



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA

ELIZABETH LOUISY MARQUES SOARES DA SILVA

USO DA FOTOBIMODULAÇÃO ASSOCIADA À CAMOMILA
(*Matricaria recutita* L.) NO TRATAMENTO DA MUCOSITE ORAL EM CRIANÇAS
E ADOLESCENTES SOB TRATAMENTO ANTINEOPLÁSICO:
UM ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO

RECIFE

2022

ELIZABETH LOUISY MARQUES SOARES DA SILVA

**USO DA FOTOBIMODULAÇÃO ASSOCIADA À CAMOMILA
(*Matricaria recutita* L.) NO TRATAMENTO DA MUCOSITE ORAL EM CRIANÇAS
E ADOLESCENTES SOB TRATAMENTO ANTINEOPLÁSICO:
UM ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Odontologia da Universidade Federal de Pernambuco como requisito parcial à obtenção do título de Doutora em Odontologia.

Área de concentração: Clínica Integrada

Orientador: Prof. Dr. Arnaldo de França Caldas Júnior

Co-orientador: Prof. Dr. Gustavo Pina Godoy

RECIFE

2022

Catálogo na Fonte
Bibliotecário: Rodrigo Leopoldino Cavalcanti I, CRB4-1855

S586u

Silva, Elizabeth Louisy Marques Soares da.

Uso da fotobiomodulação associada à camomila (*Matricaria recutita* L.) no tratamento da mucosite oral em crianças e adolescentes sob tratamento antineoplásico : um ensaio clínico randomizado / Elizabeth Louisy Marques Soares da Silva – 2022.

85 f. : il. ; tab. ; 30 cm.

Orientador : Arnaldo de França Caldas Júnior.

Coorientador : Gustavo Pina Godoy.

Tese (Doutorado) – Universidade Federal de Pernambuco. Centro de Ciências da Saúde. Programa de Pós-Graduação em Odontologia. Recife, 2022.

Inclui referências, apêndices e anexos.

1. Estomatite. 2. Terapia a Laser. 3. Camomila. I. Caldas Júnior, Arnaldo de França (Orientador). II. Godoy, Gustavo Pina (Coorientador). III. Título.

617.6 CDD (23.ed.)

UFPE (CCS2022-076)

ELIZABETH LOUISY MARQUES SOARES DA SILVA

**USO DA FOTOBIMODULAÇÃO ASSOCIADA À CAMOMILA
(*Matricaria recutita* L.) NO TRATAMENTO DA MUCOSITE ORAL EM CRIANÇAS
E ADOLESCENTES SOB TRATAMENTO ANTINEOPLÁSICO:
UM ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Odontologia da Universidade Federal de Pernambuco como requisito parcial à obtenção do título de Doutora em Odontologia.

Aprovada em: 24/02/2022

BANCA EXAMINADORA

Prof^a. Dr^a Alessandra de Albuquerque Tavares Carvalho (Examinador Interno)
Universidade Federal de Pernambuco

Prof^o. Dr^a. Arnaldo de França Caldas Júnior (Examinador Interno)
Universidade Federal de Pernambuco

Prof^a. Dr^a Leila Bastos Leal (Examinador Externo)
Universidade Federal de Pernambuco

Prof^a. Dr^a Ana Flávia Granville-Garcia (Examinador Externo)
Universidade Estadual da Paraíba

Prof^a. Dr^a. Márcia Maria Vendiciano Barbosa Vasconcelos (Examinador Externo)
Universidade Federal de Pernambuco

*Aos meus pais **Rosilda e Alberto**,
por serem a base de minha trajetória e
a minha maior inspiração na busca dos meus objetivos.*

AGRADECIMENTOS

A Deus, meu Criador e Pai protetor, que me sustentou nas horas difíceis, guiando-me a este momento de vitória e agradecimentos.

Aos meus pais, Rosilda e José Alberto, que com toda dedicação e amor, ensinaram-me a importância de uma boa educação e da persistência em busca dos sonhos, mesmo diante de obstáculos. Sem vocês a realização desse sonho não seria possível!

Ao meu amado marido, Carlos Selva Jr, por todo o apoio, companheirismo e amor dedicados a mim nesta caminhada! Obrigada pela compreensão quanto aos momentos de estudo em que precisei estar ausente e por me acolher nos momentos de ansiedade e incertezas.

À minha família, aos meus amigos e à Tia Neide (*In memoriam*) por todo amor, incentivo e admiração em mais um ciclo de estudos finalizado.

Ao meu orientador e pai científico, Arnaldo Caldas, por todo o crescimento, dedicação e comprometimento, os quais acrescentaram significativamente em minha formação profissional e pessoal. Se hoje sou quem sou, muito devo ao senhor por tantas conversas e por acreditar sempre em meu potencial.

Ao meu co-orientador Gustavo Godoy pela paciência, pelo carinho em palavras e incentivos e, por ser pontual em suas colocações e orientações. Sua presença em minha trajetória foi fundamental em todas as etapas desse caminho de aprendizado/amadurecimento.

À Professora Márcia Vasconcelos, amiga e mestra, por estar sempre presente ao meu lado e por caminhar comigo desde a graduação, me incentivando a crescer e a acreditar sempre na melhor profissional/estudante que há em mim.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pela oportunidade e investimento fornecidos através da bolsa de estudos.

Aos responsáveis pelas crianças/adolescentes participantes da pesquisa, minha imensa gratidão, por se mostrarem tão dispostos a ajudar e por tantos ensinamentos de vida aprendidos em seus discursos e, à equipe médica e de enfermagem do Hospital Universitário Oswaldo Cruz que foram essenciais para que a pesquisa realmente acontecesse, sendo receptivas e atuantes em todo o período da pesquisa. Além do merecido agradecimento à Mônica Cruz pela assistência e por ser uma profissional sempre prestativa quando precisamos.

Aos meus amigos que fiz na Pós-Graduação ou antes dela Millena Araújo, Paulo Cardoso, Jaciel Freitas, João Arrocha, Sérgio Carvalho, Laura Souto Maior, Izabella Lins, Lívia Brito e Cecília Cruz por trilharem esse caminho comigo, não deixando ser vencida pelo cansaço ou adversidades.

E a elas, não menos importantes, amigas de uma longa trajetória de estudos, pesquisa e dedicação, com quem dividi cada fase da pesquisa e do crescimento que tivemos... Thuanny Macêdo, Andressa Alves e Maria Cecília Freire. Sem vocês, esses anos não teriam sido os mesmos!

“Foi o tempo que dedicaste à tua rosa que a fez tão importante”. (Saint-Exupéry, 2000, p.78)

RESUMO

A mucosite oral (MO) é considerada uma das principais reações adversas do tratamento antineoplásico, podendo acometer crianças e adolescentes com diagnóstico de neoplasias malignas sólidas e hematológicas. A fotobiomodulação (FBM) a laser é uma terapia disponível atualmente para tratar a MO e a camomila vem sendo utilizada como uma terapia adjuvante no manejo da MO devido às suas propriedades analgésicas e antiinflamatórias. O objetivo deste estudo foi avaliar a efetividade da associação da fotobiomodulação a laser e a pomada orabase de camomila (PC) no tratamento da MO em crianças e adolescentes sob tratamento antineoplásico, internadas no Hospital Universitário Oswaldo Cruz (HUOC), no período de novembro de 2019 a novembro de 2021. Foi realizado um ensaio clínico randomizado, aberto e controlado, composto por 42 crianças e adolescentes entre 3 e 18 anos de idade, os quais foram randomizados em dois grupos. O grupo A (n=15) foi submetido à fotobiomodulação – laser vermelho ($\lambda 660\text{nm}$) e o grupo B (n=27) submetido à fotobiomodulação – laser vermelho ($\lambda 660\text{nm}$) associada à aplicação tópica da PC e as terapêuticas foram aplicadas até a cura clínica da MO. Na avaliação dos resultados foram utilizadas as escalas de Mucosite da OMS e ChIMES. Os testes Qui-quadrado, Exato de Fisher, Levene e Mann-Whitney foram empregados na comparação dos grupos, sendo admitido erro máximo de 5%. Houve uma significativa redução da severidade da MO envolvendo D1 ($p=0,010$) e D3 ($p=0,014$) em comparação ao D0, para ambas as terapêuticas, com maior diferença para a associação da FBM com a PC. Sobre a dor relatada pelos pacientes, verificou-se uma redução entre os dias 0, 4 e 7, porém não foi observada diferença significativa ($p>0,05$), com a mesma situação sendo constatada para a dificuldade de deglutir e mastigar, havendo declínio progressivo entre os dias 0, 4 e 7. Conclui-se que a PC associada à FBM demonstrou efetividade no tratamento da MO em pacientes infanto-juvenis quando comparada à FBM.

Palavras-chave: mucosite oral; terapia a laser; camomila

ABSTRACT

Oral mucositis (OM) is considered one of the main adverse reactions of antineoplastic treatment, and can affect children and adolescents diagnosed with solid and hematological malignancies. Laser photobiomodulation (FBM) is a currently available therapy to treat OM and chamomile has been used as an adjunct therapy in the management of OM due to its analgesic and anti-inflammatory properties. The objective of this study was to evaluate the effectiveness of the association of laser photobiomodulation and chamomile orabase ointment (CO) in the treatment of OM in children and adolescents under antineoplastic treatment, hospitalized at Hospital Universitário Oswaldo Cruz (HUOC), in the period from November 2019 to November 2021. A randomized, open-label, controlled clinical trial was conducted, consisting of 42 children and adolescents between 3 and 18 years of age, who were randomized into two groups. Group A (n=15) underwent photobiomodulation – red laser ($\lambda 660\text{nm}$) and group B (n=27) underwent photobiomodulation – red laser ($\lambda 660\text{nm}$) associated with topical application of CO and therapies were applied until healing MO clinic. In evaluating the results, the WHO Mucositis and ChIMES scales were used. Chi-square, Fisher's exact, Levene and Mann-Whitney tests were used to compare the groups, with a maximum error of 5%. There was a significant reduction in the severity of OM involving D1 ($p=0.010$) and D3 ($p=0.014$) compared to D0, for both therapies, with a greater difference for the association of FBM with CO. Regarding the pain reported by the patients, there was a reduction between days 0, 4 and 7, but no significant difference was observed ($p>0.05$), with the same situation being observed for the difficulty in swallowing and chewing, with progressive decline between days 0, 4 and 7. It is concluded that PC associated with FBM demonstrated effectiveness in the treatment of OM in children and adolescents when compared to FBM.

Keywords: oral mucositis; laser therapy; chamomile

LISTA DE TABELAS

Artigo

Tabela 1 - Características socioeconômico e demográficas da amostra estudada.....	42
Tabela 2 - Distribuição dos pacientes quanto as características clínicas relacionando com o Grau de MO (Segundo a Organização Mundial de Saúde - OMS).....	43
Tabela 3 - Distribuição dos pacientes (N=42) relacionando o tipo de intervenção com o grau de MO (OMS) na amostra estudada em momentos distintos (D0, D1, D3 e D5).....	44
Tabela 4 - Análise intergrupos da dor/dificuldade referida pelos pacientes (baseline, 4 e 7 dias).....	45

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
FECDA	Farmácia Escola Carlos Drummond de Andrade - UFPE
HUOC	Hospital Universitário Oswaldo Cruz
IPV	Índice de Placa Visível
J	Unidade de energia, Joule
J/cm²	Unidade de energia, Joule por centímetro quadrado
OMS	Organização Mundial da Saúde
mW	Unidade de potência, megaWats
nm	Unidade de medida, nanômetros
PC	Pomada orabase de camomila
PKS	Performance Status de Karnofsky
PS-ECOG	Performance Status do Eastern Cooperative Oncology Group
QT	Quimioterapia
RTX	Radioterapia
ReBEC	Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos
TALE	Termo de Assentimento Livre e Esclarecido
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
UFPE	Universidade Federal de Pernambuco

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	14
2	OBJETIVOS	18
2.1	Objetivo geral	18
2.2	Objetivos específicos	18
2.3	Hipótese	18
3	METODOLOGIA.....	19
3.1	Considerações éticas.....	19
3.2	Local e delineamento do estudo	19
3.3	Amostra do estudo	19
3.3.1	<i>Critérios de elegibilidade</i>	<i>20</i>
3.4	Randomização	21
3.5	Procedimentos e coleta de dados	21
3.6	Materiais utilizados na preparação da pomada orabase de camomila	21
3.7	Caracterização dos grupos do estudo.....	22
3.7.1	<i>Grupo A (Controle – Fotobiomodulação $\lambda = 660\text{nm}$).....</i>	<i>22</i>
3.7.2	<i>Grupo B (Fotobiomodulação $\lambda = 660\text{nm}$ + pomada orabase de camomila).....</i>	<i>23</i>
3.8	Avaliação da MO.....	23
3.9	Análise e processamento dos dados.....	24
4	Uso da fotobiomodulação associada à orabase do óleo de camomila 1% (<i>Matricaria recutita</i> L.) no tratamento da mucosite oral em crianças e adolescentes sob tratamento antineoplásico: ensaio clínico randomizado.....	25
	APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)	51
	APÊNDICE B – TERMO DE ASSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TALE)	54
	APÊNDICE C – FICHA CLÍNICA	56
	APÊNDICE D – NORMAS DA REVISTA	64
	ANEXO A – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP	76
	ANEXO B - APROVAÇÃO DO REGISTRO BRASILEIRO DE ENSAIOS CLÍNICOS (ReBEC)	82

ANEXO C – ESCALA INTERNACIONAL DE AVALIAÇÃO DA MUCOSITE	
EM CRIANÇAS – CHIMES	83

1 INTRODUÇÃO

O câncer infanto-juvenil engloba um conjunto de neoplasias (leucemias, os de acometimento do sistema nervoso central e linfomas) que acometem crianças e adolescentes, sendo uma das principais causas de mortalidade nessa faixa etária. Além disso, é considerado uma importante preocupação em saúde pública devido aos impactos físicos, psicológicos, sociais e econômicos que atingem as crianças e interferem na qualidade de vida das famílias (BARROS *et al.*, 2017; SILVA *et al.*, 2018a).

Esta patologia é caracterizada pela proliferação desordenada de células anormais e que podem ocorrer em qualquer local do organismo, diferindo das neoplasias dos adultos quanto aos seus aspectos morfológicos, comportamento clínico e localizações primárias, devendo, por essa razão, ser estudado separadamente. Dentre os principais tipos de cânceres infanto-juvenis, os mais frequentes são as leucemias, os de acometimento do sistema nervoso central e os linfomas (BRASIL, 2020).

No Brasil, o câncer já representa a primeira causa de morte (8% do total) por doença entre crianças e adolescentes de 1 a 19 anos, onde espera-se para o triênio 2020-2022 cerca de 8.460 casos novos para essa faixa etária (BRASIL, 2020).

Dentre as modalidades terapêuticas para o câncer infantil, a quimioterapia (QT) é a mais empregada. Com o advento da instituição de terapias mais agressivas, a administração de novos agentes antineoplásicos e a diversificação de associações nos regimes terapêuticos, o uso da QT sozinha ou em conjunto com radioterapia ou cirurgia, ainda pode resultar em efeitos colaterais orais, como redução do fluxo salivar, alteração do paladar, dificuldade em deglutir e falar, sensação de queimação e mucosite oral (MO) (MEDEIROS-FILHO; MAIA FILHO; FERREIRA, 2017; RIBEIRO *et al.*, 2017; HE *et al.*, 2018; SILVA *et al.*, 2018a; RIBEIRO *et al.*, 2019).

A MO é uma doença inflamatória aguda com surgimento de lesões eritematosas, erosivas, ulcerativas, dolorosas e incapacitantes, sendo proveniente da agressão física e/ou química do tratamento antineoplásico às células dos tecidos epiteliais e subepiteliais da mucosa oral. Divide-se nas fases de iniciação, sinalização, amplificação, ulceração com inflamação e reparo tecidual (SONIS *et al.*, 2004; ROOPASHRI; JAYANTHI; GURUPRASAD, 2011).

Estima-se a ocorrência de 40% de MO em pacientes submetidos à quimioterapia, podendo ser aumentada para mais de 90% quando avaliadas crianças menores de 12 anos de

idade. Nestes pacientes submetidos à QT, o surgimento da MO pode ocorrer por volta do terceiro ao décimo dia após a administração do ciclo terapêutico, e pode persistir por 3 semanas (KATRANCI *et al.*, 2012; SARVIZADEH *et al.*, 2015; SILVA *et al.*, 2018a).

Os sítios mais acometidos pela MO envolvem áreas não queratinizadas como mucosa labial, mucosa jugal, região ventral e lateral da língua, assoalho bucal e palato mole (SCHIRMER; FERRARI; TRINDADE, 2012). Raramente acomete regiões queratinizadas, como o dorso da língua, o palato duro ou a gengiva (ALLEN *et al.*, 2016; EL BOUSAADANI *et al.*, 2016), embora, nos casos mais severos, essas áreas possam ser envolvidas (ALLEN *et al.*, 2016).

Vários fatores associados ao tratamento e ao paciente influenciam o risco de desenvolver a MO, sendo um deles o tipo de medicação administrada, pois drogas que afetam a síntese de DNA estão associadas a uma elevada incidência da MO (40-60%). Cita-se o caso dos antimetabólitos (metotrexate e 5-fluoracil), dos análogos de purinas (citarabina), do etoposide, do melfalano, da ciclofosfamida, da doxorubicina e da daunorubicina, entre outras (HE *et al.*, 2017; SUN *et al.*, 2017; DAMASCENA *et al.*, 2018; SILVA *et al.*, 2018; ZADIK *et al.*, 2019).

Dentre os fatores relacionados ao paciente, a idade, o sexo, a condição nutricional, a desidratação, o tipo de malignidade, polimorfismos genéticos, a contagem de neutrófilos, alterações salivares e o grau de higiene bucal parecem influenciar no surgimento e no agravamento da MO. Crianças com neoplasias hematológicas, por exemplo, experimentam a condição mais frequentemente e com maior severidade que aquelas diagnosticadas com tumores sólidos. (MILLER; DONALD; HAGEMANN, 2012; MENDONÇA *et al.*, 2015; CHAVELI-LÓPEZ; BAGÁN-SEBASTIÁN, 2016; ZADIK *et al.*, 2019; RITWIK *et al.*, 2020).

Para a avaliação clínica da MO umas das escalas mais empregadas é a da Organização Mundial de Saúde (OMS) que utiliza o critério de toxicidade aguda, composto por cinco categorias: Grau 0 – ausência de alteração; Grau I - presença de eritema ou sensibilidade leve; Grau II - presença de eritema doloroso e úlceras que não interferem com a capacidade do paciente em se alimentar; Grau III - ulcerações confluentes que interferem com a capacidade do paciente de comer alimentos sólidos e Grau IV - graves sintomas que requerem suporte enteral ou parenteral (MILLER; DONALD; HAGEMANN, 2012; JACOBS *et al.*, 2013; SPEZZIA, 2015).

Na maioria dos casos de MO verifica-se sangramento espontâneo, dor, ardência e significativo desconforto, os quais podem aumentar durante a alimentação ou higiene bucal. Casos com sintomatologia extrema podem levar à interrupção do tratamento oncológico,

interferindo assim no controle clínico, sobrevida e qualidade de vida do indivíduo com condição neoplásica. Nas crianças e adolescentes imunocomprometidos, as lesões poderão ser porta de entrada para microrganismos, os quais podem causar danos locais e infecções sistêmicas (BARKOKEBAS *et al.*, 2014; OBEROI *et al.*, 2014; SUNG *et al.*, 2017; HE *et al.*, 2018; SILVA *et al.*, 2018).

Os tratamentos para MO não possuem protocolos definidos, mas perpassam pelo reforço à higiene bucal, aplicação de fotobiomodulação com laser, crioterapia, terapia anti-inflamatória, modificadores da resposta biológica e o uso de produtos vegetais (AHMED *et al.*, 2015; CHEN *et al.*, 2016; AVELINO *et al.*, 2020).

A fotobiomodulação (FBM) através dos lasers de baixa intensidade vem se tornando uma opção de tratamento promissora nesses pacientes, evitando a necessidade de nutrição enteral/parenteral (FIGUEIREDO *et al.*, 2013; ARANY *et al.*, 2016; VITALE *et al.*, 2017). A FBM tem conhecida habilidade de fomentar efeitos biológicos, a exemplo do alívio da dor e da ação moduladora da inflamação. A capacidade de modular uma gama de eventos metabólicos por meio de processos fotofísicos e bioquímicos explicam os efeitos dessa modalidade terapêutica (FIGUEIREDO *et al.*, 2013; GOBBO *et al.*, 2018).

Vários tipos de lasers são descritos na literatura, tendo sua principal diferença relacionada ao espectro do comprimento de onda (ZADIK *et al.*, 2019). Nos estudos referentes à MO, os espectros de ação mais empregados são o vermelho e infravermelho. A utilização desses lasers de baixo poder de penetração, variando na faixa espectral 600-940nm é devido às suas propriedades antiinflamatórias, analgésicas e de bioestimulação tecidual (FIGUEIREDO *et al.*, 2013).

Estudos clínicos randomizados comprovaram que a fotobiomodulação é de suma importância na redução do tempo de reparo tecidual e dos graus de MO nos grupos de pacientes que receberam quimioterapia e aqueles em radioterapia em cabeça e pescoço (CASTRO *et al.*, 2013; FLORENTINO *et al.*, 2015; GOBBO *et al.*, 2018; CAVALCANTI *et al.*, 2018; SOARES *et al.*, 2018; NOIRRIT-ESCLASSAN *et al.*, 2019).

Alguns agentes naturais têm sido utilizados para a prevenção/tratamento da mucosite oral e, dentre eles, nos últimos anos, a camomila (*Matricaria recutita*) tem se destacado nesse cenário. A maioria dos estudos que avaliaram os efeitos da *M. recutita* no tratamento da MO encontrou resultados positivos, indicando que tais efeitos são causados devido à inibição do óxido nítrico e óxido nítrico-sintase, bloqueio do fator de transcrição NF-k e inibição da COX2 e metaloproteinase-9, o que reduz o desconforto e a gravidade da MO (CURRA *et al.*, 2013; BRAGA *et al.*, 2015; GOMES *et al.*, 2018; AVELINO *et al.*, 2020).

Além disso, a camomila, por ser uma planta amplamente utilizada na medicina tradicional devido às suas propriedades terapêuticas provenientes dos seus constituintes químicos e seus efeitos antioxidantes, também inibe os radicais livres e reduz os níveis de IL-1b e TNF- α (fator de necrose tumoral). Isto leva a uma melhora morfológica e clínica da MO, através dos níveis de mediadores influenciados pela ação do extrato vegetal, que atuam no reparo tecidual da MO (MAZOKOPAKIS *et al.*, 2005; PAVESI *et al.*, 2011; QUEIROZ *et al.*; 2014; GOMES *et al.*, 2018; ELHADAD *et al.*, 2020; LIMA *et al.*, 2021).

As propriedades terapêuticas da camomila provêm, principalmente, de alguns componentes extraídos desta planta, representados pelo α -bisabolol e o camazuleno. O camazuleno é um constituinte formado a partir de matricina, que está naturalmente presente nas flores durante a hidrodestilação ou destilação a vapor. Já o α -bisabolol tem efeito na epitelização e granulação de tecidos, produzindo um pronunciado efeito anti-inflamatório. (SING *et al.*, 2011; EL HADAD *et al.*, 2020).

Estudos descritos na literatura científica mostram o uso da camomila em diferentes formas farmacêuticas, principalmente enxaguatórios bucais. No entanto, a falta de padronizações dos ensaios realizados torna difícil a comparação dos resultados. Mesmo assim, a perspectivas para seu uso no tratamento de MO são bastante positivas.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Estudar a efetividade da associação da camomila com a fotobiomodulação no tratamento da MO em crianças e adolescentes sob tratamento antineoplásico.

2.2 Objetivos específicos

- Avaliar o perfil socioeconômico e demográfico da amostra estudada;
- Verificar a condição de saúde bucal dos pacientes avaliados através dos índices CPO-D/ceo-d e IPV;
- Verificar associação entre a condição de saúde bucal e o grau de MO;
- Avaliar a dor e a função estomatognática associadas à MO através da Escala ChIMES;
- Avaliar a efetividade da pomada orabase de camomila associada ao laser comparada à fotobiomodulação (espectro de ação vermelho) no tratamento da MO.

2.3 Hipótese

H1: A pomada orabase de camomila utilizada com o laser vermelho apresenta resultados positivos comparada ao uso exclusivo da fotobiomodulação (espectro de ação vermelho), tendo efetividade no tratamento da MO em crianças e adolescentes submetidos à quimioterapia/radioterapia.

3 METODOLOGIA

3.1 Considerações éticas

O estudo obedeceu a resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde que normatiza a pesquisa envolvendo seres humanos, o qual foi submetido através da Plataforma Brasil ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), sendo aprovado sob protocolo nº 3.473.530 (ANEXO A). O projeto foi também encaminhado ao Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (ReBEC), onde recebeu aprovação sob número de identificação RBR-3272v32 (ANEXO B).

As informações foram obtidas após o consentimento livre e esclarecido pelos pais e responsáveis, através do Termo de consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (APÊNDICE A), o qual após sua leitura e análise, foi realizado quaisquer esclarecimentos de possíveis dúvidas referentes ao teor da pesquisa e/ou riscos e benefícios associados a ela. Após a concordância e assinatura do TCLE, foi entregue o termo de assentimento livre e esclarecido (TALE) (APÊNDICE B) para crianças e adolescentes acima de 12 anos de idade, além do termo de autorização de uso de imagens e fotos. As pessoas convidadas a participarem da pesquisa foram informadas que poderiam recusar sua participação no estudo ou retirar o consentimento a qualquer momento, sem precisar justificar e sem qualquer prejuízo.

3.2 Local e delineamento do estudo

Foi realizado um ensaio clínico randomizado, aberto, controlado, na unidade de oncologia pediátrica do Hospital Universitário Oswaldo Cruz (HUOC), considerado um dos hospitais de referência no tratamento do câncer infantil no estado de Pernambuco. Esse estudo foi realizado no período de novembro de 2019 a novembro de 2021.

3.3 Amostra do estudo

Foram incluídos neste estudo crianças e adolescentes com idades entre 3 e 18 anos, de ambos os sexos, diagnosticados com neoplasias hematológicas ou tumores sólidos, admitidos no setor de oncologia pediátrica do HUOC, que apresentassem lesões de $MO \geq 2$ e que se enquadrassem nos critérios de elegibilidade.

3.3.1 Critérios de elegibilidade

Critérios de Inclusão: Crianças/adolescentes com idades de 3 a 18 anos, com neoplasias, submetidos ao tratamento quimioterápico/radioterápico e com mucosite oral ≥ 2 , segundo os critérios de toxicidade da Organização Mundial de Saúde (HUNTER, 1980) (Quadro 1).

Quadro 1 – Apresentação da Escala de Medida da Toxicidade da Mucosite Oral da Organização Mundial da Saúde. Recife, 2022.

INTENSIDADE	SINAIS E SINTOMAS NA CAVIDADE ORAL
Grau 0	Ausência de MO
Grau 1	Eritema e dor
Grau 2	Ulceração e eritema. Dor sem necessidade de analgésico. Tolerada a dieta sólida
Grau 3	Úlcera dolorosa e eritema. Necessidade de analgésicos. Ingesta apenas de alimentos líquidos
Grau 4	Ulceração. Alimentação parenteral requerida

Fonte: OMS

Esta escala da OMS foi utilizada para avaliar a condição da MO em crianças e adolescentes no presente estudo. Seu uso é justificado por ser mundialmente aceita e também, já empregada no serviço hospitalar de referência em que foi realizado a coleta dos dados, facilitando assim sua empregabilidade e execução. Para evitar diagnósticos falso-positivos foram incluídos na pesquisa apenas os pacientes que apresentaram quadro clínico de MO grau ≥ 2 (YE *et al.*, 2013).

Critérios de Exclusão: Foram excluídos da amostra os indivíduos com neoplasia maligna ou infecção grave (candidíase pseudomembranosa, herpes, etc.) clinicamente evidenciável em cavidade bucal, com tumores sólidos na boca ou orofaringe, ou em situação grave que impediu a participação na pesquisa; além daqueles que apresentassem reações alérgicas à composição da camomila (informadas pelo participante/responsável).

3.4 Randomização

Os participantes em potencial foram identificados por dentistas dos serviços, não diretamente ligados ao estudo e encaminhados à pesquisadora, que após aplicação dos critérios de elegibilidade, explicou os detalhes da pesquisa e solicitou a assinatura do termo de consentimento/assentimento aos responsáveis e jovens maiores de 7 anos. Na sequência, por um processo de randomização simples, realizado através da escolha de um envelope pardo/opaco lacrado que continha a identificação da terapia a ser instituída, o paciente foi alocado em um dos grupos do estudo. O início de cada ciclo de quimioterapia foi considerado um novo caso, sendo o paciente submetido a nova randomização quando apresentou novos quadros de MO (ABRAMOFF *et al.*, 2008).

3.5 Procedimentos e coleta de dados

Em momento anterior à primeira sessão do tratamento sorteado, os pacientes foram orientados sobre a importância de manterem adequada higiene bucal durante todo o tratamento oncológico e a realizarem ao menos 2 escovações diárias, com escova dental macia e dentifrício fluoretado. Todos os pacientes tiveram sua condição de saúde bucal analisada pela pesquisadora principal, previamente calibrada, através do Índice de Placa Visível (IPV) modificado e o Índice de dentes cariados, perdidos e obturados (CPO-D) para dentição permanente e para dentição decídua (ceo-d) (BRASIL, 2012), com o uso de espelho clínico plano e sonda exploradora nº 5.

Todo o atendimento foi realizado no leito dos pacientes internos ou em cadeiras convencionais do ambulatório, nos turnos da manhã ou da tarde, de modo a não alterar a rotina da instituição. Para o exame foi utilizado a iluminação do ambiente e juntamente, uma lanterna clínica.

Para a coleta de dados foi utilizada uma ficha específica na qual foram registradas informações pessoais, informações relativas à doença, dados sociodemográficos e condição bucal do paciente (APÊNDICE C).

3.6 Materiais utilizados na preparação da pomada orabase de camomila

A preparação e o controle de qualidade da pomada orabase contendo 1% de óleo essencial de camomila foi manipulada na Farmácia Escola Carlos Drummond de Andrade (FECDA/UFPE), seguindo todos os procedimentos padrões constantes na RDC Nº 67/2007 e sua modificação RDC Nº 87/2008. O produto fitoterápico foi preparado com a lanolina 30% e a vaselina sólida 30%, normalmente utilizados em preparações para uso bucal. Além destes,

foram utilizados flavorizantes sabor limão e o óleo essencial de Camomila Azul (LAZSLO) 1% (Quadro 2).

Quadro 2 – Apresentação dos materiais utilizados na formulação final da pomada orabase de camomila. Recife, 2022.

Lanolina 30%
Vaselina sólida 30%
Flavorizante sabor limão
Óleo essencial de Camomila Azul (LAZSLO) 1%

Fonte: A autora (2022)

3.7 Caracterização dos grupos do estudo

A pesquisa foi composta por dois grupos: o grupo A (controle), constituído por indivíduos submetidos apenas à fotobiomodulação (espectro de ação vermelho, $\lambda = 660\text{nm}$) e o grupo B (experimental), formado por crianças/adolescentes submetidos à fotobiomodulação (espectro de ação vermelho, $\lambda = 660\text{nm}$) associada à aplicação da pomada orabase de camomila.

3.7.1 Grupo A (Controle – Fotobiomodulação $\lambda = 660\text{nm}$)

O grupo A (controle) foi composto por indivíduos submetidos à fotobiomodulação no espectro de ação vermelho, diariamente. O uso do laser no espectro vermelho foi considerado como controle porque já foi utilizado com sucesso em diversos ensaios clínicos para tratamento e prevenção da MO em pacientes oncológicos, assim como o serviço onde se realizou o estudo já o utiliza como rotina nos pacientes internados (CASTRO *et al.*, 2013; EDUARDO *et al.*, 2015; FERREIRA *et al.*, 2015; FIGUEIREDO *et al.*, 2013; FLORENTINO *et al.*, 2015; SILVA *et al.*, 2018; MACÊDO *et al.*, 2020).

Quanto à fotobiomodulação, a luz foi aplicada a uma distância mínima do tecido (distância essa padronizada pela própria ponteira descartável do aparelho de laser), de forma pontual e perpendicularmente. Utilizou-se o equipamento Therapy EC - DMC®, com comprimento de onda de 660 nm, modo contínuo e com os seguintes parâmetros: spot size de

0,028 cm², potência média (output) de 100 mW, energia por ponto de 2 J, densidade de energia de 70 J/cm² e tempo de irradiação de 20 segundos por ponto. O número de pontos foi calculado sobre o tamanho total da lesão, numa proporção de 1 aplicação por cm² de área lesionada, uma vez ao dia (AMADORI *et al.*, 2016; SILVA *et al.*, 2018).

Antes de cada utilização, a ponteira do laser foi desinfetada com álcool a 70% e revestida com uma barreira mecânica de proteção (filme plástico PVC – transparente). Paciente e operador utilizaram óculos específicos para proteção dos olhos e todas as medidas de biossegurança foram adotadas durante a terapia. O tratamento teve início assim que a MO ≥ 2 foi diagnosticada e foi repetido até a cura clínica das lesões, em todos os grupos. Foi considerada cura clínica a ausência de sintomatologia dolorosa acompanhada do restabelecimento da função (mastigação e deglutição) e de sinais clínicos de reparo tecidual.

3.7.2 Grupo B (Fotobiomodulação $\lambda = 660\text{nm}$ + pomada orabase de camomila)

Os pacientes randomizados no grupo B receberam a fotobiomodulação (espectro de ação vermelho), conforme citada no item 3.7.1, seguida da aplicação tópica da pomada orabase de camomila nos locais em que foram identificadas as lesões. O procedimento foi repetido diariamente, com a aplicação da PC realizada através de bastonetes com extremidades de algodão em toda a extensão da lesão, uma vez ao dia, até a cura clínica das lesões.

3.8 Avaliação da MO

Todos os pacientes foram diagnosticados quanto a presença e severidade da MO pelo mesmo examinador (externo à pesquisa), diariamente, a partir do dia em que foram diagnosticados pela equipe odontológica do HUOC com quadro clínico oral de MO ≥ 2 (Quadro 1). O critério utilizado na avaliação foi o de toxicidade aguda preconizado pela Organização Mundial de Saúde (HUNTER, 1980).

Para avaliação da dor e função estomatognática associadas à MO, os pacientes foram avaliados diariamente através da Escala Internacional de Avaliação da Mucosite em Crianças – ChIMES (JACOBS *et al.*, 2013) (ANEXO C). Dividida em duas versões (*auto* e *proxy*), a ChIMES é um tipo de Escala Visual Analógica indicada para indivíduos de 0 a 18 anos, validada e adaptada culturalmente para o Brasil (PAIVA *et al.*, 2018). A versão *auto* é aplicada a indivíduos com idade mínima de 12 anos; já a *proxy* é aplicada ao cuidador principal do indivíduo com idade menor que 12 anos.

O cálculo do escore da ChiMES pode ser obtido de duas formas. Na ChiMES Score Total, os valores variam de 0 a 23. As questões ChiMES1 a ChiMES4 possuem valor variando de 0 a 5, sendo o 5 o item que representa o pior grau dos sintomas. Nas perguntas da ChiMES5 a ChiMES7 o respondente adquire um ponto para cada resposta assinalada “sim”. Já na ChiMES Percentual (ChiMES %) o resultado é calculado através pela divisão da ChiMES Score Total pelo escore total máximo levando em consideração as respostas “não consigo dizer” (subtrai-se esses itens do escore máximo), multiplicado por 100. Ou seja, A ChiMES Score Total não leva em consideração a afirmação “não consigo dizer” ou as respostas ausentes, uma vez que são atribuídos valores iguais à zero, ao passo que a ChiMES % mantém o peso de todos os componentes na fórmula (JACOBS *et al.*, 2013).

3.9 Análise e processamento dos dados

Os resultados foram expressos em forma de tabelas com suas respectivas frequências absolutas e relativas. Na análise das variáveis categóricas, os testes Qui-quadrado e Exato de Fisher foram utilizados e para as variáveis numéricas, o t Student (distribuição normal), Mann-Whitney (não normal) e Levene. Todos os testes foram aplicados com 95% de confiança, sendo as análises realizadas com o auxílio dos softwares SPSS versão 20.0 (SPSS Inc. Chicago, IL, USA).

4 Uso da fotobiomodulação associada à orabase do óleo de camomila 1% (*Matricaria recutita* L.) no tratamento da mucosite oral em crianças e adolescentes sob tratamento antineoplásico: ensaio clínico randomizado

4.1 ARTIGO - Photodiagnosis and Photodynamic Therapy - Periódico de Qualis Odontologia A2 e fator de impacto 3.631

1. INTRODUÇÃO

O câncer infanto-juvenil engloba um conjunto de neoplasias que acometem crianças e adolescentes, sendo uma das principais causas de mortalidade nessa faixa etária e uma importante preocupação em saúde pública devido aos impactos físicos, psicológicos, sociais e econômicos que atingem as crianças e interferem na qualidade de vida das famílias (1,2).

Dentre as modalidades terapêuticas para o câncer infantil, a quimioterapia (QT) é a mais empregada. Com o advento da instituição de terapias mais agressivas, a administração de novos agentes antineoplásicos e a diversificação de associações nos regimes terapêuticos, o uso da QT sozinha ou em conjunto com radioterapia ou cirurgia, ainda pode resultar em efeitos colaterais orais, como redução do fluxo salivar, alteração do paladar, dificuldade em deglutir e falar, sensação de queimação e a ocorrência da mucosite oral (MO) (3-6).

A MO é uma doença inflamatória aguda com surgimento de lesões eritematosas, erosivas, ulcerativas, dolorosas e incapacitantes, sendo proveniente da agressão física e/ou química do tratamento antineoplásico às células dos tecidos epiteliais e subepiteliais da mucosa oral. Divide-se nas fases de iniciação, sinalização, amplificação, ulceração com inflamação e reparo tecidual (7,8).

Estima-se a ocorrência de 40% de MO em pacientes submetidos à quimioterapia, podendo ser aumentada para mais de 90% quando avaliadas crianças menores de 12 anos de idade. Nestes pacientes submetidos à QT, o surgimento da MO pode ocorrer por volta do terceiro ao décimo dia após a administração do ciclo terapêutico, e pode persistir por 3 semanas (2, 9-11).

Na maioria dos casos de MO verifica-se sangramento espontâneo, dor, ardência e significativo desconforto, os quais podem aumentar durante a alimentação ou higiene bucal. Casos com sintomatologia extrema podem levar à interrupção do tratamento oncológico, interferindo assim no controle clínico, sobrevida e qualidade de vida do indivíduo com condição neoplásica. Nas crianças e adolescentes imunocomprometidos, as lesões de MO

poderão ser porta de entrada para microrganismos, os quais podem causar danos locais e infecções sistêmicas (2,5,12-14).

Os tratamentos para MO não possuem protocolos definidos, mas perpassam pelo reforço à higiene bucal, aplicação de fotobiomodulação com laser, crioterapia, terapia anti-inflamatória, modificadores da resposta biológica e o uso de extratos vegetais (15-17).

A fotobiomodulação através dos lasers de baixa intensidade vem se tornando uma opção de tratamento promissora nesses pacientes, evitando a necessidade de nutrição enteral/parenteral (18-20). Essa terapia tem conhecida habilidade de fomentar efeitos biológicos, a exemplo do alívio da dor e da ação moduladora da inflamação. A capacidade de modular uma gama de eventos metabólicos por meio de processos fotofísicos e bioquímicos explicam os efeitos dessa modalidade terapêutica (18,21).

Alguns agentes naturais têm sido utilizados para a prevenção/tratamento da mucosite oral, e, dentre eles, a camomila (*Matricaria recutita*) nos últimos anos tem se destacado nesse cenário. Estudos que avaliaram os efeitos da *M. recutita* no tratamento da MO encontraram resultados positivos, indicando que tais efeitos são causados devido à inibição do óxido nítrico e óxido nítrico-sintase, bloqueio do fator de transcrição NF-k e inibição da COX2 e metaloproteinase-9, o que reduz o desconforto e a gravidade da MO (17,22-27).

Diante da necessidade de redução dos sintomas associados à MO no paciente pediátrico, o presente trabalho foi desenvolvido com o objetivo de avaliar o efeito da camomila e da fotobiomodulação (laser vermelho) no tratamento da mucosite quimioinduzida em pacientes infante-juvenis.

2. MATERIAIS E MÉTODOS

2.1 – Aspectos éticos

O presente estudo foi elaborado de acordo com as recomendações do CONSORT - *Consolidated Standards of Reporting Trials* e foi submetido através da Plataforma Brasil ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), sendo aprovado sob protocolo nº 3.473.530. Além disso, foi também encaminhado ao Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (ReBEC), onde recebeu aprovação sob número de identificação RBR-3272v32.

2.2 – Materiais utilizados na preparação da pomada orabase de camomila

A preparação e o controle de qualidade da pomada orabase contendo 1% de óleo essencial de camomila foi manipulada na Farmácia Escola Carlos Drummond de Andrade (FECDA/UFPE), seguindo todos os procedimentos padrões constantes na RDC N° 67/2007 e sua modificação RDC N° 87/2008. O produto fitoterápico foi preparado com a lanolina 30% e a vaselina sólida 30%, normalmente utilizados em preparações para uso bucal. Além destes, foram utilizados flavorizantes sabor limão e o óleo essencial de Camomila Azul (LAZSLO) 1%.

2.3 – Seleção da amostra

O levantamento dos pacientes foi realizado no período de novembro de 2019 a novembro de 2021 na unidade de oncologia pediátrica do Hospital Universitário Oswaldo Cruz (HUOC), considerado um dos hospitais de referência no tratamento do câncer infantil no estado de Pernambuco.

Compuseram a amostra quarenta e duas crianças e adolescentes, com idades entre 3 e 18 anos, de ambos os sexos, diagnosticados com neoplasias hematológicas ou tumores sólidos, admitidos no setor de oncologia pediátrica do HUOC, que apresentassem lesões de MO ≥ 2 . Para evitar diagnósticos falso-positivos foram incluídos na pesquisa apenas os pacientes que apresentaram quadro clínico de MO grau ≥ 2 (28)

Os participantes com neoplasia maligna ou infecção grave (candidíase pseudomembranosa, herpes etc.) clinicamente evidenciável em cavidade bucal, com tumores sólidos na boca ou orofaringe, ou em situação sistemicamente grave; além daqueles que apresentaram reações alérgicas à composição da camomila, foram excluídos da pesquisa (informadas pelo participante/responsável).

Os participantes em potencial foram identificados por dentistas dos serviços, não diretamente ligados ao estudo e encaminhados à pesquisadora principal, que após aplicação dos critérios de elegibilidade, explicou os detalhes da pesquisa e solicitou a assinatura do termo de consentimento/assentimento aos responsáveis e jovens maiores de 7 anos. Na sequência, por um processo de randomização simples, realizado através da escolha de um envelope pardo/opaco lacrado, que continha a identificação da terapia a ser instituída, o paciente foi alocado em um dos grupos do estudo.

O início de cada ciclo de quimioterapia foi considerado um novo caso, sendo o paciente submetido a nova randomização quando apresentou novos quadros de MO (29).

2.4 – Intervenção

Em momento anterior à primeira sessão do tratamento sorteado, os pacientes foram orientados sobre a importância de manterem adequada higiene bucal durante todo o tratamento oncológico e a realizarem ao menos 2 escovações diárias, com escova dental macia e dentífrico fluoretado. Todos os pacientes tiveram sua condição de saúde bucal analisada pela pesquisadora principal, previamente calibrada, através do Índice de Placa Visível (IPV) modificado e o Índice de dentes cariados, perdidos e obturados (CPO-D) para dentição permanente e para dentição decídua (ceo-d) (30), com o uso de espelho clínico plano e sonda exploradora nº 5.

Todo o atendimento foi realizado no leito dos pacientes internos ou em cadeiras convencionais do ambulatório, nos turnos da manhã ou da tarde, de modo a não alterar a rotina da instituição. Para o exame foi utilizado a iluminação do ambiente e juntamente, uma lanterna clínica.

Para a coleta de dados foi utilizada uma ficha específica na qual foram registradas informações pessoais, informações relativas à doença, dados sociodemográficos e condição bucal do paciente.

2.4.1 – Grupo A (Controle – Fotobiomodulação $\lambda = 660\text{nm}$)

O grupo A (controle) foi composto por indivíduos submetidos à fotobiomodulação (FBM) no espectro de ação vermelho, diariamente. O uso do laser no espectro vermelho foi considerado como controle porque já foi utilizado com sucesso em diversos ensaios clínicos para tratamento e prevenção da MO em pacientes oncológicos, assim como o serviço onde se realizou o estudo já o utiliza como rotina nos pacientes internados (11,18,31-34).

Quanto à FBM, a luz foi aplicada a uma distância mínima do tecido (distância essa padronizada pela própria ponteira descartável do aparelho de laser), de forma pontual e perpendicularmente. Utilizou-se o equipamento Therapy EC - DMC®, com comprimento de onda de 660 nm, modo contínuo e com os seguintes parâmetros: spot size de $0,028\text{ cm}^2$, potência média (output) de 100 mW, energia por ponto de 2 J, densidade de energia de 70 J/cm^2 e tempo de irradiação de 20 segundos por ponto. O número de pontos foi calculado sobre o tamanho total da lesão, numa proporção de 1 aplicação por cm^2 de área lesionada, uma vez ao dia (11,35).

Antes de cada utilização, a ponteira do laser foi desinfetada com álcool a 70% e revestida com uma barreira mecânica de proteção (filme plástico PVC – transparente). Paciente e operador utilizaram óculos específicos para proteção dos olhos e todas as medidas de biossegurança foram adotadas durante a terapia. O tratamento teve início assim que a MO foi diagnosticada e foi repetido até a cura clínica das lesões, em todos os grupos. Foi considerada cura clínica a ausência de sintomatologia dolorosa acompanhada do restabelecimento da função (mastigação e deglutição) e de sinais clínicos de reparo tecidual.

2.4.2 - Grupo B (Fotobiomodulação $\lambda = 660\text{nm}$ + pomada orabase de camomila)

Os pacientes randomizados no grupo B receberam a FBM (espectro de ação vermelho), conforme citada no item 3.6.1, seguida da aplicação tópica da pomada orabase de camomila nos locais em que foram identificadas as lesões. O procedimento foi repetido diariamente, 1 vez ao dia, até a cura clínica das lesões. O procedimento foi repetido diariamente, com a aplicação da orabase realizada através de bastonetes com extremidades de algodão em toda a extensão da lesão, uma vez ao dia, até a cura clínica das lesões.

2.5 – Avaliação da MO

Todos os pacientes foram avaliados pelo mesmo examinador (externo), diariamente, a partir do dia em que foram diagnosticados pela equipe odontológica do HUOC com quadro clínico oral de MO ≥ 2 . O critério utilizado na avaliação foi o de toxicidade aguda preconizado pela Organização Mundial de Saúde, segundo o qual grau 0 significa ausência de alteração; grau I, presença de eritema; grau II, presença de úlcera, mas o paciente se alimenta de sólidos; grau III, presença de ulcerações dolorosas, o paciente se alimenta de líquidos e grau IV, paciente necessita de suporte nutricional enteral ou parenteral.

Para avaliação da dor e função estomatognática associadas à MO, os pacientes foram avaliados diariamente através da Escala Internacional de Avaliação da Mucosite em Crianças – ChIMES (36) (APÊNDICE D). Dividida em duas versões (*auto e proxy*), a ChIMES é um tipo de Escala Visual Analógica indicada para indivíduos de 0 a 18 anos, validada e adaptada culturalmente para o Brasil (37). A versão *auto* é aplicada a indivíduos com idade mínima de 12 anos; já a *proxy* é aplicada ao cuidador principal do indivíduo com idade menor que 12 anos.

2.6 – Análise Estatística

Os resultados foram expressos em forma de tabelas com suas respectivas frequências absolutas e relativas. Na análise das variáveis categóricas, os testes Qui-quadrado e Exato de Fisher foram utilizados e para as variáveis numéricas, o t Student (distribuição normal), Mann-Whitney (não normal) e Levene. Todos os testes foram aplicados com 95% de confiança, sendo as análises realizadas com o auxílio dos softwares SPSS versão 20.0 (SPSS Inc. Chicago, IL, USA).

3. RESULTADOS

Foram incluídos no estudo 51 pacientes, de acordo com os critérios de elegibilidade propostos. Nove (17,6%) não concluíram a intervenção, sendo seis (11,7%) por descontinuarem o acompanhamento e três (5,8%) devido ao agravamento das condições sistêmicas, totalizando uma amostra de 42 crianças/adolescentes (Fig. 1).

A maioria dos pacientes da amostra (61,9%) era do sexo masculino e residente do interior de Pernambuco ou de outros estados como a Paraíba (73,8%). Quanto à idade, obteve-se uma distribuição equitativa entre as faixas etárias. Vinte e cinco pacientes (59,5%) possuíam renda familiar mensal até um salário mínimo e seu cuidador principal com média 37 anos de idade, conforme Tabela 1.

Trinta e dois pacientes (76,2%) possuíam neoplasias hematológicas, sendo a mais prevalente a leucemia linfoblástica aguda. A maioria (76,2%) recebeu no protocolo de QT altas doses de metotrexato (MTX), variando de 5g/m² naqueles com leucemia linfoblástica aguda em fase de consolidação e/ou reindução do tratamento, a 12g/m² nos com osteossarcoma e 8g/m² nos pacientes acometidos por linfomas.

Quase metade da amostra foi submetida ao laser preventivo (47,6%), fez uso de analgésico para dor na boca/garganta (64,3%) e possuía consistência da alimentação envolvendo sólidos e líquidos (90,5%). A maioria dos pacientes teve suas taxas hematológicas alteradas quanto ao número de leucócitos (78,6%), plaquetas (78,6%) e neutrófilos (76,2%), conforme pode ser observado na Tabela 2.

Quanto ao performance status do paciente em tratamento oncológico, que mede seu bem-estar geral, conforme a PKS (Escala de Performance Status de Karnofsky), 81,5% dos pacientes que possuíam necessidade de alguma ajuda (PKS 60%), com capacidade de cuidar da maioria das necessidades próprias ou frequentemente necessitou de ajuda e de atenção médica frequente (PKS 50%) apresentaram MO grau II. Já conforme o performance status relacionado à capacidade funcional, medido pela PS-ECOG (Performance Status do Eastern Cooperative

Oncology Group), 80% dos pacientes completamente capaz para o autocuidado, mas incapaz de realizar quaisquer atividades de trabalho, fora do leito por mais de 50% do tempo, apresentou-se também com MO grau II. Ambos os resultados não mostraram diferença significativa quanto ao grau de MO em que o paciente se encontrava ($p=0,630$, $p=0,673$, respectivamente). Os dados são sumarizados na Tabela 2.

Vinte e cinco pacientes (59,5%) tiveram a cura clínica da MO em até 5 dias de intervenção. A mucosa jugal (76,2%); os lábios (64,3%) e a língua (40,5%) foram os locais de maior acometimento. A maioria dos pacientes foi diagnosticado com MO grau II (78,6%) e MO grau III (19,0%). Apenas um caso de mucosite grau IV foi identificado durante o estudo. A distribuição da MO nos grupos também é expressa na Tabela 2.

Vinte e nove crianças e adolescentes (69,0%) apresentaram condição bucal desfavorável, avaliada através do IPV. Quanto ao CPO-d e Ceo-d, 18,4% e 33,3% da amostra estudada, respectivamente, ainda apresentaram um alto índice de cárie. Tais índices ($p=1,000$; $p=0,521$, respectivamente) e a higiene oral ($p=1,000$) não foram estatisticamente significativas em relação à severidade da MO.

Os pacientes submetidos à associação da FBM + orabase de camomila receberam em média $5,44 \pm 2,62$ aplicações terapêuticas para a cura clínica das lesões e os tratados exclusivamente com FBM, $5,53 \pm 2,38$ aplicações em média, embora a diferença não seja significativa estatisticamente ($p=0,912$).

Apenas 47,6% da amostra havia sido submetida à laserterapia preventiva, não havendo diferença significativa entre o grau de mucosite apresentado pelo paciente e a laserterapia prévia ($p=0,135$). Além disso, o uso de analgésicos para dor na boca/garganta mostrou maior prevalência no grupo diagnosticado com MO grau II (66,7% - $p=0,016$), conforme tabela 2.

Houve uma importante redução da severidade da MO envolvendo D1 ($p=0,010$) e D3 ($p=0,014$) em comparação ao D0, para ambas as terapêuticas, com maior diferença para a associação da FBM com a orabase de camomila (Tabela 3).

Sobre a dor relatada pelos pacientes, verificou-se uma notória queda entre os dias 0, 4 e 7, porém não foi observada diferença significativa ($p>0,05$). A mesma situação foi constatada para a dificuldade de deglutir e mastigar, havendo declínio progressivo entre os dias 0, 4 e 7, conforme dados expressos na tabela 4.

4. DISCUSSÃO

O presente trabalho, um ensaio clínico randomizado, aberto e controlado, foi realizado com crianças/adolescentes de 3 a 18 anos, submetidos a dois tipos de terapia, a fotobiomodulação – laser vermelho, com comprimento de onda de 660nm e a FBM associada à aplicação tópica da pomada orabase de camomila. Justifica-se o uso da camomila baseada no fato de possuir propriedades terapêuticas provenientes dos seus constituintes químicos (α -bisabolol e o camazuleno) e seus efeitos antioxidantes, além de já sido utilizada, em outras faixas etárias, no tratamento da mucosite oral a fim de proporcionar alívio e conforto aos sintomas dolorosos do paciente (11,22,24).

Até o início deste estudo, nenhum trabalho havia sido publicado sobre a utilização da orabase com óleo essencial da camomila no tratamento da MO na população infanto-juvenil, assim como, nenhum estudo associou o uso da FBM à formulação de um produto vegetal. El Hadad et al. (26) e Sampaio et al. (38) utilizaram o gel da camomila a 3%, porém, sob a forma de extrato aquoso, para prevenção e tratamento da MO em pacientes adultos em quimioterapia e radioterapia. Já Reis et al. (39) utilizaram a camomila, sob a forma de bochecho, associada à crioterapia como forma de prevenção da MO em pacientes sob tratamento quimioterápico.

Tadbir et al. (40) estudaram a aplicação da pomada orabase de camomila, porém usando seu extrato e em pacientes com lesões de estomatite aftosa. Portanto, muitos foram os estudos que buscaram avaliar a eficácia da camomila na redução da dor e do tamanho das lesões de MO, porém, a maioria foi sob a forma de bochechos com o extrato da planta e com a população adulta (24,41,42). Diferentemente destes, Pourdeghatkar et al. (43) e Pourdeghatkar et al. (44) utilizaram bochecho do extrato da camomila na população infanto-juvenil de 6 a 15 anos.

No presente estudo, optou-se por usar o óleo essencial da camomila na formulação final da orabase. Sabe-se que a parte mais comumente usada da camomila para fins terapêuticos são os florais, que contêm óleo essencial, flavonóides, cumarinas, aminoácidos, entre outros constituintes (24). Em relação ao óleo essencial, este possui alfa-bisabolol (até 50%) e camazuleno (1-15%) em sua composição, componentes químicos ativos com potencial biológico, conferindo propriedades antiinflamatórias, antimicrobianas e ação antimicótica, além de apresentar mecanismo de proteção da mucosa (39).

Nos últimos anos, pesquisas foram realizadas utilizando a fotobiomodulação, no entanto, alguns estudos apresentam lacunas, pois a maioria foi desenvolvida em adultos e os que foram realizados na população infantil revelam, em grande parte, resultados conflitantes (13,34,45). As pesquisas desenvolvidas exclusivamente na população pediátrica são escassas, possivelmente devido à baixa incidência do câncer na infância, quando comparado à população adulta. (36,46).

He et al. (5) desenvolveram uma metanálise sobre o efeito da FBM na MO induzida por quimioterapia em pacientes infanto-juvenis e concluíram que esta terapia reduz a severidade da MO nesta população. Além disso, verificaram que a FBM também reduz a dor e a severidade da MO, mas que pesquisas adicionais com maior rigor metodológico devem investigar o parâmetro ideal da FBM na população infanto-juvenil.

Já Amadori et al. (34) demonstraram a eficácia do laser na redução da dor associada à mucosite em crianças, mas não na redução do grau de MO, justificando-a que foi devido ao comprimento de onda utilizado em seu estudo (830 nm). Vários outros autores, no entanto, revelaram efeito benéfico do laser de baixa intensidade na redução da MO e no decréscimo da dor a ela associada, principalmente com protocolos de curtos comprimentos de onda (632–660 nm) conforme utilizado na presente pesquisa (660nm) (13,28,30).

Em concordância com a literatura, o presente estudo demonstrou que a Leucemia Linfóide Aguda foi a neoplasia mais prevalente nessa população (3,47). O sexo masculino foi o mais acometido e a média de idade foi de 10,8 anos, similar aos achados de Medeiros-Filho et al. (3), Cavalcanti et al., (48) e Damascena et al. (49).

Quanto aos agentes quimioterápicos associados ao surgimento da MO, o Metotrexato (MTX) é um antimetabólico fase-celular específico, com significativo potencial citotóxico para as mucosas oral e gástrica. (2,5,50,51). No centro pesquisado (HUOC), a droga foi administrada em doses que variaram de 5g/m², nos portadores de Leucemia Linfóide Aguda de alto risco de recaída, a 12g/m² nos casos de Osteossarcoma. Embora houvesse variações de protocolo, todos os pacientes que receberam MTX da amostra desta pesquisa, mesmo submetidos a baixas doses, desenvolveram a mucosite grau II.

O laser profilático é utilizado na rotina dos centros oncológicos pesquisados e as observações clínicas sugerem diminuição na incidência da mucosite após implementação dessa prática. Não foi evidenciada, entretanto, associação estatisticamente significativa com a amostra de crianças e adolescentes dessa pesquisa. Por outro lado, é possível inferir que baseados em estudos anteriormente publicados (28,30), é que um maior número de casos graves tenha sido evitado.

Uma dificuldade vivenciada durante o estudo é quanto à inexistência de instrumento padrão-ouro aceito para o diagnóstico da mucosite, o que dificulta a comparação entre as pesquisas. Neste trabalho foi utilizada a escala proposta pela OMS (52), por ser baseada em dados objetivos de avaliação.

E no que se refere a dor, a situação é semelhante. Utilizou-se, portanto, a escala ChIMES (36), a qual permite avaliar a intensidade da dor e função associadas à mucosite através da

visualização de rostos, levando à interpretação por crianças de 8 anos ou mais e por seus responsáveis, se menores de 8 anos. Essa escala também leva em consideração o uso diário de analgésico para dor na boca e/ou garganta.

Na amostra de crianças estudadas, o uso de analgésicos foi mais prevalente naquelas com grau de mucosite II, mostrando a importância das terapias aplicadas no controle da dor que, ao serem associadas a analgésicos, possa reduzir quadros mais severos de dor associada à MO (13).

Crianças e adolescentes submetidos à QT com quadro de MO referem dor significativa na cavidade bucal. Segundo Ritwik e Chrisentery-Singleton (53), pacientes que possuem MO podem não tolerar o uso da escova dentária. Crianças imunocomprometidas em tratamento oncológico apresentando péssima higiene oral e má condição dentária são mais suscetíveis a infecções oportunistas e outras complicações bucais. No presente estudo, 69,0% da amostra apresentou higiene bucal insatisfatória. O achado sugere a necessidade de atuação mais próxima do Cirurgião-Dentista no sentido de orientação aos pais/pacientes, e consequentemente, prevenção da lesão.

Em relação à condição hematológica do paciente, os valores das plaquetas, dos neutrófilos e dos leucócitos apresentaram taxas alteradas (abaixo do valor de referência) em relação a seus valores normais. As alterações são esperadas em pacientes submetidos à QT pois o tratamento antineoplástico tem o potencial de inibir as células que se renovam rapidamente, especialmente aquelas pertencentes ao sistema hematopoiético (54).

Segundo atualização do MASCC/ISOO 2013, relatada por Hong et al. (55), em consideração aos cuidados orais em pacientes com taxas alteradas de plaquetas, leucócitos e neutrófilos, o grupo de estudiosos supracitado concorda com a literatura sugerindo que os pacientes continuem a escovar os dentes, durante a terapia do câncer, e que a pancitopenia não é uma contra-indicação para os cuidados orais. O que corrobora, portanto, as orientações realizadas aos pacientes, diariamente a cada avaliação do quadro da MO e o reforço dos cuidados orais.

Em ambas as terapias houve boa aceitabilidade por parte dos pacientes, inclusive quanto aplicação da orabase de camomila e seu sabor. Lima et al. (27) relataram alguns efeitos adversos da camomila vistos em outros estudos, como náuseas e queimação da cavidade oral. Porém, esses resultados devem ser avaliados com cautela, uma vez que esses sintomas são reações adversas comuns à terapia antineoplásica. Em nosso estudo, não houve nenhum efeito adverso ou relato de alergia aos componentes da fórmula da orabase.

Quanto ao número de sessões necessárias para a cura clínica das lesões, os resultados foram semelhantes entre os grupos pesquisados. Na redução da dor, também não houve diferença estatística significativa, embora seja claro um decréscimo mais acentuado no grupo submetido à associação do laser com a pomada orabase de camomila.

A aceitação popular da fitoterapia traz grandes perspectivas para o mercado de produtos odontológicos fitoterápicos⁵⁶. Devido ao impacto negativo da MO na qualidade de vida dos pacientes submetidos ao tratamento antineoplásico, é necessária a busca de terapias adicionais que possam ser somadas às já existentes. Neste sentido, produtos contendo a camomila podem vir a ser uma grande vantagem no tratamento da MO.

5. CONCLUSÃO

Conclui-se que a pomada orabase de camomila associada à fotobiomodulação mostrou efetividade na dor relacionada à MO em pacientes infanto-juvenis.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem ao setor de Oncohematologia do Hospital Universitário Oswaldo Cruz (HUOC) por permitirem a realização do estudo e as equipes médica e odontológica por contribuírem com a sua execução.

CONFLITO DE INTERESSE

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

REFERÊNCIAS

- [1] Barros, M. B. S. C. et al. A telessaúde como ferramenta na educação continuada para o diagnóstico precoce do câncer infantojuvenil. **Revista Brasileira de Inovação Tecnológica em Saúde**, v. 7, n. 4, p. 54-66, 2017.
- [2] Silva, M. G. P. et al. Trends in morbidity and mortality due to child and adolescent cancer in a center of irrigated fruitculture. **Cadernos Saúde Coletiva**, v. 26, n. 1, p. 38-44, 2018a.

- [3] Medeiros-Filho, J. B.; MAIA FILHO, E. M.; FERREIRA, M. C. Laser and photochemotherapy for the treatment of oral mucositis in young patients: Randomized clinical trial. **Photodiagnosis and Photodynamic Therapy**, v. 18, p. 39-45, 2017.
- [4] Ribeiro, I. L. A et al. Oral Mucositis in Pediatric Patients in Treatment for Acute Lymphoblastic Leukemia. **International Journal of Enviromental Research and Public Health**, v. 14, n. 12, 2017
- [5] He M. et al., A systematic review and meta-analysis of the effect of low-level laser therapy (LLLT) on chemotherapy-induced oral mucositis in pediatric and young patients. **Eur J Pediatr**, v.177, n. 1, p. 7-17, 2018
- [6] Ribeiro I.L.A. *et al.* Chemotherapy in Pediatric Oncology Patients and the Occurrence of Oral Mucositis. **Int J Clin Pediatr Dent**, v.12, n.4, p. 261-267, 2019.
- [7] Sonis S.T. A biological approach to mucositis. **J Support Oncol**, v.2, n.1, p. 21- 32, 2004.
- [8] Roopashri, G.; JAYANTHI, K.; GURUPRASAD, R. Efficacy of benzydamine hydrochloride, chlorhexidine, and povidone iodine in the treatment of oral mucositis among patients undergoing radiotherapy in head and neck malignancies: A drug trail. **Contemporary Clinical Dentistry**, v.2, n.1, p.8-12, 2011
- [9] Katranci, N. et al. Evaluation of the effect of cryotherapy in preventing oral mucositis associated with chemotherapy - A randomized controlled trial. **European Journal of Oncology Nursing**, v. 16, n. 4, p. 339-344, 2012
- [10] Sarvizadeh, M. et al. Morphine mouthwash for the management of oral mucositis in patients with head and neck cancer. **Advanced Biomedical Research**, v.4, p.44, 2015.
- [11] Silva, V. C. R. et al. Photodynamic therapy for treatment of oral mucositis: Pilot study with pediatric patients undergoing chemotherapy. **Photodiagnosis and Photodynamic Therapy**, v. 21, p. 115-120, 2018b
- [12] Barkokebas, A. et al. Impact of oral mucositis on oral-health-related quality of life of patients diagnosed with cancer. **Journal Of Oral Pathology and Medicine**, v. 30, n.1, p.1-6, 2014.
- [13] Oberoi, S. et al. Effect of prophylactic low level laser therapy on oral mucositis: A systematic review and meta-analysis. **PLoS One**, v.9, n.9, p. e107418, 2014
- [14] Sung, L. et al. Guideline for the prevention of oral and oropharyngeal mucositis in children receiving treatment for cancer or undergoing haematopoietic stem cell transplantation, **BMJ Supportive & Palliative Care**, v.7, n.1, 2017

- [15] Ahmed K.M. et al. Evaluation of low-level laser therapy in the management of chemotherapy-induced oral mucositis in pediatric and young cancer patients: a randomized clinical trial. **Eur Sci J**, v. 11, p. 209-222, 2015
- [16] Chen, P. et al. A Novel Peptide for Simultaneously Enhanced Treatment of Head and Neck Cancer and Mitigation of Oral Mucositis. **PLoS ONE**, v. 11, n. 4, p. e0152995, 2016
- [17] Avelino, T.R; SANCHES, A.C.B; FREIRE, T.F.C; MARTINS, G.B; DANTAS, J.B.L. Agentes naturais na prevenção e tratamento da mucosite oral: revisão de literatura. *J Health Sci*, v.22, n.4, p. 214-21, 2020
- [18] Figueiredo A.L.P. et al. Laser terapia no controle da mucosite oral: um estudo de metanálise. **Rev Assoc Med Bras**, v.59, n.5, p. 467- 474. 2013
- [19] Arany P.R. Craniofacial wound healing with photobiomodulation therapy: new insights and current challenges. **J Dent Res**, v.95, p. 977–984, 2016
- [20] Vitale, M. C. et al. Preliminary study in a new protocol for the treatment of oral mucositis in pediatric patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) and chemotherapy (CT). **Lasers in Medical Science**, v. 32, n. 6, p. 1423-1428, 2017.
- [21] Gobbo M. et al. Multicenter randomized, double-blind controlled trial to evaluate the efficacy of laser therapy for the treatment of severe oral mucositis induced by chemotherapy in children: laMPO RCT. **Pediatr Blood Cancer**, v. 65, n.8, 2018
- [22] Curra, M. et al. Effect of topical chamomile on immunohistochemical levels of IL-1 β and TNF- α in 5-fluorouracil-induced oral mucositis in hamsters. **Cancer Chemotherapy and Pharmacology**, v. 71, n. 2, p. 293-299, 2013
- [23] Queiroz, M. B. R et al. Evaluation of the anti-inflammatory activity of gel with *Matricaria recutita* L. using a permeation enhancer. **Revista Brasileira de Farmácia**, v. 95, n. 2, p. 676–694, 2014
- [24] Braga, F. T. et al. Use of *Chamomilla recutita* in the Prevention and Treatment of Oral Mucositis in Patients Undergoing Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Randomized, Controlled, Phase II Clinical Trial. **Cancer Nursing**, v. 38, n. 4, p. 322–329, 2015
- [25] Gomes, V.T.S et al. Effects of *Matricaria Recutita* (L.) in the Treatment of Oral Mucositis. **The Scientific World Journal**, v. 2018, Article ID 4392184, 8 pages, 2018

- [26] El Hadad, M. A., El-Negoumy, E., Taalab, M. R., Ibrahim, R. S., & Elsaka, R. O. (2022). The effect of topical chamomile in the prevention of chemotherapy-induced oral mucositis: A randomized clinical trial. *Oral Diseases*, 28(1), 164-172
- [27] Lima, I. C. G., Maior, L. D. F. S., Gueiros, L. A. M., Leao, J. C., Higino, J. S., & Carvalho, A. A. T. (2021). Clinical applicability of natural products for prevention and treatment of oral mucositis: a systematic review and meta-analysis. *Clinical Oral Investigations*, 1-10.
- [28] Ye, Y et al. Oral bacterial community dynamics in paediatric patients with malignancies in relation to chemotherapy-related oral mucositis: A prospective study. **Clinical Microbiology and Infection**, v.19, n.12, p. 559- 67, 2013
- [29] Abramoff, M. M. et al. Low-level laser therapy in the prevention and treatment of chemotherapy-induced oral mucositis in young patients. **Photomedicine Laser Surgery**, v. 26, n. 4, p. 393-400, 2008
- [30] Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **SB Brasil 2010: Pesquisa Nacional de Saúde Bucal: resultados principais**. Brasília, DF: SVS; 2012.
- [31] Castro, J. F. L. et al. Low-Level Laser in Prevention and Treatment of Oral Mucositis in Pediatric Patients with Acute Lymphoblastic Leukemia. **Photomedicine and Laser Surgery**, v.31, n. 12, p. 613-618, 2013
- [32] Eduardo FP. et al. Oral mucositis in pediatric patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation: Clinical outcomes in a context of specialized oral care using Low-level Laser Therapy. **Pediatric Transplantation**. v. 19, n.3, p. 316-325, 2015
- [33] Ferreira, B; SILVEIRA, F.M.M.; ORANGE, F.A. Low-level laser Therapy prevents severe oral mucositis in patients submitted to hematopoietic stem cell transplantation: a randomized clinical trial. **Support Care Cancer**. v.24, n.3, p. 1035-1042, 2015
- [34] Florentino, A. C. A. et al. Tratamento da mucosite oral com laser de baixa potência: revisão sistemática de literatura. **Revista de Ciências Médicas**, v. 24, n. 2, p. 85-92, 2015
- [35] Amadori F. et al. Low-level laser therapy for treatment of chemotherapy-induced oral mucositis in childhood: a randomized double-blind controlled study. **Lasers in Medical Science**. v. 31, n.6, p. 1231-1236, 2016
- [36] Jacobs S, Baggott C, Agarwal R, Hesser T, Schechter T, Judd P, et al. Validation of the Children's International Mucositis Evaluation Scale (ChIMES) in paediatric cancer and SCT. *Br J Cancer* [Internet]. 2013;109(10):2515–22

- [37] Paiva, B. S. R. et al. The Children's International Mucositis Evaluation Scale (ChIMES) is valid and reliable for the assessment of mucositis among Brazilian children with cancer. *J Pain Symptom Manage*, v. 56, n.5, p. 774-780, Nov 2018
- [38] Sampaio, T. S. Holmes, D. R. De Medeiros N´obrega et al., “Evaluation of the effectiveness of *Matricaria recutita*Linn. In the prevention and control of radiation-induced oral mucositis,” *Revista Odonto Ciênc*ia, vol. 117, no. 2, p. e215, 2014
- [39] Reis, M. A. Ciol,N. S. deMelo, P. T. D. S. Figueiredo, A. F. Leite, and N. D. M. Manzi, “Chamomile infusion cryotherapy to prevent oral mucositis induced by chemotherapy: a pilot study,” *Supportive Care in Cancer*, vol. 24, no. 10, pp. 4393– 4398, 2016.
- [40] Tadbir, A. A., Pourshahidi, S., Ebrahimi, H., Hajipour, Z., Memarzade, M. R., & Shirazian, S. (2015). The effect of *Matricaria chamomilla* (chamomile) extract in Orabase on minor aphthous stomatitis, a randomized clinical trial. *Journal of Herbal Medicine*, 5(2), 71-76
- [41] Ardakani, M. T., Ghassemi, S., Mehdizadeh, M., Mojab, F., Salamzadeh, J., Ghassemi, S., & Hajifathali, A. (2016). Evaluating the effect of *Matricaria recutita* and *Mentha piperita* herbal mouthwash on management of oral mucositis in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation: A randomized, double blind, placebo controlled clinical trial. *Complementary therapies in medicine*, 29, 29-34.
- [42] Barreto, R. A. B., Dantas, J. B. D. L., Martins, G. B., Sanches, A. C. B., Carrera, M., Reis, S. R. D. A., & Medrado, A. R. A. P. (2020). Evaluation of the Impact of Oral Hygiene and Chamomile Tea in the Development of Oral Mucositis: Pilot Study. *Rev. bras. cancerol.*
- [43] Pourdeghatkar, M F. Motaghi, B. Darbandi, and A. Baghersalimi, “Comparative effect of chamomile mouthwash and topical mouth rinse in prevention of chemotherapy-induced oral mucositis in Iranian pediatric patients with acute Lymphoblastic leukemia,” *Iranian Journal of Blood and Cancer*, vol. 9, no. 3, pp. 84–88, 2017
- [44] Pourdeghatkar, M F. Motaghi, B. Darbandi, and A. BagherSalimi, “The Effect of Chamomile Mouthwash on the Prevention of Oral Mucositis Caused by Chemotherapy in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia,” *Iranian Journal of Pediatric Hematology and Oncology*, vol. 7, no. 2, pp. 76–81, 2017.
- [45] Soto M, Lalla R V., Gouveia RV, Zecchin VG, Seber A, Lopes NNF. Pilot Study on the Efficacy of Combined Intraoral and Extraoral Low-Level Laser Therapy for Prevention of Oral Mucositis in Pediatric Patients Undergoing Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Photomed Laser Surg* [Internet]. 2015;33(11):540–6.

- [46] Qutob A. F. et al. Prevention of oral mucositis in children receiving cancer therapy: A systematic review and evidence-based analysis. **Oral Oncology**, v. 49, n. 2, p. 102-7, 2013
- [47] Padmini C, Bai KY. Oral and dental considerations in pediatric leukemic patient. *ISRN Hematol.* 2014;2014(1):895721.
- [48] Cavalcanti, A.L. et al. Evaluation of oral mucositis occurrence in oncologic patients under antineoplastic therapy submitted to the low-level laser coadjuvant therapy. **Journal of Clinical Medicine**, v 7, n. 5, p. 1-7, 2018
- [49] Damascena L.C.L et al. Factors Contributing to the duration of chemotherapy-induced severe oral mucositis in oncopediatric patients. **Int. J. Environ. Res. Public Health**, v.15, n.6, p. 1-12, 2018
- [50] Sun Q. et al. Adverse effects of high-dose methotrexate therapy. **Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi**, v.19, n. 7, p.781-785, 2017
- [51] Zadik Y. et al. Systematic review of photobiomodulation for the management of oral mucositis in cancer patients and clinical guidelines. **Supportive Care Cancer**, v.27, n.10, p. 3969-3983, 2019
- [52] Hunter, R. D. WHO Handbook for Reporting Results of Cancer Treatment. Vol. 38, **International Journal of Radiation Biology**, v.38, p.481-481, 1980.
- [53] Ritwik P.; CHRISENTERY-SINGLETON T.E. Oral and dental considerations in pediatric cancers. **Cancer and metastasis reviews**, 2020
- [54] Mendonça R.M.H. et al. Oral Mucositis in Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia Patients: Evaluation of Microbiological and Hematological Factors. **Pediatric Hematology and Oncology**, 2015
- [55] Hong, C. H., Gueiros, L. A., Fulton, J. S., Cheng, K. K. F., Kandwal, A., Galiti, D., ... & Elad, S. (2019). Systematic review of basic oral care for the management of oral mucositis in cancer patients and clinical practice guidelines. *Supportive Care in Cancer*, 27(10), 3949-3967.
- [56] Francisco, K. S. F. et al. Fitoterapia: uma opção para o tratamento odontológico. **Revista Saúde**, v. 4, n. 1, p. 18-24, 2010.

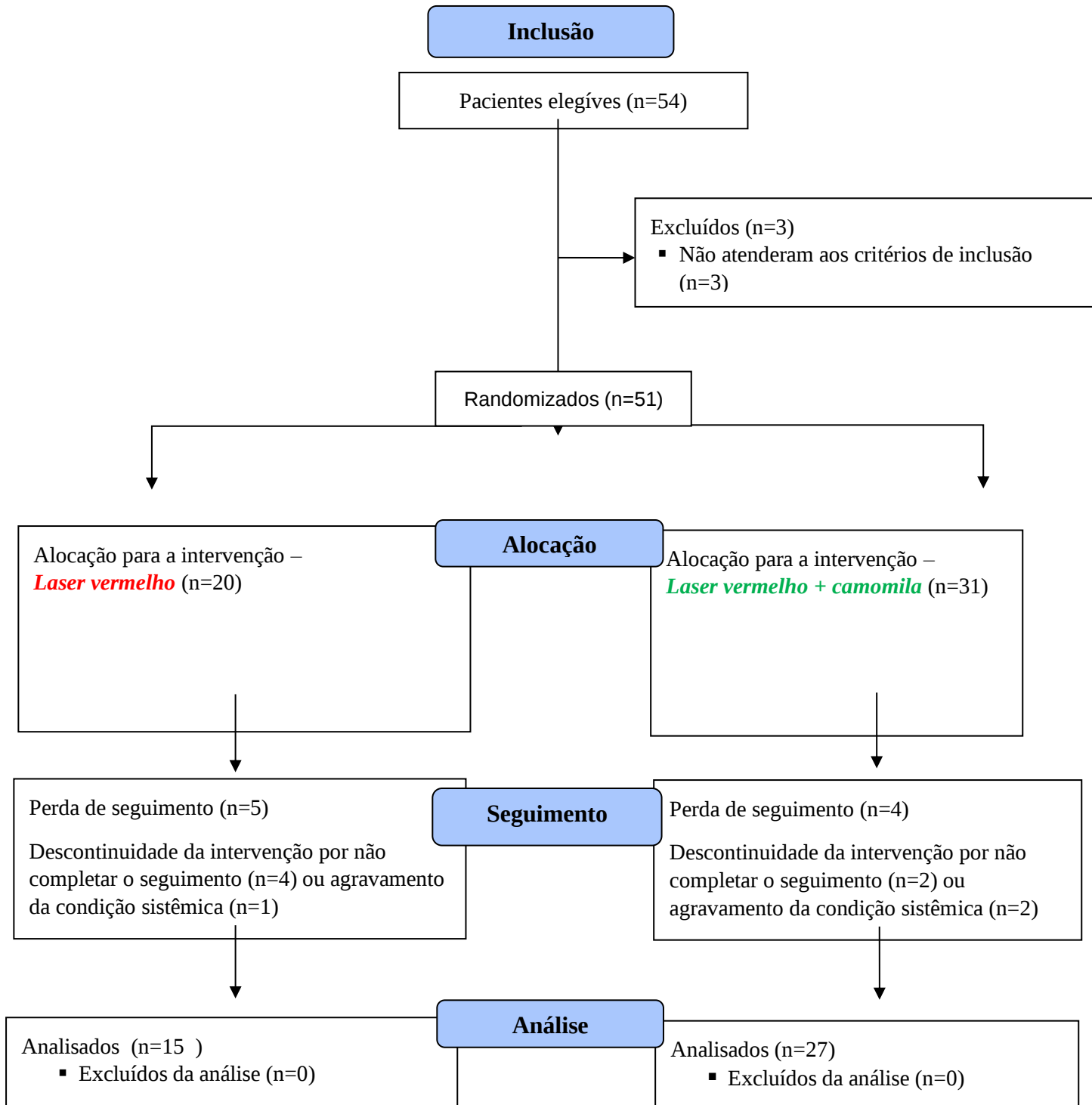


Fig. 1. Fluxograma dos pacientes no estudo (CONSORT 2010)

Tabela 1. Características socioeconômico e demográficas da amostra estudada

<i>Variáveis</i>	<i>N</i>	<i>%</i>
Sexo		
Masculino	26	61,9
Feminino	16	38,1
Idade (anos)		
3 a 10	21	50,0
11 ou mais	21	50,0
Cor da pele		
Branca	17	40,5
Não branca	25	59,5
Região de moradia		
Recife (RMR)	11	26,2
Interior de PE/outros Estados	31	73,8
Escolaridade da criança		
Não estudou	4	9,5
Fundamental incompleto	29	69,1
Médio incompleto	9	21,4
Renda familiar mensal*		
Até 1 salário mínimo	25	59,5
Acima de 1 salário mínimo	17	40,5
Moradores na residência		
Até 4 pessoas	26	61,9
5 pessoas ou mais	16	38,1
Ocupação do pai		
Trabalha	33	78,6
Não trabalha	9	21,4
Ocupação da mãe		
Trabalha	18	42,9
Não trabalha	24	57,1
Moradia		
Própria	33	78,6
Alugada	9	21,4
Tipo de moradia		
Casa	34	81,0
Apartamento	8	19,0
Idade do cuidador principal (média e desvio padrão em anos)	37,24 ± 6,503	
Escolaridade do cuidador principal		
Não estudou	1	2,4
Fundamento incompleto	8	19,0
Fundamental completo	1	2,4
Médio incompleto	6	14,3
Médio completo	24	57,1
Superior completo	2	4,8

*Valor de R\$998,00 – ano de 2019

Tabela 2. Distribuição dos pacientes quanto as características clínicas relacionando com o Grau de MO (Segundo a Organização Mundial de Saúde – OMS)

<i>Variável</i>	<i>Grau de MO</i>		<i>p-valor</i>
	<i>II</i> N (%)	<i>III-IV</i> N (%)	
Idade			
Até 10 anos	17 (81,0)	4 (19,0)	1,00**
11 anos ou mais	16 (76,2)	5 (23,8)	
Sexo			
Masculino	20 (76,9)	6 (23,1)	1,00**
Feminino	13 (81,3)	3 (18,7)	
Intervenção			
Laser vermelho	13 (86,7)	2 (13,3)	0,451**
Laser vermelho + camomila	20 (74,1)	7 (21,4)	
Tipo de neoplasia			
Leucemia	24 (75,0)	8 (25,0)	0,416**
Outras	9 (90,0)	1 (10,0)	
Protocolo de QT			
MTX em altas doses	25 (78,1)	7 (21,9)	0,555**
MTX em baixas doses	4 (66,7)	2 (33,3)	
Outros	4 (100,0)	0 (0,0)	
Laser preventivo			
Sim	18 (90,0)	2 (10,0)	0,135**
Não	15 (68,2)	7 (31,8)	
Higiene oral			
Boa	10 (76,9)	3 (23,1)	1,000**
Ruim	23 (79,3)	6 (20,7)	
Condição bucal – CPO-D¹ (n=38)			
Baixo índice de cárie	24 (77,4)	7 (22,6)	1,000**
Alto índice de cárie	5 (71,4)	2 (28,6)	
Condição bucal – Ceo-d² (n=21)			
Baixo índice de cárie	11 (78,6)	3 (21,4)	0,521**
Alto índice de cárie	7 (100,0)	0 (0,0)	
Leucometria			
Normal	7 (77,8)	2 (22,2)	1,000**
Alterada	26 (78,8)	7 (21,2)	
Plaquetometria			
Normal	8 (88,9)	8 (11,1)	0,655**
Alterada	25 (75,8)	8 (24,2)	
Nº de neutrófilos			
Normal	8 (80,0)	2 (20,0)	1,000**
Alterado	25 (78,1)	7 (21,9)	
Uso de analgésicos			
Sim	18 (66,7)	9 (33,3)	0,016**
Não	15 (100,0)	0 (0,0)	

Performance Status ECOG			
Escala 2	20 (80,0)	5 (20,0)	0,673***
Escala 3	13 (81,3)	3 (18,7)	
Escala 4	0 (0,0)	1 (100,0)	
Performance Status KF			
Escala 50-60%	22 (81,5)	5 (18,5)	0,630***
Escala 30-40%	11 (78,6)	4 (21,4)	

**Teste exato de Fisher

*** Mann Whitney

¹Crianças/Adolescentes com apenas dentição permanente e/ou mista.

²Crianças/Adolescentes com apenas dentição decídua e/ou dentição mista.

³ECOG – escala Performance Status do Eastern Cooperative Oncology Group

⁴KF – escala Performance Status de Karnofsky

Tabela 3. Distribuição dos pacientes (N=42) relacionando o tipo de intervenção com o grau de MO (OMS) na amostra estudada em momentos distintos (D0, D1, D3 e D5)

Intervenção		Grau de MO																		
Laser vermelho Laser + Camomila Valor de p	N (D0)					N (D1)					N (D3)					N (D5)				
		0-I	II	III	IV		0-I	II	III	IV		0-I	II	III	IV		0-I	II	III	IV
	15	0	15	0	0	15	0	14	1	0	15	3	12	0	0	15	9	5	1	0
	27	0	18	8	1	27	1	20	5	1	27	13	8	5	1	27	19	3	4	1
		0,001				0,010				0,014				0,109						

N - Número de casos de mucosite oral; MO - Mucosite oral; D0 – Primeiro dia da intervenção da pesquisa; D1 – Um dia após a primeira fotobiomodulação; D3 - três dias após a primeira sessão de fotobiomodulação; D5 - cinco dias após a primeira fotobiomodulação; 0-I,II,III – Equivale aos graus de severidade da mucosite oral, segundo a OMS.

Tabela 4. Análise intergrupos da dor/dificuldade referida pelos pacientes (baseline, 4 e 7 dias)

Variáveis	Grupos		p-valor *
	Laser Vermelho Média ± DP	Laser + Camomila Média ± DP	
Dor na boca ou garganta no dia 0	1,53 ± 1,45	2,70 ± 1,40	0,013
Dor na boca ou garganta no dia 4	0,83 ± 1,46	1,71 ± 1,49	0,067
Dor na boca ou garganta no dia 7	0,25 ± 0,50	1,20 ± 0,83	0,089
Dor para deglutir a saliva no dia 0	1,00 ± 1,41	2,11 ± 1,50	0,015
Dor para deglutir a saliva no dia 4	0,83 ± 1,26	1,14 ± 1,35	0,535
Dor para deglutir a saliva no dia 7	0,00 ± 0,00	0,60 ± 0,89	0,180
Dificuldade para comer no dia 0	1,20 ± 1,26	2,44 ± 1,45	0,009
Dificuldade para comer no dia 4	0,75 ± 1,21	1,71 ± 1,59	0,093
Dificuldade para comer no dia 7	0,25 ± 0,50	1,00 ± 0,70	0,107
Dificuldade para beber no dia 0	0,80 ± 1,14	2,07 ± 1,66	0,016
Dificuldade para beber no dia 4	0,75 ± 1,21	1,43 ± 1,55	0,269
Dificuldade para beber no dia 7	0,00	0,80 ± 0,83	0,079

REFERÊNCIAS

- ABRAMOFF, M. M. et al. Low-level laser therapy in the prevention and treatment of chemotherapy-induced oral mucositis in young patients. **Photomedicine Laser Surgery**, v. 26, n. 4, p. 393-400, 2008.
- AHMED K.M. et al. Evaluation of low-level laser therapy in the management of chemotherapy-induced oral mucositis in pediatric and young cancer patients: a randomized clinical trial. **Eur Sci J**, v. 11, p. 209-222, 2015.
- ALLEN G, Revesz T, Logan R, Keefe D, Gue S. The development of an evidenced-based and clinically trialled Oral Health Protocol for Paediatric Oncology Patients at the Women's and Children's Hospital, Adelaide, South Australia. **Support Care Cancer** [Internet]. 2016;24(5):1933-4.
- AMADORI F. et al. Low-level laser therapy for treatment of chemotherapy-induced oral mucositis in childhood: a randomized double-blind controlled study. **Lasers in Medical Science**. v. 31, n.6, p. 1231-1236, 2016.
- ARANY P.R. Craniofacial wound healing with photobiomodulation therapy: new insights and current challenges. **J Dent Res**, v.95, p. 977-984, 2016.
- AVELINO, T.R; SANCHES, A.C.B; FREIRE, T.F.C; MARTINS, G.B; DANTAS, J.B.L. Agentes naturais na prevenção e tratamento da mucosite oral: revisão de literatura. **J Health Sci**, v.22, n.4, p. 214-21, 2020.
- BARKOKEBAS, A. et al. Impact of oral mucositis on oral-health-related quality of life of patients diagnosed with cancer. **Journal Of Oral Pathology and Medicine**, v. 30, n.1, p.1-6, 2014.
- BARROS, M. B. S. C. et al. A telessaúde como ferramenta na educação continuada para o diagnóstico precoce do câncer infantojuvenil. **Revista Brasileira de Inovação Tecnológica em Saúde**, v. 7, n. 4, p. 54-66, 2017.
- BRAGA, F. T. et al. Use of Chamomilla recutita in the Prevention and Treatment of Oral Mucositis in Patients Undergoing Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Randomized, Controlled, Phase II Clinical Trial. **Cancer Nursing**, v. 38, n. 4, p. 322-329, 2015.
- BRASIL. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). Resolução da diretoria colegiada - RDC Nº 67, de 8 de outubro de 2007. Disponível em:< https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2007/rdc0067_08_10_2007.html> Acessado em: 04 de fevereiro 2022.
- BRASIL. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). Resolução da diretoria colegiada - RDC Nº 87, de 21 de novembro de 2008. Disponível em:< https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2008/res0087_21_11_2008.html> Acessado em: 04 de fevereiro 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **SB Brasil 2010: Pesquisa Nacional de Saúde Bucal: resultados principais**. Brasília, DF: SVS; 2012.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Instituto Nacional do Câncer. Estimativa 2020: Incidência do câncer no Brasil**. 2020. Rio de Janeiro: INCA, 120 p.

CASTRO, J. F. L. et al. Low-Level Laser in Prevention and Treatment of Oral Mucositis in Pediatric Patients with Acute Lymphoblastic Leukemia. **Photomedicine and Laser Surgery**, v.31, n. 12, p. 613-618, 2013.

CAVALCANTI, A.L. et al. Evaluation of oral mucositis occurrence in oncologic patients under antineoplastic therapy submitted to the low-level laser coadjuvant therapy. **Journal of Clinical Medicine**, v 7, n. 5, p. 1-7, 2018.

CHAVELI-LÓPEZ, B.; BAGÁN-SEBASTIÁN, J. V. Treatment of oral mucositis due to chemotherapy. **Journal of Clinical and Experimental Dentistry**, v. 8, n. 2, p. e201–e209, 2016.

CHEN, P. et al. A Novel Peptide for Simultaneously Enhanced Treatment of Head and Neck Cancer and Mitigation of Oral Mucositis. **PLoS ONE**, v. 11, n. 4, p. e0152995, 2016.

CURRA, M. et al. Effect of topical chamomile on immunohistochemical levels of IL-1 β and TNF- α in 5-fluorouracil-induced oral mucositis in hamsters. **Cancer Chemotherapy and Pharmacology**, v. 71, n. 2, p. 293-299, 2013.

DAMASCENA L.C.L et al. Factors Contributing to the duration of chemotherapy-induced severe oral mucositis in oncopediatric patients. **Int. J. Environ. Res. Public Health**, v.15, n.6, p. 1-12, 2018.

EL BOUSAADANI, A.; ELJAHID, L.; ABADA, R.; ROUADI, S.; ROUBAL, M.; MAHTAR, M. Prevention and treatment of mucositis in children with oral cancers: Practical recommendations [Actualités de la prévention et du traitement des mucites orales chez les enfants cancéreux: Recommandations pratiques]. **Cancer/Radiothérapie**, v. 20, n. 3, p. 226–230, 2016

ELHADAD, M. A., El-Negoumy, E., Taalab, M. R., Ibrahim, R. S., & Elsaka, R. O. (2022). The effect of topical chamomile in the prevention of chemotherapy-induced oral mucositis: A randomized clinical trial. **Oral Diseases**, 28(1), 164-172

FERREIRA, B; SILVEIRA, F.M.M.; ORANGE, F.A. Low-level laser Therapy prevents severe oral mucositis in patients submitted to hematopoietic stem cell transplantation: a randomized clinical trial. **Support Care Cancer**. v.24, n.3, p. 1035-1042, 2015.

FIGUEIREDO A.L.P. et al. Laser terapia no controle da mucosite oral: um estudo de metanálise. **Rev Assoc Med Bras**, v.59, n.5, p. 467- 474. 2013.

FLORENTINO, A. C. A. et al. Tratamento da mucosite oral com laser de baixa potência: revisão sistemática de literatura. **Revista de Ciências Médicas**, v. 24, n. 2, p. 85-92, 2015.

GOBBO M. et al. Multicenter randomized, double-blind controlled trial to evaluate the efficacy of laser therapy for the treatment of severe oral mucositis induced by chemotherapy in children: laMPO RCT. **Pediatr Blood Cancer**, v. 65, n.8, 2018.

GOMES, V.T.S et al. Effects of *Matricaria Recutita* (L.) in the Treatment of Oral Mucositis. **The Scientific World Journal**, v. 2018, Article ID 4392184, 8 pages, 2018.

JACOBS S, Baggott C, Agarwal R, Hesser T, Schechter T, Judd P, et al. Validation of the Children's International Mucositis Evaluation Scale (ChIMES) in paediatric cancer and SCT. **Br J Cancer** [Internet]. 2013;109(10):2515–22

HE, M. et al., A systematic review and meta-analysis of the effect of low-level laser therapy (LLLT) on chemotherapy-induced oral mucositis in pediatric and young patients. **European Journal of Pediatrics**, v. 177, n. 1, p. 7-17, 2018.

HUNTER, R. D. WHO Handbook for Reporting Results of Cancer Treatment. Vol. 38, **International Journal of Radiation Biology**, v.38, p.481-481, 1980.

KATRANCI, N. et al. Evaluation of the effect of cryotherapy in preventing oral mucositis associated with chemotherapy - A randomized controlled trial. **European Journal of Oncology Nursing**, v. 16, n. 4, p. 339-344, 2012.

LIMA, I. C. G., Maior, L. D. F. S., Gueiros, L. A. M., Leao, J. C., Higino, J. S., & Carvalho, A. A. T. (2021). Clinical applicability of natural products for prevention and treatment of oral mucositis: a systematic review and meta-analysis. **Clinical Oral Investigations**, 1-10

MACÊDO, Thuanny Silva et al. The use of antimicrobial photodynamic therapy in infectious oral lesions of patients with leukemia under antineoplastic treatment: Two case reports. **Photodiagnosis and Photodynamic Therapy**, v. 31, p. 101919, 2020

MAZOKOPAKIS, E. E. et al. Wild chamomile (*Matricaria recutita* L.) mouthwashes in methotrexate induced oral mucositis. **Phytomedicine**, v. 12, n. 1-2, p. 25-27, 2005.

MEDEIROS-FILHO, J. B.; MAIA FILHO, E. M.; FERREIRA, M. C. Laser and photochemotherapy for the treatment of oral mucositis in young patients: Randomized clinical trial. **Photodiagnosis and Photodynamic Therapy**, v. 18, p. 39-45, 2017.

MENDONÇA R.M.H. et al. Oral Mucositis in Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia Patients: Evaluation of Microbiological and Hematological Factors. **Pediatric Hematology and Oncology**, 2015.

MILLER, M. M.; DONALD, D. V.; HAGEMANN, T. M. Prevention and treatment of oral mucositis in children with cancer. **The Journal of Pediatric Pharmacology and Therapeutics**, v. 17, n. 4, p. 340-350, 2012.

MOHEBBI SZ et al. Mothers as facilitators of oral hygiene in early childhood. **Int J Paediatr Dent**, v.18, n.1, p. 48-55, 2008.

NOIRRIT-ESCLASSAN E. et al. Photobiomodulation with a combination of two wavelengths in the treatment of oral mucositis in children: The PEDIALASE feasibility study. **Arch Pediatr**, v. 26, n.5, p. 268-274, 2019.

OBEROI, S. et al. Effect of prophylactic low level laser therapy on oral mucositis: A systematic review and meta-analysis. **PLoS One**, v.9, n.9, p. e107418, 2014.

PAIVA, B. S. R. et al. The Children's International Mucositis Evaluation Scale (ChIMES) is valid and reliable for the assessment of mucositis among Brazilian children with cancer. **J Pain Symptom Manage**, v. 56, n.5, p. 774-780, Nov 2018.

PAVESI, V. C. S. et al. Healing action of topical chamomile on 5-fluoracil induced oral mucositis in hamster. **Support Care in Cancer**, v. 19, n.5, p. 639-646, 2011.

QUEIROZ, M. B. R et al. Evaluation of the anti-inflammatory activity of gel with *Matricaria recutita* L. using a permeation enhancer. **Revista Brasileira de Farmácia**, v. 95, n. 2, p. 676–694, 2014.

RIBEIRO, I. L. A et al. Oral Mucositis in Pediatric Patients in Treatment for Acute Lymphoblastic Leukemia. **International Journal of Enviromental Research and Public Health**, v. 14, n. 12, 2017.

RIBEIRO I.L.A. *et al.* Chemotherapy in Pediatric Oncology Patients and the Occurrence of Oral Mucositis. **Int J Clin Pediatr Dent**, v.12, n.4, p. 261-267, 2019.

RITWIK P.; CHRISENTERY-SINGLETON T.E. Oral and dental considerations in pediatric cancers. **Cancer and metastasis reviews**, v.39, n.1, p.43-53, 2020.

ROOPASHRI, G.; JAYANTHI, K.; GURUPRASAD, R. Efficacy of benzydamine hydrochloride, chlorhexidine, and povidone iodine in the treatment of oral mucositis among patients undergoing radiotherapy in head and neck malignancies: A drug trail. **Contemporary Clinical Dentistry**, v.2, n.1, p.8-12, 2011.

SAINT-EXÚPERY, A. O Pequeno Príncipe. Editora AGIR, 48ª edição, 2000, 93p.

SARVIZADEH, M. et al. Morphine mouthwash for the management of oral mucositis in patients with head and neck cancer. **Advanced Biomedical Research**, v.4, p.44, 2015.

SCHIRMER, E. M.; FERRARI, A.; TRINDADE, L. C. T. Evolução da mucosite oral após intervenção nutricional em pacientes oncológicos no serviço de cuidados paliativos. **Revista Dor**, v.13, n. 2, p.141-6, 2012.

SILVA, M. G. P. et al. Trends in morbidity and mortality due to child and adolescent cancer in a center of irrigated fruitculture. **Cadernos Saúde Coletiva**, v. 26, n. 1, p. 38-44, 2018a.

SILVA, V. C. R. et al. Photodynamic therapy for treatment of oral mucositis: Pilot study with pediatric patients undergoing chemotherapy. **Photodiagnosis and Photodynamic Therapy**, v. 21, p. 115-120, 2018b.

SING, O et al. Chamomille (*Matricaria chamomila* L.): An overview. **Pharmacognosy Reviews**, v. 5. n.9, p.82-95, 2011.

SOARES R.G. et al. Treatment of mucositis with combined 660- and 808-nm- wavelength low-level laser therapy reduced mucositis grade, pain, and use of analgesics: a parallel, single-blind, two-arm controlled study. **Lasers. Med. Science**, v. 33, n. 8, p. 1813-1819, 2018.

SONIS S.T. A biological approach to mucositis. **J Support Oncol**, v.2, n.1, p. 21- 32, 2004.

SPEZZIA, S. Mucosite oral. **Journal of Oral Investigation**, v. 4, n. 1, p. 14-18, 2015.

SUN Q. et al. Adverse effects of high-dose methotrexate therapy. **Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi**, v.19, n. 7, p.781-785, 2017.

SUNG, L. et al. Guideline for the prevention of oral and oropharyngeal mucositis in children receiving treatment for cancer or undergoing haematopoietic stem cell transplantation, **BMJ Supportive & Palliative Care**, v.7, n.1, 2017.

VITALE, M. C. et al. Preliminary study in a new protocol for the treatment of oral mucositis in pediatric patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) and chemotherapy (CT). **Lasers in Medical Science**, v. 32, n. 6, p. 1423-1428, 2017.

YE, Y et al. Oral bacterial community dynamics in paediatric patients with malignancies in relation to chemotherapy-related oral mucositis: A prospective study. **Clinical Microbiology and Infection**, v.19, n.12, p. 559- 67, 2013.

ZADIK Y. et al. Systematic review of photobiomodulation for the management of oral mucositis in cancer patients and clinical guidelines. **Supportive Care Cancer**, v.27, n.10, p. 3969-3983, 2019.

APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)****(PARA RESPONSÁVEL LEGAL PELO MENOR DE 18 ANOS)**

Solicitamos a sua autorização para convidar o (a) seu/sua filho (a) _____ {ou menor que está sob sua responsabilidade} para participar, como voluntário (a), da pesquisa **“USO DA FOTOBIMODULAÇÃO, DO LED E DA CAMOMILA NO TRATAMENTO DA MUCOSITE ORAL EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM CÂNCER: UM ESTUDO DE ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO E DE QUALIDADE DE VIDA”**. Esta pesquisa é da responsabilidade da pesquisadora Thuanny Silva de Macêdo. Também participam desta pesquisa as pesquisadoras: Andressa Kelly Alves Ferreira, Elizabeth Louisy Marques Soares da Silva, Maria Cecília Freire de Melo, sob a orientação de Arnaldo de França Caldas Júnior e de Gustavo Pina Godoy.

O/a Senhor/a será esclarecido (a) sobre qualquer dúvida a respeito da participação dele/a na pesquisa. Apenas quando todos os esclarecimentos forem dados e o/a Senhor/a concordar que o (a) menor faça parte do estudo, pedimos que rubrique as folhas e assine ao final deste documento, que está em duas vias.

Uma via deste termo de consentimento lhe será entregue e a outra ficará com o pesquisador responsável. O/a Senhor/a estará livre para decidir que ele/a participe ou não desta pesquisa. Caso não aceite que ele/a participe, não haverá nenhum problema, pois desistir que seu filho/a participe é um direito seu. Caso não concorde, não haverá penalização para ele/a, bem como será possível retirar o consentimento em qualquer fase da pesquisa, também sem nenhuma penalidade.

INFORMAÇÕES SOBRE A PESQUISA:

- **Objetivos:** Avaliar a eficácia de diferentes intervenções para o tratamento da Mucosite oral (feridas na boca que podem aparecer durante o tratamento) em crianças e adolescentes sob tratamento contra o câncer, bem como avaliar o impacto da mucosite oral (MO) na qualidade de vida nesse grupo de pacientes. O participante será direcionado a um dos grupos de intervenção para receber tratamento da MO, baseando-se na aplicação de luz vermelha (podendo variar entre o laser e o LED) ou na aplicação de uma pomada a base de camomila. Também poderão ser obtidas imagens das lesões bucais das crianças ou adolescentes. Além disso, será ter a sua qualidade de vida avaliada antes e depois do tratamento da MO pelo qual foi submetido.

- O período de participação será de até 01 semana, na instituição em que se encontra internado e receberá uma visita ao dia. A criança/adolescente estará sob tratamento da MO, tendo assistência da equipe do setor de oncopediatria e da equipe da pesquisa com posterior preenchimento de uma escala visual que mensura dor. Previamente à intervenção, dados sobre as condições bucais serão coletados através de formulário semi-estruturado.
- A presente pesquisa poderá oferecer riscos de constrangimento para o responsável quanto à exposição da condição de saúde da criança/adolescente, mas que poderão ser minimizados no mesmo momento, pois a pesquisa será interrompida.
- Os benefícios serão os de entender melhor os fatores relacionados ao tratamento da MO induzida por quimioterapia/radioterapia em crianças e adolescentes com neoplasias sólidas ou hematológicas, fornecendo conhecimentos importantes aos pais/familiares que poderão auxiliar nos cuidados de saúde bucal, além de facilitar a prática clínica dos profissionais da área da Odontologia e no contexto multidisciplinar dos profissionais que trabalham com esta população. Soma-se a isto a identificação de um método eficaz para o controle da MO no paciente infantojuvenil, o reconhecimento de fatores de risco que possam estar associados ao surgimento do quadro, além de permitir uma melhor compreensão das condições bucais deste grupo e da relação destes fatores com a sua qualidade de vida.

As informações desta pesquisa serão confidenciais e serão divulgadas apenas em eventos ou publicações científicas, não havendo identificação dos voluntários, a não ser entre os responsáveis pelo estudo, sendo assegurado o sigilo sobre a participação do/a voluntário (a). Os dados coletados nesta pesquisa (entrevistas e fotos), ficarão armazenados em pastas de arquivo, sob a responsabilidade do pesquisador principal, no endereço acima informado, pelo período de mínimo 5 anos.

O (a) senhor (a) não pagará nada e nem receberá nenhum pagamento para ele/ela participar desta pesquisa, pois deve ser de forma voluntária, mas fica também garantida a indenização em casos de danos, comprovadamente decorrentes da participação dele/a na pesquisa, conforme decisão judicial ou extra-judicial. Se houver necessidade, as despesas para a participação serão assumidas pelos pesquisadores (ressarcimento com transporte e alimentação).

Em caso de dúvidas relacionadas aos aspectos éticos deste estudo, você poderá consultar o Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos da UFPE no endereço: **(Avenida da Engenharia s/n – 1º Andar, sala 4 - Cidade Universitária, Recife-PE, CEP: 50740-600, Tel.: (81) 2126.8588 – e-mail: cepccs@ufpe.br).**

Assinatura do pesquisador (a)

**CONSENTIMENTO DO RESPONSÁVEL PARA A PARTICIPAÇÃO DO/A
VOLUNTÁRIO**

Eu, _____, CPF _____, abaixo assinado, responsável por _____, autorizo a sua participação no estudo **“USO FOTOBIMODULAÇÃO, DO LED E DA CAMOMILA NO TRATAMENTO DA MUCOSITE ORAL EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM CÂNCER: UM ESTUDO DE ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO E DE QUALIDADE DE VIDA”**, como voluntário(a). Fui devidamente informado(a) e esclarecido (a) pelo (a) pesquisador (a) sobre a pesquisa, os procedimentos nela envolvidos, assim como os possíveis riscos e benefícios decorrentes da participação dele (a). Foi-me garantido que posso retirar o meu consentimento a qualquer momento, sem que isto leve a qualquer penalidade (ou interrupção de seu acompanhamento/assistência/tratamento) para mim ou para o (a) menor em questão.

Local e data _____

Assinatura do (da) responsável: _____

Impressão
Digital
(opcional)

Presenciamos a solicitação de consentimento, esclarecimentos sobre a pesquisa e aceite do voluntário em participar. 02 testemunhas (não ligadas à equipe de pesquisadores):

Nome:	Nome:
Assinatura:	Assinatura:

APÊNDICE B – TERMO DE ASSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TALE)



TERMO DE ASSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TALE) (PARA MENORES DE 7 a 18 ANOS)

Convidamos você _____, após autorização dos seus pais [ou dos responsáveis legais] para participar como voluntário (a) da pesquisa: **“USO DA FOTOBIMODULAÇÃO, DO LED E DA CAMOMILA NO TRATAMENTO DA MUCOSITE ORAL EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM CÂNCER: UM ESTUDO DE ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO E DE QUALIDADE DE VIDA”**, coordenada por Thuanny Silva de Macêdo. Também participam desta pesquisa as pesquisadoras: Andressa Kelly Alves Ferreira, Elizabeth Louisy Marques Soares da Silva e Maria Cecília Freire de Melo. Seus pais ou responsáveis permitiram que você participe. Nesta pesquisa pretendemos avaliar a eficácia de diferentes intervenções para o tratamento da mucosite oral (feridas na boca que podem aparecer durante o tratamento) em crianças e adolescentes sob tratamento contra o câncer, bem como avaliar o impacto da mucosite oral (MO) na qualidade de vida nesse grupo de pacientes. A pesquisa será feita no setor de pediatria, no período de até 01 semana, na instituição em que se encontra internado e receberá uma visita ao dia, onde o participante será direcionado a um dos grupos de intervenção para receber tratamento da MO com aplicação de luz vermelha (podendo variar entre o LASER e o LED) ou na aplicação de uma pomada à base de camomila. Também poderão ser obtidas imagens das lesões bucais das crianças ou adolescentes. Além disso, terá sua qualidade de vida avaliada antes e depois do tratamento da MO pelo qual foi submetido. Você só precisa participar da pesquisa se quiser, é um direito seu e não terá nenhum problema se desistir. As crianças que irão participar desta pesquisa têm de 0 a 18 anos de idade. Você não precisa participar da pesquisa se não quiser, é um direito seu, não terá nenhum problema se desistir. O uso destes tratamentos é considerado seguro, mas é possível ocorrer: riscos de constrangimento para o responsável quanto à exposição da condição de saúde da criança/adolescente, mas que poderão ser minimizados no mesmo momento, pois a pesquisa será interrompida. Caso aconteça algo errado, você pode nos procurar pelos telefones acima. Mas há coisas boas que podem acontecer como os de entender melhor os fatores relacionados ao tratamento da MO induzida por quimioterapia/radioterapia em crianças e adolescentes com câncer (neoplasias sólidas ou hematológicas), fornecendo conhecimentos importantes aos pais/familiares que poderão auxiliar nos cuidados de saúde bucal, além de facilitar a prática clínica dos profissionais da área da Odontologia e no contexto multidisciplinar dos profissionais que trabalham com esta população. Ninguém saberá que você está participando da pesquisa, não falaremos a outras

peessoas, nem daremos a estranhos as informações que você nos der. Os resultados da pesquisa vão ser publicados, mas sem identificar as crianças que participaram da pesquisa.

Nem você e nem seus pais [ou responsáveis legais] pagarão nada para você participar desta pesquisa, também não receberão nenhum pagamento para a sua participação, pois é voluntária. Se houver necessidade, as despesas (deslocamento e alimentação) para a sua participação e de seus pais serão assumidas ou ressarcidas pelos pesquisadores. Fica também garantida indenização em casos de danos, comprovadamente decorrentes da sua participação na pesquisa, conforme decisão judicial ou extra-judicial.

Este documento passou pela aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos da UFPE que está no endereço: **(Avenida da Engenharia s/n – 1º Andar, sala 4 - Cidade Universitária, Recife-PE, CEP: 50740-600, Tel.: (81) 2126.8588 – e-mail: cepccs@ufpe.br).**

ASSENTIMENTO PÓS INFORMADO DO (DA) MENOR DE IDADE EM PARTICIPAR COMO VOLUNTÁRIO(A)

Eu, _____, portador (a) do documento de Identidade _____ (se já tiver documento), abaixo assinado, concordo em participar do estudo **“USO DA FOTOBIMODULAÇÃO, DO LED E DA CAMOMILA NO TRATAMENTO DA MUCOSITE ORAL EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM CÂNCER: UM ESTUDO DE ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO E DE QUALIDADE DE VIDA”**, como voluntário (a).

Entendi as coisas ruins e as coisas boas que podem acontecer.

Entendi que posso dizer “sim” e participar, mas que, a qualquer momento, posso dizer “não” e desistir e que ninguém vai ficar com raiva de mim.

Os pesquisadores tiraram minhas dúvidas e conversaram com os meus responsáveis.

Recebi uma cópia deste termo de assentimento, li e concordo em participar da pesquisa.

Local e data _____

Assinatura do (da) menor: _____

Assinatura da pesquisadora: _____

Presenciamos a solicitação de assentimento, esclarecimentos sobre a pesquisa e aceite do/a voluntário/a em participar. 02 testemunhas (não ligadas à equipe de pesquisadores):

Nome:	Nome:
Assinatura:	Assinatura:

APÊNDICE C – FICHA CLÍNICA

FORMULÁRIO SEMI-ESTRUTURADO

FORMULÁRIO SEMI-ESTRUTURADO DA PESQUISA INTITULADA: “USO DA FOTOBIMODULAÇÃO E DA CAMOMILA NO TRATAMENTO DA MUCOSITE ORAL EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM CÂNCER: UM ESTUDO DE ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO”

Pesquisadoras: Elizabeth Louisy Marques Soares da Silva, Thuanny Silva de Macêdo, Andressa Kelly Alves Ferreira, Maria Cecília Freire de Melo
Orientadores: Arnaldo de França Caldas Júnior e Gustavo Pina Godoy

CASO: _____

I. IDENTIFICAÇÃO _____ Nº Prontuário: _____ Local da coleta: _____ (1) HCP (2) HUOC Data: ____/____/____ Nome completo do responsável: _____ Endereço: _____ Região: (1) Recife e Região Metropolitana (2) Zona da Mata (3) Agreste (4) Sertão (5) Outros (especificar) _____ Contato telefônico: _____ Nome completo do (a) criança/adolescente: _____ II. PERFIL SOCIODEMOGRÁFICO: CRIANÇA/ADOLESCENTE, RESPONSÁVEL E FAMÍLIA <u>Criança/adolescente:</u> Sexo (1) Masculino (2) Feminino Data do nascimento: ____/____/____ Idade: ____ anos Cor da pele: (1) Branca (2) Preta (3) Amarela (4) Parda (5) Indígena Até que série você estudou (adolescente) ou está estudando? Até que série ele/ela estudou ou está estudando? (1) Não estudou (2) Fund. Incompleto (3) Fund. Completo (4) Médio Incompleto (5) Médio Completo Quantas pessoas vivem com você na sua casa? (incluindo você)) 2 pessoas (2) 3 pessoas (3) 4 pessoas (4) 5 pessoas (5) 6 pessoas Quantos cômodos tem na sua casa?) 2 cômodos (2) 3 cômodos (3) 4 cômodos (4) 5 cômodos (5) 6 cômodos Qual a renda mensal da sua família (reais)? _____	CASO ☐☐☐ ☐ LOCAL DATAFORM: ☐☐☐☐ ☐ REGIMORAD ☐ SEXCRI ☐☐ IDADECRI ☐ COR
--	--

Qual a profissão dos seus pais? Mãe:	Pai:	
Sua moradia é: (1) Própria (2) Alugada		☐ ESCOLAR
Você mora em: (1) Casa (2) Apartamento (3) Outra. Se outra, qual? _____		
<u>Mãe/responsável/dados da família:</u>		
Idade do cuidador: _____ anos		☐ PESSOAS
Até que série você cursou na escola?		☐ COMODOS
(1) Não estudou (2) Fund. Incompleto (3) Fund. Completo		
(4) Médio Incompleto (5) Médio Completo (6) Superior Incompleto		☐ RENDA
(7) Superior completo		☐ PROF_MAE
III. CONDIÇÕES DE SAÚDE BUCAL DA CRIANÇA/ADOLESCENTE		
Quando você escova, sua gengiva sangra? (1) Sim (2) Não.		☐ PROF_PAÍ
Sente odor ruim na boca? (1) Sim (2) Não.		☐ MORADIA
Sente gosto ruim na boca? (1) Sim (2) Não.		
Tem bordas cortantes na sua boca? (1) Sim (2) Não.		☐ IDADE_CUID
Quantas vezes escova os dentes? _____		☐ ESCOLAR_CUID
Quantas vezes usa o fio dental? _____		☐ SANGRA
		☐ ODOR
		☐ GOSTO
		☐ BORDAS
		☐ ESCOVA
		☐ FIO

1. Histórico de Câncer na família? (1)Sim (2) Não	☐ HISTCAN
2. Qual(is) câncer (res) e Grau de parentesco?_____.	
3. Qual diagnóstico (Histopatológico) da criança/adolescente? _____.	
4. É a primeira intervenção de tratamento oncológico (QT)? (1)Sim (2) Não <i>(Se não, ir para 6º)</i>	☐ PRIMINT
5. Em relação ao tratamento oncológico, você já fez? (1)QT (2)RTX (3)QT + RTX (4)Cirurgia (5)TMO () Outras_____.	
6. No momento, qual QT está fazendo (Nome da droga) ? Dosagem ? Qual Ciclo ? <i>(ver prontuário)</i> _____ _____ _____ _____.	☐ TRAT
7. Qual fase do tratamento quimioterápico? (1) Indução (2) Consolidação (3) Manutenção	☐ FASE
8. Caso já tenha feito QT antes, você já teve mucosite? (1)Sim (2)Não. <i>(Se não, ir para a 13º)</i>	☐ MOPREVIA
9. Caso já tenha tido mucosite, utilizou que forma de tratamento?_____.	
10. Está realizando algum bochecho no momento? (1)Sim (2)Não. <i>(Se não, ir para a 12º)</i>	☐ BOCH
11. Se sim, qual? _____ _____.	

12. Fez fotobiomodulação preventiva? ()Sim ()Não. <i>(Se não, responder a 14º)</i> 13. Quantos dias de laser preventivo antes do aparecimento das lesões?_____. 14. Qual a via predominante de alimentação? (1) Via oral (2) Sonda/gastrostomia. 15. Qual a consistência da alimentação? ()Sólida + Líquidos ()Somente Líquidos 16. Classificação de Mucosite, segundo a OMS: (1) Grau 2 (2) Grau 3 (3) Grau 4 17. Medicação para dor? (1) Sim (2) Não 18. Medicamentos prescritos: _____ _____ _____ _____ _____ _____ 19. Dias Totais da fotobiomodulação (Intervenção da pesquisa) para este caso: _____. 20. Manifestações orais relacionados ao tratamento antineoplásico (Ex: Xerostomia, Osteonecrose, Osteoradionecrose, Infecção): 21. Performance Status: _____.	☐ FTPREVIA ☐ VIAALIM ☐ CONSIST ☐ GRAUMO ☐ MEDDOR ☐ MEDPRESCR ☐ INTERVE ☐ MANIF ☐ PS
---	---

FORMULÁRIO SEMI-ESTRUTURADO DA PESQUISA INTITULADA: “USO DA FOTOBIMODULAÇÃO E DA CAMOMILA NO TRATAMENTO DA MUCOSITE ORAL EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM CÂNCER: UM ESTUDO DE ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO”

Pesquisadoras: Elizabeth Louisy Marques Soares da Silva, Thuanny Silva de Macêdo, Andressa Kelly Alves Ferreira, Maria Cecília Freire de Melo

Orientadores: Arnaldo de França Caldas Júnior e Gustavo Pina Godoy

CASO _____

Avaliação da condição hematológica:

Dias – MO≥2	Leucócitos	Plaquetas	Neutrófilos
1º dia			
2º dia			
3º dia			
4º dia			
5º dia			
6º dia			
7º dia			
8º dia			
9º dia			
10º dia			
11º dia			
12º dia			
13º dia			
14º dia			
15º dia			
16º dia			
17º dia			
18º dia			
19º dia			
20º dia			
21º dia			

Anotações:

CÓDIGO			CONDIÇÃO/ESTADO
DENTES DECÍDUOS	DENTES PERMANENTES		
Coroa	Coroa	Raiz	
A	0	0	HÍGIDO
B	1	1	CARIADO
C	2	2	RESTAURADO MAS COM CÁRIE
D	3	3	RESTAURADO E SEM CÁRIE
E	4	Não se aplica	PERDIDO DEVIDO À CÁRIE
F	5	Não se aplica	PERDIDO POR OUTRAS RAZÕES
G	6	Não se aplica	APRESENTA SELANTE
H	7	7	APOIO DE PONTE OU COROA
K	8	8	NÃO ERUPCIONADO - RAIZ NÃO EXPOSTA
T	T	Não se aplica	TRAUMA (FRATURA)
L	9	9	DENTE EXCLUÍDO

FORMULÁRIO SEMI-ESTRUTURADO DA PESQUISA INTITULADA: “USO DA FOTOBIMODULAÇÃO E DA CAMOMILA NO TRATAMENTO DA MUCOSITE ORAL EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM CÂNCER: UM ESTUDO DE ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO”

Pesquisadoras: Elizabeth Louisy Marques Soares da Silva, Thuanny Silva de Macêdo, Andressa Kelly Alves Ferreira, Maria Cecília Freire de Melo

Orientadores: Arnaldo de França Caldas Júnior e Gustavo Pina Godoy

CASO _____

IPV – MODIFICADO (ÍNDICE DE PLACA VISÍVEL)

() Dente 51 / () Dente 11:

- () Ausência de placa visível
- () Placa visível apenas na margem gengival
- () Abundante Placa visível além da margem gengival

() Dente 61 / () Dente 21:

- () Ausência de placa visível
- () Placa visível apenas na margem gengival
- () Abundante Placa visível além da margem gengival

Higiene oral:

- () Boa
- () Ruim

Mohebbi et al, 2007 (adaptado).

FORMULÁRIO SEMI-ESTRUTURADO DA PESQUISA INTITULADA: “USO DA FOTOBIMODULAÇÃO E DA CAMOMILA NO TRATAMENTO DA MUCOSITE ORAL EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM CÂNCER: UM ESTUDO DE ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO”

Pesquisadoras: Elizabeth Louisy Marques Soares da Silva, Thuanny Silva de Macêdo, Andressa Kelly Alves Ferreira, Maria Cecília Freire de Melo

Orientadores: Arnaldo de França Caldas Júnior e Gustavo Pina Godoy

CASO _____

AVALIAÇÃO DIÁRIA DA MUCOSITE ORAL

D____ () Grau 0 () Grau 1 () Grau 2 () Grau 3 () Grau 4

Localização? () Lábio () Mucosa jugal () Palato duro
 () Palato mole () Língua () Assoalho bucal
 () Orofaringe () Rebordo alveolar () Gengiva
 () Outro, Qual (is)? _____

D____ () Grau 0 () Grau 1 () Grau 2 () Grau 3 () Grau 4

Localização? () Lábio () Mucosa jugal () Palato duro
 () Palato mole () Língua () Assoalho bucal
 () Orofaringe () Rebordo alveolar () Gengiva
 () Outro, Qual (is)? _____

D____ () Grau 0 () Grau 1 () Grau 2 () Grau 3 () Grau 4

Localização? () Lábio () Mucosa jugal () Palato duro
 () Palato mole () Língua () Assoalho bucal
 () Orofaringe () Rebordo alveolar () Gengiva
 () Outro, Qual (is)? _____

D____ () Grau 0 () Grau 1 () Grau 2 () Grau 3 () Grau 4

Localização? () Lábio () Mucosa jugal () Palato duro
 () Palato mole () Língua () Assoalho bucal
 () Orofaringe () Rebordo alveolar () Gengiva
 () Outro, Qual (is)? _____

D____ () Grau 0 () Grau 1 () Grau 2 () Grau 3 () Grau 4

Localização? () Lábio () Mucosa jugal () Palato duro
 () Palato mole () Língua () Assoalho bucal
 () Orofaringe () Rebordo alveolar () Gengiva
 () Outro, Qual (is)? _____

APÊNDICE D – NORMAS DA REVISTA

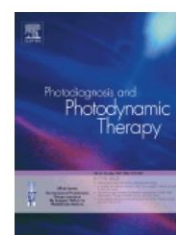


PHOTODIAGNOSIS AND PHOTODYNAMIC THERAPY

AUTHOR INFORMATION PACK

TABLE OF CONTENTS

•	Description	p.1
•	Audience	p.1
•	Impact Factor	p.1
•	Abstracting and Indexing	p.1
•	Editorial Board	p.2
•	Guide for Authors	p.3



ISSN: 1572-1000

DESCRIPTION

Official Journal of the [European Platform for Photodynamic Medicine](#)

Affiliated with the [International Photodynamic Association](#)

Also affiliated with the [British Medical Laser Association](#) and the Polish Society for Photodynamic Medicine

INDEXED in MEDLINE/PubMed, SciSearch/Science Citation Index Expanded, Current Contents/Clinical Medicine.

Aims and Scope:

Photodiagnosis and Photodynamic Therapy is an international journal for the dissemination of scientific knowledge and clinical developments of **Photodiagnosis** and **Photodynamic Therapy** in all medical specialties. The journal publishes original articles, review articles, case presentations, "how-to-do-it" articles, Letters to the Editor, short communications and relevant images with short descriptions. All submitted material is subject to a strict peer-review process.

AUDIENCE

Professionals in all medical disciplines with an interest in medical and biological applications of lasers and light sources, and photodiagnosis/photodynamic therapy in the treatment of human disease.

IMPACT FACTOR

2020: 3.631 © Clarivate Analytics Journal Citation Reports 2021

ABSTRACTING AND INDEXING

Current Contents - Clinical Medicine
Journal Citation Reports - Science Edition
Science Citation Index Expanded
Scopus
ScienceDirect
PubMed/Medline
PubMed/Medline

EDITORIAL BOARD

Editor-in-Chief

R. Allison, 21st Century Oncology Greenville, Greenville, North Carolina, United States of America

Emeritus Editor

K. Moghissi, Yorkshire Laser Centre, Goole, United Kingdom

Associate Editors

H. Barr, Gloucester, United Kingdom

R. Boyle, Hull, United Kingdom

K. Dixon, Goole, United Kingdom

M. Eljamel, Lanark, United Kingdom

L. Freitag, Hemer, Germany

K. Furukawa, Tokyo, Japan

R. Hamblin, Boston, Massachusetts, United States of America

C. Hopper, Bromley, United Kingdom

Z. Huang, Lakewood, Colorado, United States of America

H. Kato, Tokyo, Japan

T. Mang, Orchard Park, New York, United States of America

H. Moseley, Dundee, United Kingdom

L. Turnbull, Hull, United Kingdom

H. Walt, Zurich, Switzerland

H. Wolfson, Jacksonville, Florida, United States of America

Editorial Board

M. Adamek, Katowice, Poland

A. Akopov, St. Petersburg, Russian Federation

D. Allan, Manchester, United Kingdom

E. Allan, Knutsford, United Kingdom

P. Barber, Dundee, United Kingdom

A. Batlle, Buenos Aires, Brazil

K. Berg, Oslo, Norway

G. Downie, Mount Pleasant, Texas, United States of America

R. Fekrazad, Tehran, Iran

L. Gasparyan, Helsinki, Finland

G. Gasser, Zurich, Switzerland

P. Hillemanns, Hannover, Germany

T. Horvath, Brno, Czechia

S. Ibbotson, Dundee, United Kingdom

P. Jichlinski, Lausanne, Switzerland

A. Juzeniene, Oslo, Norway

N. Kashef, Tehran, Iran

H. Kostron, Innsbruck, Austria

S. Lecleire, Rouen, France

M. Leroy, Suresnes, France

L. Li, Guangzhou, Guangdong, China

A. Makela, Helsinki, Finland

S. Mordon, Loos, France

T. Nakamura, Shimotsuga-gun, Japan

D. Robinson, Rotterdam, Netherlands

P. Ross, Columbus, Ohio, United States of America

A. Sieron, Bytom, Poland

W. Stummer, Münster, Germany

I.B. Tan, Amsterdam, Netherlands

A. Thorpe, Leeds, United Kingdom

R. Waidelich, Munich, Germany

M. Wainwright, Liverpool, United Kingdom

X. Wang, Shanghai, China

A. Woong-Shick, Seocho-gu, South Korea

P. Ziolkowski, Wrocław, Poland

GUIDE FOR AUTHORS

INTRODUCTION

Scope

Photodiagnosis and Photodynamic Therapy is an international journal for the dissemination of scientific knowledge and clinical developments of Photodiagnosis and Photodynamic Therapy in all medical specialities. The journal publishes original articles, review articles, case presentations, "how-to-do-it" articles, Letters to the Editor, short communications and relevant images with short descriptions. All submitted material is subject to a strict peer review process.

Types of manuscript

Research Papers should report original clinical studies or research not previously published or being considered for publication elsewhere. Work in Progress may also be submitted. See below for the standard layout. Submission of a manuscript to this journal gives the publisher the right to publish that paper if it is accepted. Manuscripts may be edited to improve clarity and expression.

Review articles, including institutional reviews of recent developments are welcome, and will undergo peer review. Reviews should have an abstract of up to 250 words.

Editorials

Although most Editorials in the journal are commissioned, authors may contact the Editor-in-Chief to request submission of their own Editorial.

Correspondence. Readers are encouraged to write about any topic that relates to photodiagnosis or photodynamic therapy, clinical, scientific, educational, social or economic. Letters should be no longer than 500 words and may include discussions on material previously printed in the Journal.

Case report will be considered if formatted as a research letter with 2 figures maximum. Maximum length is up to 1000 words with no headings and up to 6 references and 2 tables or figures. An abstract of 150-200 words should also be provided.

Short Communications should not exceed 1000 words and should consist of a background section (not to exceed 100 words), aims (not to exceed 50 words), methods (not to exceed 250 words), results (not to exceed 250 words) and conclusion (not to exceed 250 words). An abstract of 150-200 words should also be provided. The editorial team reserves the right to decide which tables/figures submitted are necessary.

Submission checklist

You can use this list to carry out a final check of your submission before you send it to the journal for review. Please check the relevant section in this Guide for Authors for more details.

Ensure that the following items are present:

One author has been designated as the corresponding author with contact details:

- E-mail address
- Full postal address

All necessary files have been uploaded:

Manuscript:

- Include keywords
- All figures (include relevant captions)
- All tables (including titles, description, footnotes)
- Ensure all figure and table citations in the text match the files provided
- Indicate clearly if color should be used for any figures in print

Graphical Abstracts / Highlights files (where applicable)

Supplemental files (where applicable)

Further considerations

- Manuscript has been 'spell checked' and 'grammar checked'
- All references mentioned in the Reference List are cited in the text, and vice versa

- Permission has been obtained for use of copyrighted material from other sources (including the Internet)
- A competing interests statement is provided, even if the authors have no competing interests to declare
- Journal policies detailed in this guide have been reviewed
- Referee suggestions and contact details provided, based on journal requirements

For further information, visit our [Support Center](#).

BEFORE YOU BEGIN

Ethics in publishing

Please see our information on [Ethics in publishing](#).

Declaration of interest

All authors must disclose any financial and personal relationships with other people or organizations that could inappropriately influence (bias) their work. Examples of potential competing interests include employment, consultancies, stock ownership, honoraria, paid expert testimony, patent applications/registrations, and grants or other funding. Authors must disclose any interests in two places: 1. A summary declaration of interest statement in the title page file (if double anonymized) or the manuscript file (if single anonymized). If there are no interests to declare then please state this: 'Declarations of interest: none'. 2. Detailed disclosures as part of a separate Declaration of Interest form, which forms part of the journal's official records. It is important for potential interests to be declared in both places and that the information matches. [More information](#).

Submission declaration and verification

Submission of an article implies that the work described has not been published previously (except in the form of an abstract, a published lecture or academic thesis, see '[Multiple, redundant or concurrent publication](#)' for more information), that it is not under consideration for publication elsewhere, that its publication is approved by all authors and tacitly or explicitly by the responsible authorities where the work was carried out, and that, if accepted, it will not be published elsewhere in the same form, in English or in any other language, including electronically without the written consent of the copyright-holder. To verify originality, your article may be checked by the originality detection service [Crossref Similarity Check](#).

Preprints

Please note that [preprints](#) can be shared anywhere at any time, in line with Elsevier's [sharing policy](#). Sharing your preprints e.g. on a preprint server will not count as prior publication (see '[Multiple, redundant or concurrent publication](#)' for more information).

Preprint posting on SSRN

In support of [Open Science](#), this journal offers its authors a free preprint posting service. Preprints provide early registration and dissemination of your research, which facilitates early citations and collaboration.

During submission to Editorial Manager, you can choose to release your manuscript publicly as a preprint on the preprint server [SSRN](#) once it enters peer-review with the journal. Your choice will have no effect on the editorial process or outcome with the journal. Please note that the corresponding author is expected to seek approval from all co-authors before agreeing to release the manuscript publicly on SSRN.

You will be notified via email when your preprint is posted online and a Digital Object Identifier (DOI) is assigned. Your preprint will remain globally available free to read whether the journal accepts or rejects your manuscript.

For more information about posting to [SSRN](#), please consult the [SSRN Terms of Use](#) and [FAQs](#).

Use of inclusive language

Inclusive language acknowledges diversity, conveys respect to all people, is sensitive to differences, and promotes equal opportunities. Content should make no assumptions about the beliefs or commitments of any reader; contain nothing which might imply that one individual is superior to another on the grounds of age, gender, race, ethnicity, culture, sexual orientation, disability or health condition; and use inclusive language throughout. Authors should ensure that writing is free from bias,

stereotypes, slang, reference to dominant culture and/or cultural assumptions. We advise to seek gender neutrality by using plural nouns ("clinicians, patients/clients") as default/wherever possible to avoid using "he, she," or "he/she." We recommend avoiding the use of descriptors that refer to personal attributes such as age, gender, race, ethnicity, culture, sexual orientation, disability or health condition unless they are relevant and valid. When coding terminology is used, we recommend to avoid offensive or exclusionary terms such as "master", "slave", "blacklist" and "whitelist". We suggest using alternatives that are more appropriate and (self-) explanatory such as "primary", "secondary", "blocklist" and "allowlist". These guidelines are meant as a point of reference to help identify appropriate language but are by no means exhaustive or definitive.

Author contributions

For transparency, we encourage authors to submit an author statement file outlining their individual contributions to the paper using the relevant CRediT roles: Conceptualization; Data curation; Formal analysis; Funding acquisition; Investigation; Methodology; Project administration; Resources; Software; Supervision; Validation; Visualization; Roles/Writing - original draft; Writing - review & editing. Authorship statements should be formatted with the names of authors first and CRediT role(s) following. [More details and an example.](#)

Changes to authorship

Authors are expected to consider carefully the list and order of authors **before** submitting their manuscript and provide the definitive list of authors at the time of the original submission. Any addition, deletion or rearrangement of author names in the authorship list should be made only **before** the manuscript has been accepted and only if approved by the journal Editor. To request such a change, the Editor must receive the following from the **corresponding author**: (a) the reason for the change in author list and (b) written confirmation (e-mail, letter) from all authors that they agree with the addition, removal or rearrangement. In the case of addition or removal of authors, this includes confirmation from the author being added or removed.

Only in exceptional circumstances will the Editor consider the addition, deletion or rearrangement of authors **after** the manuscript has been accepted. While the Editor considers the request, publication of the manuscript will be suspended. If the manuscript has already been published in an online issue, any requests approved by the Editor will result in a corrigendum.

Copyright

Upon acceptance of an article, authors will be asked to complete a 'Journal Publishing Agreement' (see [more information](#) on this). An e-mail will be sent to the corresponding author confirming receipt of the manuscript together with a 'Journal Publishing Agreement' form or a link to the online version of this agreement.

Subscribers may reproduce tables of contents or prepare lists of articles including abstracts for internal circulation within their institutions. [Permission](#) of the Publisher is required for resale or distribution outside the institution and for all other derivative works, including compilations and translations. If excerpts from other copyrighted works are included, the author(s) must obtain written permission from the copyright owners and credit the source(s) in the article. Elsevier has [preprinted forms](#) for use by authors in these cases.

For gold open access articles: Upon acceptance of an article, authors will be asked to complete a 'License Agreement' ([more information](#)). Permitted third party reuse of gold open access articles is determined by the author's choice of [user license](#).

Author rights

As an author you (or your employer or institution) have certain rights to reuse your work. [More information.](#)

Elsevier supports responsible sharing

Find out how you can [share your research](#) published in Elsevier journals.

Role of the funding source

You are requested to identify who provided financial support for the conduct of the research and/or preparation of the article and to briefly describe the role of the sponsor(s), if any, in study design; in the collection, analysis and interpretation of data; in the writing of the report; and in the decision to submit the article for publication. If the funding source(s) had no such involvement then this should be stated.

Open access

Please visit our [Open Access page](#) for more information.

Elsevier Researcher Academy

[Researcher Academy](#) is a free e-learning platform designed to support early and mid-career researchers throughout their research journey. The "Learn" environment at Researcher Academy offers several interactive modules, webinars, downloadable guides and resources to guide you through the process of writing for research and going through peer review. Feel free to use these free resources to improve your submission and navigate the publication process with ease.

Language (usage and editing services)

Please write your text in good English (American or British usage is accepted, but not a mixture of these). Authors who feel their English language manuscript may require editing to eliminate possible grammatical or spelling errors and to conform to correct scientific English may wish to use the [English Language Editing service](#) available from Elsevier's Author Services.

Submission

Our online submission system guides you stepwise through the process of entering your article details and uploading your files. The system converts your article files to a single PDF file used in the peer-review process. Editable files (e.g., Word, LaTeX) are required to typeset your article for final publication. All correspondence, including notification of the Editor's decision and requests for revision, is sent by e-mail.

Referees

Referees

Please submit, with the manuscript, the names, addresses and e-mail addresses of three potential referees who are willing to review the article (please obtain confirmation from the referees before submitting your manuscript). Note that the editor retains the sole right to decide whether or not the suggested reviewers are used.

Revised version of the manuscript

On the basis of the comments of the referees and editors, Authors may be asked to revise their manuscript. In order to facilitate the evaluation of the revisions by the referees and editors, upon revision, Authors are asked:

- to indicate all changes to the original manuscript by means of 'track changes'
- to add a letter for the referees, explaining how they dealt with all of the recommendations and questions from the referees. Authors should submit their revised version no later than 9 months after they were informed about the decision that the manuscript needs revision. If no revised manuscript is received 9 months after the decision, the manuscript will be considered as rejected.

PREPARATION

Style

Please use **no abbreviations**. Headlines and Subheadlines should be liberally employed in the Methods, Results, and Discussion sections. Use short paragraphs whenever possible. Clarity of expression, good syntax and the avoidance of medical jargon will be appreciated by the editors, reviewers and readers.

Queries

For questions about the editorial process (including the status of manuscripts under review) or for technical support on submissions, please visit our [Support Center](#).

References

There are no strict requirements on reference formatting at submission. References can be in any style or format as long as the style is consistent. Where applicable, author(s) name(s), journal title/book title, chapter title/article title, year of publication, volume number/book chapter and the article number or pagination must be present. Use of DOI is highly encouraged. The reference style used by the journal will be applied to the accepted article by Elsevier at the proof stage. Note that missing data will be highlighted at proof stage for the author to correct.

Peer review

This journal operates a single anonymized review process. All contributions will be initially assessed by the editor for suitability for the journal. Papers deemed suitable are then typically sent to a minimum of one independent expert reviewer to assess the scientific quality of the paper. The Editor is responsible

for the final decision regarding acceptance or rejection of articles. The Editor's decision is final. Editors are not involved in decisions about papers which they have written themselves or have been written by family members or colleagues or which relate to products or services in which the editor has an interest. Any such submission is subject to all of the journal's usual procedures, with peer review handled independently of the relevant editor and their research groups. [More information on types of peer review.](#)

Open access

This journal offers authors two choices to publish their research;

1. Open Access

- o Articles are freely available to both subscribers and the wider public with permitted reuse
- o An open access publication fee is payable by authors or their research funder

2. Subscription

- o Articles are made available to subscribers as well as developing countries and patient groups through our [access programs](#)
- o No open access publication fee

All articles published open access will be immediately and permanently free for everyone to read and download. Permitted reuse is defined by your choice of one of the following Creative Commons user licenses:

Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs (CC-BY-NC-ND): for non-commercial purposes, lets others distribute and copy the article, and to include in a collective work (such as an anthology), as long as they credit the author(s) and provided they do not alter or modify the article.

Elsevier has established agreements with funding bodies. This ensures authors can comply with funding body open access requirements, including specific user licenses, such as CC-BY. Some authors may also be reimbursed for associated publication fees. <https://www.elsevier.com/fundingbodies>

If you need to comply with your funding body policy you can apply for the CC-BY license after your manuscript is accepted for publication.

To provide open access, this journal has a publication fee which needs to be met by the authors or their research funders for each article published open access. Your publication choice will have no effect on the peer review process or acceptance of submitted articles.

The open access publication fee for this journal is **\$USD 2,500** excluding taxes.

Learn more about Elsevier's pricing policy <https://www.elsevier.com/openaccesspricing>

Layout of manuscript

Divide the manuscript into the following sections: Title page, Structured Abstract, Key words (3-6), Introduction, Materials and Methods, Results, Discussion, Acknowledgments, References. The editors will consider the use of other sections if more suitable for certain manuscripts.

Essential title page information

- **Title.** Concise and informative. Titles are often used in information-retrieval systems. Avoid abbreviations and formulae where possible.
- **Author names and affiliations.** Please clearly indicate the given name(s) and family name(s) of each author and check that all names are accurately spelled. You can add your name between parentheses in your own script behind the English transliteration. Present the authors' affiliation addresses (where the actual work was done) below the names. Indicate all affiliations with a lower-case superscript letter immediately after the author's name and in front of the appropriate address. Provide the full postal address of each affiliation, including the country name and, if available, the e-mail address of each author.
- **Corresponding author.** Clearly indicate who will handle correspondence at all stages of refereeing and publication, also post-publication. This responsibility includes answering any future queries about Methodology and Materials. **Ensure that the e-mail address is given and that contact details are kept up to date by the corresponding author.**

• **Present/permanent address.** If an author has moved since the work described in the article was done, or was visiting at the time, a 'Present address' (or 'Permanent address') may be indicated as a footnote to that author's name. The address at which the author actually did the work must be retained as the main, affiliation address. Superscript Arabic numerals are used for such footnotes.

The **Structured Abstract**, of no more than 250 words, should be written with particular care since this will be the only part of the article studied by some readers. The preferred subheadings are: Background, Methods, Results and Conclusions.

The **Introduction** should be brief and set out the purposes for which the study has been performed along with relevant previous studies only where essential.

The **Materials and Methods** should be sufficiently detailed so that readers and reviewers can understand precisely what has been done without studying the references directly. The description may be abbreviated when well accepted techniques are used.

The **Results** should be presented precisely. Keep discussion of their importance to a minimum in this section of the manuscript.

The **Discussion** should directly relate to the study being reported. Do not include a general review of the topic.

Tables should be typed with double spacing and each should be on a separate sheet. They should be numbered consecutively with Arabic numerals, and contain only horizontal lines. Provide a short descriptive heading above each table with footnotes and/or explanations underneath.

Figures should ideally be submitted in high-resolution TIF format, or alternatively in GIF, JPEG/JPG, or EPS format. The figures should be placed in separate files, named purely with the figure numbers (e.g. "Figure1.tif".) The cost of colour figures will be paid by the author.

Legends for Figures should be typed with double-spacing on a separate sheet.

Gene Accession Numbers

For each and every gene accession number cited in an article, authors should type the accession number in bold, underlined text. Letters in the accession number should always be capitalised. Example: (GenBank accession nos. **AI631510**, **AI631511**, **AI632198**, and **BF223228**), a B-cell tumor from a chronic lymphatic leukemia (GenBank accession no. **BE675048**), and a T-cell lymphoma (GenBank accession no. **AA361117**).

Supplementary data

The journal accepts electronic supplementary material to support and enhance your scientific research. Supplementary files offer the author additional possibilities to publish supporting applications, movies, animation sequences, high-resolution images, background datasets, sound clips and more. Supplementary files supplied will be published online alongside the electronic version of your article in Elsevier web products, including ScienceDirect: <http://www.sciencedirect.com>

Highlights

Highlights are mandatory for this journal as they help increase the discoverability of your article via search engines. They consist of a short collection of bullet points that capture the novel results of your research as well as new methods that were used during the study (if any). Please have a look at the examples here: [example Highlights](#).

Highlights should be submitted in a separate editable file in the online submission system. Please use 'Highlights' in the file name and include 3 to 5 bullet points (maximum 85 characters, including spaces, per bullet point).

Graphical abstract

Although a graphical abstract is optional, its use is encouraged as it draws more attention to the online article. The graphical abstract should summarize the contents of the article in a concise, pictorial form designed to capture the attention of a wide readership. Graphical abstracts should be submitted as a separate file in the online submission system. Image size: Please provide an image with a minimum

of 531 × 1328 pixels (h × w) or proportionally more. The image should be readable at a size of 5 × 13 cm using a regular screen resolution of 96 dpi. Preferred file types: TIFF, EPS, PDF or MS Office files. You can view [Example Graphical Abstracts](#) on our information site.

Authors can make use of Elsevier's [Illustration Services](#) to ensure the best presentation of their images and in accordance with all technical requirements.

Formatting of funding sources

List funding sources in this standard way to facilitate compliance to funder's requirements:

Funding: This work was supported by the National Institutes of Health [grant numbers xxxx, yyyy]; the Bill & Melinda Gates Foundation, Seattle, WA [grant number zzzz]; and the United States Institutes of Peace [grant number aaaa].

It is not necessary to include detailed descriptions on the program or type of grants and awards. When funding is from a block grant or other resources available to a university, college, or other research institution, submit the name of the institute or organization that provided the funding.

If no funding has been provided for the research, please include the following sentence:

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Electronic artwork

General points

- Make sure you use uniform lettering and sizing of your original artwork.
- Embed the used fonts if the application provides that option.
- Aim to use the following fonts in your illustrations: Arial, Courier, Times New Roman, Symbol, or use fonts that look similar.
- Number the illustrations according to their sequence in the text.
- Use a logical naming convention for your artwork files.
- Provide captions to illustrations separately.
- Size the illustrations close to the desired dimensions of the published version.
- Submit each illustration as a separate file.
- Ensure that color images are accessible to all, including those with impaired color vision.

A detailed [guide on electronic artwork](#) is available.

You are urged to visit this site; some excerpts from the detailed information are given here.

Formats

If your electronic artwork is created in a Microsoft Office application (Word, PowerPoint, Excel) then please supply 'as is' in the native document format.

Regardless of the application used other than Microsoft Office, when your electronic artwork is finalized, please 'Save as' or convert the images to one of the following formats (note the resolution requirements for line drawings, halftones, and line/halftone combinations given below):

EPS (or PDF): Vector drawings, embed all used fonts.

TIFF (or JPEG): Color or grayscale photographs (halftones), keep to a minimum of 300 dpi.

TIFF (or JPEG): Bitmapped (pure black & white pixels) line drawings, keep to a minimum of 1000 dpi.

TIFF (or JPEG): Combinations bitmapped line/half-tone (color or grayscale), keep to a minimum of 500 dpi.

Please do not:

- Supply files that are optimized for screen use (e.g., GIF, BMP, PICT, WPG); these typically have a low number of pixels and limited set of colors;
- Supply files that are too low in resolution;
- Submit graphics that are disproportionately large for the content.

Color artwork

Please make sure that artwork files are in an acceptable format (TIFF (or JPEG), EPS (or PDF) or MS Office files) and with the correct resolution. If, together with your accepted article, you submit usable color figures then Elsevier will ensure, at no additional charge, that these figures will appear in color online (e.g., ScienceDirect and other sites) in addition to color reproduction in print. [Further information on the preparation of electronic artwork.](#)

Reference links

Increased discoverability of research and high quality peer review are ensured by online links to the sources cited. In order to allow us to create links to abstracting and indexing services, such as Scopus, CrossRef and PubMed, please ensure that data provided in the references are correct. Please note that incorrect surnames, journal/book titles, publication year and pagination may prevent link creation. When copying references, please be careful as they may already contain errors. Use of the DOI is highly encouraged.

A DOI is guaranteed never to change, so you can use it as a permanent link to any electronic article. An example of a citation using DOI for an article not yet in an issue is: VanDecar J.C., Russo R.M., James D.E., Ambeh W.B., Franke M. (2003). Aseismic continuation of the Lesser Antilles slab beneath northeastern Venezuela. *Journal of Geophysical Research*, <https://doi.org/10.1029/2001JB000884>. Please note the format of such citations should be in the same style as all other references in the paper.

Data references

This journal encourages you to cite underlying or relevant datasets in your manuscript by citing them in your text and including a data reference in your Reference List. Data references should include the following elements: author name(s), dataset title, data repository, version (where available), year, and global persistent identifier. Add [dataset] immediately before the reference so we can properly identify it as a data reference. The [dataset] identifier will not appear in your published article.

Reference management software

Most Elsevier journals have their reference template available in many of the most popular reference management software products. These include all products that support [Citation Style Language styles](#), such as [Mendeley](#). Using citation plug-ins from these products, authors only need to select the appropriate journal template when preparing their article, after which citations and bibliographies will be automatically formatted in the journal's style. If no template is yet available for this journal, please follow the format of the sample references and citations as shown in this Guide. If you use reference management software, please ensure that you remove all field codes before submitting the electronic manuscript. [More information on how to remove field codes from different reference management software](#).

Reference formatting

There are no strict requirements on reference formatting at submission. References can be in any style or format as long as the style is consistent. Where applicable, author(s) name(s), journal title/book title, chapter title/article title, year of publication, volume number/book chapter and the article number or pagination must be present. Use of DOI is highly encouraged. The reference style used by the journal will be applied to the accepted article by Elsevier at the proof stage. Note that missing data will be highlighted at proof stage for the author to correct. If you do wish to format the references yourself they should be arranged according to the following examples:

Reference style

Text: Indicate references by number(s) in square brackets in line with the text. The actual authors can be referred to, but the reference number(s) must always be given.

Example: '..... as demonstrated [3,6]. Barnaby and Jones [8] obtained a different result'

List: Number the references (numbers in square brackets) in the list in the order in which they appear in the text.

Examples:

Reference to a journal publication:

[1] J. van der Geer, J.A.J. Hanraads, R.A. Lupton, The art of writing a scientific article, *J. Sci. Commun.* 163 (2010) 51–59. <https://doi.org/10.1016/j.Sc.2010.00372>.

Reference to a journal publication with an article number:

[2] J. van der Geer, J.A.J. Hanraads, R.A. Lupton, 2018. The art of writing a scientific article. *Heliyon*. 19, e00205. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2018.e00205>.

Reference to a book:

[3] W. Strunk Jr., E.B. White, *The Elements of Style*, fourth ed., Longman, New York, 2000.

Reference to a chapter in an edited book:

[4] G.R. Mettam, L.B. Adams, How to prepare an electronic version of your article, in: B.S. Jones, R.Z. Smith (Eds.), *Introduction to the Electronic Age*, E-Publishing Inc., New York, 2009, pp. 281–304.

Reference to a website:

[5] Cancer Research UK, Cancer statistics reports for the UK. <http://www.cancerresearchuk.org/aboutcancer/statistics/cancerstatsreport/>, 2003 (accessed 13 March 2003).

Reference to a dataset:

[dataset] [6] M. Oguro, S. Imahiro, S. Saito, T. Nakashizuka, Mortality data for Japanese oak wilt disease and surrounding forest compositions, Mendeley Data, v1, 2015. <https://doi.org/10.17632/xwj98nb39r.1>.

Reference to software:

[7] E. Coon, M. Berndt, A. Jan, D. Svyatsky, A. Atchley, E. Kikinzon, D. Harp, G. Manzini, E. Shelef, K. Lipnikov, R. Garimella, C. Xu, D. Moulton, S. Karra, S. Painter, E. Jafarov, S. Molins, Advanced Terrestrial Simulator (ATS) v0.88 (Version 0.88), Zenodo, March 25, 2020. <https://doi.org/10.5281/zenodo.3727209>.

Data visualization

Include interactive data visualizations in your publication and let your readers interact and engage more closely with your research. Follow the instructions [here](#) to find out about available data visualization options and how to include them with your article.

Research data

This journal encourages and enables you to share data that supports your research publication where appropriate, and enables you to interlink the data with your published articles. Research data refers to the results of observations or experimentation that validate research findings. To facilitate reproducibility and data reuse, this journal also encourages you to share your software, code, models, algorithms, protocols, methods and other useful materials related to the project.

Below are a number of ways in which you can associate data with your article or make a statement about the availability of your data when submitting your manuscript. If you are sharing data in one of these ways, you are encouraged to cite the data in your manuscript and reference list. Please refer to the "References" section for more information about data citation. For more information on depositing, sharing and using research data and other relevant research materials, visit the [research data](#) page.

Data linking

If you have made your research data available in a data repository, you can link your article directly to the dataset. Elsevier collaborates with a number of repositories to link articles on ScienceDirect with relevant repositories, giving readers access to underlying data that gives them a better understanding of the research described.

There are different ways to link your datasets to your article. When available, you can directly link your dataset to your article by providing the relevant information in the submission system. For more information, visit the [database linking page](#).

For [supported data repositories](#) a repository banner will automatically appear next to your published article on ScienceDirect.

In addition, you can link to relevant data or entities through identifiers within the text of your manuscript, using the following format: Database: xxxx (e.g., TAIR: AT1G01020; CCDC: 734053; PDB: 1XFN).

Mendeley Data

This journal supports Mendeley Data, enabling you to deposit any research data (including raw and processed data, video, code, software, algorithms, protocols, and methods) associated with your manuscript in a free-to-use, open access repository. During the submission process, after uploading your manuscript, you will have the opportunity to upload your relevant datasets directly to *Mendeley Data*. The datasets will be listed and directly accessible to readers next to your published article online.

For more information, visit the [Mendeley Data for journals page](#).

Data statement

To foster transparency, we encourage you to state the availability of your data in your submission. This may be a requirement of your funding body or institution. If your data is unavailable to access or unsuitable to post, you will have the opportunity to indicate why during the submission process, for example by stating that the research data is confidential. The statement will appear with your published article on ScienceDirect. For more information, visit the [Data Statement page](#).

Process of submission

Online submission

Photodiagnosis and Photodynamic Therapy uses an online submission and review system. Authors can upload their article via the Elsevier Editorial System at <https://www.editorialmanager.com/PDPDT>. By accessing the website Authors will be guided stepwise through the uploading of the various files. Editable file formats are necessary. We accept most wordprocessing formats, but Word, WordPerfect or LaTeX is preferred. Figure files (TIFF, EPS, JPEG) should be uploaded separately. Always keep a backup copy of the electronic file for reference and safety. Save your files using the default extension of the program used. The system generates an Adobe Acrobat PDF version of the article which is used for the reviewing process. Authors, Reviewers and Editors send and receive all correspondence by e-mail and no paper correspondence is necessary. For assistance please visit our [Support Center](#).

AFTER ACCEPTANCE

Online proof correction

To ensure a fast publication process of the article, we kindly ask authors to provide us with their proof corrections within two days. Corresponding authors will receive an e-mail with a link to our online proofing system, allowing annotation and correction of proofs online. The environment is similar to MS Word: in addition to editing text, you can also comment on figures/tables and answer questions from the Copy Editor. Web-based proofing provides a faster and less error-prone process by allowing you to directly type your corrections, eliminating the potential introduction of errors.

If preferred, you can still choose to annotate and upload your edits on the PDF version. All instructions for proofing will be given in the e-mail we send to authors, including alternative methods to the online version and PDF.

We will do everything possible to get your article published quickly and accurately. Please use this proof only for checking the typesetting, editing, completeness and correctness of the text, tables and figures. Significant changes to the article as accepted for publication will only be considered at this stage with permission from the Editor. It is important to ensure that all corrections are sent back to us in one communication. Please check carefully before replying, as inclusion of any subsequent corrections cannot be guaranteed. Proofreading is solely your responsibility.

Offprints

The corresponding author will, at no cost, receive a customized [Share Link](#) providing 50 days free access to the final published version of the article on [ScienceDirect](#). The Share Link can be used for sharing the article via any communication channel, including email and social media. For an extra charge, paper offprints can be ordered via the offprint order form which is sent once the article is accepted for publication. Both corresponding and co-authors may order offprints at any time via Elsevier's [Author Services](#). Corresponding authors who have published their article gold open access do not receive a Share Link as their final published version of the article is available open access on ScienceDirect and can be shared through the article DOI link.

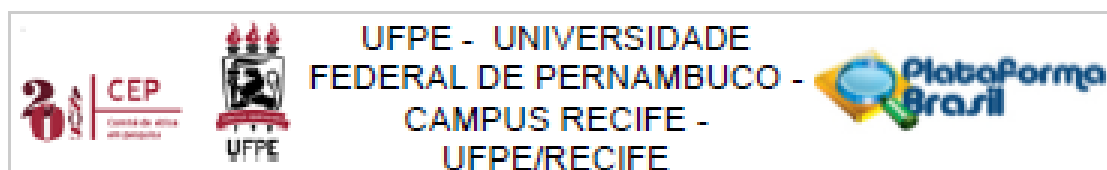
AUTHOR INQUIRIES

Visit the [Elsevier Support Center](#) to find the answers you need. Here you will find everything from Frequently Asked Questions to ways to get in touch.

You can also [check the status of your submitted article](#) or find out [when your accepted article will be published](#).

© Copyright 2018 Elsevier | <https://www.elsevier.com>

ANEXO A – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: USO DA FOTOBIMODULAÇÃO, DO LED E DA CAMOMILA NO TRATAMENTO DA MUCOSITE ORAL EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM CÂNCER: UM ESTUDO DE ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO E DE QUALIDADE DE VIDA

Pesquisador: Thuanny Silva de Macedo

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 13552619.8.0000.5208

Instituição Proponente: CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.473.530

Apresentação do Projeto:

Trata-se de um projeto que tem a finalidade de ser a dissertação de mestrado da cirurgiã-dentista Thuanny Silva de Macedo, que está sob a orientação do Prof. Dr. Amaido de França Caldas Júnior, e co-orientação do Prof. Dr. Gustavo Pina Godoy, pertencentes ao Programa de Pós-Graduação em Odontologia da Universidade Federal de Pernambuco. Estes justificam a realização desta pesquisa pelas crianças e adolescentes que fazem tratamento quimioterápico e podem apresentar repercussões orais limitantes, como infecções e quadros inflamatórios. Desta forma, a prevenção, o tratamento e o controle desses agravos são de suma importância para o seguimento do tratamento antineoplásico e para a promoção de uma melhor qualidade de vida. Assim eles buscarão avaliar qual o melhor tratamento da mucosite oral em crianças e adolescentes com câncer, em dois hospitais de referência em Pernambuco.

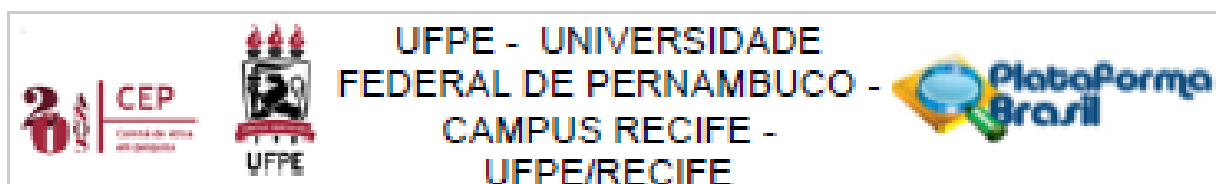
Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Geral: Avaliar a eficácia de diferentes intervenções para o tratamento da MO em crianças e adolescentes sob tratamento antineoplásico, bem como avaliar o impacto da MO na qualidade de vida nesse grupo de pacientes.

Objetivo Secundário:

- Avaliar o perfil socioeconômico e demográfico da amostra estudada;

Endereço: Av. da Engenharia s/nº - 1º andar, sala 4, Prédio do Centro de Ciências da Saúde
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 50.740-600
UF: PE **Município:** RECIFE
Telefone: (81)2128-8588 **E-mail:** cepcos@ufpe.br



Continuação do Parecer: 3.473.530

- Verificar a condição de saúde bucal dos pacientes avaliados através dos índices CPO-D/ceo-d e IPV;
- Verificar associação entre a condição de saúde bucal e o grau de MO;
- Avaliar a dor e a função estomatognática associadas à MO;
- Verificar a existência de fatores de risco associados ao desenvolvimento da MO, como dados sociodemográficos, tipo de neoplasia, performance status, tipo e fase do tratamento e condição hematológica;
- Avaliar a eficácia do filme bucal de camomila comparado à fotobiomodulação (espectro de ação vermelho) no tratamento da MO;
- Avaliar a eficácia do LED comparado ao laser de baixa intensidade no tratamento da MO;
- Mensurar se o tipo de tratamento para a MO interfere na qualidade de vida e identificar qual forma de intervenção terá melhores resultados frente à QV;
- Verificar a associação entre a resposta às terapias estudadas e os fatores de risco pesquisados.

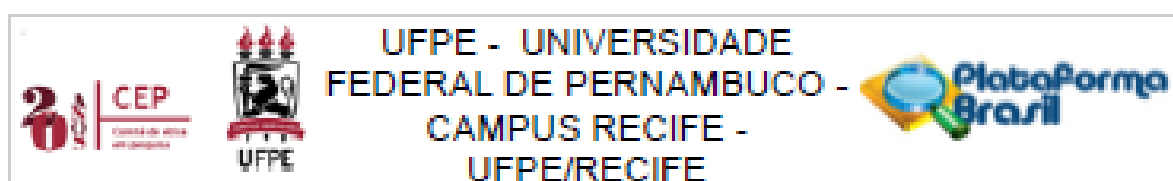
Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os riscos e benefícios do projeto estão bem detalhados e são pertinentes ao estudo que será executado.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Esta pesquisa será composta por dois ensaios clínicos randomizados, a serem realizados nas unidades de oncologia pediátrica do Hospital de Câncer de Pernambuco (HCP) e do Hospital Universitário Oswaldo Cruz (HUOC), no período de agosto a dezembro do ano de 2019. Serão incluídos neste estudo 120 crianças e adolescentes com idades entre 0 e 18 anos, de ambos os sexos, diagnosticados com neoplasias hematológicas ou tumores sólidos, e que tenham mucosite oral com grau maior ou igual a dois. A cavidade bucal será avaliada por um único examinador, através do Índice de Placa Visível (IPV) modificado e o Índice de dentes cariados, perdidos, e obturados (CPO-D) para dentição permanente/Índice de dentes cariados, extraídos e obturados (ceo-d) para dentição decídua. Neste momento, também será realizado na primeira visita, após o consentimento do responsável a aplicação de um questionário de qualidade de vida já validado para crianças e adolescentes com câncer. O primeiro ensaio será composto por três grupos: o grupo A (controle), constituído por indivíduos submetidos apenas à fotobiomodulação (espectro de ação vermelho); o grupo B (experimental 1), formado por crianças/adolescentes

Endereço: Av. da Engenharia s/nº - 1º andar, sala 4, Prédio do Centro de Ciências da Saúde
 Bairro: Cidade Universitária CEP: 50.740-600
 UF: PE Município: RECIFE
 Telefone: (81)2126-8588 E-mail: cepcos@ufpe.br



Continuação do Parecer: 3-473.530

submetidos à fotobiomodulação

(espectro de ação vermelho) associada à aplicação do filme bucal de camomila, e o grupo C (experimental 2), que será formado por crianças e adolescentes que serão submetidos exclusivamente a aplicação do filme bucal de camomila. O produto fitoterápico, utilizando será o óleo essencial da camomila, que será desenvolvido e avaliado no Núcleo de Desenvolvimento Farmacêutico e Cosmético (NUDFAC)/Farmácia-Escola da UFPE. O segundo ensaio Clínico será dividido em 2 grupos sendo o primeiro grupo igual ao do primeiro ensaio clínico e o outro grupo será aplicado a terapia da aplicação diária do LED vermelho. Os procedimentos em todos os grupos serão repetidos diariamente, 1 vez ao dia, até a cura clínica das lesões. Para avaliação da

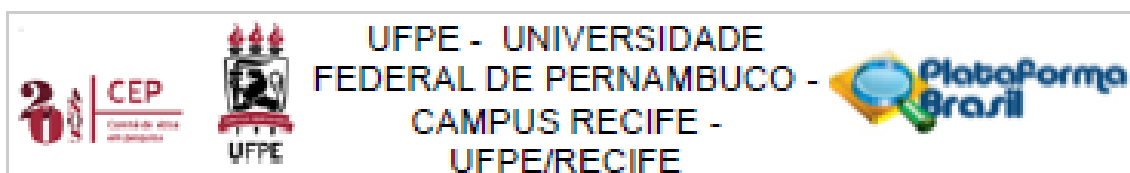
dor e função estomatognática associadas à MO, os pacientes de todos os grupos serão avaliados diariamente através da Escala Internacional de Avaliação da Mucosite em Crianças. E o questionário de qualidade de vida será aplicado novamente ao final dos tratamentos.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

A pesquisadora responsável obedecendo o que solicita a resolução N°466/12 anexou os seguintes documentos:

- 1- A folha de rosto devidamente assinada e carimbada;
- 2- Declaração de vínculo com a pós-graduação em Odontologia;
- 3- Termo de declaração para o uso de dados secundários pela equipe de pesquisa;
- 4- Cartas de anuência das unidades de oncologia pediátrica do Hospital de Câncer de Pernambuco (HCP) e do Hospital Universitário Oswaldo Cruz (HUOC);
- 5- Autorização de uso de dados das unidades de oncologia pediátrica do Hospital de Câncer de Pernambuco (HCP) e do Hospital Universitário Oswaldo Cruz (HUOC);
- 6- Declaração de vínculo do mestrado;
- 7- Termo de compromisso e confidencialidade;
- 8- TALE para as crianças e adolescentes de 7-18 anos, e o TCLE;
- 9- Termo de uso das imagens;
- 10- Currículo lattes de toda a equipe de pesquisadores envolvida (total de 10);
- 11- Projeto detalhado formato word;
- 12- O Orçamento e cronogramas estão adequados a proposta;
- 13- Carta de anuência do Núcleo de Desenvolvimento Farmacêutico e Cosmético (NUDFAC)/Farmácia-Escola da UFPE.

Endereço: Av. da Engenharia s/nº - 1º andar, sala 4, Prédio do Centro de Ciências da Saúde
 Bairro: Cidade Universitária CEP: 50.740-600
 UF: PE Município: RECIFE
 Telefone: (81)2128-8588 E-mail: cepcos@ufpe.br



Continuação do Parecer: 3-473.530

Recomendações:

Sem recomendações.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

A pesquisadora responsável atendeu aos requisitos éticos para a elaboração do seu projeto e este poderá ser executado.

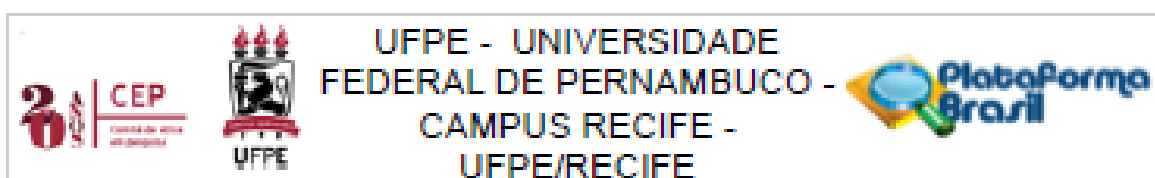
Considerações Finais a critério do CEP:

A emenda foi avaliada e APROVADA pelo colegiado do CEP.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1402943_E1.pdf	25/07/2019 11:35:09		Acelto
Outros	emenda_camomila_thuanny.docx	25/07/2019 11:30:56	Thuanny Silva de Macedo	Acelto
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto_detalhado_thuanny_modif_EME_NDA.docx	25/07/2019 11:30:11	Thuanny Silva de Macedo	Acelto
Outros	uso_de_imagens_modif.docx	10/07/2019 16:25:28	Thuanny Silva de Macedo	Acelto
Outros	carta_anuencia_nudfac_camomila.pdf	10/07/2019 16:24:41	Thuanny Silva de Macedo	Acelto
Outros	carta_resposta_thuanny.docx	10/07/2019 16:23:43	Thuanny Silva de Macedo	Acelto
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto_detalhado_thuanny_modif.docx	10/07/2019 16:22:56	Thuanny Silva de Macedo	Acelto
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TALE_modif.docx	10/07/2019 16:19:18	Thuanny Silva de Macedo	Acelto
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_modif.docx	10/07/2019 16:18:50	Thuanny Silva de Macedo	Acelto
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto_detalhado.docx	13/05/2019 11:06:54	Thuanny Silva de Macedo	Acelto
Folha de Rosto	folha_rosto.pdf	13/05/2019 10:34:21	Thuanny Silva de Macedo	Acelto
Outros	uso_de_imagens.docx	08/05/2019	Thuanny Silva de	Acelto

Endereço: Av. da Engenharia s/nº - 1º andar, sala 4, Prédio do Centro de Ciências da Saúde
 Bairro: Cidade Universitária CEP: 50.740-600
 UF: PE Município: RECIFE
 Telefone: (51)2128-8568 E-mail: cepccs@ufpe.br



Continuação do Parecer: 3.473.530

Outros	uso_de_imagens.docx	10:50:25	Macedo	Acelto
Outros	termo_de_autorizacao_do_setor_huoc.pdf	08/05/2019 10:48:50	Thuanny Silva de Macedo	Acelto
Outros	termo_de_autorizacao_do_setor_hcp.pdf	08/05/2019 10:48:18	Thuanny Silva de Macedo	Acelto
Outros	uso_de_dados_huoc.pdf	08/05/2019 10:47:16	Thuanny Silva de Macedo	Acelto
Outros	uso_de_dados_hcp.pdf	08/05/2019 10:46:48	Thuanny Silva de Macedo	Acelto
Outros	declaracao_vinculo.pdf	08/05/2019 10:45:59	Thuanny Silva de Macedo	Acelto
Outros	termo_de_confidencialidade.pdf	08/05/2019 10:44:22	Thuanny Silva de Macedo	Acelto
Outros	anuencia_huoc.pdf	08/05/2019 10:38:03	Thuanny Silva de Macedo	Acelto
Outros	anuencia_hcp.pdf	08/05/2019 10:33:16	Thuanny Silva de Macedo	Acelto
Outros	curriculo_thuanny.pdf	08/05/2019 10:31:02	Thuanny Silva de Macedo	Acelto
Outros	curriculo_maria_cedilia.pdf	08/05/2019 10:29:57	Thuanny Silva de Macedo	Acelto
Outros	curriculo_igor.pdf	08/05/2019 10:29:26	Thuanny Silva de Macedo	Acelto
Outros	curriculo_gustavo.pdf	08/05/2019 10:28:58	Thuanny Silva de Macedo	Acelto
Outros	curriculo_elizabeth.pdf	08/05/2019 10:28:34	Thuanny Silva de Macedo	Acelto
Outros	curriculo_aurora.pdf	08/05/2019 10:28:17	Thuanny Silva de Macedo	Acelto
Outros	curriculo_arnaldo.pdf	08/05/2019 10:28:02	Thuanny Silva de Macedo	Acelto
Outros	curriculo_andressa.pdf	08/05/2019 10:27:46	Thuanny Silva de Macedo	Acelto

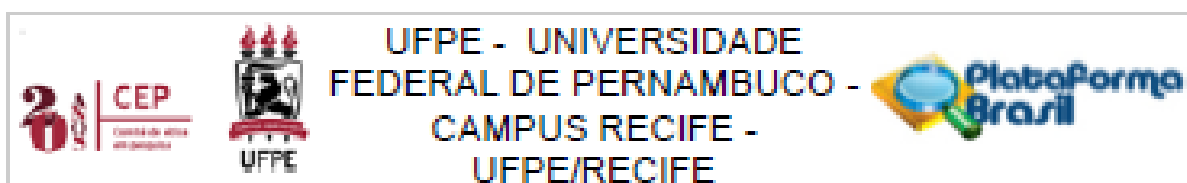
Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: Av. da Engenharia s/nº - 1º andar, sala 4, Prédio do Centro de Ciências da Saúde
 Bairro: Cidade Universitária CEP: 50.740-600
 UF: PE Município: RECIFE
 Telefone: (81)2126-8588 E-mail: cepocs@ufpe.br



Continuação do Parecer: 3.473.530

RECIFE, 29 de Julho de 2019

Assinado por:
LUCIANO TAVARES MONTENEGRO
 (Coordenador(a))

Endereço: Av. da Engenharia s/nº - 1º andar, sala 4, Prédio do Centro de Ciências da Saúde
 Bairro: Cidade Universitária CEP: 50.740-800
 UF: PE Município: RECIFE
 Telefone: (81)2126-8588 E-mail: cepcos@ufpe.br

ANEXO B - APROVAÇÃO DO REGISTRO BRASILEIRO DE ENSAIOS CLÍNICOS (ReBEC)

[Ir para o conteúdo \[1\]](#) [Ir para o menu \[2\]](#) [Habilitar alto contraste](#)



 Português ▾

 beth_louisy

[Início](#) > [Registro](#) > [Visualizar](#)

Procurar nos estudos

Estudo publicado

RBR-3272v32 Use of red laser and chamomile in the treatment of oral ulcers in children and adolescents with cancer

Data de registro: 20/12/2021 (dd/mm/yyyy)

Última data de aprovação: 20/12/2021 (dd/mm/yyyy)

Tipo de estudo:

Intervenções

ANEXO C – ESCALA INTERNACIONAL DE AVALIAÇÃO DA MUCOSITE EM CRIANÇAS – CHIMES

Pesquisadoras: Elizabeth Louisy Marques Soares da Silva, Thuanny Silva de Macêdo, Andressa Kelly Alves Ferreira, Maria Cecília Freire de Melo
Orientadores: Arnaldo de França Caldas Júnior e Gustavo Pina Godoy

FICHA CLÍNICA – AVALIAÇÃO DA DOR-MUCOSITE ORAL (ChIMES – BR) Versão Auto

DOR						
1. Qual destas carinhas descreve melhor o quanto de dor você sente hoje na boca ou garganta? Circule uma.						
						Não sei dizer
0 Não dói	1 Dói um pouco	2 Dói um pouco mais	3 Dói ainda mais	4 Dói muito mais	5 A pior dor	
FUNÇÃO						
2. Qual destas carinhas mostra o quanto está difícil para você engolir saliva hoje por causa de dor na boca ou garganta? Circule uma.						
						Não sei dizer
0 Não está difícil	1 Um pouco difícil	2 Um pouco mais difícil	3 Mais difícil ainda	4 Muito difícil	5 Não consigo engolir	
3. Qual destas carinhas mostra o quanto está difícil para você comer hoje por causa de dor na boca ou garganta? Circule uma.						
						Não sei dizer
0 Não está difícil	1 Um pouco difícil	2 Um pouco mais difícil	3 Mais difícil ainda	4 Muito difícil	5 Não consigo comer	
4. Qual destas carinhas mostra o quanto está difícil para você beber hoje por causa de dor na boca ou garganta? Circule uma.						
						Não sei dizer
0 Não está difícil	1 Um pouco difícil	2 Um pouco mais difícil	3 Mais difícil ainda	4 Muito difícil	5 Não consigo beber	
MEDICAÇÃO PARA DOR						
5. Você tomou algum remédio para dor hoje? () Sim () Não Se sim, você necessitou deste remédio por causa da dor na boca ou garganta? () Sim () Não						
APARÊNCIA						
6. Por favor, peça para um adulto olhar na sua boca. Ele(a) vê alguma ferida na sua boca hoje? () Sim () Não () Não sei dizer						

(PAIVA et al., 2018)

Pesquisadoras: Elizabeth Louisy Marques Soares da Silva, Thuanny Silva de Macêdo, Andressa Kelly Alves Ferreira, Maria Cecília Freire de Melo

Orientadores: Arnaldo de França Caldas Júnior e Gustavo Pina Godoy

FICHA CLÍNICA – AVALIAÇÃO DA DOR-MUCOSITE ORAL (ChIMES – BR)

Versão Proxy

DOR						
1. Qual destas carinhas descreve melhor o quanto de dor sua criança sente hoje na boca ou garganta? Circule uma.						
						Não sei dizer
0 Não dói	1 Dói um pouco	2 Dói um pouco mais	3 Dói ainda mais	4 Dói muito mais	5 A pior dor	
FUNÇÃO						
2. Qual destas carinhas mostra o quanto está difícil para sua criança engolir saliva hoje por causa de dor na boca ou garganta? Circule uma.						
						Não sei dizer
0 Não está difícil	1 Um pouco difícil	2 Um pouco mais difícil	3 Mais difícil ainda	4 Muito difícil	5 Não consigo engolir	
3. Qual destas carinhas mostra o quanto está difícil para sua criança comer hoje por causa de dor na boca ou garganta? Circule uma.						
						Não sei dizer
0 Não está difícil	1 Um pouco difícil	2 Um pouco mais difícil	3 Mais difícil ainda	4 Muito difícil	5 Não consigo comer	
4. Qual destas carinhas mostra o quanto está difícil para sua criança beber hoje por causa de dor na boca ou garganta? Circule uma.						
						Não sei dizer
0 Não está difícil	1 Um pouco difícil	2 Um pouco mais difícil	3 Mais difícil ainda	4 Muito difícil	5 Não consigo beber	
MEDICAÇÃO PARA DOR						
5. Sua criança tomou algum remédio para dor hoje?						
() Sim () Não						
Se sim, sua criança necessitou deste remédio por causa da dor na boca ou garganta?						
() Sim () Não						
APARÊNCIA						
6. Por favor, olhe na boca da sua criança. Você vê alguma ferida na boca da sua criança hoje?						
() Sim () Não () Não sei dizer						

(PAIVA et al., 2018)