

**ANA ROSA MAURÍCIO**

**UTILIZAÇÃO DE LASER DE BAIXA INTENSIDADE,  
INFRAVERMELHO, NA PREVENÇÃO E TRATAMENTO DA  
MUCOSITE ORAL EM PACIENTES PEDIÁTRICOS  
COM LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA**

São Paulo

2007

# **Livros Grátis**

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

**Ana Rosa Maurício**

**Utilização de laser de baixa intensidade, infravermelho, na  
prevenção e tratamento da mucosite oral em pacientes  
pediátricos com leucemia linfoblástica aguda**

Dissertação apresentada à Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo, para obter o título de Mestre pelo Programa de Pós-Graduação em Odontologia.

Área de Concentração: Diagnóstico Bucal

Orientador: Prof. Dr. Dante Antonio Migliari

São Paulo

2007

Catálogo-na-Publicação  
Serviço de Documentação Odontológica  
Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo

Maurício, Ana Rosa

Utilização de laser de baixa intensidade, infravermelho, na prevenção e tratamento da mucosite oral em pacientes pediátricos com leucemia linfoblástica aguda / Ana Rosa Maurício; orientador Dante Antonio Migliari. -- São Paulo, 2007.

58p.: tab.; 30 cm.

Dissertação (Mestrado - Programa de Pós-Graduação em Odontologia. Área de Concentração: Diagnóstico Bucal) -- Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo.

1. Terapia a laser de baixa intensidade 2. Mucosite 3.  
Leucemia linfoblástica

CDD 617.63

BLACK D65

AUTORIZO A REPRODUÇÃO E DIVULGAÇÃO TOTAL OU PARCIAL DESTE TRABALHO, POR QUALQUER MEIO CONVENCIONAL OU ELETRÔNICO, PARA FINS DE ESTUDO E PESQUISA, DESDE QUE CITADA A FONTE E COMUNICADO AO AUTOR A REFERÊNCIA DA CITAÇÃO.

São Paulo, \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Assinatura:

E-mail:

## FOLHA DE APROVAÇÃO

Maurício AR. Utilização de laser de baixa intensidade, infravermelho na prevenção e tratamento da mucosite oral em pacientes pediátricos com leucemia linfoblástica aguda [Dissertação de Mestrado]. São Paulo: Faculdade de Odontologia da USP; 2007.

São Paulo, \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

### Banca Examinadora

1) Prof (a). Dr (a) \_\_\_\_\_

Titulação: \_\_\_\_\_

Julgamento: \_\_\_\_\_ Assinatura: \_\_\_\_\_

2) Prof (a). Dr (a) \_\_\_\_\_

Titulação: \_\_\_\_\_

Julgamento: \_\_\_\_\_ Assinatura: \_\_\_\_\_

3) Prof (a). Dr (a) \_\_\_\_\_

Titulação: \_\_\_\_\_

Julgamento: \_\_\_\_\_ Assinatura: \_\_\_\_\_

*À Deus,  
Por estar presente em todos os momentos da minha vida*

*Aos meus pais, Afonso e Filomena  
Meu eterno amor*

*À José Maurício, meu irmão  
um anjo que passou por aqui*

*Às minhas irmãs Rosana, Maria Mônica e aos meus sobrinhos Gabriel,  
Filipe, Anna Carolina, Rafaela e Mateus  
Amor, carinho e estímulo constante.*

## **AGRADECIMENTOS ESPECIAIS**

Ao Prof. Dr. Dante Antonio Migliari, pela oportunidade concedida, pela orientação segura e intervenções precisas, exemplo de dedicação à vida acadêmica.

Minha admiração, respeito e gratidão.

À Dra Maria Lydia Mello de Andréa Supervisora da Oncologia do Hospital Infantil Darcy Vargas que permitiu o acesso a este serviço e pela valorização da equipe multidisciplinar.

Às crianças, a real razão do nosso estudo.

## **AGRADECIMENTOS**

À Prof. Dr<sup>a</sup> Esther Goldenberg Birman pela oportunidade concedida para o início da minha formação acadêmica.

Aos professores da Disciplina de Semiologia, pela convivência científica compartilhada.

À Gabriela Artico, pela grande amizade.

Aos meus colegas de Pós-Graduação, pela solidariedade.

A Iracema Mascarenhas, Aparecida Ferreira Andrade e Maria Cecília Munhoz Forte pelo apoio e pela disponibilidade em ajudar.

À Dra Elvira Marana Serpone Bueno Supervisora da Odontologia, pelo incentivo na realização deste estudo.

A equipe de Oncologia do Hospital Infantil Darcy Vargas: médicos, enfermeiros, auxiliares.

Aos funcionários do Serviço de Documentação Odontológica pela disponibilidade.

Ao estatístico Alessandro Deana.

Maurício AR. Utilização de laser de baixa intensidade, infravermelho na prevenção e tratamento da mucosite oral em pacientes pediátricos com leucemia linfoblástica aguda [Dissertação de Mestrado]. São Paulo: Faculdade de Odontologia da USP; 2007.

## RESUMO

Este estudo randomizado, duplo-cego e controlado com placebo avaliou a eficácia do laser de baixa intensidade, infravermelho, na prevenção e tratamento da mucosite em pacientes pediátricos portadores de leucemia linfoblástica aguda (LLA) em uso do agente quimioterápico metotrexato em altas doses ( $MTX > 1g/m^2$ ). Os pacientes foram distribuídos aleatoriamente em dois grupos: o grupo teste em que os pacientes receberam aplicação de laser profilático e o grupo controle com laser placebo. Os dois grupos receberam aplicação de laser nos dias D1, D2, D3. Realizada esta fase, os pacientes que desenvolveram mucosite oral tiveram acesso ao tratamento e aqueles que apresentaram mucosa normal foram orientados a retornar à consulta no 8º dia. Concomitante, foi solicitado exame hematológico prévio ao tratamento e no dia D8. Foi também mensurado o nível sérico do MTX 42 horas após a infusão da quimioterapia. Os resultados hematológicos prévios se mostraram satisfatórios e alguns apresentaram alterações no dia D8. No nosso estudo não foi possível comprovar se o nível sérico do MTX tem relação com toxicidade oral. A mucosite foi avaliada segundo a escala WHO e a avaliação da dor pré e pós-tratamento pelas escalas VAS, de faces e comportamental. Mucosite foi observada em 6 pacientes, 4 tratados com laser placebo e 2 tratados com laser profilático. Esta diferença não foi estatisticamente significativa ( $P > 0.5$ ). Os 6 pacientes desenvolveram grau 2 de mucosite oral. Média de laserterapia foi de 5.8 dias. Com relação à sintomatologia dolorosa 2 pacientes não apresentaram dor, 1

paciente apresentou dor moderada, nos outros a sintomatologia foi leve. Os resultados deste estudo demonstraram que o laser 780nm não foi eficaz na prevenção da mucosite oral mas constatamos o potencial efeito do laser terapêutico no controle da mucosite oral e da dor em pacientes pediátricos portadores LLA.

Palavras-Chave: laser de baixa intensidade; mucosite oral; leucemia linfoblástica aguda; metotrexato

Maurício AR. Use of infrared, low-intensity laser for prophylactic and treatment of oral mucositis in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia [Dissertação de Mestrado]. São Paulo: Faculdade de Odontologia da USP; 2007.

## **ABSTRACT**

This randomized, double-blind, placebo-controlled study evaluated the efficacy of low intensity laser in the prevention and treatment of oral mucositis in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia undergoing chemotherapy with high-dose methotrexate (MTX>1g/m<sup>2</sup>). The patients were divided into two groups: the test group, the patients who received prophylactic low-intensity laser, and the control group who received laser without radiation (sham laser). Neither the clinician nor the patients knew which type of laser was being used until the end of the trial. The patients of each group received laser application in the days D1, D2, D3. After that, the patients who developed oral mucositis were treated with low-intensity laser and those without oral mucositis were instructed to return on day 8 for clinical reevaluation. Concomitantly, patients were screened for previous hematological examination and in the day D8. The plasma level of MTX was measured at 42 hours starting the infusion. Hematological analyses revealed no abnormality and other with alterations. In this present study, there was no correlation between the plasma level MTX and oral toxicity. Mucositis was evaluated by the WHO scale and pain was measured by VAS, face scales and behavioral. Six patients developed oral mucositis and had grade 2 by WHO scale. There was no significant difference between laser group and the control group (P > 0.5). Average time of therapeutic laser was 5.8 days. Laser applications reduced oral pain.

Low-intensity laser 780 nm wavelength showed no efficient method in the prevention of oral mucositis but produced some benefits in the control of the oral mucositis and pain in pediatric patients of LLA after chemotherapy.

Keywords: low intensity laser; oral mucositis; acute lymphoblastic leukemia; methotrexate

## LISTA DE TABELAS

Tabela 5.1 - Características das crianças com LLA..... 39

Tabela 5.2 - Mucosite oral no grupo teste versus placebo..... 40

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

A	área
CD10	marcador de membrana de célula linfóide
CD19	marcador de membrana de célula linfóide
CD20	marcador de membrana de célula linfóide
cm <sup>2</sup>	centímetro ao quadrado
D	dia
DNA	ácido desoxirribonucleico
DE	densidade de energia
GaAIAs	arseneto de gálio e alumínio
grs/m <sup>2</sup>	gramas por metro quadrado
Gy	Gray
HDMTX	high dose methotrexate
He-Ne	hélio e neônio
J	Joule
J/cm <sup>2</sup>	Joule por centímetro quadrado
LASER	Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation – amplificação da luz por emissão estimulada de radiação.
LLA	leucemia linfoblástica aguda
MTX	metotrexato
mW	miliwatt
nm	nanômetro
OMS	Organização Mundial da Saúde

P	potência
SNC	sistema nervoso central
T	tempo
TdT	marcador de citoplasma de célula linfóide
TMO	transplante de medula óssea
TNF	fator de necrose tumoral
NF- $\kappa$ B	fator nuclear kappa beta
VAS	escala analógica visual
WHO	World Health Organization
$\lambda$	comprimento de onda
$\mu\text{mol/L}$	micromolar por litro

# SUMÁRIO

	p.
<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	14
<b>2 REVISÃO DA LITERATURA</b> .....	19
<b>2.1 Mucosite oral</b> .....	19
<b>2.2 Metotrexato</b> .....	29
<b>3 PROPOSIÇÃO</b> .....	32
<b>4 MATERIAL E MÉTODOS</b> .....	33
<b>5 RESULTADOS</b> .....	39
<b>6 DISCUSSÃO</b> .....	43
<b>7 CONCLUSÕES</b> .....	48
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	49
<b>APÊNDICE</b> .....	54
<b>ANEXOS</b> .....	57

# 1 INTRODUÇÃO

Leucemia é a neoplasia maligna mais comum na infância, apresentando-se sob as formas aguda e crônica. Dentre essas, 85% referem-se à forma denominada leucemia linfoblástica aguda (LLA) cuja incidência é de 1/25.000 indivíduos ano, ocorrendo predominantemente nas idades entre 0 e 14 anos, sendo rara em adultos. A faixa etária de maior frequência está entre 2 e 5 anos (LOPES; MENDES, 2000; MINUCUCCI; LOPES; GROSSI, 2003).

A doença envolve as células sangüíneas, sendo caracterizada pela predominância de precursores linfóides imaturos (blastos) que substituem a medula óssea normal, migrando e invadindo progressivamente outros tecidos.

Desconhece-se a etiologia na maior parte dos casos, citando-se todavia, como possíveis origens a irradiação, exposição a drogas antineoplásicas, fatores genéticos, fatores imunológicos e exposição a alguns vírus.

Os achados clínicos nas LLAs são bastante variáveis, os mais comuns são febre, apatia e palidez. O diagnóstico é feito através de aspirado da medula óssea e, em alguns casos, é necessária a biópsia (LOPES; MENDES, 2000; MARGOLIN; STEUBER; POPLACK, 2002; MINICUCCI; LOPES; GROSSI, 2003).

A classificação da LLA envolve o padrão morfológico, a imunofenotipagem e a citogenética. A classificação baseada na morfologia apresenta três subtipos a saber: Subtipo L1. É o mais freqüente. Os blastos são pequenos, o citoplasma é basofílico, o núcleo regular com nucléolo incipiente e existe um aumento da relação núcleo/citoplasma.

Subtipo L2. Os blastos são maiores, mas não uniformes, o citoplasma apresenta graus variados de basofilia, o núcleo é de contorno irregular, os nucléolos são proeminentes e a relação núcleo/citoplasma menor.

Subtipo L3. Forma mais rara e de pior prognóstico. Caracteriza-se por intensa vacuolização citoplasmática.

Em relação à imunofenotipagem este processo consiste na positividade para um determinado marcador. Conforme os marcadores detectados a leucemia na infância poderá ser classificada como pré-B, T e B. Os marcadores de membrana CD10, CD19, CD20 e o marcador TdT citoplasmático caracterizam o blasto linfóide.

O exame citogenético identifica na célula neoplásica o número de cromossomos, translocações, inversões, deleções. O encontro de determinadas alterações poderá ter valor prognóstico (LOPES; MENDES, 2000; MARGOLIN; STEUBER; POPLACK, 2002).

O tratamento da doença consiste de protocolos poliquimioterápicos que variam de instituição para instituição e incluem metotrexato (MTX), vincristina, asparaginase, daunorrubicina entre outros (MARGOLIN; STEUBER; POPLACK, 2002). São adotadas, na maioria das vezes quatro fases que consistem na indução, profilaxia do sistema nervoso central (SNC) consolidação e manutenção. O uso das medicações visa a indução da remissão da doença, o que ocorre após aproximadamente 30 dias, quando a medula óssea não apresentar mais células atípicas. A seguir, é feita a profilaxia do sistema nervoso central (MTX intratecal). Após, é realizada a consolidação, quando são administrados novos agentes, com finalidade de diminuir ainda mais a população de células anormais. A fase de manutenção visa a eliminação de células malignas residuais, e a sua duração não está bem definida, variando entre 2 e 3 anos dependendo da classificação de grupo

de risco. Em casos de recidiva a realização de transplante de medula óssea poderá ser, para algumas crianças, uma alternativa de tratamento (LOPES; MENDES, 2000).

O tratamento quimioterápico poderá resultar em múltiplas complicações sistêmicas incluindo anemia, infecções (virais, bacterianas e fúngicas) e hemorragia (COWEN et al., 1997; DREIZEN et al., 1991; DREIZEN et al., 1996; LOPES; MENDES, 2000; MARGOLIN; STEUBER; POPLACK, 2002).

Quanto a mucosa bucal os mais comuns efeitos são mucosite oral, xerostomia, infecção e hemorragia gengival (COWEN et al., 1997; DREIZEN et al., 1991; EPSTEIN; SCHUBERT, 1999; MINICUCI; LOPES; GROSSI, 2003).

A mucosite oral ocorre de 3 a 5 dias após quimioterapia com evolução de 2 a 3 semanas (CHENG et al., 2001). Manifesta-se clinicamente por eritema, ulcerações, edema e sangramento (COWEN et al., 1997). A graduação da mucosite oral preconizada pela Organização Mundial de Saúde (OMS) é descrita em detalhes na seção Material e Métodos.

A frequência de ocorrência da mucosite oral é em média 40% sendo a incidência variável de acordo com a dose e tipo de quimioterápico usado (FOCAZIO, 1997; LOWE, 1986; SCULLY; SONIS; DIZ, 2006). Agentes quimioterápicos mais freqüentemente associados ao desenvolvimento da mucosite oral são os alquilantes, antimetabólitos e antraciclinas (FILICKO; LAZARUS; FLOMENBERG, 2003; SAADEH, 2005; SYMONDS, 1998).

O paciente portador de mucosite oral pode apresentar dor severa, aumento do risco de infecção local e sistêmica, comprometimento das funções orais e faringea podendo necessitar de suporte nutricional através de sonda ou nutrição parenteral. Fica evidente, dessa forma, que afeta a qualidade de vida podendo

inclusive prolongar a hospitalização (BARASCH et al., 1995; EPSTEIN; SCHUBERT, 1999; SCULLY; SONIS; DIZ, 2006).

Na tentativa de diminuir o tempo de evolução e a intensidade da dor na mucosite oral, vários métodos de tratamento têm sido descritos na literatura tais como: crioterapia oral, clorexidina (bochechos), glutamine, fator estimulador de colônias de granulócitos-macrófagos, fator de crescimento de queratinócitos e terapia com laser de baixa intensidade (BENSADOUN et al., 1999; CHIAPPELLI, 2005; FILICKO; LAZARUS; FLOMENBERG, 2003; KEEFE et al., 2007; LALLA; PETERSON, 2005; MIGLIORATI; OBERLE-EDWARDS; SCHUBERT, 2006; RUBENSTEIN et al., 2004; SAADEH, 2005; SPIELBERGER et al., 2004; SYMONDS, 1998). Este último é utilizado tanto na prevenção quanto no tratamento da mucosite, sendo efetivo na aceleração da cicatrização dos tecidos moles e no controle da sintomatologia dolorosa. Sua ação decorre da emissão de radiação de baixa potência, baseada em efeitos fotoquímicos, fotofísicos e fotobiológicos, sem potencial fototérmico. Os principais lasers de baixa intensidade são de Hélio-Neônio (He-Ne) e diodo Arseneto de Gálio e Arseneto de Gálio e Alumínio (RIBEIRO, 2000).

Cowen et al. (1997), investigaram os efeitos do laser de He-Ne na prevenção e redução do grau de mucosite e o tempo de evolução da doença, em pacientes em tratamento com altas doses de quimioterapia, antes do transplante de medula óssea. Os resultados indicaram que o tratamento preventivo com laser de He-Ne reduziu o grau da mucosite oral, quando comparados ao do grupo placebo (COWEN et al., 1997; RIBEIRO, 2000).

Num estudo com 11 pacientes portadores de leucemia mielóide aguda, leucemia mielóide crônica e tumores sólidos que seriam submetidos a quimioterapia

e radioterapia, Migliorati et al. (2001), verificaram que sessões diárias de aplicações de laser contribuíram na melhora do quadro associado à mucosite oral com alívio da dor (MIGLIORATI et al., 2001).

Bensadoun et al. (1999), utilizaram laser de He-Ne de baixa intensidade para prevenção e tratamento da mucosite em 30 pacientes recebendo tratamento radioterápico portadores de carcinoma em orofaringe e hipofaringe. Em estudo duplo cego o grau III de mucosite ocorreu em 35,2% nos pacientes sem irradiação e 7,5% com administração do laser. Os autores concluíram que houve redução da severidade e duração da mucosite (BENSADOUN et al., 1999).

O objetivo do estudo consistiu em avaliar a utilização de laser de baixa intensidade, na prevenção e no tratamento da mucosite em pacientes pediátricos portadores de leucemia linfoblástica aguda.

## 2 REVISÃO DA LITERATURA

### 2.1 Mucosite oral

A mucosite é uma comum complicação da mucosa oral e gastrointestinal decorrente da quimioterapia e radioterapia. Pode aparecer em qualquer região da mucosa oral e gastrointestinal (MIGLIORATI; OBERLE-EDWARDS; SCHUBERT, 2006). A manifestação tem um impacto significativo na qualidade de vida; causa dor severa necessitando o paciente de uso de narcóticos, hospitalização e consequentemente altos custos para o tratamento, que inclui a doença de base, no caso, o cancer (EPSTEIN; SCHUBERT, 1999; LALLA; PETERSON, 2005; MIGLIORATI; OBERLE-EDWARDS; SCHUBERT, 2006; SAADEH, 2005; FILICKO; LAZARUS; FLOMENBERG, 2003). O eritema, erosão e úlceras caracterizam clinicamente a mucosite (CHENG et al., 2001; CHIAPELLI, 2005; LALLA; PETERSON, 2005; MIGLIORATI et al., 2001). Edema, hemorragia são também citados (COWEN et al., 1997; LOWE, 1986; SAADEH, 2005).

Pode haver comprometimento das funções orais tais como fala, inabilidade para alimentar, restrição da deglutição causando má nutrição, necessitado assim de nutrição parenteral (CHENG et al., 2001; CRUZ et al., 2006; LALLA; PETERSON, 2005; SAADEH, 2005; SCULLY; SONIS; DIZ, 2006). Os pacientes portadores de mucosite severa, os custos são significantes, por terem mais dias de febre, uso de antibióticos, opióides e nutrição parenteral (SCHUBERT et al., 2007; SCULLY; SONIS; DIZ, 2006).

Em pacientes pediátricos com dor no tratamento do câncer, 57,8% é secundário a mucosite oral, isto é, quanto mais severa a mucosite maior a dor (CHENG et al., 2001).

A úlcera produz infecções locais, infecções sistêmicas oportunistas podendo chegar à mortalidade por septicemia (CHIAPELLI, 2005; GENOT; KLASTERSKY, 2005; SAADEH, 2005; SCULLY; SONIS; DIZ, 2006; SONIS et al., 2004).

Severa mucosite depende do tipo de cancer, da natureza da quimioterapia e da área irradiada acarretando o interrompimento do protocolo para tratamento oncológico (CHIAPELLI, 2005).

Alguns agentes quimioterápicos interferem diretamente no crescimento, maturação e replicação das células da mucosa oral, outros agem indiretamente induzindo mielossupressão. Os agentes não distinguem células normais das cancerosas, causando danos em ambas, destrói células cancerosas e minimiza a supressão de células normais (BARASCH et al.,1995; BARASCH; PETERSON, 2003; DREIZEN,1978). A medula óssea e o epitélio da mucosa oral têm reprodução celular rápida, similar à das células neoplásicas, por isso são afetadas pelos agentes quimioterápicos (SONIS ; SONIS, 1979).

### 2.1.1 Prevalência da mucosite

A mucosite está associada com grupos de alto risco como irradiação em cancer de cabeça e pescoço, indivíduos recebendo regimes para transplante de

medula óssea e em pacientes recebendo protocolos específicos para leucemia aguda (SCULLY; SONIS; DIZ, 2006).

As estimativas são de que a mucosite oral ocorre em 40% dos pacientes recebendo quimioterapia ou irradiação; recentemente é aceito que a mucosite oral e gastrointestinal podem afetar 100% dos pacientes em altas doses de quimioterapia em transplante de medula óssea (TMO), 80% dos pacientes com cancer de cabeça e pescoço recebendo radioterapia e 50% dos pacientes recebendo quimioterapia (CHIAPPELLI, 2005; NES; POSSO, 2005).

A incidência da mucosite em crianças é reportada em torno de 65%, talvez pela alta proliferação da mucosa basal, variação na resistência e ou status imunológico. Em adição, o tipo predominante de cancer em criança é hematológico, cujo tratamento oncológico é semelhante ao dos pacientes com tumores sólidos (CHENG et al., 2001; CRUZ et al., 2006).

### 2.1.2 Etiologia e fatores de riscos

A etiologia da mucosite é multifatorial. A frequência e severidade estão associadas à terapia com o paciente. Portanto, há falta de estudos para determinar a associação entre a incidência da mucosite e o fator de risco potencial para o seu desenvolvimento. Dentre as variáveis que influenciam a susceptibilidade para a mucosite, são importantes: a escolha da droga administrada, o tempo em que é infundida a dose e a mielossupressão (CHENG et al., 2001).

Os agentes citotóxicos afetam células malignas e da população normal com alta replicação; desse modo, como as células do epitélio da mucosa oral têm alta divisão mitótica, representam um alto fator de risco para morbidade e mortalidade em mielossuprimidos. Fatores de risco relacionados aos pacientes com severa mucosite incluem também: idade, status nutricional, microbiota oral, cuidados com higiene oral, função secretória da saliva, contagem de neutrófilos. A possibilidade de base genética para a variação requer estudos adicionais (BARASCH; PETERSON, 2003). A população infantil desenvolve mais complicações que adultos devido à atividade mitótica que é maior em jovens, e os pacientes com malignidades hematológicas desenvolvem complicações orais em maior porcentagem que qualquer outra forma de cancer (FOCAZIO, 1997; NUÑO; CADENA, 1990).

Agentes quimioterápicos utilizados no tratamento produzem diferentes níveis de toxicidade, dependem do total da dose administrada e do tempo em que a droga é administrada. Dentre os agentes, o metotrexato resulta em 50% da severidade das úlceras orais (NUÑO; CADENA, 1990).

Em pacientes recebendo quimioterapia, a frequência e severidade da mucosite oral são determinadas pelo tipo e dose do agente quimioterápico usado (FOCAZIO, 1997; LOWE, 1986; SCULLY; SONIS; DIZ, 2006).

Em adição a terapia estomatotóxica, outros fatores que podem afetar os riscos da mucosite são: a higiene oral, idade, status nutricional, sexo e também sugerem risco de influência genética (LALLA; PETERSON, 2005; SAADEH, 2005). Os fatores que implicam no aparecimento da mucosite relacionados aos pacientes incluem a idade, condição da cavidade oral antes e durante o tratamento e tipo de malignidade (LOWE, 1986).

### 2.1.3 Diagnóstico

Segundo Lalla e Peterson (2005) o diagnóstico clínico é baseado em:

**Aparência clínica:** inicia-se com eritema, chegando a ulcerações e talvez pseudomembrana.

**Sintomas:** lesões são tipicamente dolorosas e comprometem a alimentação.

**História de terapia estomatotóxica:** algumas quimioterapias ou radioterapia causam mucosite oral.

**Tempo das lesões:** Ocorrem de 1 a 2 semanas após quimioterapia e na radioterapia quando irradiação for maior que 30 Gy.

**Duração das lesões:** lesões cicatrizam aproximadamente 2 a 4 semanas após altas doses de quimioterapia.

**Localização das lesões:** lesões induzidas pela quimioterapia são limitadas aos tecidos não-queratinizados, enquanto as induzidas pela radioterapia são limitadas as áreas da radiação (LALLA; PETERSON, 2005).

### 2.1.4 Fisiopatologia da mucosite

Sonis (2004) descreveu o mecanismo do desenvolvimento da mucosite em que é observado uma seqüência de eventos biológicos interdependentes.

**Iniciação** A quimioterapia e a radioterapia inibem a replicação do DNA da célula, há formação de oxigênio reativo que são responsáveis por danos diretos nas células tecidos e vasos sanguíneos da mucosa oral.

**Super-regulação** Fatores oxidativos causam destruição do DNA levando à morte celular. A quimioterapia e radioterapia ativam os gens do fator nuclear kappa beta (NF- $\kappa$ ), interleucinas 1 $\beta$  e interleucinas 6 e fator de necrose tumoral (TNF) levando a apoptose e injúria ao tecido.

**Sinalização e amplificação** As citocinas pró-inflamatórias também exercem uma função indireta na amplificação da injúria iniciada pela radioterapia e quimioterapia. Os danos nesta fase não são observados clinicamente.

**Ulceração** Durante esta fase é histologicamente identificado infiltrado inflamatório agudo e aumento de produção de citocinas. Ocorre colonização de bactérias Gram-positivo, Gram-negativo e anaeróbios.

**Cicatrização** Inicia com a formação da matriz extracelular, proliferação, diferenciação e cicatrização do tecido afetado (SONIS, 2004).

#### 2.1.5 Evolução da mucosite

A mucosite ocorre aproximadamente 3 a 5 dias após a infusão da quimioterapia e a mucosa se torna delgada, friável e presença de eritema. Outros relatam um pouco mais tarde a partir do 10° dia (CHENG et al., 2001; FOCAZIO, 1997; NUÑO; CADENA, 1990; SAADEH, 2005; SCULLY; SONIS, 2006). As úlceras desenvolvem de 7 a 14 dias após quimioterapia (LALLA; PETERSON, 2005; SCULLY; SONIS; DIZ, 2006; SONIS; SONIS, 1979). E geralmente cicatriza espontaneamente em 10 a 30 dias após infusão (CHENG et al., 2001; LALLA;

PETERSON, 2005; SAADEH, 2005; SCULLY; SONIS; DIZ, 2006; SONIS; SONIS, 1979).

Regiões mais comumente acometidas são assoalho bucal, semimucosa e mucosa labial, palato mole, borda lateral e ventre da língua (SCHUBERT et al 2007; SCULLY; SONIS, DIZ 2006). Pode ocorrer em palato duro. O intervalo de evolução das úlceras corresponde ao tempo de regeneração da mucosa oral (NUÑO; CADENA, 1990).

Os fatores que implicam no aparecimento da mucosite relacionados aos pacientes incluem a idade, condição da cavidade oral antes e durante o tratamento e tipo de malignidade (LOWE, 1986).

#### 2.1.6 Complicações da Mucosite Oral

**Infecção fúngica** A mais comum complicação é a candidose devido à mudança da composição da microbiota oral e da saliva. Pode ocorrer durante o tratamento e ao uso prolongado de antibióticos e esteróides ou quando prolongada neutropenia. O palato e mucosa jugal são os mais afetados (LOWE, 1986). Terapia com fluconazol é mais efetivo que nistatina em pacientes imunodeprimidos (LALLA, PETERSON; 2005).

**Infecção viral** A infecção viral mais freqüente é o herpes simples e sua apresentação clínica em pacientes imunodeprimidos pode ser mais severa que em imunocompetentes. Aciclovir é a terapia antiviral sistêmica usada tanto na profilaxia como no tratamento destas infecções (LALLA; PETERSON, 2005).

**Infecção bacteriana** A infecção bacteriana é a maior causa de morbidade e óbito em pacientes com leucemia aguda, que ocorre decorrente da evolução da leucemia ou secundária a drogas antineoplásicas devido a aplasia da medula, diminuição dos leucócitos e redução do nível de imunoglobulinas. No estudo de Greenberg et al. (1982), pacientes leucêmicos apresentaram 15 episódios de febre, a maioria foi causada por infecção associadas a septicemia. As infecções orais foram caracterizadas por pericoronarite, lesões endo-perio, úlceras infectadas (GREENBERG et al., 1982).

As bactérias associadas a septicemia nestes pacientes são Gram-negativas sendo as mais comuns as espécies: Pseudomonas, Klebsiella, Proteus, Escherichia coli ( DREIZEN, 1978; GREENBERG et al., 1982).

## 2.1.7 Tratamento da Mucosite

### 2.1.7.1 clorexidina

É um antimicrobiano de largo espectro sendo efetivo na prevenção gengivite e infecção. Não há evidência de que a clorexidina seja benéfica na prevenção ou redução da mucosite oral severa (LALLA; PETERSON, 2005; RUBENSTEIN et al., 2004; SAADEH, 2005).

#### 2.1.7.2 fator estimulador de colônias de granulócitos-macrófagos (GM-CSF)

Sargramostima é usada na redução da severidade e tratamento da mucosite. Esta medicação estimula migração e proliferação de células endoteliais e promove crescimento de queratinócitos. Pode ser prescrito tópico ou intravenoso. O uso terapêutico do GM-CSF nos primeiros sinais e sintomas da mucosite tem mostrado eficácia (FILICKO; LAZARUS; FLOMENBERG, 2003; SYMONDS, 1998).

#### 2.1.7.3 glutamine

Glutamine é um aminoácido encontrado em abundância no plasma, músculos e mucosas e é reduzida significativamente durante sepsis ou depleção nutricional. Muitos estudos tem mostrado bons efeitos da glutamine oral para o tratamento da mucosite oral (FILICKO; LAZARUS; FLOMENBERG, 2003). Glutamine oral foi efetivo na redução de bacteremia e mucosite associada com metotrexato (ANDERSON; SCHROEDER; SKUBITZ, 1998). Prescrito intravenoso não produz bons resultados (KEEFE et al., 2007).

#### 2.1.7.4 fator de crescimento de queratinócitos

Spielberg et al. (2004), num estudo duplo cego comparou os efeitos da palifermina e placebo no desenvolvimento da mucosite oral em pacientes com

cancer hematológico. Concluiu que no grupo placebo dos 106 pacientes, 98% apresentaram mucosite e no grupo que recebeu palifermina dos 106, 63% desenvolveu mucosite segundo a escala WHO. Segundo os autores o efeito desta droga previne a mucosite (SPIELBERGER et al., 2004). Estudos recentes mostraram resultados consistentes no uso da palifermina em pacientes durante o regime de condicionamento para transplante de medula óssea (KEEFE et al., 2007).

#### 2.1.7.5 crioterapia

Estudos tem mostrado que o uso de chupar gelo leva a constrição vasos sanguíneos e reduz a exposição dos tecidos da mucosa oral causada pelos agentes quimioterápicos. Em pacientes recebendo contínua infusão de metotrexato não produz efeito benéfico (MIGLIORATI; OBERLY EDWARDS; SHUBERT, 2006; RUBENSTEIN et al., 2004).

#### 2.1.7.6 laserterapia

A laserterapia tem mostrado resultados encorajadores na redução da incidência da mucosite e diminuição da dor em pacientes com altas doses de quimioterapia e ou radioterapia e em transplante de medula óssea. Um dos empecilhos é que esta modalidade de tratamento requer equipamentos de custos elevados e atuação de profissionais especializados. Estudos são mais

freqüentemente realizados com o laser de He-Ne ( $\lambda = 632,8\text{nm}$ ) na prevenção e redução da mucosite oral, mas tem surgido pesquisas recentes com o laser diodo com comprimento de onda que varia de 650 a 905 nm. Laser parece não produzir toxicidade e é atraumático para o paciente (MIGLIORATI; OBERLY EDWARDS; SCHUBERT, 2006; RUBENSTEIN et al., 2004).

Wong, Smith-Wilder (2002) num estudo realizado com 15 pacientes utilizou o laser infravermelho e concluiu que os pacientes toleraram bem o tratamento e não referiram desconforto. Pacientes receberam aplicação de laser 1 dia antes da quimioterapia, diariamente, até o término do ciclo quimioterápico ou resolução da mucosite. Destes 15 pacientes, 11 não desenvolveram mucosite, 3 apresentaram grau 1 para 2 de mucosite e apenas 1 desenvolveu grau 3 para 4 (MIGLIORATI; OBERLY EDWARDS; SCHUBERT, 2006; WONG; SMITH-WILDER, 2002).

A dor, antes e após aplicação do laser, na presença de mucosite, foi investigada por Nes e Posso (2005) num estudo constituído por 13 pacientes, sendo que, a laserterapia foi realizada por 5 dias com comprimento de onda de 830 nm. A média da redução da dor foi de 67% (MIGLIORATI; OBERLY EDWARDS; SCHUBERT, 2006; NES; POSSO, 2005).

## **2.2 Metotrexato**

Metotrexato é um antimetabólito do ácido fólico e age sobre a fase S (síntese) da mitose. É uma droga efetiva para o tratamento de leucemia, linfoma e osteossarcoma. Pode ser usado em baixas doses de 30 a 40  $\text{mg}/\text{m}^2$  ou em altas

doses de 1 a 12 g/m<sup>2</sup>. Administrado em dosagens  $\geq 1\text{g/m}^2$  está associado ao desenvolvimento da mucosite. O ácido folínico é administrado após HDMTX com o objetivo de diminuir a toxicidade deste agente quimioterápico, sendo que é essencial para a prevenção de severa mielossupressão e mucosite oral. Porém, dosagem excessiva de leucovorin reduz toxicidade e diminuição do efeito nas células neoplásicas. O prognóstico da toxicidade é baseado na concentração sérica do MTX (BLUM; SEYMOUR; TONER, 2002; JOANNON et al., 2004).

A concentração de risco do nível sérico de MTX em crianças é dado, quando nas 42 horas após administração da droga, o resultado for  $> 1.0 \mu\text{mol/L}$  e até 66 horas  $0.2 \mu\text{mol/L}$ , recebendo resgate com ácido folínico (RASK et al., 1998). Em um estudo realizado por Barret (1987) com 9 pacientes portadores de LLA, ocorreu mucosite com ulceração em 2; 1 em uso de 15 mg de MTX intratecal e no segundo após dose de 750 mg por infusão intravenosa (BARRET, 1987).

Os tecidos com maior atividade metabólica e com maior crescimento celular são mais afetados pelo MTX; os quais incluem as células cancerígenas, folículos capilares, células epiteliais da mucosa oral, gastrointestinal e células de medula óssea. Toxicidade fatal durante a infusão do MTX é rara, mas efeitos severos podem ocorrer como mucosite, mielossupressão, toxicidade hepática com alterações no aspartato amino transferase e alanino amino transferase. Estes efeitos causam dor, aumento do risco de infecções e atrasam o programa da quimioterapia (BALIS et al., 1985; RASK et al., 1998). Reações adversas freqüentes incluem toxicidade renal, distúrbios no SNC e pneumonite (BLUM; SEYMOUR; TONER, 2002). Náuseas e vômitos, desconforto abdominal, eritema na pele, são também citados. A mucosite, função renal e hepática foi monitorada e avaliada no estudo de Rask et al. (1998), nos dias 0, 3, 7 após o início da infusão do agente quimioterápico com o objetivo de

avaliar a toxicidade. Mucosite oral iniciou no 3º dia e as úlceras desenvolveram até o dia D6 (RASK et al., 1998).

### **3 PROPOSIÇÃO**

Uso profilático de laser de baixa intensidade, infravermelho, em pacientes pediátricos, portadores de leucemia linfoblástica aguda (LLA) durante quimioterapia com metotrexato, bem como o uso do laser terapêutico em pacientes que desenvolverem mucosite, e correlacionar grau da mucosite com a ação citotóxica do quimioterápico.

## **4 MATERIAL E MÉTODOS**

### **4.1 Pacientes**

Foram avaliados 12 pacientes, 7 do sexo masculino e 5 feminino, com idade variando entre 1,7 a 12 anos, (média 7 anos) portadores de LLA em tratamento no serviço de Oncologia do Hospital Infantil Darcy Vargas (HIDV), São Paulo, SP. Os prontuários dos pacientes foram consultados com o objetivo de coletar dados referentes ao início e diagnóstico da doença, fase do tratamento, medicações e exames laboratoriais. Este estudo foi aprovado pelo Comitê Ética em Pesquisa do HIDV e Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Odontologia da USP (Anexo A e B). Aos pais ou responsáveis pelos pacientes pediátricos que concordaram em participar desse estudo foi solicitado termo de consentimento por escrito (Apêndice A).

### **4.2 Material**

Foram utilizados 2 equipamentos de lasers de baixa intensidade, marca comercial Twin laser (MM Optics, São Carlos, SP, Brasil), que possuem 2 canetas de aplicação, uma com comprimento de onda de 780 nm (infravermelho), feixe de laser invisível, acoplada com luz guia vermelha, e outra com comprimento de onda

vermelho visível (660nm). Neste estudo foi utilizado o laser infravermelho, meio ativo semicondutor GaAlAs (Gálio-Alumínio-Arsênio), potência (P) de 60 mW, tempo(T) de 10 segundos resultando em uma densidade de energia (DE) de  $15 \text{ J/cm}^2$  e energia (E) por ponto de 0.6 J. A área (A) do feixe do laser mede  $0,04\text{cm}^2$ . Um dos equipamentos foi adaptado para não emitir radiação laser apenas luz guia vermelha - laser placebo. A aferição e identificação de cada equipamento foram realizadas na empresa fabricante; o principal investigador só teve acesso ao código que identificava os equipamentos no final do estudo.

### **4.3 Estudo randomizado, placebo controlado e duplo-cego**

Previamente ao tratamento oncológico todos os pacientes receberam tratamento odontológico quando necessário; foram orientados quanto a higienização bucal (a escova dental, fio dental e creme dental eram de uma mesma marca comercial) e não fazer uso de automedicação. Presença de alguma lesão infecciosa ou inflamatória em mucosa oral implicava em tratamento antes de iniciar a quimioterapia. Um único profissional realizou o atendimento aos pacientes.

Os pacientes foram aleatoriamente distribuídos em 2 grupos de 06 pacientes cada um: grupo A e grupo B. Pacientes de cada grupo receberam somente um tipo de aplicação de laser, ou o profilático ou o placebo, por 3 dias consecutivos. O investigador principal desconhecia a que grupo pertencia cada paciente. Os responsáveis pelos pacientes que concordaram em participar do estudo estavam cientes de que eles poderiam ou não receber aplicação de laser profilático. A

aplicação do laser (profilático ou placebo) foi iniciada simultaneamente à introdução altas doses de metotrexato ( $>1\text{g}/\text{m}^2$ ).

Regiões da cavidade oral selecionadas para a aplicação de laser placebo ou profilático foram: mucosa jugal direita e esquerda, mucosa labial superior e inferior e semimucosa labial superior e inferior, palato duro, palato mole, assoalho bucal, língua (dorso, ventre, lateral direita e esquerda e ápice).

Semelhante ao modelo de Cowen et al. (1997), a aplicação do laser foi realizada para cada  $\text{cm}^2$  do tecido e variava de acordo com a área da mucosa, de 3 a  $12\text{cm}^2$  (COWEN et al., 1997).

#### **4.4 Critério de avaliação**

No 3º dia, finalizado o ciclo quimioterápico se o paciente apresentou mucosa normal, o laser foi interrompido e o paciente reavaliado no 8º dia após quimioterapia. Sucesso do método preventivo foi estabelecido se no 8º dia não apresentou sinais de mucosite. Caso o paciente apresentou eritema (grau 1 de mucosite conforme escala WHO) no 2º ou 3º dia em qualquer região da mucosa oral, foi instituído o laser terapêutico. A avaliação da resposta terapêutica foi baseada na severidade da mucosite, isto é na graduação da mucosite conforme a escala WHO.

#### 4.5 Laser terapêutico - método de avaliação da mucosite

Após a aplicação de laser placebo ou profilático, por 3 dias consecutivos, aqueles pacientes que apresentaram mucosite tiveram acesso ao tratamento com laser em baixa intensidade até remissão completa da mucosite.

Todos os pacientes foram avaliados quanto à graduação da mucosite e a sintomatologia dolorosa nos dias D1, D2, D3 da administração da quimioterapia.

Nos 3 dias consecutivos do laser profilático, se o paciente apresentou alguma alteração conforme escala da graduação da mucosite segundo WHO (Quadro 4.1) foi instituído o laser terapêutico. Se o paciente apresentou mucosa sem alterações no 3º dia foi orientado a retornar a consulta para reavaliação no 8º dia após infusão do MTX e tratado, se caso desenvolveu a mucosite. A irradiação foi realizada somente nas áreas afetadas. Para pacientes que apresentaram infecção bacteriana, fúngica ou viral, clinicamente diagnosticadas, associada à mucosite oral foi prescrita terapêutica tópica ou sistêmica.

Escala da graduação da mucosite (WHO) (1979)

Graduação	Características Clínicas
0	Sem alterações
1	Eritema, dor
2	Eritema, úlceras, dificuldade para alimentar-se.
3	Úlceras, requer dieta líquida
4	Impossibilidade de alimentação

Quadro 4.1 - Escala da graduação da mucosite WHO (1979) Bensadoun et al. (1999) e Scully, Sonis e Diz (2006)

#### **4.6 Avaliações adicionais**

A mensuração da intensidade da dor foi avaliada diariamente pré e pós aplicação do laser segundo a escala analógica visual, escala de faces ou por respostas comportamentais, dependendo da idade da criança. Crianças menores de 5 anos foram mensuradas mudanças comportamentais tais como: irritabilidade, choro, isolamento social, distúrbio do sono, expressão facial, redução do apetite e redução da atenção. Nos pacientes maiores de 5 anos foi aplicado o método visual onde o profissional mostra figuras com expressões que vão do sorriso à careta, sendo a criança solicitada a dizer qual das imagens expressa com mais exatidão a sua dor ou desconforto. E nos maiores de 7 anos utilizou-se a escala VAS onde o observador mostrou uma linha reta medindo dez centímetros, não numerada e sendo solicitado ao mesmo que marcasse nesta reta o ponto em que mais expressava a sua dor, sendo a maior dor a direita.

#### **4.7 Informações laboratoriais**

Exames hematológicos (hemograma completo) foram solicitados antes da fase do MTX e no dia 8. O nível sérico do MTX foi mensurado 42 horas após a infusão deste agente quimioterápico (prescrito ácido fólico em casos de sobredosagem) e estabeleceu-se uma correlação com a graduação da mucosite.

## 4.8 Avaliação Estatística

Os resultados foram avaliados de acordo com a desigualdade de Chebchev, valor com significância estatística para  $P < 0.05$ .

## 5 RESULTADOS

### 5.1 Características Gerais

As características gerais dos pacientes estão representadas na Tabela 5.1. O grupo teste foi constituído por 6 pacientes (4 do sexo masculino e 2 do sexo feminino) distribuídos na faixa etária de 5 a 12 anos com média de idade 8 anos. O grupo placebo foi constituído por 6 pacientes (3 do sexo masculino e 3 do sexo feminino) distribuídos na faixa etária de 1,7 ano a 9 anos com média de idade de 6,1 anos. Antes da quimioterapia, os 12 pacientes apresentaram exames hematológicos com resultados satisfatórios e mucosa oral normal. Apenas 2 pacientes receberam tratamento odontológico básico (1 exodontia e 1 restauração provisória). Dois pacientes apresentavam doenças sistêmicas concomitantes: 1 com síndrome de Down e outro com obesidade mórbida e hipertensão controlada por medicação (espironolactona e captopril).

Tabela 5.1 -Características das crianças com LLA

<b>Características</b>	<b>Masculino</b>	<b>Feminino</b>	<b>Total</b>
Número	7	5	12
Faixa etária	5 a 12 anos	1,7 a 12 anos	-
Média de idade	7,4 anos	6,5 anos	-
Branços	6	2	8
Não brancos	1	3	4
Doença sistêmica	1	1	2
Tratamentos Odontológico	1	1	2

## 5.2 Laser profilático versus laser placebo em mucosa bucal de crianças com LLA tratadas com MTX

Mucosite pós-quimioterapia nos pacientes com LLA foi observada em 6 pacientes (4 tratados com laser placebo e 2 com laser profilático em baixa intensidade), iniciada no 3º dia no grupo laser profilático e 2º e 3º dias no grupo laser placebo. Os 6 pacientes reavaliados no 8º dia permaneceram sem alterações na cavidade bucal. Foi analisada a proporção dos pacientes que apresentaram algum grau de mucosite (Tabela 5.2). De acordo com a desigualdade de Chebchev, esta diferença não foi estatisticamente significativa dentro do nível de significância de 5%.

Tabela 5.2 - Mucosite no grupo teste versus placebo

<b>Grupo</b>	<b>Média</b>	<b>DP</b>	<b>N</b>	<b>EP</b>
Geral	0,50	0,52	12	0,15
Placebo	0,67	0,52	6	0,21
Teste	0,33	0,33	6	0,21

Média, desvio padrão e erro padrão para os dados analisados

A dosagem de MTX variou no grupo profilático de 1.48 a 8 grs/m<sup>2</sup> e no grupo placebo 1.60 a 7.4 grs/m<sup>2</sup>. Nível sérico do MTX variou de 0.05 a 1.51 µmol/L nos pacientes com mucosite oral e de 0.09 a 8.71 µmol/L aqueles sem mucosite oral. No nosso estudo não foi possível comprovar se o nível sérico do MTX teve relação com toxicidade oral.

### **5.3 Laser terapêutico em mucosite pós-quimioterapia**

Seis pacientes desenvolveram grau 2 de mucosite. As características clínicas observadas nos pacientes foram ulcerações múltiplas e apenas 1 paciente foi acometido por ulceração única em freio lingual. Uma paciente apresentou lesão na mucosa jugal e ventre de língua e, em outra, as lesões estavam localizadas na mucosa jugal, mucosa labial superior e inferior, e palato. Dois pacientes apresentaram úlceras somente em mucosa jugal, 1 desenvolveu úlcera em mucosa jugal e mucosa labial superior e inferior. Nenhum paciente apresentou grau máximo de dor, 2 pacientes não apresentaram sintomas de dor segundo escala de faces e VAS, 3 pacientes apresentaram graduação de 2 a 3 (VAS) e 1 paciente apresentou dor moderada segundo avaliação comportamental. O uso de laser terapêutico produziu remissão total da mucosite nos 6 pacientes num período de 4 a 8 dias com média de 5.8 dias.

### **5.4 Alterações gerais e bucais verificadas pós-quimioterapia nos grupos teste e placebo**

Os resultados dos exames hematológicos após a quimioterapia foram observados alterações discretas em 8 pacientes, 4 pacientes apresentaram neutropenia. Um paciente apresentou lesão na gengiva, foi realizada coleta da área afetada com swab cujo resultado foi positivo para *Enterococcus gallinarum* e

hemocultura negativa. A hemocultura foi positiva para enterococcus multiresistente em 1 paciente. Um paciente apresentou infecção fúngica genital. Um paciente apresentou toxicidade renal e hepática com achados bioquímicos, sem nenhuma alteração em cavidade oral.

Foi diagnosticada candidose em 8 pacientes e tratada com nistatina ou fluconazol com melhora do quadro clínico. Uma paciente apresentou infecção viral e foi tratada com aciclovir.

Alterações locais observadas foram: 6 pacientes desenvolveram queratose reacional em trígono retromolar, mucosa jugal. Língua saburrosa foi diagnosticada em 4 pacientes.

## 6 DISCUSSÃO

LLA é uma neoplasia maligna originária da medula óssea, a qual apresenta distúrbios na diferenciação de células precursoras da linhagem linfóide – denominados blastos – que perdem sua capacidade de se diferenciar e aparecem no sangue periférico com a morfologia de células imaturas. Os sinais e sintomas presentes na criança com LLA refletem o grau de infiltração na medula óssea e a extensão da propagação da doença extramedular. Os achados clínicos nas LLAs são bastante variáveis, os mais comuns são: febre, apatia e palidez. Fadiga, anemia, dor óssea, petéquia, púrpura são também manifestações freqüentes. Linfadenopatia, hepatoesplenomegalia são manifestações de leucemia em fases mais avançadas, caracterizando sinais extramedulares (LOPES; MENDES, 2000; MARGOLIN; STEUBER; POPLACK, 2002; MINICCUCI; LOPES; GROSSI, 2003). Os fatores prognósticos para LLA incluem contagem inicial dos leucócitos, idade ao diagnóstico, sexo, presença de infiltração mediastinal, nível de hemoglobina, contagem de plaquetas, expressão de antígenos mielóides nas células leucêmicas, nível sérico de imunoglobulina, doença no SNC ao diagnóstico e classificação morfológica, imunofenotipagem, citogenética. Informações laboratoriais permitem o refinamento para estratificar os pacientes em grupos de risco (alto risco e baixo risco). Aqueles categorizados em alto risco recebem intensificada quimioterapia, e os de baixo risco recebem quimioterapia em doses menores, reduzindo a toxicidade sem comprometer a eficácia terapêutica. O extraordinário progresso terapêutico e o avanço no tratamento são responsáveis pelo sucesso no tratamento da LLA, com cura em torno de 75% (MARGOLIN; STEUBER; POPLACK, 2002). O tratamento

para LLA baseia-se na terapia de suporte (uso de hemoderivados e antibioticoterapia) e na específica, esta última dividida em 4 fases: indução da remissão, profilaxia do SNC, consolidação e manutenção. A consolidação é o período em que o tratamento é intensificado, constituindo componente de vários protocolos terapêuticos. Nesta fase são usados antimetabólitos que são tóxicos a mucosa oral e a gastrointestinal, e células sanguíneas. Os antimetabólitos destroem células com alto índice de mitose e células neoplásicas. Granulocitopenia, quimioterapia induzindo imunossupressão, procedimentos invasivos (cateterismo) e terapia induzindo complicações (mucosite oral) aumentam a susceptibilidade para infecções bacterianas, fúngicas, virais que são complicadores no tratamento para LLA (MARGOLIN; STEUBER; POPLACK, 2002). A deficiência de imunidade celular em associação com a mucosite oral (pós-quimioterapia) pode elevar a morbidade, facilitando a ocorrência de infecções secundárias por bactérias e fungos (LOPES; MENDES, 2000).

Estudos em prevenção e tratamento da mucosite oral são realizados com laser diodo de comprimento de onda variando de 650 nm a 905 nm (ANTUNES et al., 2007). São três os supostos efeitos do laser de baixa intensidade: analgesia, antiinflamatório e cicatrização. Para efeitos analgésicos e antiinflamatório utiliza-se laser de 630 a 900 nm, e para cicatrização utiliza-se laser de 630 nm (BENSADOUN; CIAIS, 2002).

Este estudo visou prevenir a mucosite oral com aplicação de laser de baixa intensidade de 780 nm em pacientes pediátricos com LLA durante quimioterapia, e os resultados mostraram que o protocolo usado apresentou baixo valor preventivo, não havendo sucesso na prevenção de mucosite oral nesses pacientes. Não há estudo na literatura similar ao que realizamos com os quais seria possível

estabelecer uma comparação de resultados. A maioria dos estudos realizados na prevenção e tratamento da mucosite oral foi com pacientes recebendo condicionamento para transplante de medula óssea, com protocolos diversos de uso de laser em baixa intensidade de 630nm. Alguns estudos foram realizados numa combinação profilático-terapêutico, produzindo diminuição da graduação da mucosite oral (ANTUNES et al., 2007; ARUN MAYA; SAGAR; FERNANDES, 2006; BENSADOUN et al., 1999).

Wong e Wilder-Smith (2002) observaram resposta favorável no tratamento da mucosite oral utilizando laser na combinação profilático-terapêutico de 830 nm em 15 pacientes em tratamento com Fluorouracil. A melhora importante observada por estes autores na prevenção de 11 casos mucosite oral provavelmente deveu-se ao protocolo utilizado, que foi realizado com potência 50 mW diferente da utilizada neste estudo. Todavia, os autores não informaram o tipo de patologia a que esses pacientes estavam sendo tratados e da dosagem da quimioterapia, o que dificulta em termos de comparação com os resultados do presente estudo, e , sobretudo, ao dado importante de que os pacientes eram adultos (WONG; WILDER-SMITH, 2001). Em nosso estudo, a adoção de 3 dias deveu-se ao ciclo de uso do MTX que é também de 3 dias. Houve, porém, pacientes que usaram MTX e outros quimioterápicos o que diminui a chance de prevenção no protocolo proposto desse estudo.

Também importante adicionar que estudos com de laser de comprimento de onda 650 nm e 780 nm não foram eficazes na prevenção da mucosite oral resultante do condicionamento terapêutico para transplante de medula óssea (CRUZ et al., 2006; SCHUBERT et al., 2007). Esses dados mostram que laserterapia não sido

instrumento com eficácia comprovada na prevenção de mucosite oral, independentemente da etiopatogenia associada.

Também com laser infravermelho foram realizados mais 2 estudos no intuito de aferir a sintomatologia dolorosa. Migliorati et al. (2001), utilizaram em pacientes submetidos a transplante de medula óssea laser de potência de 60 mW e densidade de energia de 2 J/cm<sup>2</sup> em 10 dias de aplicação de laser. Esses autores observaram que nenhum paciente teve grau máximo de dor mesmo aqueles que desenvolveram grau III para IV de mucosite oral (MIGLIORATI et al., 2001). Outros autores também obtiveram resultados semelhantes no controle da sintomatologia dolorosa da mucosite oral com laser de 830 nm e 250 mW em pacientes recebendo quimioterapia (NES; POSSO, 2005).

Neste aspecto, enfocando exclusivamente o controle a dor em mucosite oral, o presente estudo obteve resultados semelhantes aos relatados pelos autores citados. A dor mensurada foi moderada (grau 2) na mucosite oral de 1 paciente, e nos outros a sintomatologia foi leve ou ausente, comprovando assim o potencial efeito terapêutico do laser de baixa intensidade de comprimento de onda 780nm.

Diferentemente do insucesso preventivo do laser de comprimento de onda 650 nm e 780 nm no desenvolvimento da mucosite oral, o laser terapêutico de baixa intensidade de comprimento de onda 780 nm mostrou-se eficaz no controle da mucosite oral. A média de laserterapia foi de 5.8 dias, produzindo remissão total da mucosite no período em que os pacientes se encontravam internados para investigação de neutropenia, efeito colateral severo da quimioterapia. É importante ressaltar que a mucosite na presença de neutropenia pode predispor a bacteremia e septicemia (CAMARGO; LOPES, 2000; CHIAPELLI, 2005; GENOT; KLASTERSKY, 2005; SCULLY; SONIS; DIZ, 2006; SONIS et al., 2004).

Em relação à toxicidade oral do MTX, este presente estudo não estabeleceu grau de mucosite oral com variações de níveis séricos do MTX. A falta de melhor elucidação da ação citotóxica do MTX na mucosa oral deveu-se ao número limitado da casuística.

Estudos consistentes para definir parâmetros específicos do laser, como comprimento de onda, potência, densidade de energia, total de energia dada, e tempo de tratamento, devem ser avaliados para estabelecer um protocolo de tratamento que seja efetivo no controle da mucosite oral, mas sobretudo na sua prevenção.

## 7 CONCLUSÕES

O laser de baixa intensidade, infravermelho, não apresentou ação preventiva ao desenvolvimento de mucosite oral em paciente com LLA durante quimioterapia com MTX.

O uso de laser com comprimento de onda de 780 nm foi eficaz na terapia de mucosite oral associada ao MTX, reduzindo a sintomatologia dolorosa e severidade da mucosite oral.

O grau de mucosite oral não pôde ser estabelecido em relação ao nível sérico do MTX devido a limitação quantitativa da casuística.

## REFERÊNCIAS<sup>1</sup>

Anderson PM, Schroeder G, Skubitz KM. Oral glutamine reduces the duration and severity of stomatitis after cytotoxic cancer chemotherapy. *Cancer* 1998;83(7):1433-40.

Antunes HS, Azevedo AM, Bouzas LFS, Adão CAE, Pinheiro CT, Mayhe R et al. Low-power laser in the prevention of induced oral mucositis in bone marrow transplantation patients: a randomized trial. *Blood* 2007;109(5):2250-5.

Arun Maiya G, Sagar MS, Fernandes D. Effect of low level helium-neon (He-Ne) laser therapy in the prevention & treatment of radiation induced mucositis in head & neck cancer patients. *Indian J Med Res* 2006;124(4):399-402

Balis FM, Savitch JL, Bleyer A, Reamon GH, Poplack DG. Remission induction of meningeal leukemia with high-dose intravenous methotrexate. *J Clin Oncol* 1985; 3(4):485-9.

Barasch A, Peterson DE, Tanzer JM, D' Ambrózio JA, Nuki K, Schubert MM. Helium-Neon laser effects on conditioning-induced oral mucositis in bone marrow transplantation patients. *Cancer* 1995;76(12):2550-6.

Barasch A, Peterson DE. Risk factors for ulcerative oral mucositis in cancer patients: unanswered questions. *Oral Oncol* 2003; 39:91-100.

Barret AP. A long-term prospective clinical study of oral complications during conventional chemotherapy for acute leukemia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1987;63(3): 313-6.

Bensadoun RJ, Franquin JC, Ciais G, Darcourt V, Schubert MM, Viott M, et al. Low energy He/Ne laser in the prevention of radiation-induced mucositis. A multicenter phase III randomized study in patients with head and neck cancer. *Support Care Cancer* 1999; 7: 244-52.

---

<sup>1</sup> De acordo com Estilo Vancouver. Abreviatura de periódicos segundo base de dados MEDLINE

Bensadoun RJ, Ciais G. Radiation and chemotherapy-induced mucositis in oncology: results of multicenter phase III studies. *J Oral Laser Applic* 2002; 2:115-20

Blum R, Seymour JF, Toner G. Significant impairment of high-dose methotrexate clearance following vancomycin administration in the absence of overt renal impairment. *Ann Oncol* 2002; 13(2):327-30.

Cheng KKF, Molassiotis A, Chang AM, Wai WC, Cheung SS. Evaluation of an oral care protocol intervention in the prevention of chemotherapy-induced oral mucositis in paediatric cancer patients. *Eur J Cancer* 2001; 37:2056-63.

Chiappelli F. The molecular immunology of mucositis: implications for evidence-based research in alternative and complementary palliative treatments. *Evid Based Complement Alternat Med* 2005;2(4):489-94.

Cowen D, Tardieu C, Schubert MM, Peterson D, Resbelt M, Faucher C, et al. Low energy Helium-Neon Laser in the prevention of oral mucositis in patients undergoing bone marrow transplant: results of a double blind randomized trial. *Int J R Oncol Biol Phys* 1997;38(4):697-703.

Cruz LB, Ribeiro AS, Rech A, Rosa LGN, Castro CG Jr, Brunetto AL. Influence of low-energy laser in the prevention of oral mucositis in children with cancer receiving chemotherapy. *Pediatr Blood Cancer* 2006; 48(4):435-40.

Dreizen S. Stomatotoxic manifestations of cancer chemotherapy. *J Prosthet Dent* 1978; 40(5):650-5.

Dreizen S, McCredie KB, Bodey GP, Keating MB. Quantitative analysis of the oral complications of antileukemia chemotherapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1996;62:650-3.

Dreizen S, Menkin DJ, Keating MJ, McCredie KB, O'Neill PA. Effect of antileukemia chemotherapy on marrow, blood, and oral granulocyte counts. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1991;71:45-9.

Epstein JB, Schubert MM. Oral Mucositis in myelosuppressive cancer therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1999;88:273-6.

Filicko J, Lazarus HM, Flomenberg N. Mucosal injury in patients undergoing hematopoietic progenitor cell transplantation: new approaches to prophylaxis and treatment. *Bone Marrow Transplantation* 2003;31:1-10.

Focazio BMS. Mucositis *Am J Nurs*.1997; 97(12):48-9.

Genot MT, Klastersky J. Low-level for prevention an therapy of oral mucositis induced by chemotherapy or radiotherapy. *Curr Opin Oncol* 2005;17:235-40.

Greenberg MS, Cohen SG, Mckitrick JC, Cassileth PA. The oral flora as a source of septicemia in patients with acute leukemia.*Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1982; 53(1):32-5.

Joannon P, Oviedo I, Campbell M, Tordecilla J. High-dose methotrexate therapy of childhood acute lymphoblastic leukemia: lack of relation between serum methotrexate concentration and creatinine clearance *Pediatr Blood Cancer*.2004; 43(1):17-23.

Keefe DM; Schubert MM, Elting LS, Sonis ST, Epstein JB, Raber-Durlacher JE et al. Updated clinical practice guidelines for the prevention and treatment of mucositis. *Cancer* 2007;109(5):820-31.

Lalla RV, Peterson DE. Oral Mucositis.*Dent Clin North Am* 2005;49:167-84.

Lopes LF, Mendes WL. Leucemias na Infância. In:Camargo B, Lopes LF.*Pediatria Oncológica: Noções fundamentais para o Pediatra* 1ª ed. São Paulo:Lemar; 2000. cap.7 p.109-18.

Lowe O. Oral concerns for the pediatric cancer patient. *J Pedod* 1986; 11:35-46.

Margolin JF, Steuber CP, Poplack DG. Acute lymphoblastic leukemia. In: Pizzo PA,Poplack DG. *Principles and Practice of Pediatric Oncology*. 4ª. Ed. Philadelphia: Ed Lippincott Williams & Wilkins; 2002. cap 19, p. 489-527.

Migliorati C, Massumoto C, Eduardo FP, Muller KP, Carrieri T, Haypek P, et al. Low energy Laser Therapy in oral mucositis. *J Oral Laser Applic* 2001;1(2):97-101.

Migliorati CA, Oberly-Edwards L, Schubert. The role of alternative and natural agents, cryotherapy, and/or laser for management of alimentary mucositis.*Support Care Cancer* 2006; 14:533-40.

Minicucci EM, Lopes LF, Grossi AJ. Dental abnormalities in children after chemotherapy treatment for acute leukemia *Leuk Res* 2003;27:45-50.

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

Nuño GM, Cadena GA. Complicaciones orales asociadas con el tratamiento neoplásico en el paciente pediátrico. *Pract Odont* 1990;11(9):13-8.

Ribeiro MS.-Interação da Radiação Laser linearmente polarizada de baixa intensidade com tecidos vivos: efeitos na aceleração de cicatrização tissular em lesões de pele. [Tese de Doutorado].São Paulo: IPEN\_USP;2000.

Rask C, Albertione F, Bentzen SM, Schroeder H, Peterson C. Clinical and Pharmacokinetic risk factors for high-dose methotrexate-induced toxicity in children with acute lymphoblastic leukemia. *Acta Oncol* 1998;37(3):277-84.

Rubenstein EB, Peterson DE, Schubert M, Keef D, McGuire D, Epstein J. Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of cancer therapy-induced oral and gastrointestinal mucositis. *Cancer Supplement* 2004;100(9):2026-46.

Saadeh CH. Chemotherapy and radiotherapy induced oral mucositis: review of preventive strategies and treatment. *Pharmacotherapy* 2005; 25(4):540-54.

Scully C, Sonis S, Diz PD. Oral Mucositis. *Oral Dis* 2006;4:229-41.

Schubert MM, Eduardo FP, Guthrie KA, Franquin JC, Benzadoun RJ, Migliorati CA 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. DOI 10.1007/s00520-007-0238-7

Sonis A, Sonis S. Oral complications of cancer chemotherapy in pediatric patients. *J. Pediatr* 1979;3(2):122-8.

Sonis ST, Elting LS, Keef D, Peterson DE, Schubert M, Hauer-jensen M, et al. Perspectives on cancer therapy-induced mucosal injury – Pathogenesis, measurement, epidemiology, and consequences for patients. *Cancer supplement* 2004;100(9):1995-2016.

Sonis ST. The pathobiology of mucositis. *Nat Rev Cancer* 2004;4:277-84.

Spielberg R, Stiff P, Bensinger W, Gentile T, Weisdorf D, Kewalramani, et al. Palifermin for oral mucositis after intensive therapy for hematologic cancers. *N Engl J Med* 2004; 351(25):2590-8.

Symonds RP. Treatment-induced mucositis: an old problem with new remedies. *British J Cancer* 1998; 77(10):1689-95.

Wong Siu-Fun, Smith-Wilder P. Pilot study of laser effects on oral mucositis in patients receiving chemotherapy. *Cancer J* 2002; 8(3):247-54.

## APÊNDICE - A

**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO – FACULDADE DE ODONTOLOGIA  
DEPARTAMENTO DE ESTOMATOLOGIA – DISCIPLINA DE SEMIOLOGIA**

### **TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

Título da Pesquisa: **Utilização de laser de baixa intensidade, infravermelho na prevenção e tratamento da mucosite oral em pacientes pediátricos com leucemia linfoblástica aguda**

Orientador: Prof. Dr. Dante Antonio Migliari

Pesquisadora: Ana Rosa Maurício

Local da coleta de dados: Hospital Estadual Infantil Darcy Vargas

Este documento contém informações sobre esta pesquisa da qual o seu (sua) filho (a) ou dependente poderá participar. Por favor, leia atentamente e em caso de dúvida, estaremos á disposição para esclarecimentos.

- 1- Objetivos da pesquisa- Examinar a boca de seu (sua) filho (a) ou dependente e estudar se o laser beneficia diminuindo ou eliminando estas lesões que aparecem na boca por causa da quimioterapia.
- 2- Justificativa – Esta pesquisa pretende demonstrar os motivos da utilização do laser e saber esclarecer ao (a) senhor (a) quando apresentar dúvidas e suspeitar de anormalidades na região.
- 3- Descrição da pesquisa – A pesquisa será constituída por crianças portadoras de leucemia linfocítica aguda em uso de methotrexato que após o consentimento livre e esclarecido, serão submetidos a um protocolo e questionário específico. Será feito o laser em toda a boca para evitar aparecimento de lesões.

- 4- Desconfortos, riscos e benefícios esperados – Independente se o seu (sua) filho (a) ou dependente participar da pesquisa, receberá toda a orientação, atendimento e esclarecimento sobre este tratamento.

Examinarei a boca do (da) seu (sua) filho (a) ou dependente. Será feito um exame (contendo perguntas sobre estado de saúde geral, uso de medicamentos, saúde bucal e exame clínico). Este exame e utilização do laser não provocará dor, sofrimento, dano físico ou mental ao seu (sua) filho (a) ou dependente. Os benefícios serão os conhecimentos gerados por esta pesquisa de modo a manter condições melhores para a prevenção dos pacientes com mucosite.

- 5- Alternativas- Não existem métodos alternativos para obtenção das informações necessárias.

- 6- Compensação – Não há previsão de indenização ou pagamentos, pois não existirão gastos ou riscos relacionados exclusivamente à pesquisa.

- 7- Confidencialidade- Seu (sua) filho (a) terá a privacidade, visto que todas as informações obtidas dos prontuários clínicos e laboratoriais permanecerão confidenciais nos âmbitos possíveis da lei, assegurando a proteção da sua imagem. Serão respeitados seus valores culturais, sociais, morais, religiosos e éticos. A menos que a revelação seja exigida por ação legal ou regulatória, todos os esforços serão feitos para protegê-lo de ser identificado pessoalmente. Como participante desta pesquisa, você terá acesso aos resultados obtidos e permitirá o acesso dos mesmos aos pesquisadores envolvidos e aos membros da comissão de ética responsáveis. Os resultados deste trabalho poderão ser apresentados em congressos ou publicados em revistas científicas, porém sua identidade não será divulgada.

- 8- Tempo de duração da pesquisa: O tempo de duração da pesquisa com pacientes será de 12 meses, ficando mais de 6 meses para a conclusão da Tese.

- 9- Direito de participar, recusar ou sair:

A participação de seu (sua) filho (a) é voluntária e poderá recusar a participar ou mesmo interromper a participação a qualquer momento, sem penalidades ou perdas de seus benefícios aos quais de outra forma tenha direito. Os pesquisadores terão direito de desligá-lo do estudo a qualquer momento, se julgarem necessário. Ao participar, você concorda em cooperar com a pesquisa, não abrindo mão de seus direitos legais ao assinar o termo de consentimento informado.

10- Contatos: O contato com o pesquisador responsável caso seja necessário, poderá ser realizado pelo telefone (0xx11) 3091-7883 (Disciplina de Semiologia) e (0xx11) 3723-3815 - Ana Rosa Maurício.

São Paulo, \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

Nome do responsável \_\_\_\_\_

Tel: \_\_\_\_\_

RG: \_\_\_\_\_

Assinatura: \_\_\_\_\_

**ANEXO – A**

Parecer do Comitê de Ética HIDV



**SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE**  
Coordenadoria de Serviços de Saúde  
Unidade de Gestão Assistencial III  
**HOSPITAL INFANTIL DARCY VARGAS**  
Rua Seráfico de Assis Carvalho, n.º 34 - Morumbi  
São Paulo – SP – CEP : 05614-040 - Fone: (011) 3723 – 3700  
CNPJ 46.374.500/0118-03  
E-mail: hidv-dtads.expediente@saude.sp.gov.br

**PARECER OFICIAL DA INSTITUIÇÃO*****Do: Comitê de Ética em Pesquisa******Para: Dra. Ana Rosa Maurício***

*O Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Infantil Darcy Vargas, analisou e aprovou a pesquisa “UTILIZAÇÃO DO LAZER EM BAIXA INTENSIDADE, INFRAVERMELHO NA PREVENÇÃO E TRATAMENTO DA MUCOSITE ORAL EM PACIENTES PEDIÁTRICOS COM LEUCEMIA LINFOCÍTICA AGUDA” sob responsabilidade de ANA ROSA MAURÍCIO e cadastrado sob o número 001/2006.*

*A referida pesquisa deverá ter acompanhamento desta CEP quanto à sua execução e finalização, segundo Resolução 196/96 e Resoluções Complementares CONEP/CNS/MS.*

*São Paulo, 18 de abril de 2007.*

*Prof.º Dr. Rubens Feferbaum  
Presidente – Comitê de Ética em Pesquisa  
UGA III – Hospital Infantil Darcy Vargas*

**ANEXO - B**

Parecer do Comitê de Ética FOU SP

**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO  
FACULDADE DE ODONTOLOGIA****PARECER DE APROVAÇÃO  
Protocolo 58/07**

Com base em parecer de relator, o Comitê de Ética em Pesquisa **APROVOU** o protocolo de pesquisa **"UTILIZAÇÃO DE LASER EM BAIXA INTENSIDADE, INFRAVERMELHO NA PREVENÇÃO E TRATAMENTO DA MUCOSITE ORAL EM PACIENTES PEDIÁTRICOS COM LEUCEMIA LINFOCÍTICA AGUDA"**, de responsabilidade da Pesquisadora **ANA ROSA MAURÍCIO**, sob orientação do Professor Doutor **DANTE ANTÔNIO MIGLIARI**.

Tendo em vista a legislação vigente, devem ser encaminhados a este Comitê relatórios anuais referentes ao andamento da pesquisa e ao término cópia do trabalho em "cd". Qualquer emenda do projeto original deve ser apresentada a este CEP para apreciação, de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas.

São Paulo, 07 de agosto de 2007



Prof. Dr. João Gualberto de Cerqueira Luz  
Coordenador do CEP-FOUSP

# Livros Grátis

( <http://www.livrosgratis.com.br> )

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)  
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)  
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)  
[Baixar livros de Matemática](#)  
[Baixar livros de Medicina](#)  
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)  
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)  
[Baixar livros de Meteorologia](#)  
[Baixar Monografias e TCC](#)  
[Baixar livros Multidisciplinar](#)  
[Baixar livros de Música](#)  
[Baixar livros de Psicologia](#)  
[Baixar livros de Química](#)  
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)  
[Baixar livros de Serviço Social](#)  
[Baixar livros de Sociologia](#)  
[Baixar livros de Teologia](#)  
[Baixar livros de Trabalho](#)  
[Baixar livros de Turismo](#)