maior incidência em pacientes com retinoblastoma bilateral, doença de Paget, síndrome de Li-Fraumeni, e naqueles que receberam radiação terapêutica (MEYERS e GORLICK 1997). O comportamento biológico é consistente com a premissa de que micrometástases silenciosas estejam presentes em mais de 80% dos pacientes ao diagnóstico (JAFJE e GORLICK 2008).

O tratamento do osteossarcoma consiste em quimioterapia com agentes múltiplos e ressecção cirúrgica radical (CHOU et al. 2008). O metotrexato (MTX) é um antigo antifolato usado no tratamento de osteossarcoma há mais de 30 anos (COLOM et al. 2009). A administração é endovenosa e seus efeitos tóxicos primários ocorrem em 5 a 14 dias depois da dose (BALIS et al. 2001). A terapia com metotrexato em altas doses (MTX-AD), que utiliza dose entre 5-12 g/m², é utilizada em crianças com leucemia linfoblástica aguda (LLA) e osteossarcoma (CHENG 2008).

Apesar do intenso monitoramento durante a administração do MTX-AD, através de ajuste da dose de resgate com leucovorin, hidratação adequada e alcalinização urinária (COLOM et al. 2009), complicações como mucosite oral, mielossupressão e toxicidade hepática aguda são comuns durante o tratamento (RASK et al. 1998).

A mucosite oral é a maior toxicidade associada ao MTX-AD (CHENG 2008). A média da incidência de mucosite oral é estimada em mais de 50% das crianças que recebem terapia com MTX (RASK et al. 1998; CHENG et al. 2004). A morbidade da mucosite oral inclui dor, sangramento, infecção e disfunção oral, que podem ser profundamente estressantes e debilitantes para a criança, interferindo assim no tratamento oncológico (CHENG e CHANG 2003).

Clinicamente a mucosite oral caracteriza-se pela ulceração da mucosa oral com formação de pseudomembrana. Em sua fase inicial observa-se mucosa eritematosa e com sensibilidade. Depois ocorre a formação de lesão atrófica até o desenvolvimento de ulcerações que penetram em toda a submucosa causando dor severa, que rotineiramente necessitam de analgesia narcótica. Além disso, em pacientes neutropênicos a mucosite oral representa grande risco de infecção, podendo levar a bacteremia e sepse. Há também o fator econômico com custos elevados com mais dias de internação hospitalar e medicamentos utilizados no controle da dor, infecções e desnutrição (SONIS 2011).

A patofisiologia da mucosite não é plenamente compreendida. As células epiteliais da mucosa oral têm rápida capacidade de crescer e se multiplicar, o que as torna mais susceptíveis aos efeitos da terapia citotóxica. A quimioterapia pode interferir na maturidade e no crescimento de células epiteliais, provocando alterações no ciclo celular e até sua morte. Pacientes neutropênicos têm risco aumentado de infecções orais, o que geralmente ocorre quando a toxicidade indireta acontece nos tecidos estomatológicos. O mecanismo de mucosite mais conhecido e aceito na literatura foi desenvolvido por SONIS (2004), que envolve cinco fases biológicas: iniciação, super-regulação, amplificação de sinal, ulceração e cicatrização. A fase de

iniciação ocorre rapidamente, logo após a radioterapia ou quimioterapia por danos diretos à molécula de DNA. Essa injúria ocorre simultaneamente com a produção de espécies reativas de oxigênio (ROS). A super-regulação é caracterizada pela ativação dos genes c-jun, c-fos e erg-1, ativação dos fatores de transcrição como o Fator Nuclear Kappa beta (NF- κ B) e moléculas de adesão vascular. Tudo isso é seguido por uma maior regulação dos genes que resulta numa produção de cascata de proteínas e moléculas destrutivas, como as citocinas pró-inflamatórias interleucina 1 e interleucina 6 (IL-1, IL-6), o Fator de Necrose Tumoral (TNF), Óxido Nitroso (NO), que levam à apoptose da célula e dano ao tecido da mucosa oral. A amplificação de sinal é causada pelo aumento dessas citocinas que levam a um processo destrutivo do epitélio oral que rompe, causando a ulceração. Na fase da ulceração, a presença de macrófagos vai aumentar o número de citocinas, causando mais dano ao tecido lesado. Nesta fase ocorre também a colonização bacteriana. A fase de cicatrização também é um processo biologicamente dinâmico com estímulos provenientes da matriz extracelular da submucosa promovendo a cicatrização do epitélio.

WALCO et al. (1999) relataram que 57,8% de dor em oncologia pediátrica é devido à mucosite oral quimioinduzida. Para alguns pacientes a mucosite oral intensa pode limitar a dose de quimioterapia a ser utilizada. A identificação de fatores de risco é importante para o avanço no entendimento da etiopatofisiologia da mucosite oral e sua terapêutica (SONIS 2004). Em alguns estudos de pacientes com LLA tem sido relatado que a concentração plasmática de MTX pode influenciar o nível de toxicidade pela droga (RELLING et al. 1994; RASK et al. 1998).

CHENG (2008) realizou um estudo retrospectivo caso-controle para investigar associações entre concentração plasmática do MTX às 42h e 66h, contagem de neutrófilos absolutos, transaminases séricas, náuseas/vômitos e mucosite oral. O estudo foi realizado com 28 pacientes pediátricos com diagnóstico de LLA e osteossarcoma e que receberam quimioterapia com MTX (5-12 g/m²) endovenoso em 24h de infusão. Foi observado que crianças com concentração plasmática de MTX às 66h maior ou igual a 0,2 µmol/l e grau ≥ 2 para náuseas/vômitos tiveram maior chance de apresentar mucosite oral (p=0,02). O autor sugere que esses pacientes devam ser cuidadosamente monitorados e avaliados para um risco aumentado de mucosite oral e que intervenções apropriadas sejam adicionadas com ajuste de resgate com leucovorin e hidratação.

O estudo de MAIGUMA et al. (2008) avaliou a relação da mucosite com concentrações séricas do MTX às 48h e 72h, após a administração de MTX-AD em pacientes pediátricos portadores de LLA. Utilizaram o protocolo da Associação Japonesa para o Estudo de Leucemia em Crianças que realiza infusão endovenosa de 3 g/m² durante 24h. A mucosite oral ocorreu em 24 (49%) pacientes, dos quais 20 pacientes apresentaram mucosite grau 1 ou 2 e apenas 4 pacientes com grau 3 de severidade para mucosite. A incidência de mucosite oral em níveis normais para MTX às 48h e 72h ocorreu em 44,9% e 25% dos pacientes respectivamente. Analisaram também a toxicidade celular do MTX em queratinócitos epidérmicos humanos demonstrando que não houve diferença de viabilidade celular nas concentrações de 10⁶M, 10⁵M e 10⁻⁴M, após 48h de exposição ao MTX. Porém, a viabilidade celular obtida depois de 24h com MTX foi significativamente diferente da respectiva viabilidade celular 48h, 72h e 96h após exposição com MTX. Os autores

sugerem que os danos celulares estejam mais relacionados com a duração da exposição ao MTX do que com sua maior concentração.

O tratamento da mucosite oral inclui administração de agentes antimicrobianos tópicos (BARASCH et al. 1995), vitaminas (BRANDA et al. 2004; SUNG et al. 2007), fatores de crescimento (SCHMIDT et al. 2008), enxaguadores bucais (SAARILAHTI et al. 2002) e crioterapia (GORI et al. 2007). Estudos têm demonstrado que a fototerapia a laser pode reduzir a severidade da mucosite oral e dor (NES e POSSO 2005; SCHUBERT et al. 2007; CAMPOS et al. 2009; EDUARDO et al. 2008). O efeito da fototerapia a laser tem como base a capacidade de modular processos metabólicos por conversão de energia a laser através de processos bioquímicos e fotofisiológicos, que transformam o laser em energia útil para a célula. Laser visível é absorvido por cromóforos na cadeia respiratória da mitocôndria, que aumenta a produção de ATP, o que resulta no aumento da proliferação celular e síntese de proteína, acelerando o reparo tecidual (KARU 1988). Para a analgesia tem sido demonstrado que o estímulo do laser em nervos periféricos altera a hiperpolarização da membrana celular e aumenta a concentração de ATP, o que pode contribuir para a manutenção da estabilidade da membrana, aumentando o limiar de dor (KUDOH et al. 1990; SIMÕES et al. 2009).

O benefício do laser profilático na redução da incidência e intensidade da mucosite oral em pacientes submetidos ao transplante de medula óssea é bem discutido na literatura. JAGUAR et al. (2007) realizaram um estudo para avaliar o impacto da laserterapia profilática na mucosite oral induzida por tratamento quimioterápico para transplante de medula óssea (TMO). Utilizaram 2 grupos de pacientes: grupo controle retrospectivo (25 pacientes) e grupo experimental (24

pacientes). A laserterapia foi realizada do início do condicionamento ao segundo dia depois da infusão da medula. O laser utilizado emitia luz de 660 nm, 10 mW e 2,5 J/cm². Todos os pacientes desenvolveram algum grau de mucosite. Porém o grupo controle iniciou a mucosite após 4,36 dias enquanto o grupo que realizou a laserterapia apresentou mucosite após 6,12 dias (p=0,01). A laserterapia reduziu também o tempo de dor de 5,64 para 2,45 dias (p=0,04) e diminuiu o consumo de morfina (p=0,07). Os autores sugerem que a laserterapia profilática pode reduzir a severidade de mucosite induzida por quimioterapia para TMO (p=0,12). Trata-se ainda de uma técnica não invasiva que promove o alívio de dor e diminui a administração de morfina.

EDUARDO et al. (2008) realizaram um estudo para descrever a incidência e a intensidade da mucosite oral em pacientes submetidos a TMO e a fototerapia a laser e discutir seus efeitos na mucosa bucal. Foram coletados dados de 30 pacientes e realizada laserterapia com densidade de energia de 4 J/cm² para prevenção da mucosite e 6 J/cm² para tratamento das ulcerações em cavidade oral. A fototerapia a laser foi realizada diariamente desde o primeiro dia de condicionamento até o dia do transplante ou até quando não havia lesões na cavidade oral. Da análise da mucosite foram observados que 33,4% dos pacientes exibiram grau I, 40% grau II, 23,3% grau III e 3,3% grau IV. No período mais crítico após TMO (D+5 a D+8), 63,3% apresentaram grau I; houve pequena redução em mucosite grau II observada em D+8 (30%) em comparação a D+5 (33,3%) e aumento da mucosite grau III (6,7%) foi vista em D+8. Nesse período não houve pacientes com mucosite grau IV. Os autores concluem que a fototerapia a laser tende a manter os níveis de mucosite nos graus I e II, o que representa um efeito positivo para o tratamento de pacientes de TMO.

De acordo com a literatura estudada, KUHN et al. (2009) realizaram um estudo randomizado placebo-controle em crianças para avaliar a eficácia do laser de baixa intensidade (4 J/cm^2) na prevenção da mucosite oral durante tratamento quimioterápico. Crianças e adolescentes com diagnóstico de leucemia, linfoma e tumores sólidos foram submetidos à quimioterapia ou transplante de medula óssea. O laser utilizado emitia luz de 830 nm, 100 mW e 4 J/cm^2 . O grupo que recebeu laserterapia profilática foi constituído de 9 pacientes e o grupo placebo de 12. Realizaram laserterapia durante 5 dias consecutivos após admissão para quimioterapia; 1/9 e 9/12 dos pacientes apresentaram mucosite grau 2 no grupo que realizou laserterapia e no grupo placebo, respectivamente ($p=0,029$). Houve diminuição na duração da mucosite oral no grupo que realizou laserterapia (5,8 dias) em relação ao grupo placebo (8,9 dias) ($p=0,004$). Os autores sugerem que os pacientes com algum grau de mucosite oral após 5 dias de laserterapia profilática deveriam continuar a receber essa terapia até cicatrização completa das lesões. O estudo demonstrou que a laserterapia de baixa intensidade, adicionalmente aos cuidados orais, podem diminuir a duração e a severidade da mucosite oral induzida por quimioterapia.

De acordo com nosso conhecimento, não existem estudos na literatura de língua Inglesa sobre o acompanhamento longitudinal avaliando mucosite em pacientes com osteossarcoma, que fazem tratamento com MTX-AD. Ressalta-se também que o tratamento oncológico é longo, com tempo médio de 10 meses.

2 OBJETIVOS

- 1.** Avaliar semanalmente a prevalência, intensidade e duração da mucosite oral, durante as 31 semanas de tratamento oncológico, em pacientes portadores de osteossarcoma em uso de metotrexato em altas doses, doxorrubicina e cisplatina. Os pacientes foram submetidos ao laser de baixa intensidade de forma preventiva e curativa.
- 2.** Verificar a associação dos níveis séricos do metotrexato com a prevalência da mucosite oral, em cada semana do tratamento oncológico.

3 REVISÃO DE LITERATURA

A mucosite tem sido muito estudada quanto à possibilidade de promover sua prevenção e cura efetiva. O reconhecimento da mucosite envolve não apenas injúria celular direta mediada por quimioterapia ou radiação, mas constitui uma cascata complexa de eventos biológicos. A qual permite a intervenção de numerosas terapias alvo e o desenvolvimento de fatores efetivos em prever o risco dos pacientes em desenvolvê-la. Injúrias induzidas por radiação ou quimioterapia representam o primeiro passo crítico para o desenvolvimento de mucosites. Morte celular e produção de espécies reativas de oxigênio são os principais componentes da injúria celular. A radiação ou quimioterapia causam injúrias diretas nas células epiteliais. As células da submucosa se comportam de maneira similar, porém numa extensão diferente. Para a radioterapia, nas sessões iniciais a dose cumulativa é baixa. No início da radiação as células injuriadas são mais superficiais. Para quimioterapia, a dose total da droga atinge a circulação depois da infusão. As células do endotélio parecem apresentar um risco imediato maior, quando comparadas com a radiação (SONIS 2010).

Com o objetivo de descrever a prevalência da mucosite oral clinicamente relevante induzida por quimioterapia, WUKETICH et al. (2012) realizaram um estudo prospectivo e transversal com pacientes ambulatoriais que receberam quimioterapia para tumores sólidos. Mucosite leve (grau 1) esteve presente em 120 pacientes (40,3%) e 15 pacientes (5%) apresentaram mucosite moderada (grau 2). Uma baixa prevalência (6%) de pacientes apresentou mucosite oral clinicamente

relevante, incluindo 1% de pacientes com mucosite severa (grau 3 a 4). Houve maior prevalência de mucosite em pacientes tratados com regimes quimioterápicos que incluíam 5-fluorouracil, platina, taxanos e irinotecan. A mucosite ocorreu principalmente em pacientes que apresentaram leucocitose (16,2%), comparada com pacientes com contagem normal de células sanguíneas (4,1%) e com leucocitopênicos (5,6%). Dor oral e disfagia foram significativamente mais altas em pacientes com mucosite ($p<0,01$).

NISHIMURA et al. (2012) realizaram estudo prospectivo para determinar a incidência e a severidade de mucosite oral induzida por quimioterapia convencional em tumores sólidos e linfomas. Foram avaliados 227 pacientes que receberam quimioterapia para várias doenças malignas. A incidência da mucosite oral foi maior em pacientes com câncer de mama (76,5%), cabeça e pescoço (67,7%), colorretal (63%), esofágico (57,8%) e linfoma (42,9%). Entretanto os pacientes que apresentaram mucosite oral severa foram raros: 4,8%. Regimes quimioterápicos contendo 5-fluorouracil e adriamicina-ciclosfosfamida para câncer de mama apresentaram os mais altos riscos para a instalação da mucosite oral. Não houve correlação entre a ocorrência de mucosite oral e terapia oncológica prévia, cuidados orais e exames laboratoriais (contagem de neutrófilos). O fator preditivo foi história de mucosite anterior em quimioterapia prévia.

KIM et al. (2012) realizaram um estudo com objetivo de determinar se a mucosite oral durante a quimioterapia em pacientes com tumores sólidos é representativa na qualidade de vida dos pacientes. Foi um estudo prospectivo incluindo 344 pacientes, que iniciaram um novo regime quimioterápico. Cada paciente foi avaliado durante dois ciclos de tratamento. Mucosite oral, qualidade de

vida e outros efeitos adversos foram registrados em entrevistas de médicos com pacientes e em diários relatados pelos pacientes. Houve mucosite em 175 dos 633 ciclos (27,7%). Apresentaram mucosite 45% dos pacientes durante os dois ciclos de quimioterapia. A maioria dos pacientes apresentou sintomas leves de mucosite, quando avaliados em relação à dor, xerostomia, disfagia, ardência em língua e ulceração em cavidade oral. Não houve diferença na contagem basal de neutrófilos quando na ocorrência de mucosite. A cicatrização da mucosite oral ocorreu em 15 dias e teve início aproximadamente 8 dias após a quimioterapia. Houve menor incidência de mucosite (31%) no grupo mais velho (mais de 60 anos) em relação ao mais jovem (49,4%), relacionada com a dose de quimioterapia, significativamente reduzida no grupo mais velho. A qualidade de vida com mucosite foi significativamente inferior à dos pacientes sem mucosite, especialmente em relação ao bem-estar físico e emocional. Outros efeitos adversos foram mais frequentes em ciclos quimioterápicos com mucosite em relação à quantidade de comida ingerida, náusea, vômito, febre, mialgia e neuropatia sensitiva. Concluíram que a mucosite oral representa pobre qualidade de vida e constitui um sintoma básico em pacientes com tumores sólidos que recebem quimioterapia.

CHENG et al. (2011) realizaram um estudo prospectivo multicêntrico para examinar a incidência e os fatores de risco associados com mucosite oral em pacientes pediátricos e adolescentes que receberam quimioterapia. A avaliação da mucosite foi realizada diariamente até completar 14 dias depois do início da quimioterapia. Foi utilizado um questionário diário de mucosite oral de dor em boca e orofaringe. Esse questionário avaliou a intensidade da mucosite a partir de limitações de atividades funcionais como deglutir, falar, comer, beber e dormir.

Fatores de risco potenciais incluíram idade, sexo, mucosite prévia, nível de ansiedade, diagnóstico de câncer, episódios de náusea e vômito, contagem de neutrófilos e valores séricos de creatinina. Foram avaliados 140 pacientes, entre 6 e 18 anos; 41% desenvolveram mucosite, sendo que desses, 23% apresentaram escore 2 e 18% escore 3 e 4 (onde 4 representa extrema dor e disfunção). Os pacientes eram portadores de tumores sólidos e doenças malignas hematológicas. Os regimes quimioterápicos utilizados incluíram etoposide, metotrexato, citarabina, adriamicina e antraciclina. O tempo médio para o início da mucosite foi de 2,7 a 4,7 dias e sua duração de 4 a 6,3 dias. Mucosite prévia, maior nível de ansiedade e neutropenia foram associados a maior incidência, intensidade e surgimento antecipado da mucosite ($p < 0,01$). A neutropenia foi considerada o fator mais importante associado à mucosite.

OTMANI et al. (2011) realizaram estudo prospectivo para analisar a incidência e fatores determinantes da mucosite oral severa em pacientes oncológicos jovens tratados com quimioterapia. Foram estudados 970 pacientes, menores de 16 anos. A mucosite oral ocorreu em 540 (55,6%), sendo que 366 (67,7%) desenvolveram mucosite moderada (grau 1 a 2) e 174 (32,3%) apresentaram mucosite severa (grau 3 a 4). O início das lesões variou entre 1 a 22 dias após a quimioterapia e a duração foi de 2 a 23 dias. Mais de 67% dos pacientes com mucosite evoluíram com neutropenia, sendo severa (contagem absoluta de neutrófilos menor que $500/\text{mm}^3$) em 51,4% dos casos. Pacientes com mucosite oral severa apresentavam carcinoma indiferenciado de nasofaringe, linfoma não-Hodgkin e leucemia aguda. Dos diferentes agentes quimioterápicos, o metotrexato foi o único associado ao pior grau de mucosite oral em pacientes oncológicos pediátricos.

KANBAYASHI et al. (2010) realizaram um estudo retrospectivo para identificar preditores para a ocorrência de efeitos adversos durante a terapia com MTX-AD. Foram estudados 32 pacientes, entre 23 e 78 anos, tratados com MTX-AD. Linfoma foi diagnosticado em 24 casos (44 episódios) e leucemia linfocítica aguda em 8 casos (14 episódios). Os efeitos adversos pesquisados foram fadiga, estomatite e neutropenia. Encontraram que apenas o valor do nível sérico de MTX após 48h não é estatisticamente significante para o desenvolvimento de toxicidade. Os fatores preditivos para estomatite foram altas doses e quimioterapia combinada. Para neutropenia foi preditivo o longo período de infusão (24h).

KEEFE et al. (2007) atualizaram o guia prático para prevenção e tratamento da mucosite da Associação Multinacional de Suporte de Cuidado em Câncer. Foi realizada revisão sobre o tratamento da mucosite oral com fatores de crescimento, antimicrobianos, analgésicos, anti-inflamatórios, crioterapia, laser e cuidados orais básicos. As mudanças incluíram recomendações do uso de palifermina para mucosite oral associada ao TMO e crioterapia para altas doses de melfalan. Revisaram recentes ensaios clínicos para avaliar a incidência de mucosite oral severa em regimes quimioterápicos de linfoma não Hodgkin, câncer de mama, pulmão e colorretal. Os regimes de quimioterapia para linfoma não Hodgkin (ciclosfosfamida, doxorubicina e vincristina) apresentaram risco para mucosite oral severa entre 3 a 10%. Resultados similares foram observados entre mulheres que recebem doxorubicina e taxanos (paclitaxel ou docetaxel) para câncer de mama. Pacientes com câncer colorretal que realizam quimioterapia com 5-fluorouracil têm baixo risco de desenvolver mucosite oral intensa (1 a 4%), mas maior risco (16%) de diarreia, que se aproxima a 25% quando irinotecan e oxaliplatina são utilizadas. Novos

agentes como palifermina são caros e não justificáveis para prevenção quando risco de mucosite intensa é pequeno.

PETERSON et al. (2011) publicaram um guia clínico prático da Sociedade Européia de Medicina Oncológica para manejo de mucosite oral e gastrointestinal. Os regimes de quimioterapia com 5-fluorouracil utilizados para linfoma não Hodgkin, câncer de mama, pulmão e colorretal atingem 20 a 50% de mucosite no trato gastrointestinal. Quimioterapia com metotrexato e outros antimetabólitos chega a 20 a 60% dependendo da dose utilizada em cada ciclo. Para prevenção de mucosite quando utilizada quimioterapia em altas doses é recomendada a terapia com laser de baixa potência para diminuir incidência de mucosite oral e dor.

Em relação à laserterapia, SILVA et al. (2011) realizaram estudo prospectivo randomizado para investigar os efeitos clínicos da terapia com laser de baixa potência na prevenção de mucosite oral induzida por condicionamento de TMO. Foi utilizado laser diodo InGaAlP emitindo luz de 660 nm, 40 mW e 4 J/cm². A avaliação da mucosite foi realizada utilizando a preconização da OMS. Dos 21 pacientes que realizaram laserterapia, 57,1% tiveram mucosite grau 0, 9,6% evoluíram com mucosite grau 1 e 33% com grau 2, e no grupo controle apenas 4,8% dos pacientes se apresentaram livre de mucosite ($p<0,001$). As sessões de laser foram realizadas diariamente, iniciando-se quatro dias antes da infusão da medula (D-4) e continuando até quatro dias depois (D+4). O estudo concluiu que a laserterapia é benéfica em reduzir a ocorrência e a intensidade de mucosite em pacientes em condicionamento para TMO.

ABRAMOFF et al. (2008) realizaram estudo para avaliar a eficácia de laser de baixa potência na prevenção e tratamento de mucosite oral induzida por

quimioterapia em pacientes jovens. A média de idade foi 14,6 anos (7 a 23 anos). Foram incluídos 13 pacientes, correspondendo a 32 ciclos de quimioterapia. Desses, 21 ciclos foram para tratamento de osteossarcoma (cisplatina, doxorrubicina e ifosfamida) e 11 para leucemia linfóide aguda (metotrexato, vincristina, citarabina). Do grupo que recebeu irradiação com laser profilático, 73% apresentou mucosite grau 0 e 18% mucosite grau 1. No grupo placebo 27% não apresentaram mucosite. No grupo que realizou laserterapia terapêutica houve diminuição da severidade da mucosite.

CAUWELS e MARTENS (2011) realizaram estudo para investigar a capacidade de alívio de dor e cicatrização do laser de baixa potência em mucosite oral. Foram selecionadas 16 crianças, com idade média de 9,4 anos. A maioria das crianças foi diagnosticada com leucemia e linfoma (n=12), neuroblastoma (n=1), osteossarcoma (n=1), sarcoma de Ewing (n=1) e tumor de células germinativas (n=1). Todas as crianças foram tratadas com laser diodo emitindo luz de 150 mW e 830 nm. A energia utilizada foi adaptada com a intensidade das lesões de mucosite oral. Houve 50 episódios de mucosite: 18% (grau1), 32% (grau 2), 42% (grau 3) e 8% (grau 4). As áreas mais frequentemente afetadas foram mucosa bucal (51%), lábios (19%), língua (10%), sublingual (5%), palato (4%) e gengiva, úvula e orofaringe (11%).

BJORDAL et al. (2011) realizaram um estudo dos efeitos da terapia com laser de baixa potência na prevenção e tratamento da mucosite oral induzida por terapia oncológica. Foi realizada uma revisão sistemática com meta-análise de experimentos randomizados placebo-controle de laser durante a quimioterapia ou radioterapia em pacientes com câncer de cabeça e pescoço. Foram encontrados 11

experimentos totalizando 415 pacientes. O risco relativo para desenvolver mucosite foi significativamente reduzido depois da laserterapia comparado com o placebo. Esse efeito preventivo do laser melhorou o risco relativo quando apenas experimentos com doses adequadas acima de 1 Joule (1 J/cm^2) foram incluídos. Para o tratamento das úlceras, o número de dias de mucosite grau 2 ou pior foi significativamente reduzido depois da laserterapia em 4,38 dias menos que o placebo. A severidade da mucosite também foi reduzida depois do laser com uma diferença de 1,33 em relação ao placebo. Existem evidências a partir de estudos que a laserterapia com vermelho e infravermelho pode prevenir o desenvolvimento de mucosite oral. A laserterapia também reduziu dor, severidade e duração dos sintomas de mucosite em pacientes oncológicos.

GAUTAM et al. (2012) realizaram estudo prospectivo para avaliar eficácia do laser de baixa potência na prevenção e tratamento de mucosite oral em pacientes oncológicos tratados com quimioterapia e radioterapia. Foi um estudo duplo cego randomizado com 121 pacientes, maiores de 18 anos e portadores de tumores primários de cavidade oral. Durante as últimas semanas a incidência de mucosite oral severa foi significativamente menor no grupo de pacientes que fez laser (29%) em relação ao grupo controle (89%). A duração de mucosite oral severa nos pacientes que fizeram laser foi menor ($4,07 \pm 5,87$ dias) do que no grupo placebo ($13,96 \pm 6,77$ dias). Os autores concluíram que o laser de baixa potência diminui a incidência de mucosite oral severa.

Para MOSEL et al. (2011) as lesões ulceradas predisõem às infecções. Discutiram em seu estudo a prevalência e a etiologia de três categorias de complicações orais durante o tratamento de pacientes oncológicos: mucosite,

disgeusia e infecções. Lesões ulceradas concomitantes à neutropenia causadas por quimioterapia predis põem o paciente ao desenvolvimento de infecções bacterianas e fúngicas e maior destruição tecidual. Intervenções terapêuticas para mucosite com úlceras são críticas para prevenir infecções. Manobras para diminuir os sintomas de dor podem aliviar o desconforto oral e melhorar a qualidade de vida do paciente. Novas intervenções terapêuticas são investigadas para determinar seu efeito em minimizar o desenvolvimento de mucosite de alto grau de severidade e reduzir a duração das lesões.

DE MENDONÇA et al. (2012) realizaram um estudo para avaliar prospectivamente a associação de *Vírus Herpes Simples 1 (VHS-1)*, *Candida* spp e bactérias orais na severidade de mucosite oral em LLA pediátrica. Foram incluídos 71 pacientes. Análises da microbiota oral foram conduzidas nos dias 14 (D14) e 56 (D56) do protocolo do Grupo Brasileiro para Tratamento de Leucemia Infantil 1999 (GBTLI-99). Foi considerada a pior severidade de mucosite ao longo dos 10 dias de observação para análise estatística. Os pacientes receberam a mesma orientação de higiene oral e não foram medicados profilaticamente para fungos ou vírus. No dia D14 de avaliação, 18 pacientes começaram tratamento com aciclovir, baseado exclusivamente no critério clínico de infecção viral. Análises retrospectivas de amostras de cultura microbiológica indicaram que 8 desses 18 pacientes foram *VHS* positivos. Tipicamente os pacientes desenvolveram úlceras na mucosa, assoalho bucal, lábios e palato duro. O período médio para início da mucosite oral foi de 3,9 a 6,8 dias. A mucosite começou a cicatrizar depois de 9 dias, após a recuperação de neutrófilos, uso de aciclovir e cuidados orais. *VHS-1* foi encontrado em 10,37% das amostras individuais de pacientes. Uma amostra foi positiva para *VHS-4*. A presença

de *VHS*, especialmente *VHS-1* e *Candida* spp foram associadas com severidade de mucosite em crianças e adolescentes com LLA.

CHEN et al. (2011) realizaram um estudo para avaliar a influência de candidíase oral e infecção por *VHS-1* em mucosite oral induzida por quimioterapia. Registros médicos de 424 pacientes com doenças malignas hematológicas que haviam recebido quimioterapia foram revisados. Esfregaços de cultura de fungos e *VHS-1* para mucosite oral foram correlacionados com características clínicas. Os pacientes foram avaliados quanto às manifestações clínicas da mucosite a partir do primeiro dia de quimioterapia e continuaram por 30 dias ou até que a contagem absoluta de neutrófilos chegasse a ser maior que 1500/ μ l. Menor idade, doenças malignas mielóides e condição patológica diferente de remissão completa, antes da quimioterapia, foram significativamente correlacionadas com o desenvolvimento da mucosite. Risco de febre e bacteremia foram maiores em pacientes com mucosite ($p<0,001$). Entre os 467 episódios de mucosite com avaliação dos esfregaços de cultura, 221 foram não infecciosos (47,3%), e 246 foram relacionados com infecções fúngicas, *VHS-1* ou ambas (52,7%). Dos 246 episódios, 102 foram associados com infecções fúngicas somente (21,8%), 98 com infecções por *VHS-1* (21%) e 46 com ambas infecções (9,9%). Constataram que pacientes que haviam recebido agentes antifúngicos antes da mucosite tenderam a desenvolver infecção por *VHS-1* ($p<0,001$). Infecção por *VHS-1* é importante diagnóstico diferencial em pacientes que já realizaram terapia antifúngica prévia. Os resultados sugerem que *Candida Albicans* e *VHS-1* exercem importante papel na mucosite oral induzida por quimioterapia em pacientes com doenças malignas hematológicas.

4 PACIENTES E MÉTODOS

4.1 CARACTERIZAÇÃO DO ESTUDO

Este é um estudo de coorte retrospectivo, onde foram analisados todos pacientes portadores de osteossarcoma submetidos a um esquema uniforme de quimioterapia. Os pacientes foram admitidos pelo Departamento de Oncologia Pediátrica do Hospital A.C. Camargo e tratados no período compreendido entre janeiro de 2006 e dezembro de 2009. O projeto obteve aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa com o número 1489/10 no dia 6 de janeiro de 2011 (Anexo 1).

4.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Pacientes portadores de osteossarcoma e que receberam quimioterapia endovenosa com as drogas Cisplatina ($60 \text{ mg/m}^2/\text{dia}$), Doxorubicina ($37,5 \text{ mg/m}^2/\text{dia}$) e MTX-AD ($12 \text{ g/m}^2/\text{dia}$) no esquema terapêutico constituído de 31 semanas, conforme anexo 2. Os pacientes receberam cisplatina e doxorubicina nas semanas 1, 6, 14 e 19; apenas doxorubicina nas semanas 24 e 28; e MTX-AD nas semanas 4, 5, 9, 10, 17, 18, 22, 23, 26, 27, 30 e 31.

O protocolo em estudo é dividido em 8 ciclos de quimioterapia: primeiro ciclo constituído pela semana 1, segundo ciclo pelas semanas 4, 5 e 6, terceiro ciclo pelas semanas 9 e 10, quarto ciclo pela semana 14, quinto ciclo pelas semanas 17, 18

e 19, sexto ciclo pelas semanas 22, 23 e 24, sétimo ciclo pelas semanas 26, 27 e 28 e oitavo ciclo pelas semanas 30 e 31.

4.3 CASUÍSTICA E COMPOSIÇÃO DA AMOSTRA

Foram identificados 30 pacientes com diagnóstico de osteossarcoma. Desses, dois pacientes não realizaram o tratamento quimioterápico nessa Instituição. Outros três pacientes foram submetidos a esquemas terapêuticos diferentes. Dessa forma um total de 25 pacientes apresentou os critérios para composição no estudo. Ressalta-se que os pacientes que apresentaram os critérios de inclusão e por algum motivo (progressão de doença, morte ou outro) tiveram o plano terapêutico modificado, permaneceram no estudo até a alteração do esquema quimioterápico e depois foram excluídos das análises seguintes. Desta forma, a avaliação semanal ficou composta com o seguinte número de pacientes:

- Nas semanas 1, 4 e 5 compuseram a amostra 24 pacientes. Um paciente não participou porque iniciou o mesmo protocolo terapêutico em outra Instituição e veio transferido para continuar o tratamento (entrou na 9ª semana) no Hospital A.C. Camargo;
- A semana 6 foi composta por 23 pacientes. Um paciente não participou por ter sido transferido de outra Instituição (entrou na 9ª. semana) e outro por ter tido excreção retardada do MTX;
- Semana 9: todos os 25 pacientes participaram;
- Semana 10 foi composta por 23 pacientes. Dois pacientes foram excluídos, um mudou de protocolo e outro abandonou o tratamento;

- Semanas 14, 17, 18 e 19 apresentaram 18 pacientes. Foram excluídos mais 5 pacientes, dois por mudança de protocolo, dois por falecimento e um por toxicidade ao MTX;
- Semanas 22 e 23 foram compostas por 16 pacientes. Um paciente mudou de protocolo e outro faleceu;
- Semana 24 foi composta por 15 pacientes. Um paciente faleceu;
- Semanas 26, 27, 28 e 30: compostas por 13 pacientes. Um paciente foi excluído por mudança de protocolo e outro faleceu;
- Semana 31 foi composta por 12 pacientes. Um paciente foi excluído porque não fez a quimioterapia por insuficiência renal aguda.

4.4 MÉTODOS

Foi feita a coleta de dados nos prontuários localizados no SAME (Serviço de Arquivo Médico Estatístico) e prontuários eletrônicos do Hospital A.C. Camargo.

A coleta de dados foi realizada através do preenchimento de um formulário padronizado, contendo diversas informações sobre os pacientes durante o tratamento quimioterápico (Anexo 3).

4.5 AVALIAÇÃO DA MUCOSITE ORAL

Os dados referentes à intensidade de mucosite oral foram coletados do prontuário e esta avaliação foi feita semanalmente durante todo tratamento

oncológico. Para classificação da mucosite oral foi utilizada a escala da Organização Mundial de Saúde (OMS) (PARULEKAR et al. 1998).

Escala OMS para avaliação da Mucosite Oral

Grau 0 – nenhum.

Grau 1 – eritema, sensibilidade da mucosa oral, dor.

Grau 2 – eritema, lesão ulcerada, pode deglutir alimentos sólidos.

Grau 3 – lesões ulceradas, requer somente dieta líquida.

Grau 4 – impossível à alimentação, sólida ou líquida.

4.6 MANEJO DA MUCOSITE ORAL

Todos os pacientes tratados com MTX-AD receberam laserterapia profilática em cavidade oral, iniciando-se no primeiro dia de quimioterapia de MTX-AD até completar 7 dias contínuos. O aparelho utilizado de laser de baixa potência foi o Twin Flex® (MM Optics), aplicado pela equipe de Estomatologia do Hospital A.C. Camargo. A irradiação com laser apresentava as seguintes especificações:

- Comprimento de onda - 660 nm;
- Potência - 15 mW;
- Densidade de energia - 3,8 J/cm²;
- Tempo de aplicação por ponto - 10 segundos;
- Área do spot- 4 mm².

Os pontos de aplicação são locais anatômicos sendo a irradiação aplicada em vários pontos seguidos na cavidade oral, com distância de 1 cm entre eles, de modo a cobrir a maior área por cm² em cada região (JAGUAR et al. 2007).

A laserterapia profilática foi realizada nos seguintes locais anatômicos:

- Mucosa jugal: linha alba de mordida, vestibulo bucal superior e inferior,
- nos lados direito e esquerdo.
- Língua: bordas lateral e ventral, lados direito e esquerdo.
- Assoalho bucal: Lados direito e esquerdo.
- Lábios superior e inferior: fundo de sulco, lados direito e esquerdo.

Quando o paciente desenvolveu mucosite oral grau 2, iniciou-se a laserterapia curativa, que foi aplicada na lesão ulcerada até diminuir a sintomatologia e promover cicatrização da região. A laserterapia foi realizada diariamente e em dias contínuos.

4.7 EXAMES LABORATORIAIS

Para todos os pacientes submetidos ao MTX-AD foi realizada a dosagem do nível sérico de metotrexato (MTX) e de creatinina para cada semana do tratamento em 24h, 48h e 72h após o final da infusão, pela equipe de Oncologia Pediátrica do Hospital A.C. Camargo.

A dosagem do nível sérico do MTX e da creatinina tem como objetivo identificar os pacientes que não eliminam adequadamente a medicação. Os níveis do MTX foram medidos às 24, 48 e 72 horas após o fim da infusão. Foram considerados níveis normais de MTX concentrações séricas até o valor de 10 $\mu\text{mol/l}$ (após 24h do final de infusão), 2 $\mu\text{mol/l}$ (48h) e 0,2 $\mu\text{mol/l}$ (72h). Para a avaliação da toxicidade são considerados valores de MTX e creatinina. O aumento da creatinina foi considerado em relação ao valor da creatinina basal, medida antes de cada semana de

tratamento quimioterápico. Consideraram-se, dependendo do nível sérico encontrado, riscos de desenvolver toxicidade leve, moderada e grave.

Toxicidade leve e moderada ocorrem quando há aumento de MTX entre 10 a 50 $\mu\text{mol/l}$, 2 a 5 $\mu\text{mol/l}$ e 0,2 a 1 $\mu\text{mol/l}$, respectivamente após 24h, 48h e 72h do final da infusão. O valor de creatinina aumenta entre 25 e 50% para toxicidade leve. Para toxicidade moderada, o aumento de creatinina ocorre acima de 50%. Toxicidade grave ocorre quando o aumento de MTX for acima de 50 $\mu\text{mol/l}$, 5 $\mu\text{mol/l}$ e 1 $\mu\text{mol/l}$, respectivamente após 24h, 48h e 72h do final da infusão (Anexo 4).

A toxicidade hematológica também foi avaliada a cada semana de tratamento. Neutropenia moderada foi definida com a contagem absoluta de neutrófilos $<1000/\text{mm}^3$ e neutropenia severa com contagem de neutrófilos $<500/\text{mm}^3$.

4.8 AVALIAÇÃO DE INFECÇÃO BUCAL

A prevalência e a intensidade da mucosite oral podem estar particularmente relacionadas com mudanças na microbiota oral. Infecções bacterianas, fúngicas e virais foram avaliadas através de exame clínico da cavidade oral. Os registros de infecção herpética, candidíase e periconarites foram coletados e analisados para cada semana de tratamento do protocolo em estudo.

Algumas condições orais podem ser consideradas de risco para complicações infecciosas durante episódios de imunossupressão ou neutropenia como: cálculos dentários, raízes residuais, abscessos periapicais crônicos, dentes cariados e doenças periodontais. Os registros de tratamentos odontológicos realizados antes e durante a

quimioterapia foram coletados, incluindo profilaxia, raspagem periodontal, restauração dentária, pulpotomia, endodontia e exodontia.

4.9 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados obtidos dos prontuários foram digitados e arquivados em um banco de dados utilizando o programa “Excel 7.0 for Windows” e exportados para o programa *Statistical Package for Social Science* (SPSS) for Windows, versão 15.0 para fazer a análise dos dados. A caracterização da amostra foi feita através da estatística descritiva (número e porcentagem, média, mediana, valores mínimo e máximo). Em cada semana foi analisada a prevalência e a intensidade da mucosite. Foi avaliada também a associação entre presença ou não de mucosite e alteração dos níveis séricos utilizando o teste de Fisher. Foi utilizado o teste de Fisher, pois o tamanho da amostra é menor que 40 e há caselas da frequência esperada < 5 .

5 RESULTADOS

Dos 25 pacientes analisados, 10 (40%) eram do sexo feminino e 15 (60%) do masculino. A idade ao diagnóstico de osteossarcoma variou entre 3 anos e 23 anos (média =12,4 anos, mediana = 12 anos). O sítio primário do tumor mais comum foi o fêmur com 13 pacientes (52%). A região pélvica foi representada por 3 pacientes (12%). Osteossarcoma de úmero e tíbia foram encontrados em 2 pacientes, para cada região (8% em cada). Os demais sítios foram mandíbula, maxila, teto de órbita e fíbula com 1 caso cada região e também houve 1 paciente com osteossarcoma poliestótico. Dos 25 pacientes, 7 (28%) evoluíram com osteossarcoma como segundo tumor, após terem retinoblastoma como tumor primário.

A maioria dos pacientes não apresentou mucosite nas semanas 1 (83,3%) a 4 (70,8%), 9 (72%), 14 (72,2%) a 17 (83,3%), 22 (75%) e 26 (69,2%). Houve maior prevalência de mucosite nas semanas 5 (70,9%), 6 (56,5%), 10 (60,8%), 18, 19 (61,1%) e 31 (58,3%). Na semana 5, 12 pacientes (50%) apresentaram mucosite grau 2, 4 (16,7%) mucosite grau 3 e 1 paciente (4,2%) grau 4. Na semana 10, 11 pacientes (47,8%) tiveram mucosite grau 2 e 2 (8,7%) grau 3. Na semana 18 e 19, o quadro foi semelhante, 9 pacientes (50%) e 8 (44,4%) apresentaram mucosite grau 2, 2 (11,1%) e 3 (16,7%) tiveram mucosite grau 3, respectivamente, e nenhum paciente apresentou mucosite grau 4. Na semana 23 houve a maior prevalência de mucosite grau 3 (4 pacientes, 25%). Na semana 28 houve 1 paciente (7,7%) com mucosite grau 4 (Tabela 1).

Tabela 1 - Prevalência de mucosite, segundo intensidade e semana de tratamento.

Semana	Drogas	Nº Pacientes	Mucosite G0		Mucosite G1		Mucosite G2		Mucosite G3		Mucosite G4	
			Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%
1	Cis/Doxo	24	20	83,3	1	4,2	3	12,5	0	0,0	0	0,0
4	MTX	24	17	70,8	0	0,0	7	29,2	0	0,0	0	0,0
5	MTX	24	7	29,2	0	0,0	12	50,0	4	16,7	1	4,2
6	Cis/Doxo	23	10	43,5	2	8,7	8	34,8	3	13,0	0	0,0
9	MTX	25	18	72,0	1	4,0	6	24,0	0	0,0	0	0,0
10	MTX	23	9	39,1	1	4,3	11	47,8	2	8,7	0	0,0
14	Cis/Doxo	18	13	72,2	0	0,0	4	22,2	1	5,6	0	0,0
17	MTX	18	15	83,3	0	0,0	3	16,7	0	0,0	0	0,0
18	MTX	18	7	38,9	0	0,0	9	50,0	2	11,1	0	0,0
19	Cis/Doxo	18	7	38,9	0	0,0	8	44,4	3	16,7	0	0,0
22	MTX	16	12	75,0	2	12,5	1	6,3	1	6,3	0	0,0
23	MTX	16	8	50,0	1	6,3	3	18,8	4	25,0	0	0,0
24	Doxo	15	9	60,0	0	0,0	5	33,3	1	6,7	0	0,0
26	MTX	13	9	69,2	1	7,7	2	15,4	1	7,7	0	0,0
27	MTX	13	6	46,2	1	7,7	6	46,2	0	0,0	0	0,0
28	Doxo	13	6	46,2	0	0,0	5	38,5	1	7,7	1	7,7
30	MTX	13	6	46,2	3	23,1	4	30,8	0	0,0	0	0,0
31	MTX	12	5	41,7	1	8,3	5	41,7	1	8,3	0	0,0

Para melhor visualização foram agrupadas mucosite grau 1 com 2 (leve a moderada) e mucosite grau 3 com 4 (intensa). Observa-se que houve picos de mucosite graus 1 e 2 nas semanas 5, 10, 18, 19, 27 e 30. De uma forma geral, menos de 20% dos pacientes apresentaram mucosite graus 3 e 4. Houve maior prevalência de mucosite severa na semana 23 (25%) (Figura 1).

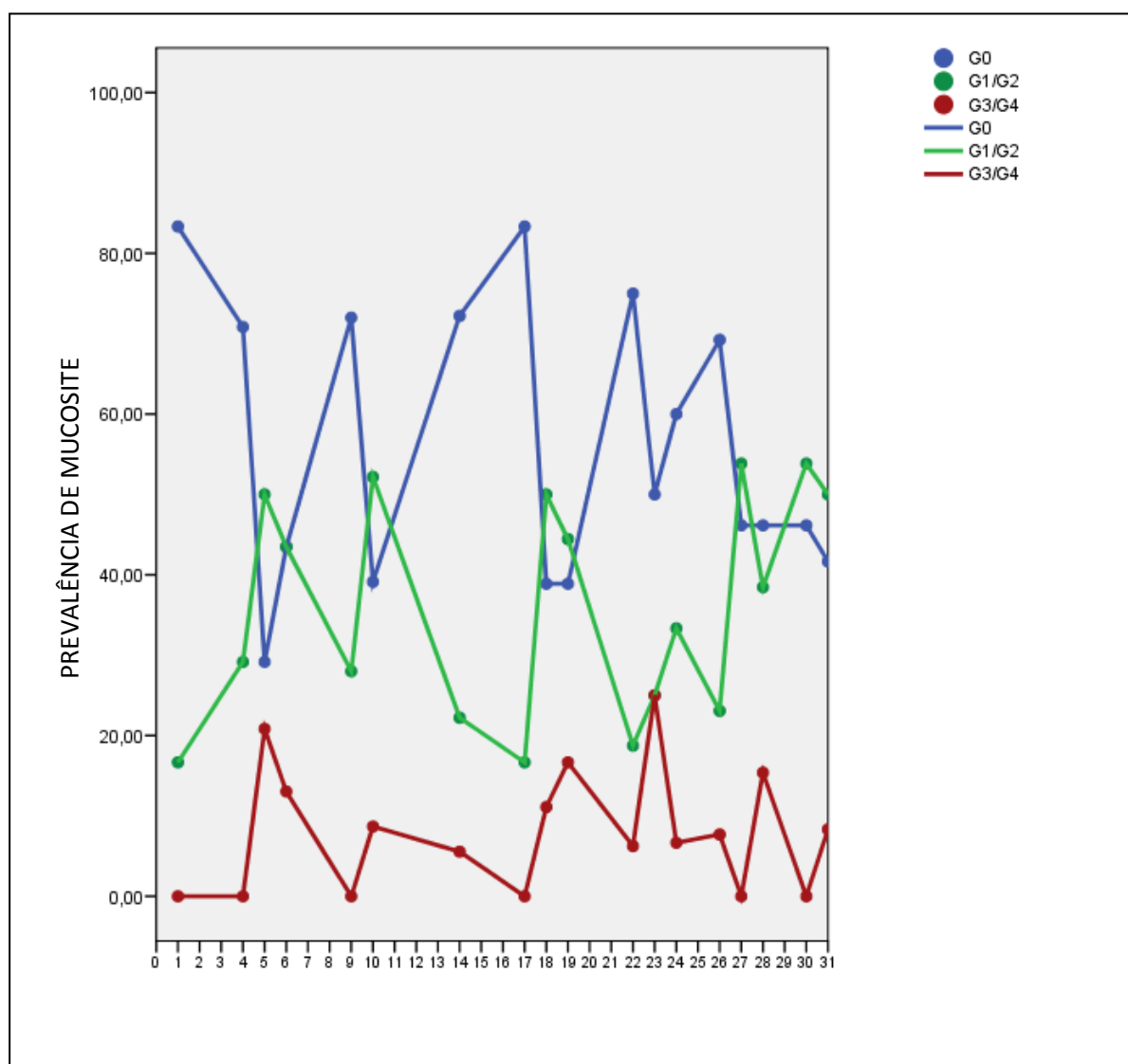


Figura 1- Prevalência de mucosite, segundo intensidade e semana de tratamento.

As semanas que apresentaram maior duração de mucosite em média foram: 19 (12,8 dias), 28 (9,5 dias), 24 (9,3 dias), 23 (8 dias) e 5 (7,5 dias). A mediana foi maior para as semanas 19 (15 dias), 28 (13 dias), 24 (8,5 dias), 23 (6,5 dias) e 5 e 31 (6 dias). O tempo máximo de duração da mucosite ocorreu nas semanas 19 (28 dias), 5, 23 e 24 (20 dias), 6 e 28 (19 dias) (Tabela 2).

Tabela 2 - Tempo de duração da mucosite, segundo semana de tratamento.

Semanas	Drogas	Pacientes mucosite	Média (dias)	Desvio padrão (dias)	Mínimo (dias)	Mediana (dias)	Máximo (dias)
1	Cis/Doxo	4	1	0	1	1	1
4	MTX	7	1,14	0,38	1	1	2
5	MTX	17	7,53	7,22	1	4	20
6	Cis/Doxo	13	6,92	5,84	1	5	19
9	MTX	7	3,29	2,81	1	2	8
10	MTX	14	6,82	4,33	2	6	14
14	Cis/Doxo	5	4	5,66	1	1	14
17	MTX	3	1	0	1	1	1
18	MTX	11	4,64	4,76	1	3	16
19	Cis/Doxo	11	12,82	8,05	1	15	28
22	MTX	4	3,50	3,11	1	2,5	8
23	MTX	8	8,00	6,50	1	6,5	20
24	Doxo	6	9,33	7,37	2	8,5	20
26	MTX	4	4,67	5,51	1	2	11
27	MTX	7	2,29	1,60	1	2	5
28	Doxo	7	9,57	7,11	1	13	19
30	MTX	7	1,57	1,79	1	1	3
31	MTX	7	5,71	3,82	1	6	11

As áreas atingidas por mucosite lábio inferior, mucosa jugal direita e esquerda e lábio superior foram as mais afetadas. Seguidas por ventre lingual, bordas laterais de língua, assoalho bucal e palato mole. Gengiva marginal, fundo de vestibulo e rebordo alveolar foram regiões menos acometidas por mucosite. As semanas em que houve maior número de regiões acometidas por mucosite foram: semana 5 (70 episódios de mucosite), semana 10 (53 episódios), semana 6 (50), semana 19 (43), semana 18 (35), semana 23 (31) e semana 24 (27). Na semana 5, por exemplo, o lábio superior foi acometido por mucosite em 9 pacientes (12,8%), lábio inferior em 14 (20%), mucosa jugal direita em 13 (18,5%), mucosa jugal esquerda em 11 (15,7%), borda de língua em 4 (5,7%), ventre de língua em 7 (10%), assoalho bucal em 4 (5,7%), palato mole em 3 (4,2%), comissuras labiais em 4 (5,7%) e rebordo alveolar em 1 (1,4%).

Os pacientes realizaram laserterapia curativa a partir de quando desenvolviam lesões ulceradas. Nas semanas 5, 6, 10, 14 e 19 os pacientes realizaram até 15 sessões de laserterapia curativa. Na semana 5, semana mais prevalente de mucosite, 4 pacientes realizaram até 19 sessões de laserterapia curativa (Tabela 3).

Tabela 3 - Número de pacientes por sessões de laserterapia curativa, segundo semana de tratamento.

Semanas	Drogas	Nº Pacientes	Nº pacientes até 5 sessões	Nº pacientes até 10 sessões	Nº pacientes até 15 sessões	Nº Pacientes até 19 sessões
1	Cis/Doxo	24	4	0	0	0
4	MTX	24	7	0	0	0
5	MTX	24	9	2	2	4
6	Cis/Doxo	23	7	1	2	0
9	MTX	25	4	2	0	0
10	MTX	23	7	4	1	0
14	Cis/Doxo	18	1	0	1	0
17	MTX	18	3	0	0	0
18	MTX	18	7	4	0	0
19	Cis/Doxo	18	2	4	3	0
22	MTX	16	3	1	0	0
23	MTX	16	3	4	0	0
24	Doxo	15	3	3	0	0
26	MTX	13	2	1	0	0
27	MTX	13	7	0	0	0
28	Doxo	13	4	3	0	0
30	MTX	13	4	0	0	0
31	MTX	12	6	1	0	0

A maioria dos pacientes apresentou neutropenia nas semanas 28 (100%), 14 (94,4%), 19 (88,9%), 6 (87%) e 24 (86,7%). As semanas 31 (25%), 26, 30 (23,1%) e 24 (20%) apresentaram maior prevalência de neutropenia moderada (>500 e <1000 neutrófilos). As semanas que apresentaram maior prevalência de neutropenia severa (<500 neutrófilos) foram: semana 14 (94,4%), 28 (92,3%), 19 (88,9%), 6 (73,4%) e 24 (66,7%) (Tabela 4).

Tabela 4 - Prevalência de neutropenia, segundo intensidade e semana de tratamento.

Semanas	Drogas	Nº Pacientes	Sem neutropenia		Neutropenia moderada		Neutropenia severa	
			Nº	%	Nº	%	Nº	%
1	Cis/Doxo	24	0	0,0	5	20,8	19	79,2
4	MTX	24	22	91,7	2	8,3	0	0,0
5	MTX	24	19	79,2	2	8,3	3	12,5
6	Cis/Doxo	23	3	13,0	3	13,0	17	73,9
9	MTX	25	23	92,0	2	8,0	0	0,0
10	MTX	23	16	69,6	3	13,0	4	17,4
14	Cis/Doxo	18	1	5,6	0	0,0	17	94,4
17	MTX	18	18	100,0	0	0,0	0	0,0
18	MTX	18	12	66,7	3	16,7	3	16,7
19	Cis/Doxo	18	2	11,1	0	0,0	16	88,9
22	MTX	16	14	87,5	1	6,3	1	6,3
23	MTX	16	12	75,0	2	12,5	2	12,5
24	Doxo	15	2	13,3	3	20,0	10	66,7
26	MTX	13	8	61,5	3	23,1	2	15,4
27	MTX	13	11	84,6	1	7,7	1	7,7
28	Doxo	13	0	0,0	1	7,7	12	92,3
30	MTX	13	9	69,2	3	23,1	1	7,7
31	MTX	12	8	66,7	3	25,0	1	8,3

Houve maior prevalência de infecção em boca nas semanas 27 e 30 (30,8%), 18 e 19 (27,9%) e 6 (26,1%). Infecção herpética foi mais prevalente na semana 19 (16,7%). Infecção por cândida, nas semanas 30 (23,1%), 6 (17,4%), 18 (16,7%) e 28 (15,4%). Outros tipos de infecções foram mais presentes na semana 27 (23,1%). Pericoronarite ocorreu nas semanas 1 (4,2%), 6 (8,7%) e 19 (5,6%). Queilite angular esteve presente nas semanas 4 (8,3%), 17 (5,6%), 18 (5,6%), 23 (6,3%) e 27 (23,1%) (Tabela 5).

Tabela 5 - Prevalência de infecção em boca, segundo tipo e semana de tratamento.

Semanas	Drogas	Nº pacientes	Sem Infecção		Herpes		Candidose		Outras	
			Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%
1	Cis/Doxo	24	20	83,3	1	4,2	2	8,3	1	4,2
4	MTX	24	22	91,7	0	0,0	0	0,0	2	8,3
5	MTX	24	20	83,4	1	4,2	3	12,5	0	0,0
6	Cis/Doxo	23	17	73,9	0	0,0	4	17,4	2	8,7
9	MTX	25	24	96,0	0	0,0	1	4,0	0	0,0
10	MTX	23	21	91,3	0	0,0	2	8,7	0	0,0
14	Cis/Doxo	18	17	94,4	1	5,6	0	0,0	0	0,0
17	MTX	18	17	94,4	0	0,0	0	0,0	1	5,6
18	MTX	18	13	72,2	1	5,6	3	16,7	1	5,6
19	Cis/Doxo	18	13	72,2	3	16,7	1	5,6	1	5,6
22	MTX	16	15	93,8	0	0,0	1	6,3	0	0,0
23	MTX	16	14	87,5	0	0,0	1	6,3	1	6,3
24	Doxo	15	14	93,3	0	0,0	1	6,7	0	0,0
26	MTX	13	13	100,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
27	MTX	13	9	69,2	0	0,0	1	7,7	3	23,1
28	Doxo	13	10	76,9	1	7,7	2	15,4	0	0,0
30	MTX	13	9	69,2	1	7,7	3	23,1	0	0,0
31	MTX	12	12	100,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0

Os níveis séricos de MTX foram avaliados após 24h, 48h e 72h de infusão. Após 24h de infusão, as semanas em que houve maior prevalência com MTX alterado, entre 10 e 50 $\mu\text{mol/l}$, foram: 22 e 23 (25%) e 30 (23,1%). As semanas 9, 30 e 31 apresentaram pacientes com valores do MTX maior que 50 $\mu\text{mol/l}$, respectivamente 8%, 7,7% e 8,3% (Tabela 6).

Tabela 6 - Prevalência de alteração do MTX após 24h, segundo intensidade e semana de tratamento.

Semana	Nº Pacientes	24h					
		MTX normal		MTX com aumento entre 10 e 50 $\mu\text{mol/l}$		MTX com aumento superior a 50 $\mu\text{mol/l}$	
		Nº	%	Nº	%	Nº	%
4	24	19	82,6	4	17,4	0	0,0
5	24	21	91,3	2	8,7	0	0,0
9	25	20	80,0	3	12,0	2	8,0
10	23	19	82,6	4	17,4	0	0,0
17	18	15	83,3	3	16,7	0	0,0
18	18	16	88,9	2	11,1	0	0,0
22	16	12	75,0	4	25,0	0	0,0
23	16	12	75,0	4	25,0	0	0,0
26	13	11	84,6	2	15,4	0	0,0
27	13	11	84,6	2	15,4	0	0,0
30	13	9	69,2	3	23,1	1	7,7
31	12	9	75,0	2	16,7	1	8,3

Após 48h, houve maior prevalência de MTX alterado entre 2 e 5 $\mu\text{mol/l}$, nas semanas 30 (30,0%) e 31 (16,7%). MTX com valores acima de 5 $\mu\text{mol/l}$ ocorreu nas semanas 10 (4,3%) e 31 (20%) (Tabela 7).

Tabela 7 - Prevalência de alteração do MTX após 48h, segundo intensidade e semana de tratamento.

48h							
Semana	Nº pacientes	MTX normal		MTX com aumento entre 2 e 5 $\mu\text{mol/l}$		MTX com aumento superior a 5 $\mu\text{mol/l}$	
		Nº	%	Nº	%	Nº	%
4	24	23	95,8	1	4,2	0	0,0
5	24	24	100,0	0	0,0	0	0,0
9	25	24	96,0	1	4,0	0	0,0
10	23	22	95,7	0	0,0	1	4,3
17	18	17	100,0	0	0,0	0	0,0
18	18	17	94,4	1	5,6	0	0,0
22	16	16	100,0	0	0,0	0	0,0
23	16	15	93,8	1	6,3	0	0,0
26	13	12	92,3	1	7,7	0	0,0
27	13	13	100,0	0	0,0	0	0,0
30	13	5	50,0	3	30,0	2	20,0
31	12	10	83,3	2	16,7	0	0,0

Após 72h, houve maior prevalência de MTX alterado, entre 0,2 e 1 $\mu\text{mol/l}$, nas semanas 22 (62,5%), 26 (50,0%), 9 (42,1%) e 31 (40,0%). MTX acima de 1 $\mu\text{mol/l}$ foi predominante nas semanas 30 (25%), 23 (11,1%) e 31 (10%) (Tabela 8).

Tabela 8 - Prevalência de alteração do MTX após 72h, segundo intensidade e semana de tratamento.

72h							
Semana	Nº pacientes	MTX normal		MTX com aumento entre 0,2 e 1 $\mu\text{mol/l}$		MTX com aumento superior a 1 $\mu\text{mol/l}$	
		Nº	%	Nº	%	Nº	%
4	24	11	78,6	3	21,4	0	0,0
5	24	8	72,7	3	27,3	0	0,0
9	25	10	52,6	8	42,1	1	5,3
10	23	10	62,5	5	31,3	1	6,3
17	18	9	64,3	4	28,6	1	7,1
18	18	10	66,7	5	33,3	0	0,0
22	16	3	37,5	5	62,5	0	0,0
23	16	5	55,6	3	33,3	1	11,1
26	13	5	50,0	5	50,0	0	0,0
27	13	7	77,8	2	22,2	0	0,0
30	13	4	50,0	2	25,0	2	25,0
31	12	5	50,0	4	40,0	1	10,0

Os níveis séricos da creatinina também foram avaliados quanto ao seu aumento em relação ao valor basal para cada semana de tratamento após 24h, 48h e 72h do final da infusão do MTX. Após 24h, as semanas 23 (26,7%), 22 (25%), 10 (25%), 30 (23,1%), 9 (23,1%) e 5 (18,2%) apresentaram maior prevalência de creatinina com aumento entre 25 a 50% (toxicidade leve). As semanas 9 (38,5%), 31 (30%), 23 (20%), 5 (18,2%) e 4 (16%) apresentaram creatinina aumentada acima de 50% do valor basal (toxicidade moderada) (Tabela 9).

Tabela 9 - Prevalência de alteração da creatinina após 24h, segundo intensidade e semana de tratamento.

Semana	Nº pacientes	24h					
		Creatinina normal ou com aumento até 25%		Creatinina com aumento entre 25% e 50%		Creatinina com aumento superior a 50%	
		Nº	%	Nº	%	Nº	%
4	24	5	45,5	2	8,0	4	16,0
5	24	7	63,6	2	18,2	2	18,2
9	25	5	38,5	3	23,1	5	38,5
10	23	10	62,5	4	25,0	2	12,5
17	18	12	80,0	2	13,3	1	6,7
18	18	11	84,6	1	7,7	1	7,7
22	16	9	75,0	3	25,0	0	0,0
23	16	8	53,3	4	26,7	3	20,0
26	13	9	75,0	2	16,7	1	8,3
27	13	10	83,3	2	16,7	0	0,0
30	13	9	69,2	3	23,1	1	7,7
31	12	6	60,0	1	10,0	3	30,0

Após 48h de infusão, as semanas em que houve maior prevalência de aumento de creatinina entre 25 e 50% foram: 9 (33,3%), 30 (30%), 18 (28,6%), 5 (27,3%) e 4 (26,7%). Houve maior aumento de creatinina acima de 50% nas semanas 4 (26,7%), 9, 17 e 30 (20%) (Tabela 10).

Tabela 10 - Prevalência de alteração da creatinina após 48h, segundo intensidade e semana de tratamento.

Semana	Nº pacientes	48h					
		Creatinina normal ou com aumento até 25%		Creatinina com aumento entre 25% e 50%		Creatinina com aumento superior a 50%	
		Nº	%	Nº	%	Nº	%
4	24	7	46,7	4	26,7	4	26,7
5	24	7	63,6	3	27,3	1	9,1
9	25	7	46,7	5	33,3	3	20,0
10	23	11	73,3	3	20,0	1	6,7
17	18	10	66,7	2	13,3	3	20,0
18	18	9	64,3	4	28,6	1	7,1
22	16	10	71,4	3	21,4	1	7,1
23	16	8	61,5	3	23,1	2	15,4
26	13	8	80,0	2	20,0	0	0,0
27	13	9	75,0	2	16,7	1	8,3
30	13	5	50,0	3	30,0	2	20,0
31	12	8	66,7	2	16,7	2	16,7

Após 72h, as semanas em que houve maior aumento de creatinina entre 25 e 50% foram: 23 (50%), 22, 30 e 31 (25%). As semanas de maior prevalência de creatinina aumentada em mais de 50% foram 4 (42,9%), 30 e 31 (25%) (Tabela 11).

Tabela 11 - Prevalência de alteração da creatinina após 72h, segundo intensidade e semana de tratamento.

72h							
Semana	Nº pacientes	Creatinina normal ou com aumento até 25%		Creatinina com aumento entre 25% e 50%		Creatinina com aumento superior a 50%	
		Nº	%	Nº	%	Nº	%
4	24	3	42,9	1	14,3	3	42,9
5	24	7	100,0	0	0,0	0	0,0
9	25	6	75,0	1	12,5	1	12,5
10	23	6	75,0	1	12,5	1	12,5
17	18	7	77,8	1	11,1	1	11,1
18	18	8	88,9	0	0,0	1	11,1
22	16	5	62,5	2	25,0	1	12,5
23	16	4	40,0	5	50,0	1	10,0
26	13	4	100,0	0	0,0	0	0,0
27	13	4	80,0	1	20,0	0	0,0
30	13	4	50,0	2	25,0	2	25,0
31	12	4	50,0	2	25,0	2	25,0

Considerando-se o grau de toxicidade segundo os níveis de MTX sérico e o aumento de creatinina, houve maior prevalência de toxicidade nas semanas 30 (76,9%), 31 (50%), 23 (25%) e 9 (20%) (Tabela 12). Mucosite esteve presente em apenas 3 pacientes na semana 9, 3 na semana 23 e outros 3 na semana 30.

Tabela 12- Análise descritiva de toxicidade por semana de tratamento.

Semana	Nº pacientes	%	Toxicidade		
			Leve	Moderada	Grave
4	24	4,1	0	1	0
5	24	4,1	0	1	0
9	25	20,0	1	1	3
10	23	13,0	1	0	2
17	18	5,5	0	0	1
18	18	11,1	0	2	0
22	16	18,7	2	1	0
23	16	25,0	1	2	1
26	13	0,0	0	0	0
27	13	0,0	0	0	0
30	13	76,9	2	3	5
31	12	50,0	0	4	2

Foi avaliada a associação entre a presença ou não de mucosite e os níveis séricos de MTX para cada semana de tratamento, utilizando o teste de Fisher. Não houve associação estatisticamente significativa entre a ocorrência de mucosite e MTX após 24h, 48h e 72h de infusão, nas semanas 4, 5, 9, 10, 17, 18, 22, 23, 26, 27, 30 e 31 (Tabelas 13 a 15).

Tabela 13 - Presença de mucosite segundo alteração de nível sérico de MTX após 24h.

Semana	MTX normal				MTX alterado				p (teste de Fisher)
	Sem mucosite		Com mucosite		Sem mucosite		Com mucosite		
	Nº	%	N	%	Nº	%	Nº	%	
4	13	68,4	6	31,6	3	75,0	1	25,0	1,000
5	6	28,6	15	71,4	1	50,0	1	50,0	0,526
9	14	70,0	6	30,0	4	80,0	1	20,0	1,000
10	8	42,1	11	57,9	1	25,0	3	75,0	1,000
17	13	86,7	2	13,3	2	66,7	1	33,3	0,442
18	6	37,5	10	62,5	1	50,0	1	50,0	1,000
22	9	75,0	3	25,0	3	75,0	1	25,0	1,000
23	7	58,3	5	41,7	1	25,0	3	75,0	0,569
26	8	72,7	3	27,3	1	50,0	1	50,0	0,538
27	5	45,5	6	54,5	1	50,0	1	50,0	1,000
30	3	33,3	6	66,7	3	75,0	1	25,0	0,266
31	3	33,3	6	66,7	2	66,7	1	33,3	0,523

Tabela 14 - Presença de mucosite segundo alteração de nível sérico de MTX após 48h.

Semana	MTX normal				MTX alterado				p (teste de Fisher)
	Sem mucosite		Com mucosite		Sem mucosite		Com mucosite		
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	
4	16	69,6	7	30,4	1	100,0	0	0,0	-
5	7	29,2	17	70,8	-		-		-
9	18	75,0	6	25,0	0	0,0	1	100,0	-
10	8	36,4	14	63,6	1	100,0	0	0,0	-
17	14	82,4	3	17,6	0	0,0	1	100,0	-
18	6	35,3	11	64,7	1	100,0	0	0,0	-
22	12	75,0	4	25,0	-		-		-
23	8	53,3	7	46,7	0	0,0	1	100,0	-
26	9	75,0	3	25,0	0	0,0	1	100,0	-
27	6	46,2	7	53,8	-		-		-
30	4	40,0	6	60,0	2	66,7	1	33,3	0,559
31	3	30,0	7	70,0	2	100,0	0	0,0	0,152

Tabela 15 - Presença de mucosite segundo alteração de nível sérico de MTX após 72h.

Semana	MTX normal				MTX alterado				p (teste de Fisher)
	Sem mucosite		Com mucosite		Sem mucosite		Com mucosite		
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	
4	8	72,7	3	27,3	2	66,7	1	33,3	1,000
5	2	25,0	6	75,0	1	33,3	2	66,7	1,000
9	8	80,0	2	20,0	7	77,8	2	22,2	1,000
10	4	40,0	6	60,0	3	50,0	3	50,0	1,000
17	9	100,0	0	0,0	3	60,0	2	40,0	0,110
18	3	30,0	7	70,0	3	60,0	2	40,0	0,329
22	3	100,0	0	0,0	4	80,0	1	20,0	1,000
23	1	20,0	4	80,0	3	75,0	1	25,0	0,206
26	3	60,0	2	40,0	3	60,0	2	40,0	1,000
27	5	71,4	2	28,6	0	0,0	2	100,0	0,167
30	1	25,0	3	75,0	2	50,0	2	50,0	1,000
31	2	40,0	3	60,0	2	40,0	3	60,0	1,000

Foi realizada também análise de Fisher para avaliar associação entre a presença ou não de mucosite com neutropenia e infecção para cada semana de tratamento quimioterápico. Para as semanas 10 e 30 houve associação estatisticamente significativa em relação à presença de neutropenia ($p=0,019$ e $p=0,021$ respectivamente). Na semana 10, 43,8% dos pacientes sem neutropenia apresentaram mucosite, enquanto que dentre os que tiveram neutropenia esta porcentagem foi de 100%. Contudo na semana 30, a relação foi inversa, 77,8% dos pacientes sem neutropenia tiveram mucosite, enquanto que dentre os que apresentaram neutropenia nenhum teve mucosite. Em todas as outras semanas não houve correlação entre mucosite e neutropenia. Durante todo o esquema quimioterápico, não houve associação estatisticamente significativa entre a ocorrência de mucosite e a presença de infecção (Tabelas 16 e 17).

Tabela 16- Presença de mucosite segundo presença de neutropenia por semana de tratamento.

Semana	Sem neutropenia				Com neutropenia				p (teste de Fisher)
	Sem mucosite		Com mucosite		Sem mucosite		Com mucosite		
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	
1	-		-		20	83,3	4	16,7	-
4	15	68,2	7	31,8	2	100,0	0	0,0	1,000
5	7	36,8	12	63,2	0	0,0	5	100,0	0,272
6	2	66,7	1	33,3	8	40,0	12	60,0	0,560
9	17	73,9	6	26,1	1	50,0	1	50,0	0,490
10	9	56,3	7	43,8	0	0,0	7	100,0	0,019
14	1	100,0	0	0,0	12	70,6	5	29,4	1,000
17	15	83,3	3	16,7	-		-		-
18	4	33,3	8	66,7	3	50,0	3	50,0	0,627
19	2	100,0	0	0,0	5	31,3	11	68,8	0,137
22	11	78,6	3	21,4	1	50,0	1	50,0	0,450
23	7	58,3	5	41,7	1	25,0	3	75,0	0,569
24	2	100,0	0	0,0	7	53,8	6	46,2	0,486
26	7	87,5	1	12,5	2	40,0	3	60,0	0,217
27	4	36,4	7	63,6	2	100,0	0	0,0	0,192
28	6	46,2	7	53,8	-		-		-
30	2	22,2	7	77,8	4	100,0	0	0,0	0,021
31	4	50,0	4	50,0	1	25,0	3	75,0	0,576

Tabela 17- Presença de mucosite segundo presença de infecção por semana de tratamento.

Semana	Sem infecção				Com infecção				p (teste de Fisher)
	Sem mucosite		Com mucosite		Sem mucosite		Com mucosite		
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	
1	17	85,0	3	15,0	3	75,0	1	25,0	0,544
4	17	77,3	5	22,7	0	0,0	2	100,0	0,076
5	7	36,8	12	63,2	0	0,0	5	100,0	0,272
6	8	47,1	9	52,9	2	33,3	4	66,7	0,660
9	18	75,0	6	25,0	0	0,0	1	100,0	0,280
10	8	40,0	12	60,0	1	33,3	2	66,7	1,000
14	13	76,5	4	23,5	0	0,0	1	100,0	0,278
17	15	88,2	2	11,8	0	0,0	1	100,0	0,167
18	6	46,2	7	53,8	1	20,0	4	80,0	0,596
19	6	46,2	7	53,8	1	20,0	4	80,0	0,596
22	12	80,0	3	20,0	0	0,0	1	100,0	0,250
23	7	50,0	7	50,0	1	50,0	1	50,0	1,000
24	9	64,3	5	35,7	0	0,0	1	100,0	0,400
26	9	69,2	4	30,8	-	-	-	-	-
27	6	66,7	3	33,3	0	0,0	4	100,0	0,070
28	6	60,0	4	40,0	0	0,0	3	100,0	0,192
30	6	46,2	7	53,8	-	-	-	-	-
31	5	41,7	7	58,3	-	-	-	-	-

Em relação ao tratamento odontológico realizado, apenas 6 pacientes necessitaram de procedimentos. Em 1 paciente foram realizadas exodontias de 2 terceiros molares antes de iniciar quimioterapia. Durante o tratamento, na semana 6, em 1 paciente foi feita exodontia de dente decíduo por cárie e em outro paciente feita exodontia de dente permanente, por infecção, na semana 17. Foram realizadas exodontias em 2 pacientes de 3 dentes decíduos por mobilidade; após as semanas 14 e 24. Foram realizadas restaurações em 1 paciente de 2 dentes permanentes na semana 6 de tratamento oncológico.

6 DISCUSSÃO

A mucosite oral é um efeito adverso relativamente comum entre pacientes pediátricos e adolescentes que são submetidos à quimioterapia em altas doses. Em nosso estudo, optamos por analisar cada semana para tentar identificar a influência das drogas associadas com MTX-AD nas diferentes semanas de tratamento. No estudo de OTMANI et al. (2011), a prevalência de mucosite oral foi 55,6% e mucosite oral severa 32,3%. Pacientes com mucosite oral severa apresentavam carcinoma indiferenciado de nasofaringe, linfoma não-Hodgkin e leucemia aguda. No estudo de CHENG et al. (2011), os pacientes eram portadores de tumores sólidos e doenças malignas hematológicas. Os regimes quimioterápicos utilizados incluíram etoposide, metotrexato, citarabina, adriamicina e antraciclina. A prevalência de mucosite oral foi de 41%, mucosite grau 2 foi de 23% e mucosite oral severa, 18%. Em ambos estudos, dos diferentes agentes quimioterápicos, o metotrexato foi o único associado ao pior grau de mucosite oral. No presente estudo, houve maior prevalência de mucosite oral nas semanas 5 (70,9%), 6 (56,5%), 10 (60,8%), 18, 19 (61,1%) e 31 (58,3%). Com relação à intensidade, mucosite grau 3 foi mais presente nas semanas 23 (25%) e mucosite oral grau 4 na semana 28 (7,7%). Essas semanas de maior prevalência e severidade correspondem às semanas consecutivas de quimioterapia, em que foram realizadas com MTX-AD, doxorubicina ou cisplatina. No presente estudo a prevalência de mucosite oral severa (20%) foi menor que no estudo de OTMANI et al. (2011), 32,3%, e semelhante ao estudo de CHENG et al. (2011), 18%.

KUHN et al. (2009) realizaram estudo em pacientes pediátricos com diagnóstico de leucemia, linfoma e tumores sólidos, submetidos à quimioterapia ou TMO. Apenas 11% dos pacientes que receberam laserterapia profilática apresentaram mucosite grau 2. ABRAMOFF et al. (2008) estudaram pacientes portadores de osteossarcoma e LLA e encontraram entre os pacientes que realizaram laserterapia profilática, 73% para mucosite grau 0 e 18% mucosite grau 1. No estudo de CAUWELS e MARTENS (2011) foram selecionadas 16 crianças, todas tratadas com laserterapia curativa. A energia de laser utilizada foi adaptada de acordo com a severidade das lesões de mucosite oral. A maioria das crianças foi diagnosticada com leucemia e linfoma, mas também houve um caso de neuroblastoma, osteossarcoma, sarcoma de Ewing e tumor de células germinativas. Houve 50 episódios de mucosite: 18% (grau 1), 32% (grau 2), 42% (grau 3) e 8% (grau 4). Houve maior prevalência de mucosite grau 3 (42%) em relação ao presente estudo e aos demais, nos quais foi realizada laserterapia profilática.

Em estudos de pacientes adultos, SILVA et al. (2011) utilizaram laser para prevenção de mucosite oral induzida por condicionamento de TMO. A prevalência de mucosite foi 42,9%, 9,6% grau 1 e 33%, grau 2. EDUARDO et al. (2008) realizaram laserterapia para prevenção e tratamento das ulcerações em cavidade oral em pacientes submetidos a TMO. Observaram que 33,4% dos pacientes exibiram mucosite grau I, 40% grau II, 23,3% grau III e 3,3% grau IV. A prevalência de mucosite grau 3 e 4 foi semelhante ao presente estudo, no que se refere aos valores encontrados de maior prevalência para mucosite grau 3 (25%) e 4 (7,7%). Em estudos para tumores sólidos, KIM et al. (2012) relataram que 45% dos pacientes apresentaram mucosite durante quimioterapia. Os pacientes foram avaliados o quanto

a mucosite oral é representativa de pobre qualidade de vida e não realizaram laserterapia. WUKETICH et al. (2012) realizaram estudo em pacientes que receberam quimioterapia para tumores sólidos. Não foi realizada laserterapia nesses pacientes. Registraram que mucosite grau 1 esteve presente em 40,3% dos pacientes, grau 2 em 5% e grau 3 a 4 em 1%. Houve uma notável maior prevalência de mucosite grau 2 a 4 em pacientes tratados com o regime quimioterápico FOLFOX (ácido folínico, 5-fluorouracil e oxaliplatina) e regimes incluindo taxanos e irinotecan. No presente estudo, as semanas em que houve maior duração de mucosite em média foram: 19 (12,7 dias), 28 (9,4 dias), 24 (9,3 dias), 23 (8 dias) e 5 (7,4 dias). Semelhante ao estudo de OTMANI et al. (2011), no qual a duração da mucosite foi de $6,8 \pm 3,1$ dias. No estudo de CHENG et al. (2011) foi de $6,3 \pm 4$ dias. No de KUHN et al. (2009), 5,8 dias para o grupo que fez laserterapia e 8,9 dias para o grupo placebo ($p=0,004$). No estudo de KIM et al. (2012) a cicatrização da mucosite oral ocorreu em 15 dias.

No presente estudo foi verificada associação entre a presença de neutropenia e mucosite nas semanas 10 e 30. Na semana 10, 100% dos pacientes com neutropenia apresentaram mucosite oral. E relação inversa na semana 30: 77,8% dos pacientes sem neutropenia apresentaram mucosite. Porém não foi possível estabelecer uma relação entre causa e efeito da associação de mucosite com neutropenia, exclusivamente nessas duas semanas de tratamento. Para NISHIMURA et al. (2012) e KIM et al. (2012) não houve diferença na contagem basal de neutrófilos quando na ocorrência de mucosite. CHENG et al. (2011) associaram a neutropenia com a maior incidência e severidade da mucosite oral. Contudo, no

estudo de OTMANI et al (2011) mais de 51,4% dos pacientes com mucosite evoluíram com neutropenia severa.

Segundo MOSEL et al. (2011) lesões ulceradas concomitantes à neutropenia predispoem ao desenvolvimento de infecções bacterianas e fúngicas e maior destruição tecidual. Verificamos que houve maior prevalência de infecção em boca nas semanas 27 e 30 (30,8%). Infecção herpética foi mais prevalente na semana 19 (16,7%), candidíase na semana 30 (23,1%) e outros tipos de infecção na semana 27 (23,1%). Em nosso estudo não houve associação entre a presença de mucosite e infecção. De MENDONÇA et al. (2012) verificaram que a presença de *VHS* e *Candida* spp estava associada com a severidade de mucosite oral em crianças e adolescentes com LLA. *HSV-1* foi encontrado em 10,37% das amostras individuais de pacientes. CHEN et al. (2011) estudaram pacientes com doenças malignas hematológicas. Após a realização de esfregaços de cultura, 52,7% dos episódios de mucosite foram relacionados com infecções. Houve infecção por fungos em 21,8%, por *VHS-1* em 21% e por ambas em 9,9%. Sugerem que *Candida Albicans* e *VHS-1* exercem importante papel na mucosite oral induzida por quimioterapia.

Segundo MOSEL et al. (2011) intervenções terapêuticas para mucosite com úlceras são críticas para prevenir infecções. A terapia a laser de baixa potência vem sendo muito utilizada de forma profilática e curativa. O laser reduz dor, severidade e duração dos sintomas em pacientes com mucosite (KUDOH et al. 1990; NES e POSSO 2005; JAGUAR et al. 2007; SCHUBERT et al. 2007; ABRAMOFF et al. 2008; CAMPOS et al. 2009; EDUARDO et al. 2008; KUHN et al. 2009; SIMÕES et al. 2009; BJORDAL et al. 2011; CAUWELS e MARTENS 2011; SILVA et al. 2011; GAUTAM et al. 2012). Em nosso estudo todos os pacientes realizaram laserterapia

profilática nas semanas de quimioterapia com MTX-AD. A maior prevalência e severidade de mucosite oral foi verificada nas semanas consecutivas de quimioterapia, sejam de MTX-AD, doxorrubicina ou cisplatina. Sugerimos que a laserterapia preventiva poderia ser realizada também nas semanas de doxorrubicina e cisplatina.

As áreas mais atingidas por mucosite foram: lábios superior e inferior, mucosas jugais, ventre lingual, bordas laterais de língua, assoalho bucal e palato mole. No estudo de CAUWELS e MARTENS (2011), as áreas mais frequentemente afetadas foram mucosa bucal (51%), lábios (19%), língua (10%), sublingual (5%), palato (4%) e gengiva, úvula e orofaringe (11%). No estudo de KUHN et al. (2009) as áreas mais atingidas foram assoalho bucal (65%) e ventre e lateral de língua (40%).

Não verificamos associação entre nível sérico de MTX e mucosite no presente estudo. CHENG (2008) realizou estudo com 28 pacientes pediátricos portadores de LLA e osteossarcoma e que receberam quimioterapia com MTX. Foi observado que crianças com concentração plasmática de MTX às 66h maior ou igual a $0,2 \mu\text{mol/l}$ tiveram maior chance de apresentar mucosite oral ($p=0,02$). MAIGUMA et al. (2008) avaliaram a relação da mucosite com concentrações séricas do MTX em pacientes pediátricos portadores de LLA. A incidência de mucosite oral em níveis normais para MTX às 48h e 72h ocorreu em 44,9% e 25% dos pacientes respectivamente. No estudo de KANBAYASHI et al. (2010) foram estudados pacientes com linfoma e LLA para identificar preditores de efeitos adversos durante a terapia com MTX-AD. Encontraram que apenas o valor do nível sérico de MTX após 48h não é estatisticamente significativo para o desenvolvimento de toxicidade.

Os fatores preditivos para estomatite foram altas doses e quimioterapia combinada. Para neutropenia foi preditivo o longo período de infusão (24h). Diferentemente do presente estudo, nesses não foi realizada laserterapia.

Variáveis como idade, tipo e estágio do câncer e dose do MTX têm sido sugeridos em influenciar a mucosite oral. Para NISHIMURA et al. (2012) não houve correlação entre a ocorrência de mucosite oral e cuidados orais. O fator preditivo foi história de mucosite anterior em quimioterapia prévia (CHENG et al. 2011). A maior limitação do presente estudo foi o pequeno número de participantes. Estudos prospectivos e com maior tamanho de amostra devem ser realizados no sentido de evidenciar fatores de risco da mucosite oral. Entretanto esse estudo é o único no sentido de ter avaliado um grupo uniforme de pacientes. Todos com a mesma patologia e que receberam as mesmas combinações de drogas. Além de avaliar separadamente cada semana de tratamento.

7 CONCLUSÃO

Houve baixa prevalência de mucosite grau 3 e 4.

As semanas consecutivas de quimioterapia apresentaram maior prevalência e severidade de mucosite, em que foram realizados MTX-AD, doxorubicina ou cisplatina.

Não houve associação dos níveis séricos do metotrexato com a prevalência da mucosite oral.

8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Abramoff MM, Lopes NN, Lopes LA, 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.

Balis FM, Holcenberg JS, Blaney SM. General principles of chemotherapy. In: Pizzo PA, Poplack DV, editors. **Principles and practice of pediatric oncology**. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001. p.237-308.

Barasch A, Peterson DE, Tanzer JM, et al. Helium-neon laser effects on conditioning-induced oral mucositis in bone marrow transplantation patients. **Cancer** 1995; 76:2550-6.

Bjordal JM, Bensadoun RJ, Tuner J, Frigo L, Gjerde K, Lopes-Martins RA. Asystematic review with meta-analysis of the effect of low-level laser therapy (LLLT) in cancer therapy-induced oral mucositis. **Support Care Cancer** 2011; 19:1069-77.

Branda RF, Naud SJ, Brooks EM, Chen Z, Muss H. Effect of vitamin B12, folate, and dietary supplements on breast carcinoma chemotherapy--induced mucositis and neutropenia. **Cancer** 2004; 101:1058-64.

Campos L, Simões A, Sá PH, Eduardo Cde P. Improvement in quality of life of an oncological patient by laser phototherapy. **Photomed Laser Surg** 2009; 27:371-4.

Cauwels RG, Martens LC. Low level laser therapy in oral mucositis: a pilot study. **Eur Arch Paediatr Dent** 2011; 12:118-23.

Chen YK, Hou HA, Chow JM, Chen YC, Hsueh PR, Tien HF. The impact of oral herpes simplex virus infection and candidiasis on chemotherapy-induced oral mucositis among patients with hematological malignancies. **Eur J Clin Microbiol Infect Dis** 2011; 30:753-9.

Cheng KK, Chang AM. Palliation of oral mucositis symptoms in pediatric patients treated with cancer chemotherapy. **Cancer Nurs** 2003; 26:476-84.

Cheng KK, Chang AM, Yuen MP. Prevention of oral mucositis in paediatric patients treated with chemotherapy; a randomised crossover trial comparing two protocols of oral care. **Eur J Cancer** 2004; 40:1208-16.

Cheng KK. Association of plasma methotrexate, neutropenia, hepatic dysfunction, nausea/vomiting and oral mucositis in children with cancer. **Eur J Cancer Care (Engl)** 2008; 17:306-11.

Cheng KK, Lee V, Li CH, et al. Incidence and risk factors of oral mucositis in paediatric and adolescent patients undergoing chemotherapy. **Oral Oncol** 2011; 47:153-62.

Chou AJ, Geller DS, Gorlick R. Therapy for osteosarcoma: where do we go from here? **Paediatr Drugs** 2008; 10:315-27.

Colom H, Farré R, Soy D, ET AL. Population pharmacokinetics of high-dose methotrexate after intravenous administration in pediatric patients with osteosarcoma. **Ther Drug Monit** 2009; 31:76-85.

Eduardo FP, Bezinelli L, Luiz AC, Correa L, Vogel C, Eduardo CP. Severity of oral mucositis in patients undergoing hematopoietic cell transplantation and an oral laser phototherapy protocol: a survey of 30 patients. **Photomed Laser Surg** 2008; 26:1-8.

Gautam AP, Fernandes DJ, Vidyasagar MS, Maiya GA. Low level helium neon laser therapy for chemoradiotherapy induced oral mucositis in oral cancer patients - a randomized controlled trial. **Oral Oncol** 2012; 48:893-7.

Gori E, Arpinati M, Bonifazi F, et al. Cryotherapy in the prevention of oral mucositis in patients receiving low-dose methotrexate following myeloablative allogeneic stem cell transplantation: a prospective randomized study of the Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo nurses group. **Bone Marrow Transplant** 2007; 39:347-52.

Jaffe N, Gorlick R. High-dose methotrexate in osteosarcoma: let the questions surcease--time for final acceptance. **J Clin Oncol** 2008; 26:4365-6.

Jaguar GC, Prado JD, Nishimoto IN, et al. Low-energy laser therapy for prevention of oral mucositis in hematopoietic stem cell transplantation. **Oral Dis** 2007; 13:538-43.

Kanbayashi Y, Nomura K, Okamoto K, et al. Statistical examination to determine whether only 48-h value for serum concentration during high-dose methotrexate therapy is a predictor for clinical adverse events using ordered logistic regression analysis. **Ann Hematol** 2010; 89:965-9.

Karu T. Molecular mechanism of the therapeutic effect of low-intensity laser irradiation. **Lasers Life Sci** 1988; 2:53-74.

Keefe DM, Schubert MM, Elting LS, et al. Mucositis Study Section of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer and the International Society for Oral Oncology. Updated clinical practice guidelines for the prevention and treatment of mucositis. **Cancer** 2007; 109:820-31.

Kim JW, Cha Y, Kim SJ, et al. Association of oral mucositis with quality of life and symptom clusters in patients with solid tumors receiving chemotherapy. **Support Care Cancer** 2012; 20:395-403.

Kudoh C, Inomata K, Okajima K, Ohshiro T. Low-level laser therapy pain attenuation mechanisms. **Laser Ther** 1990; 2:3-6.

Kuhn A, Porto FA, Miraglia P, Brunetto AL. Low-level infrared laser therapy in chemotherapy-induced oral mucositis. **J Pediatr Hematol Oncol** 2009; 31:33-37.

Maiguma T, Hayashi Y, Ueshima S, et al. Relationship between oral mucositis and high-dose methotrexate therapy in pediatric acute lymphoblastic leukemia. **Int J Clin Pharmacol Ther** 2008; 46:584-90.

de Mendonça RM, de Araújo M, Levy CE, et al. Prospective evaluation of HSV, Candida spp., and oral bacteria on the severity of oral mucositis in pediatric acute lymphoblastic leukemia. **Support Care Cancer** 2012; 20:1101-7.

Meyers PA, Gorlick R. Osteosarcoma. **Pediatr Clin North Am** 1997; 44:973-89.

Mosel D, Bauer R, Lynch D, Hwang S. Oral complications in the treatment of cancer patients. **Oral Dis** 2011; 17:550-9.

Nes AG, Posso MB. Patients with moderate chemotherapy-induced mucositis: pain therapy using low intensity lasers. **Int Nurs Rev** 2005; 52:68-72.

Nishimura N, Nakano K, Ueda K, et al. Prospective evaluation of incidence and severity of oral mucositis induced by conventional chemotherapy in solid tumors and malignant lymphomas. **Support Care Cancer** 2012; 20:2053-9.

Otmani N, Alami R, Hessissen L, Mokhtari A, Soulaymani A, Khattab M. Determinants of severe oral mucositis in paediatric cancer patients: a prospective study. **Int J Paediatr Dent** 2011; 21:210-6.

Parulekar W, Mackenzie R, Bjarnason G, Jordan RC. Scoring oral mucositis. **Oral Oncol** 1998; 34:63-71.

Peterson DE, Bensadoun RJ, Roila F; ESMO Guidelines Working Group. Management of oral and gastrointestinal mucositis: ESMO Clinical Practice Guidelines. **Ann Oncol** 2011; 22 Suppl 6:vi78-84.

Rask C, Albertioni F, Bentzen SM, Schroeder H, Peterson C. Clinical and pharmacokinetic risk factors for high-dose methotrexate-induced toxicity in children with acute lymphoblastic leukemia--a logistic regression analysis. **Acta Oncol** 1998; 37:277-84.

Relling MV, Fairclough D, Ayers D, et al. Patient characteristics associated with high-risk methotrexate concentrations and toxicity. **J Clin Oncol** 1994; 12:1667-72.

Saarilahti K, Kajanti M, Joensuu T, Kouri M, Joensuu H. Comparison of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and sucralfate mouthwashes in the prevention of radiation-induced mucositis: a double-blind prospective randomized phase III study. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 2002; 54:479-85.

Schmidt E, Thoenissen NH, Rudat A, et al. Use of palifermin for the prevention of high-dose methotrexate-induced oral mucositis. **Ann Oncol** 2008; 19:1644-9.

Schubert MM, Eduardo FP, Guthrie KA, et al. A phase III randomized double-blind placebo-controlled clinical trial to determine the efficacy of low level laser therapy for the prevention of oral mucositis in patients undergoing hematopoietic cell transplantation. **Support Care Cancer** 2007; 15:1145-54.

Silva GB, Mendonça EF, Bariani C, Antunes HS, Silva MA. The prevention of induced oral mucositis with low-level laser therapy in bone marrow transplantation patients: a randomized clinical trial. **Photomed Laser Surg** 2011; 29:27-31.

Simões A, Eduardo FP, Luiz AC, et al. Laser phototherapy as topical prophylaxis against head and neck cancer radiotherapy-induced oral mucositis: comparison between low and high/low power lasers. **Lasers Surg Med** 2009; 41:264-70.

Sonis ST. A biological approach to mucositis. **J Support Oncol** 2004; 2:21-6.

Sonis ST. New thoughts on the initiation of mucositis. **Oral Dis** 2010;16:597-600.

Sonis ST Oral Mucositis. **Anti-Cancer Drugs** 2011; 22:607-612

Sung L, Tomlinson GA, Greenberg ML, et al. Serial controlled N-of-1 trials of topical vitamin E as prophylaxis for chemotherapy-induced oral mucositis in paediatric patients. **Eur J Cancer** 2007;43:1269-75.

Walco GA, Sterling CM, Conte PM, Engel RG. Empirically supported treatments in pediatric psychology: disease-related pain. **J Pediatr Psychol** 1999; 24:155-67.

Wuketich S, Hienz SA, Marosi C. Prevalence of clinically relevant oral mucositis in outpatients receiving myelosuppressive chemotherapy for solid tumors. **Support Care Cancer** 2012; 20:175-83.

Anexo 1 – Carta de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa-CEP

São Paulo, 14 de Fevereiro de 2011.

Ao
Dr. Fábio de Abreu Alves

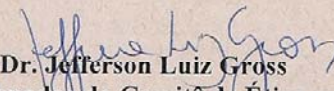
Ref.: Projeto de Pesquisa nº. 1489/10
“Avaliação da Prevalência da Mucosite Oral Induzida por Metotrexato em Pacientes Portadores de Osteossarcoma”.

Os membros do Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Fundação Antonio Prudente - Hospital do Câncer - A.C. Camargo/SP, em sua última reunião de 08/02/2011, após analisarem as respostas aos questionamentos realizados em reunião de 23/11/2010, aprovaram a realização do estudo em referência, datado de 06 de janeiro de 2011 e tomaram conhecimento dos seguintes documentos:

- Folha de Rosto para Pesquisa Envolvendo Seres Humanos;
- Termo de Compromisso do Pesquisador com as Resoluções do Conselho Nacional de Saúde;
- Termo de Dispensa do Consentimento Livre e Esclarecido;
- Declaração sobre os Dados Coletados, Publicação dos Dados e Propriedade das Informações Geradas;
- Orçamento Financeiro Detalhado;
- Declaração de Ciência do Departamento Estomatologia;
- Declaração de Ciência do Departamento de Oncologia Pediátrica

Informações a respeito do andamento do referido projeto deverão ser encaminhadas à assistente do CEP dentro de 12 meses.

Atenciosamente,


Dr. Jefferson Luiz Gross
1º Vice-Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa

Anexo 2 - Esquema de tratamento para osteossarcoma

SEMANA	DROGAS
1	CISPLATINA + DOXORRUBICINA
4	METOTREXATO
5	METOTREXATO
6	CISPLATINA + DOXORRUBICINA
9	METOTREXATO
10	METOTREXATO
14	CISPLATINA + DOXORRUBICINA
17	METOTREXATO
18	METOTREXATO
19	CISPLATINA + DOXORRUBICINA
22	METOTREXATO
23	METOTREXATO
24	DOXORRUBICINA
26	METOTREXATO
27	METOTREXATO
28	DOXORRUBICINA
30	METOTREXATO
31	METOTREXATO

Anexo 3 - Ficha Utilizada para Levantamento de Dados

1. NOME: _____
2. RGH: _____ - _____
3. IDADE: ____/____
4. SEXO: ☐ M(1) ☐ F(2)
5. TRATAMENTO ODONTOLÓGICO 0- NÃO 1-PROFILAXIA 2-RASPAGEM 3-
RESTAURAÇÕES 4 – PULPOTOMIA 5- ENDODONTIA 6-EXODONTIA
6. DATA: _____

INÍCIO	XX / XX / XXXX
DOSE 1- DOXORRUBICINA	XX MG/M ²
DOSE 2- CISPLATINA	XX MG/M ²
DOSE 3- METOTREXATO	XX MG/M ²
GRAU DE MUCOSITE	0- NÃO 1- GI 2- GII 3- GIII 4- GIV
DATA INÍCIO	
DATA TÉRMINO	
ÁREAS DE MUCOSITE	0-NÃO 1-LÁBIO SUPERIOR 2-LÁBIO INFERIOR 3-MUCOSA JUGAL DIREITA 4-MUCOSA JUGAL ESQUERDA 5-BORDA LATERAL DIREITA LÍNGUA 6-BORDA LATERAL ESQUERDA LÍNGUA 7-VENTRE LINGUAL 8-ASSOALHO BUCAL 9-PALATO MOLE 10-PALATO DURO 11-COMISSURA LABIAL DIREITA 12-COMISSURA LABIAL ESQUERDA 13-GENGIVA MARGINAL 14-RETROMOLAR DIREITA 15-RETROMOLAR ESQUERDA 16- FUNDO DE SULCO SUPERIOR DIREITO 17- FUNDO DE SULCO SUPERIOR ESQUERDO 18- FUNDO DE SULCO INFERIOR DIREITO 19-FUNDO DE SULCO INFERIOR ESQUERDO 20- REBORDO ALVEOLAR INFERIOR
INFEC BOCA	0- NÃO 1- HERPES 2- CANDIDOSE 3- OUTROS
DATA	
N.S. MTX 24 HS	XX
N.S. MTX 48 HS	XX
N.S. MTX72 HS	XX
N.S. CREATININA 24HS	XX
N.S. CREATININA 48HS	XX
N.S. CREATININA 72HS	XX
N. SESSÕES LASER PROFILÁTICO	XX
LASER CONTÍNUO	0-NÃO 1-SIM

N.SESSÕES LASER CURATIVO	XX
DOR EM OROFARINGE	0-NÃO 1-SIM
DATA DA DOR EM OROFARINGE	
DATA DA NEUTROPENIA	0-NÃO 1- <500 2- <1000
NEUTRÓFILOS	XX
LEUCOCITOS	XX
LINFOCITOS	XX

	S1	S4	S5	S6	S9	S10
INÍCIO						
DOSE1						
DOSE 2						
DOSE3						
GRAU DE MUCOSITE 1						
DATA 1						
ÁREA 1						
GRAU DE MUCOSITE 2						
DATA 2						
AREA 2						
GRAU DE MUCOSITE 3						
DATA 3						
ÁREA 3						
INFEC BOCA						
DATA						
N.S. MTX 24 HS						
N.S. MTX 48 HS						
N.S. MTX 72 HS						
N.S. CREATININA 24HS						
N.S.CREATININA 48HS						
N.S. CREATININA 72HS						
N. S. LASER PROF.						
LASER CONTÍNUO						
N. S. LASER CURAT						
DOR OROFARINGE						
DATA DOR OROF						
NEUTRÓFILOS - INICIO						
LEUCÓCITOS -INICIO						
NEUTROPENIA - INICIO						
LINFÓCITOS - INICIO						
NEUTRÓFILOS – MENOR						
LEUCÓCITOS - MENOR						
NEUTROPENIA - MENOR						
LINFÓCITOS - MENOR						
NEUTRÓFILOS – FINAL						

	S14	S17	S18	S19	S22	S23
INÍCIO						
DOSE1						
DOSE 2						
DOSE3						
GRAU DE MUCOSITE 1						
DATA 1						
ÁREA 1						
GRAU DE MUCOSITE 2						
DATA 2						
AREA 2						
GRAU DE MUCOSITE 3						
DATA 3						
ÁREA 3						
IN FEC BOCA						
DATA						
N.S. MTX 24 HS						
N.S. MTX 48 HS						
N.S. MTX 72 HS						
N.S. CREATININA 24HS						
N.S.CREATININA 48HS						
N.S. CREATININA 72HS						
N. S. LASER PROF.						
LASER CONTÍNUO						
N. S. LASER CURAT						
DOR OROFARINGE						
DATA DOR OROF						
NEUTRÓFILOS - INICIO						
LEUCÓCITOS -INICIO						
NEUTROPENIA - INICIO						
LINFÓCITOS - INICIO						
NEUTRÓFILOS – MENOR						
LEUCÓCITOS - MENOR						
NEUTROPENIA - MENOR						
LINFÓCITOS - MENOR						
NEUTRÓFILOS – FINAL						

	S24	S26	S27	S28	S30	S31
INÍCIO						
DOSE1						
DOSE 2						
DOSE3						
GRAU DE MUCOSITE 1						
DATA 1						
ÁREA 1						
GRAU DE MUCOSITE 2						
DATA 2						
ÁREA 2						
GRAU DE MUCOSITE 3						
DATA 3						
ÁREA 3						
INFEC BOCA						
DATA						
N.S. MTX 24 HS						
N.S. MTX 48 HS						
N.S. MTX 72 HS						
N.S. CREATININA 24HS						
N.S.CREATININA 48HS						
N.S. CREATININA 72HS						
N. S. LASER PROF.						
LASER CONTÍNUO						
N. S. LASER CURAT						
DOR OROFARINGE						
DATA DOR OROF						
NEUTRÓFILOS - INICIO						
LEUCÓCITOS -INICIO						
NEUTROPENIA - INICIO						
LINFÓCITOS - INICIO						
NEUTRÓFILOS – MENOR						
LEUCÓCITOS - MENOR						
NEUTROPENIA - MENOR						
LINFÓCITOS - MENOR						
NEUTRÓFILOS – FINAL						

Anexo 4 - Níveis normais de MTX e toxicidade

Quadro de níveis normais de MTX

NÍVEIS NORMAIS DE MTX MEDIDOS APÓS O FINAL DA INFUSÃO	
24 H	Até 1×10^{-5} mol/l (10 μ mol/l)
48 H	Até 2×10^{-6} mol/l (2 μ mol/l)
72 H	Até 2×10^{-7} mol/l (0,2 μ mol/l)

Quadro de toxicidade do MTX-AD

TOXICIDADE DE METOTREXATO			
GRAU	24 HORAS	48 HORAS	72 HORAS
Leve (creatinina com aumento de 25 a 50%)	10 a 50 μ mol/l	2 a 5 μ mol/l	0,2 a 1 μ mol/l
Moderada (aumento de creatinina acima de 50%)	10 a 50 μ mol/l	2 a 5 μ mol/l	0,2 a 1 μ mol/l
GRAVE	Acima de 50 μ mol/l	Acima de 5 μ mol/l	Acima de 1 μ mol/l