

**COMPARAÇÃO DE DOIS PROTOCOLOS DE  
FOTOBIMODULAÇÃO NA PREVENÇÃO DA  
MUCOSITE ORAL EM PACIENTES SUBMETIDOS AO  
TRANSPLANTE DE CÉLULAS TRONCO  
HEMATOPOIÉTICAS**

**MARIANA BITU RAMOS PINTO**

**Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação da  
Fundação Antônio Prudente para obtenção do Título de  
Mestre em Ciências**

**Área de concentração: Oncologia**

**Orientador: Prof. Dr. Fábio de Abreu Alves**

**São Paulo**

**2020**

## FICHA CATALOGRÁFICA

**Preparada pelo Ensino Apoio ao aluno da Fundação Antônio Prudente\***

R175 Ramos Pinto, Mariana Bitu

**Comparação de dois protocolos de fotobiomodulação na prevenção da mucosite oral em pacientes submetidos ao transplante de células tronco hematopoiéticas** / Mariana Bitu Ramos Pinto - São Paulo, 2020.

34p.

Dissertação (Mestrado) - Fundação Antônio Prudente.

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

Orientador: Fábio de Abreu Alves

Descritores. 1. Mucosite/prevenção & controle/Mucositis/prevention & control. 2. Estomatite/Stomatitis. 3. Transplante de Células-Tronco Hematopoéticas/Hematopoietic Stem Cell Transplantation. 4. Protocolos/Protocols. 5. Estudos Prospectivos/Prospective Studies.

Elaborado por Suely Francisco CRB 8/2207

\*Todos os direitos reservados à FAP. A violação dos direitos autorais constitui crime, previsto no art. 184 do Código Penal, sem prejuízo de indenizações cabíveis, nos termos da Lei nº 9.610/08.

*“Sonho que se sonha só é só um sonho que se sonha só  
Mas sonho que se sonha junto é realidade.”*

Raul Santos Seixas

## **DEDICATÓRIA**

Aos meus queridos pacientes que me permitiram participar de um dos momentos mais delicados de suas vidas e me proporcionaram mais aprendizados do que imaginam. Em especial, dedico ao seu Élcio (in memoriam), homem de força inabalável e alma nobre que até em seus últimos dias não deixou de levar uma palavra de fé a quem lhe cumprimentasse.

## AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

Aos meus pais, **Audisia e Daniel**, o agradecimento eterno pelo apoio e amor incondicional. Não foi fácil me acostumar com a distância de vocês. Nós sofremos muito. Mas enfim... chegamos até aqui! E hoje estamos mais unidos, fortes e inabaláveis. À minha mãe, obrigada por toda renúncia que fez em prol do meu bem e futuro. Você é minha guia de conduta e fonte de todas as minhas virtudes. Ao meu pai, obrigada por todo entusiasmo e energia que sempre me forneceu como combustível para seguir sempre a frente dos problemas. Você é meu refúgio e meu melhor amigo confidente. Amo vocês!

À todos da minha **família Sampaio-Bitu**, origem de toda minha força, o meu agradecimento caloroso como um almoço de domingo na casa da vovó Ana. Em especial, à minha vovó **Ana Maria**, obrigada por todo amor e incentivo de sempre. Você é o nosso maior tesouro! À minha tia **Alena (eia)**, minha irmã de outras vidas, o meu agradecimento por estar sempre presente e ser um dos meus espelhos profissionais. Você é a melhor mãe que Laurinha poderia ter! À minha tia **Adriana**, tio **André** e tio **Egnaldo**, “minha mãe e pais da capital”, obrigada por sempre me receberem de braços abertos em todos os momentos. À **Zilma**, minha segunda mãe, obrigada por ter cuidado de mim tão bem ao longo desses anos. Aos meus irmãos, **Felipe, Gabriel, Dani** e em especial **Antônio (bitu neto)**, obrigada por todos os momentos compartilhados que com certeza tornaram esses anos mais leves. À minha **família Ramos Pinto**, o meu agradecimento por toda torcida e energia boa transmitida.

Ao meu companheiro de vida e incentivador, **Filipe**, o meu agradecimento por ser calmaria nos dias mais conturbados e tão parceiro ao longo da nossa caminhada junto. Você é minha luz e foi essencial para que eu chegasse até aqui. O que temos hoje é fruto de muito amor, carinho, respeito e paciência mútuos. Estamos cultivando “nosso jardim” muito bem... mal posso esperar pelo o que vem por aí.

Ao meu orientador, **Prof. Dr. Fábio Alves**, o meu agradecimento por ter me adotado como filha de pós graduação e por estar me transmitindo todo o seu conhecimento valioso com muita paciência e carinho. Muito obrigada pelos ensinamentos, risadas, “broncas” e caronas. Como sua aluna pude me tornar extremamente mais profissional, mais ética e cada mais vez mais persistente. Graças a você o meu horizonte profissional se ampliou tornando possível enxergar a simplicidade da vida quando se ama o que faz. Obrigada por tudo!

## AGRADECIMENTOS

Mais desafiador do que executar uma pesquisa clínica no A.C.Camargo Cancer Center é escrever em poucas páginas o que cada um significou em minha trajetória nesses dois anos. Meu coração está cheio de alegria e transbordando gratidão pela conclusão dessa etapa junto a todos vocês. Os tempos não estão fáceis agora, mas eu gostaria que esta mensagem de agradecimento pudesse alcançar vocês como um lembrete que a vida pode ser boa e melhor se continuarmos lutando juntos.

Agradeço primeiramente à **Deus**, por me fazer de instrumento do seu amor pelo próximo. Obrigada por ser fonte de toda minha fé e por ter colocado tantas pessoas maravilhosas no meu caminho em um dos momentos de mais aprendizados na minha vida.

À **casa A.C.Camargo**, o meu muito obrigada pela valiosa oportunidade de vivenciar experiências além de uma pós-graduação. Agradeço à equipe da pós-graduação e ensino, em especial as queridas **Cássia, Luciana Pitombeira, Suely e Ruth**, por toda confiança em mim depositada, e zelo às etapas em meu curso de mestrado. À **Janaina e Vinícius**, por toda disponibilidade e paciência em me orientarem nas análises estatísticas. Obrigada pela disposição de sempre em criar métodos para o meu entendimento. Aos professores que ministraram as disciplinas no meu curso de mestrado, em especial **Dra. Maria Paula Curado** e ao **Dr. João Gonçalves Filho**, agradeço pelos estimados ensinamentos transmitidos. À **equipe da recepção do ambulatório Jorge Fairbanks**, agradeço o acolhimento e ajuda nos atendimentos aos pacientes. Às **meninas do setor de limpeza**, agradeço a companhia nos finais de semana durante a coleta da pesquisa. Aos **assistentes dos elevadores e seguranças do A.C.Camargo**, pela gentileza de sempre e auxílio nos momentos em que me perdi pelo hospital.

À toda equipe da Onco-Hematologia do setor de Transplante de Medula Óssea, em especial **Dr. Garles Miller e Dr. Jayr Schmidt** e residentes **Dr. Leandro e Dr. Adriano**, agradeço por toda orientação e conhecimento referente ao cuidado dos pacientes do TMO. À equipe de enfermagem, nutrição, fisioterapia e psicologia do mesmo setor, em particular **Carmen, Neide e Alex**, agradeço a gentileza diária e por serem super solícitos quando foi preciso neste trabalho.

Aos titulares do departamento de Estomatologia do A.C.Camargo, **André Caroli, Graziella Jaguar, José Divaldo, Juliane Pirágine, Matheus Lima, Rodrigo Lopes e Stella Moreira**, sou imensamente grata por todo o aprendizado e pela oportunidade de estar descobrindo o mundo da atenção odontológica aos pacientes oncológicos com os melhores.

Além disso, gostaria de agradecê-los por todas as palavras de carinho e de incentivo nos dias em que não consegui ver as coisas com clareza. Em especial, agradeço ao **Matheus** por todo carinho, apoio e amizade nos tempos bons e difíceis juntos e à **Graziella** por ser um dos meus preferidos espelhos profissionais.

Agradeço a todos os residentes em estomatologia (2018 a 2020), em particular **Flávio, Fernanda, Juliana, Rafael, Daphine, Mayara, Natália, Riéli, Giovanna e Erivaldo** por toda a contribuição impecável no trabalho, amizade e carinho recebido. Essa conquista é nossa! Em especial, agradeço à ex-residente **Ana Paula** por todos os abraços calorosos e ajuda nos momentos mais difíceis. Nossa amizade é para vida!

Às colegas de pós graduação, **Erica, Fran, Letícia, Marianna, Patrícia e Teresa**, agradeço por todos os cafés, risadas e conselhos de vida compartilhados e por todos os momentos alegres que me proporcionaram. A vida de pós graduação ficou mais leve com vocês! Em especial, agradeço à **Teresa** por toda dedicação e amizade durante esses anos. Obrigada por ter renunciado várias manhãs e tardes com sua família para atender os pacientes da pesquisa. Sem você este trabalho não seria nada! Muito obrigada por tudo, Tere!

Agradeço à equipe de estomatologia do hospital das clínicas e do setor de patologia bucal da Universidade Federal do Rio Grande do Sul por terem me recebido como amiga durante a visita em Porto Alegre. Em especial agradeço à **Profa. Dra. Manoela Martins**, minha mãe do sul, por ter me recebido em sua casa como filha e por ser sempre tão impecável e inspiradora. Além disso, agradeço também por ter sido a ponte entre a idealização e a realização desse lindo trabalho. Sem dúvidas, o meu amor pela pesquisa ficou ainda mais forte desde que a senhora chegou. Muito obrigada por tudo!

Agradeço à toda equipe de professores e pós-graduandos do departamento de Estomatologia da Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo - USP, em especial ao **Prof. Norberto** e à mestrandia **Samanta Vicente**, por terem me aberto portas antes inimagináveis e contribuído para minha formação dentro do mundo da estomatologia.

À **Profa. Dra. Martha Simões** e à equipe do Centro de Lasers e Aplicações da USP, agradeço por todo o conhecimento compartilhado.

À toda equipe do Laboratório Especial de Laser em Odontologia – LELO, em especial à **Profa. Dra. Alyne Simões** agradeço por todos os ensinamentos durante a habilitação em laser, bem como por ter contribuído com suas considerações durante a fase de qualificação desse trabalho.

Às amigas da faculdade, **Camylla, Isabella, Erika, Manuela, Maria Eduarda, Marianna, Millena, Rebecca e Stephanie**, agradeço por todos os momentos especiais que

dividimos e pelo incentivo mútuo ao longo desses 7 anos. Em especial à **Duda**, agradeço a maior aproximação que tivemos recentemente. Somos mais fortes juntas, amiga! E à **Camylla**, por ser a minha eterna dupla e por estar sempre conectada comigo onde quer que eu esteja.

Às minhas amigas “roommates”, **Juliana e Luanna**, e ao **Jair** o meu agradecimento pela amizade em todos os momentos difíceis e de alegria que compartilhamos ao longo desses anos aqui em São Paulo.

Aos meus amigos queridos, **Eraldo, Larissa, Pedro Paulo e Amanda**, todo o meu agradecimento por me ajudarem a lembrar o caminho de volta até quem eu sou.

Aos meus queridos professores da graduação da Universidade Federal de Pernambuco – UFPE, em especial à **Profa. Flávia Perez, Maria Luiza, Alessandra** e ao **Prof. Jair e Luiz Alcino**, agradeço por todo incentivo e ensinamentos fundamentais para minha formação. Ao meu pai da graduação, **Prof. Dr. Danyel Perez**, agradeço por ter plantado em mim a semente do amor pelo diagnóstico oral e pela docência. Muito obrigada por todos os ensinamentos e por todo incentivo até hoje, prof. Eu não estaria aqui se não fosse pelo senhor. Muito obrigada!

Por fim, agradeço à **Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – CAPES**, pela bolsa concedida.

## RESUMO

Ramos Pinto MB. **Comparação de dois protocolos de fotobiomodulação na prevenção da mucosite oral em pacientes submetidos ao transplante de células tronco hematopoiéticas.** [Dissertação]. São Paulo: Fundação Antônio Prudente; 2020.

A mucosite oral (MO) é a condição aguda mais frequente em pacientes submetidos ao transplante de células tronco hematopoiéticas (TCTH). Há um consenso sobre os protocolos preventivos de fotobiomodulação (FBM) utilizando lasers de baixa potência intraorais na redução da intensidade da MO. Entretanto, existe a possibilidade de que uma aplicação extraoral possa reduzir o tempo de sessão da FBM e ser mais efetivo no manejo da mucosite em região orofaríngea. Este estudo teve como objetivo comparar a eficácia de dois protocolos de FBM (intraoral e extraoral) na prevenção da MO em pacientes submetidos ao TCTH. Sessenta pacientes foram estratificados em dois grupos: Grupo intraoral (FBIO - 660 nm, 100 mW, 0,03 cm<sup>2</sup>, 33,3 J/cm<sup>2</sup>, 10s /ponto) e Grupo extraoral (FBEO - 810 + 980 nm, 2000 mW, 4,07 J/cm<sup>2</sup>, 4,91 cm<sup>2</sup>, 10s /ponto) através de uma randomização pelas variáveis de sexo, idade, tipo de TCTH e tipo de condicionamento. Todos os pacientes foram avaliados diariamente e a MO foi classificada pelas escalas da OMS e NCI. Além disso, foram avaliadas as mucosas orais afetadas pela MO ulcerada, a dor em boca e em orofaringe e o tempo de sessão. Todos os protocolos de FBM foram bem tolerados e nenhum efeito adverso foi observado. O tempo de sessão do grupo FBEO foi quatro vezes menor que o FBIO. Dos 60 pacientes, 35 (58,3%) desenvolveram MO ulcerada entre os dias +3 e +12 após o transplante. Nenhuma diferença foi observada entre os grupos de acordo com o período de cicatrização da MO ( $p=0,424$ ). A borda lateral de língua foi o local mais afetado pela MO ulcerada em ambos os grupos. Entretanto, a mucosa jugal foi significativamente menos afetada no grupo FBEO ( $p=0,021$ ). Pacientes jovens (OR. 5,35, 95%CI 0,94-30,4,  $p=0,058$ ) e aqueles submetidos ao condicionamento MA (OR. 55,1, 95%CI 2,69-1129,3,  $p=0,009$ ) tiveram maiores chances de desenvolver a MO ulcerada, enquanto que os pacientes submetidos ao TCTH autólogo (OR 0,079, 95% CI 0,009-0,67,  $p=0,021$ ) tiveram uma menor chance independentemente do protocolo de FBM. A FBEO foi tão efetiva quanto a FBIO no manejo da MO em pacientes submetidos ao TCTH com a vantagem de ser um protocolo mais rápido e por controlar melhor a MO na mucosa jugal.

**Descritores:** Mucosite/prevenção & controle. Estomatite Transplante de Células-Tronco Hematopoéticas. Protocolos. Estudos Prospectivos

## ABSTRACT

Ramos Pinto MB. **[Comparative between two different protocols of photobiomodulation therapy as management of oral mucositis in the patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation]**. [Dissertação]. São Paulo: Fundação Antônio Prudente; 2020.

Oral mucositis (OM) is the most frequent acute complication during the conditioning regimen in the patients submitted to hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). There is a consensus about preventive protocols of photobiomodulation (PBM) using intraoral low-level laser for reducing the rates and intensity of OM. However, there is a possibility that extraoral application may reduce the time of PBM sessions and may be more effective in the management of OM on the oropharyngeal area. The purpose of this study was to compare the efficacy of intraoral and extraoral photobiomodulation protocols on oral mucositis in HSCT patients. A total of sixty patients were stratified into two groups of PBM: intraoral group (660 nm, 100 mW, 0.03 cm<sup>2</sup>, 33,3 J/cm<sup>2</sup>, 10s/per point) and extraoral group (810 + 980 nm, 2000 mW, 4,07 J/cm<sup>2</sup>, 4,91 cm<sup>2</sup>, 10s/ per point) from randomization according to sex, age, type of graft and type of conditioning regimen. All the patients were evaluated daily and OM classified according to the WHO and NCI scales. In addition, the oral mucosal sites affected by ulcerated mucositis, oral pain, and throat pain (VAS scale), and the time of session were also evaluated. All PBM protocols were well tolerated for both groups and no side effects were observed. Extraoral protocol session times were one-fourth of IOPBM durations. Of 60 patients, 35 (58.3%) developed ulcerated OM between day +3 and day +12. No difference was observed between groups regarding the period of OM healing times ( $p=0.424$ ). The lateral border of tongue was the most common OM site observed in both groups. However, buccal mucosa was significantly reduced in the extraoral group ( $p=0.021$ ). Young patients (OR.5.35, 95%CI 0.94-30.4,  $p=0.058$ ) and those submitted to MAC (OR.55.1, 95%CI 2.69-1129.3,  $p=0.009$ ) had a higher chances of develop ulcerated OM, whereas autologous recipients (OR 0.079, 95% CI 0.009-0.67,  $p=0.021$ ) had a lower chances of develop ulcerated OM independently of PBM protocol used. Extraoral PBM protocol was as effective as intraoral in the management of OM in HSCT patients with the advantage of being a faster protocol and better control of the buccal mucosa lesions.

**Keywords:** Mucositis/prevention & control. Stomatitis. Hematopoietic Stem Cell Transplantation. Protocols. Prospective Studies.

## LISTA DE FIGURAS

|                 |                                                                                                                     |    |
|-----------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Figura 1</b> | Fluxograma ilustrando a distribuição dos pacientes de acordo com os grupos e desenvolvimento da mucosite oral ..... | 12 |
| <b>Figura 2</b> | Imagens ilustrativas dos protocolos FBIO (a) e FBEO (b).....                                                        | 14 |
| <b>Figura 3</b> | Incidência de MO de acordo com as escalas OMS (a) e NCI (b) em relação aos grupos FBIO e FBEO .....                 | 19 |
| <b>Figura 4</b> | Frequência da distribuição das mucosas orais afetadas pela MO ulcerada nos grupos FBIO e FBEO .....                 | 21 |
| <b>Figura 5</b> | Média de intensidade da dor em boca (a) e em orofaringe (b) em ambos os grupos .....                                | 22 |

## LISTA DE TABELAS

|                 |                                                                                                                                                                                |    |
|-----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Tabela 1</b> | Especificações dos protocolos para cada grupo .....                                                                                                                            | 13 |
| <b>Tabela 2</b> | Escala NCI de avaliação da mucosite oral .....                                                                                                                                 | 15 |
| <b>Tabela 3</b> | Escala OMS de avaliação da mucosite oral.....                                                                                                                                  | 15 |
| <b>Tabela 4</b> | Características clínicas e demográficas dos 60 pacientes e a distribuição entre os grupos.....                                                                                 | 18 |
| <b>Tabela 5</b> | Média e mediana de dias para o desenvolvimento da mucosite grau I ao III                                                                                                       | 20 |
| <b>Tabela 6</b> | Associação das características clínicas e a incidência de mucosite oral a partir do grau II (OMS), como determinado pelo modelo de regressão logística simples e múltipla..... | 23 |

## LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

|              |                                                                      |
|--------------|----------------------------------------------------------------------|
| <b>ACT</b>   | Agente citotóxico                                                    |
| <b>Ara-C</b> | Citarabina                                                           |
| <b>ATP</b>   | Trifosfato de adenosina                                              |
| <b>Bu</b>    | Bussulfano                                                           |
| <b>CIR</b>   | Condicionamento de intensidade reduzida                              |
| <b>Cy</b>    | Ciclofosfamida                                                       |
| <b>d+</b>    | Dias após o transplante                                              |
| <b>d-</b>    | Dias antes do transplante                                            |
| <b>DE</b>    | Densidade energética                                                 |
| <b>DECH</b>  | Doença do enxerto contra o hospedeiro                                |
| <b>DP</b>    | Desvio padrão                                                        |
| <b>DNA</b>   | Ácido desoxirribonucleico (do inglês: <i>deoxyribonucleic acid</i> ) |
| <b>EGF</b>   | Fator de crescimento epidérmico                                      |
| <b>ERO</b>   | Espécies reativas de oxigênio                                        |
| <b>Eto</b>   | Etoposídeo                                                           |
| <b>EVA</b>   | Escala visual analógica                                              |
| <b>FBM</b>   | Fotobiomodulação                                                     |
| <b>FBEO</b>  | Fotobiomodulação extraoral                                           |
| <b>FBIO</b>  | Fotobiomodulação intraoral                                           |
| <b>Flu</b>   | Fludarabina                                                          |
| <b>Gem</b>   | Gemcitabina                                                          |
| <b>Gy</b>    | Gray – Unidade de Medida - energia ionizante absorvida               |
| <b>IC</b>    | Intervalo de confiança                                               |
| <b>ICT</b>   | Irradiação corporal total                                            |
| <b>Inf.</b>  | Inferior                                                             |
| <b>LAP</b>   | Laserterapia de alta potência                                        |
| <b>LBP</b>   | Laserterapia de baixa potência                                       |
| <b>LED</b>   | Diodos emissores de luz (do inglês: <i>Light emitting diodes</i> )   |
| <b>MA</b>    | Condicionamento mieloablativo                                        |
| <b>MO</b>    | Mucosite oral                                                        |
| <b>NMA</b>   | Condicionamento não mieloablativo                                    |

|              |                                                                             |
|--------------|-----------------------------------------------------------------------------|
| <b>NF-κB</b> | Fator nuclear kappa B                                                       |
| <b>NCI</b>   | Instituto nacional do câncer (do inglês: <i>National Cancer Institute</i> ) |
| <b>OMS</b>   | Organização Mundial da Saúde                                                |
| <b>OR</b>    | Razão de chance (do inglês: <i>Odds ratio</i> )                             |
| <b>QT</b>    | Quimioterapia                                                               |
| <b>RCT</b>   | Regime de condicionamento                                                   |
| <b>RT</b>    | Radioterapia                                                                |
| <b>Sup.</b>  | Superior                                                                    |
| <b>TCTH</b>  | Transplante de células tronco hematopoiéticas                               |
| <b>TNF-α</b> | Fator de necrose tumoral alfa                                               |

# SUMÁRIO

|          |                                                                                |           |
|----------|--------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>1</b> | <b>INTRODUÇÃO.....</b>                                                         | <b>1</b>  |
| <b>2</b> | <b>REVISÃO DE LITERATURA.....</b>                                              | <b>3</b>  |
| 2.1      | Transplante de Células Tronco Hematopoiéticas .....                            | 3         |
| 2.2      | Mucosite Oral e o Transplante de Células Tronco Hematopoiéticas.....           | 4         |
| 2.3      | Manejo da Mucosite Oral no Transplante de Células Tronco Hematopoiéticas ..... | 5         |
| 2.4      | Fotobiomodulação no Manejo da Mucosite Oral .....                              | 6         |
| <b>3</b> | <b>OBJETIVOS .....</b>                                                         | <b>9</b>  |
| 3.1      | Objetivo Geral .....                                                           | 9         |
| 3.2      | Objetivos Específicos .....                                                    | 9         |
| <b>4</b> | <b>MATERIAIS E MÉTODOS .....</b>                                               | <b>10</b> |
| 4.1      | Aspectos Éticos.....                                                           | 10        |
| 4.2      | Caracterização e População do Estudo .....                                     | 10        |
| 4.2.1    | Critérios de Inclusão .....                                                    | 10        |
| 4.2.2    | Critérios de Exclusão .....                                                    | 11        |
| 4.3      | Protocolos Institucionais Prévios ao TCTH .....                                | 11        |
| 4.4      | Protocolos de Fotobiomodulação .....                                           | 11        |
| 4.4.1    | Grupo FBIO – Intraoral .....                                                   | 13        |
| 4.4.2    | Grupo FBEO – Extraoral .....                                                   | 14        |
| 4.5      | Avaliação da Mucosite .....                                                    | 15        |
| 4.6      | Avaliação da Dor.....                                                          | 16        |
| 4.7      | Análise Estatística.....                                                       | 16        |
| <b>5</b> | <b>RESULTADOS.....</b>                                                         | <b>17</b> |
| 5.1      | Perfil dos Pacientes.....                                                      | 17        |
| 5.2      | Incidência de Mucosite Oral.....                                               | 19        |
| 5.3      | Desenvolvimento da Mucosite Oral .....                                         | 19        |
| 5.4      | Mucosas Afetadas pela Mucosite Ulcerada (grau II ao IV) .....                  | 20        |

|          |                                              |           |
|----------|----------------------------------------------|-----------|
| 5.5      | Cicatrização da Mucosite Oral Ulcerada ..... | 21        |
| 5.6      | Avaliação da Dor .....                       | 21        |
| 5.7      | Modelo de Regressão Logística.....           | 22        |
| <b>6</b> | <b>DISCUSSÃO .....</b>                       | <b>24</b> |
| <b>7</b> | <b>CONCLUSÃO.....</b>                        | <b>27</b> |
| <b>8</b> | <b>REFERÊNCIAS.....</b>                      | <b>28</b> |

## **ANEXO**

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

## **APÊNDICES**

**Apêndice 1** Termo de consentimento livre esclarecido (TCLE)

**Apêndice 2** Ficha clínica

**Apêndice 3** Ficha de avaliação

## 1 INTRODUÇÃO

O manejo dos efeitos colaterais relacionados ao regime de condicionamento dos pacientes submetidos ao transplante de células-tronco hematopoiético (TCTH) tem um impacto importante na morbidade e qualidade de vida desses pacientes. A mucosite oral (MO) é uma condição debilitante que prejudica entre 70 e 100% dos receptores de TCTH que foram submetidos a altas doses de quimioterapia (QT) e irradiação corporal total (ICT). A MO pode prejudicar a performance das funções orais comuns, como a mastigação e a deglutição, fazendo com que os pacientes necessitem de nutrição parenteral e analgésicos opióides. Por vezes algumas alterações no protocolo de tratamento são necessárias, as quais resultam em uma internação prolongada e aumento dos custos hospitalares <sup>1-3</sup>.

A MO é uma condição inflamatória dolorosa e compreender os seus mecanismos biológicos e os seus fatores preditivos é a chave para estabelecer intervenções eficazes para o seu manejo <sup>4</sup>. As terapias preventivas recomendadas em pacientes submetidos ao TCTH incluem higiene bucal, fator de crescimento de queratinócitos (palifermina), crioterapia para pacientes que recebem altas doses de melfalano e a fotobiomodulação (FBM) <sup>5</sup>. Esta última terapia promove efeitos terapêuticos benéficos, incluindo alívio da dor, imunomodulação, cicatrização de feridas e regeneração tecidual. Além disso, a FBM pode estimular a síntese de colágeno pelos fibroblastos, induzir angiogênese e a diferenciação miofibroblástica melhorando as características do tecido recém-formado <sup>6-9</sup>. A maioria dos estudos tem utilizado lasers de baixa potência (LBP) e diodos emissores de luz (LED) para realizar FBM. Porém, alguns estudos também têm relatado os benefícios de lasers de alta potência (LAP) operados de forma desfocada mimetizando LBP <sup>10-14</sup>.

Alguns fatores como características dos pacientes, parâmetros de FBM e as formas de aplicação podem influenciar os resultados <sup>15,16</sup>. Segundo o grupo de estudo sobre mucosite da Associação Multinacional de Cuidados Paliativos em Câncer e a Sociedade Internacional de Oncologia Oral, uma abordagem intraoral com uma variação de doses de LBP podem reduzir os índices e a intensidade da MO, assim como a sintomatologia dolorosa decorrentes da MO em pacientes adultos que recebem o TCTH <sup>17</sup>. Recentemente, alguns estudos têm demonstrado os efeitos promissores de aplicações extraorais de FBM observados em modelos animais e estudos clínicos <sup>10,18-20</sup>.

Abordagens extraorais são uma estratégia inovadora de realizar FBM na mucosa oral. Esta técnica fornece um tempo da sessão de menor quando comparado com aplicações intraorais, causando mínimos desconfortos para os pacientes. Além disso, a FBM extraoral pode permitir o manejo da mucosite esofágica <sup>18,21</sup>. Desta forma, o presente estudo é o primeiro estudo clínico que teve como objetivo a comparação da eficácia de protocolos diferentes de FBM (extraoral e intraoral) no manejo da MO em pacientes submetidos ao TCTH. Além disso, também foram avaliados os tempos médios das sessões de FBM e os desconfortos relacionados aos protocolos.

## 2 REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1 TRANSPLANTE DE CÉLULAS TRONCO HEMATOPOIÉTICAS

O TCTH é considerado uma alternativa terapêutica para múltiplas condições hematológicas e não hematológicas avançadas, como neoplasias malignas (p. ex.: mieloma múltiplo, leucemias e linfomas), comorbidades adquiridas ou genéticas (p. ex.: anemia aplástica e anemia falciforme), doenças autoimunes e determinados tumores sólidos <sup>22-24</sup>. As principais finalidades do TCTH incluem a substituição da medula óssea, e a destruição de células neoplásicas residuais através do regime de condicionamento (RCT) utilizando altas doses de QT com ou sem irradiação corporal total (ICT). Posterior ao RCT, os pacientes são submetidos a infusão de células hematopoiéticas, a qual permite uma maior efetividade dos quimioterápicos minimizando os riscos de mielossupressão prolongada e a não recuperação da medula do indivíduo <sup>25</sup>. O TCTH pode ser classificado de acordo com a origem das células enxertadas em: autólogo (auto enxerto), alogênico (provenientes de um doador compatível aparentado ou não aparentado) e singênico (transplante entre gêmeos univitelinos), sendo a medula óssea, o sangue periférico e o cordão umbilical as principais fontes das células para o TCTH <sup>26</sup>.

Desde o primeiro TCTH realizado em 1968, mais de 1.000.000 de transplantes foram executados ao redor do mundo, sendo a Europa a responsável por 40.000 TCTH realizados anualmente <sup>27,28</sup>. Esses dados são reflexo das melhorias na infraestrutura dos centros especializados em TCTH, da maior disponibilidade de doadores, bem como da ampliação da atenção multidisciplinar no manejo dos efeitos adversos durante e após o TCTH. Os principais efeitos colaterais agudos durante o TCTH são a náusea, vômitos, diarreia, doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH) para receptores de TCTH alogênico e a mucosite. Dentre eles, a mucosite é consideravelmente a complicação mais debilitante para esses pacientes, já que a dor provocada por essa condição impacta diretamente nas suas qualidades de vida, especialmente para aqueles receptores do TCTH alogênico <sup>29</sup>. Vários fatores podem influenciar a toxicidade durante o TCTH, como por exemplo os RCT que têm um papel importante na predição dos riscos à toxicidade mais intensas, que consequentemente influenciam no sucesso terapêutico do TCTH <sup>30</sup>. Os RCT são genericamente classificados de acordo com a dose dos quimioterápicos que serão utilizadas nos pacientes receptores do TCTH, sendo o condicionamento mieloablativo (MA) com ICT o que apresenta intensas complicações <sup>31,32</sup>. Por conta disso, outras modalidades de RCT como o condicionamento de intensidade reduzida (CIR) têm surgido como alternativa

pra minimizar os efeitos colaterais em pacientes idosos com doenças mais avançadas <sup>33</sup>. Entretanto, em uma revisão sistemática foi observado que não há diferenças entre os condicionamentos MA e CIR na toxicidade do trato gastrointestinal superior e que as características intrínsecas aos pacientes podem estar influenciando a intensidade desses efeitos adversos <sup>34</sup>. Mesmo que várias medidas de redução da toxicidade dos regimes estejam sendo tomadas, as complicações agudas e aquelas crônicas não diagnosticadas decorrentes do TCTH ainda contribuem para muitas mortes prematuras desses pacientes <sup>35</sup>.

## **2.2 MUCOSITE ORAL E O TRANSPLANTE DE CÉLULAS TRONCO HEMATOPOIÉTICAS**

A mucosite é um efeito colateral agudo mais frequente durante o tratamento antineoplásico, o qual atinge entre cerca de 60 a 100% dos pacientes submetidos a altas doses de QT com ou sem ICT como regime de condicionamento prévio ao TCTH <sup>1,36,37</sup>. Esta condição pode afetar qualquer porção do trato gastrointestinal, porém a MO é consideravelmente mais estudada por ser mais frequente e por ter um grande impacto na evolução clínica dos pacientes oncológicos <sup>38</sup>. A incidência e intensidade da MO em pacientes submetidos ao TCTH estão comumente envolvidas com o tipo de RCT e os tipos de profilaxia para DECH, sendo o condicionamento MA e o metotrexato, respectivamente, como importantes fatores de risco para MO mais intensas <sup>39,40</sup>. Além disso, regimes de condicionamento contendo melfalano, bussulfano e ciclofosfamida como BuCyE (Bussulfano, Ciclofosfamida e Etoposídeo), BEAM (bussulfano, etoposídeo, citarabina e melfalano) e GemBuMel (gemcitabina, bussulfano e melfalano), e aqueles que utilizam ICT acima de 12 Gy são outros fortes aspectos relacionados com o desenvolvimento da MO <sup>34,41</sup>.

A MO é um processo complexo e multifatorial, portanto é necessário compreender a patobiologia desta complicação para melhor controlá-la. São descritas cinco fases biológicas sucessivas para a MO: fase de iniciação, regulação positiva e ativação (resposta primária ao dano), amplificação do sinal, fase ulcerativa com inflamação e cicatrização <sup>42</sup>. Em estágio subclínico, a MO tem seu início após poucos minutos da exposição da mucosa ao agente citotóxico (ACT), o qual desencadeia um estresse oxidativo, produção de espécies reativas de oxigênio (ERO), e consequentemente danos no DNA celular que se estendem das camadas epiteliais basais até submucosa. A fase seguinte é caracterizada por uma cascata inflamatória induzida pelas ERO e pelo sistema imune inato, onde as membranas celulares são danificadas,

macrófagos são estimulados e vários fatores de transcrição de DNA como NF-  $\kappa$ B (fator nuclear kappa B) são ativados. Através da estimulação feita pelo NF-  $\kappa$ B e pela via da ceramida de citocinas pro inflamatórias importantes como TNF- $\alpha$  (Fator de necrose tumoral alfa), interleucinas (IL) 6 e 1 $\beta$  e cicloxigenase-2 (COX-2), o processo de apoptose das células epiteliais basais e da submucosa é induzido caracterizando a fase de ulceração. Além disso, esta fase estimula a expressão de moléculas de adesão e o processo de angiogênese <sup>43,44</sup>. Esta fase pode ser prolongada por conta do aumento da colonização bacteriana nas úlceras, que acontece na mesma medida em que o paciente declina devido a imunossupressão induzida pelo ACT. Logo em seguida, o processo de cicatrização se inicia espontaneamente pela proliferação, migração e diferenciação epitelial estimulada pela matriz extracelular. Após a cicatrização completa, a mucosa retorna ao seu estado normal com aspectos residuais importantes como a angiogênese que aumento o risco de novos episódios de MO <sup>4,45</sup>.

Clinicamente, a MO surge após 5 a 7 dias da exposição ao ACT se apresentando inicialmente como uma atrofia da mucosa sucedida por eritema podendo evoluir para ulceração coberta por pseudomembrana. Quando não devidamente controlada, o paciente apresenta sintomatologia dolorosa em boca e em orofaringe (odinofagia) que o impossibilita de deglutir (disfagia), se alimentar e realizar boas práticas de higiene bucal. Como consequência, o suporte parenteral nutricional e a administração de opióides acabam sendo necessários no intuito de minimizar o sofrimento do paciente. Além disso, as infecções secundárias na mucosite ulcerada agravam as condições do paciente, aumentando o tempo de internação hospitalar, os custos e o risco interrupção do tratamento antineoplásico <sup>2,3,46</sup>. Controlar a MO em pacientes submetidos ao TCTH significa minimizar todas essas repercussões e para isso é necessário incluir o rastreamento das populações de risco, estabelecer o correto diagnóstico da MO e implementar de medidas preventivas que reduzam a intensidade desta condição <sup>34,47</sup>.

## **2.3 MANEJO DA MUCOSITE ORAL NO TRANSPLANTE DE CÉLULAS TRONCO HEMATOPOIÉTICAS**

Há uma diversidade de intervenções descritas na literatura com poucas evidências científicas para o manejo da MO quimio e/ou radio induzida, como a higiene oral, os bochechos contendo antissépticos, agentes citoprotetores, agentes antioxidantes naturais, substâncias anti-inflamatórias, antibióticos, agentes lubrificantes <sup>48-50</sup>.

Atualmente, o grupo de estudo de mucosite da Associação Multinacional de Cuidados Paliativos no Câncer/Sociedade Internacional de Oncologia Oral (MASCC/ISOO) é considerado responsável por estabelecer as diretrizes da atenção ao paciente oncológico e recomendar ou sugerir protocolos que devem ser utilizados contra os efeitos colaterais do tratamento nesses indivíduos. A MASCC/ISOO distribui as recomendações de acordo com o tipo de intervenção (prevenção e tratamento) e a modalidade terapêutica, ou seja, somente radioterapia (RT) ou somente QT e pacientes submetidos ao TCTH com doses altas de QT com ou sem ICT. Para pacientes submetidos a RT com câncer em região de cabeça e pescoço (CCP), é recomendado o uso do bochecho de benzidamina (RT abaixo de 50 Gy) e a aplicação de FBM com LBP. Para aqueles pacientes submetidos a QT com 5-fluorouracil com tumores sólidos é recomendado apenas o uso da crioterapia oral. Já para os pacientes adultos submetidos ao TCTH, as medidas recomendadas para prevenção da MO incluem a crioterapia oral com picolés ou cubos de gelo em caso de altas doses de melfalano, a palifermina intravenosa (fator de crescimento de queratinócitos) em caso de QT em altas doses ou ICT, bem como a FBM com LBP <sup>3,17,51,52</sup>. Ainda não existem formas de tratamento recomendadas para a MO nas modalidades terapêuticas citadas.

Há cada vez mais evidências que apoiam o uso da FBM como medida efetiva na atenção odontológica aos pacientes receptores do TCTH. Os protocolos de FBM recomendados incluem LBP com aplicações intraorais em comprimentos de onda curtos entre 625 a 660 nm, os quais podem reduzir a incidência, intensidade e duração da MO, assim como a dor decorrente da MO sem apresentar efeitos colaterais <sup>17</sup>. Além disso, a maioria dos estudos utiliza lasers de diodo no espectro vermelho, através de comprimentos de onda contínuos e densidades de energias (DE) variando entre 2 a 8 J/cm. Geralmente, a FBM é iniciada no primeiro dia do RCT de cada paciente e continua diariamente até o d+2 (dois dias após o dia do transplante) ou até recuperação neutrófila <sup>11,12,36,53</sup>.

## **2.4 FOTOBIMODULAÇÃO NO MANEJO MUCOSITE ORAL**

A FBM é uma terapia não invasiva, de baixo custo em âmbito hospitalar que utiliza formas não ionizantes de luz, incluindo lasers e LED, no espectro visível ( $\lambda = 400$  a  $780$  nm) e infravermelho ( $\lambda = 780$  a  $1,064$  nm), sendo um processo não térmico envolvendo cromóforos endógenos que provocam eventos fotofísicos e fotoquímicos em diferentes escalas biológicas <sup>6-8,54,55</sup>. Nas células de tecidos sob intenso estresse oxidativo, as ondas da fonte de luz proveniente da FBM são absorvidas pelo citocromo C oxidase, importante cromóforo

endógeno, o qual induz a produção do trifosfato de adenosina (ATP) e posteriormente uma diminuição de espécies reativas de oxigênio provenientes do processo oxidativo anteriormente instaurado <sup>56</sup>. Essa estimulação promove um poderoso efeito anti-inflamatório reduzindo os níveis do NF-  $\kappa$ B e de algumas citocinas inflamatórias <sup>16</sup>. Esse processo resulta em efeitos terapêuticos benéficos, incluindo, entre outros, o alívio da dor, imunomodulação, promoção de regeneração tecidual, aumentando a síntese de colágeno pelos fibroblastos e produzindo angiogênese. Além disso, a FBM estimula a diferenciação miofibroblástica nas fases iniciais da cicatrização, melhorando as características do tecido neoformado <sup>9,36</sup>.

A FBM pode ser realizada através de diversas fontes de luz em diferentes parâmetros. Para que a interação entre a luz e o tecido biológico seja mais efetiva, é necessário que a fonte de luz seja monocromática (emite somente um comprimento de onda) e pouco divergente para que mesmo distante do tecido o feixe da luz se mantenha direcionado. Dentre as fontes de luz que podem fornecer FBM, a principal com as características físicas ideais é a luz laser. Entretanto, LEDs também podem fornecer FBM com a vantagem de poderem promover FBM com cobertura superior em um tempo mais curto através de uma área do feixe maior do que as encontradas no aparelho de laser <sup>57</sup>.

Geralmente, LBP intraorais são os mais utilizados para fornecer FBM no manejo da MO, entretanto aplicações extraorais desfocadas através de LAP emitindo até 2000 mW em comprimentos de onda infravermelhos também podem apresentar os mesmos efeitos ou até melhorados na regeneração das mucosas afetadas pela MO. Através de um estudo clínico e experimental em ratos, Ottaviani et al. <sup>14</sup> demonstraram que LAP desfocados com aplicação intraoral também podem promover FBM, sendo mais efetivo do que o protocolo com LBP na cicatrização da MO quimioinduzida. Em outro estudo, Thieme et al. <sup>20</sup> buscaram comparar os efeitos entre a FBIO com LBP (660 nm; 100mW; 0,03 cm<sup>2</sup>; 6 J/cm<sup>2</sup>; 2,4s /ponto) e a FBEO com LAP desfocado (810 + 980 nm, 2000 mW, 4,91 cm<sup>2</sup>, 4,07 J/cm<sup>2</sup>, 10s /ponto) no controle da mucosite induzida por 5-fluorouracil em ratos. Os resultados mostraram que o protocolo FBEO foi tão efetivo quanto o protocolo FBIO, e que o grupo da FBEO teve uma maior redução clínica da incidência e intensidade da MO com melhor reparação tecidual, através da modulação do dano celular e aceleração da reepitelização da mucosa afetada.

Em relação ao modo de aplicação da FBM, a abordagem intraoral tem se mostrado como mais eficiente no controle da MO, porém algumas limitações desta aplicação, como a restrição de abertura bucal dos pacientes decorrente da dor provocada pela MO e a impossibilidade de manejo da mucosite orofaríngea podem comprometer o resultado da FBM <sup>21</sup>. No intuito de minimizar essas desvantagens da FBIO, os estudos têm abordado novas propostas de FBM

como a aplicação de um protocolo de FBEO ou uma combinação entre uma FBIO e FBEO. Soto et al.<sup>19</sup> encontraram resultados positivos na redução da intensidade da MO através de um protocolo combinado (FBIO e FBEO) com LBP em pacientes receptores de TCTH. Moraes et al.<sup>57</sup> obtiveram resultados positivos na regressão da MO e da sintomatologia dolorosa ocasionada pela MO em pacientes pediátricos submetidos ao TCTH. Neste trabalho a FBEO foi realizada em três pontos equidistantes localizados bilateralmente ao longo região geniana, seguindo da comissura labial em direção a borda anterior do ramo da mandíbula; um ponto central localizado no filtro labial do lábio superior; um ponto central localizado no sulco mentolabial do lábio inferior; e uma central no espaço submentoniano. De forma similar, Hodgson et al.<sup>18</sup> promoveram a redução da dor em boca relacionada com a MO através de um LED extraoral em pacientes hematológicos de baixo e médio risco de MO. Diante desses achados da literatura, é factível dizer que a FBEO, aplicada de forma desfocada em comprimentos de onda infravermelho, é uma potencial ferramenta de manejo da MO.

### **3 OBJETIVOS**

#### **3.1 OBJETIVO GERAL**

- Comparar os efeitos da FBM intraoral utilizando laser de baixa potência com FBM extraoral através de um laser de alta potência desfocado para prevenção da mucosite oral em pacientes submetidos ao transplante de células tronco hematopoiéticas.

#### **3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Avaliar os efeitos das técnicas supracitadas na redução dos índices e intensidade da mucosite oral.
- Avaliar a dor em boca e em orofaringe decorrente da mucosite nos protocolos intraoral e extraoral.
- Mensurar o tempo das sessões de ambos os protocolos.

## **4 MATERIAIS E MÉTODOS**

### **4.1 ASPECTOS ÉTICOS**

O presente estudo inscrito sob o nº 2569/18 no Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos (CEP) do A.C.Camargo Cancer Center foi aprovado após análise pelos membros do CEP, tendo todos os requisitos da Resolução 466/2012 CNS/MS respeitados (Anexo 1). Todos os pacientes assinaram em duas vias o termo de consentimento livre e esclarecido para participação da pesquisa (Apêndice 1).

### **4.2 CARACTERIZAÇÃO E POPULAÇÃO DO ESTUDO**

Trata-se de um estudo prospectivo randomizado e controlado que avalia a eficácia entre diferentes protocolos de fotobiomodulação na prevenção da mucosite oral em pacientes submetidos ao regime de condicionamento do transplante de células tronco hematopoiéticas (TCTH) no Setor de Transplante de Medula Óssea.

No período entre setembro de 2018 e dezembro de 2019 foram recrutados 63 pacientes para estudo, contudo, 3 recusaram participar. Desta forma, como previsto em cálculo amostral, um total de 60 pacientes compôs a amostra. Os pacientes foram randomizados de acordo com o sexo (masculino e feminino), idade ( $\geq 18$  e  $< 40$  anos, e  $\geq 40$  anos), tipo de transplante (autólogo e alogênico) e regime de condicionamento (MA – mieloablativo, NMA – não mieloablativo e CIR – condicionamento de intensidade reduzida) através de um aplicativo Institucional de alocação sequencial<sup>59</sup>. Os pacientes foram alocados em dois grupos: Grupo FBIO (laser de baixa intensidade intraoral) e Grupo FBEO (laser de alta potência desfocado extraoral). As variáveis como sexo, idade, cor, diagnóstico, tipo de transplante, tipo de condicionamento e o regime de condicionamento foram coletadas dos prontuários dos pacientes e anotadas em ficha específica para análise estatística (Apêndice 2).

#### **4.2.1 Critérios de Inclusão**

- Pacientes com 18 anos ou mais em programação para TCTH autólogo ou alogênico.

#### **4.2.2 Critérios de Exclusão**

Pacientes previamente submetidos a TCTH autólogo ou alogênico.

#### **4.3 PROTOCOLOS INSTITUCIONAIS PRÉVIOS AO TCTH**

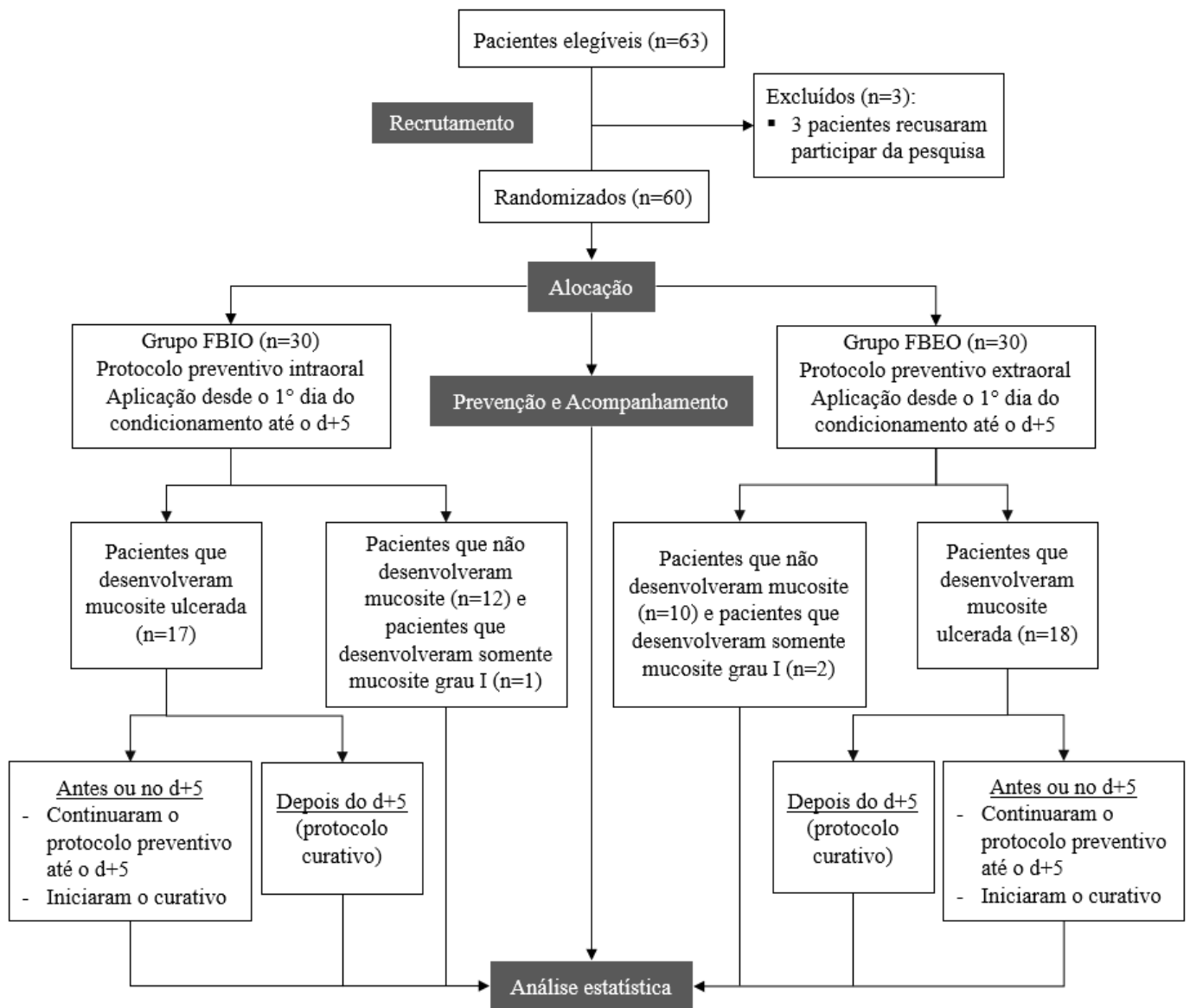
Previamente ao TCTH, os pacientes passaram por anamnese, exame físico extraoral e intraoral e avaliação radiográfica, a fim de identificar e tratar potenciais fontes de infecção em cavidade oral, como é de rotina do Departamento de Estomatologia. Durante o estudo, todos os pacientes foram orientados sobre o protocolo de manejo dos efeitos colaterais orais do regime de condicionamento do mesmo departamento, o qual incluiu:

- Boas práticas de higiene bucal;
- Bochecho com digluconato de clorexidina a 0,12%, duas vezes ao dia;
- Bochecho com água bicarbonatada ou hidróxido de alumínio três vezes ao dia (odinofagia);
- Protetor labial;
- Em caso de MO, os pacientes receberam 400mg de vitamina E em cápsulas, três vezes ao dia;
- Em caso de xerostomia, os pacientes receberam saliva artificial em spray (sais minerais + xilitol).
- Como protocolo do serviço de Nutrição da instituição, os pacientes que foram submetidos ao melfalano como regime de condicionamento receberam crioterapia oral com picolés, 15 min antes da QT e continuando por 30 min.
- Todos os pacientes receberam profilaxia antifúngica e para DECH.

#### **4.4 PROTOCOLOS DE FOTOBIMODULAÇÃO**

Ambos os protocolos preventivos foram realizados diariamente por um único profissional treinado (MBRP) desde o primeiro dia do regime de condicionamento e até cinco dias após o transplante (d +5), para ambos os grupos. Durante cada irradiação o aplicador e os pacientes utilizaram os óculos específicos de proteção e os instrumentos foram desinfetados com solução antimicrobiana. O tempo das sessões foi cronometrado, resultando em um tempo médio de sessão para cada grupo. Em caso de mucosite ulcerada (grau II ao IV) de acordo com a classificação da Organização Mundial da Saúde-OMS, os pacientes de ambos os grupos

começaram um protocolo de FBM curativo com os mesmos parâmetros do Grupo FBIO. Se os pacientes desenvolveram mucosite ulcerada antes ou no d+5 do seu condicionamento, todos continuaram a FBM preventiva até o d+5 e iniciaram o protocolo curativo até a cicatrização das lesões. Se os pacientes apresentaram a mucosite ulcerada depois do d+5, todos foram submetidos apenas ao protocolo curativo (Figura 1). Todos os parâmetros dos protocolos de FBM estão especificados na Tabela 1.



**Figura 1** - Fluxograma ilustrando a distribuição dos pacientes de acordo com os grupos e desenvolvimento da mucosite oral.

**Tabela 1** - Especificações dos protocolos para cada grupo.

| Parâmetros                                  | Protocolos preventivos                          |                                                 | Protocolo curativo                       |
|---------------------------------------------|-------------------------------------------------|-------------------------------------------------|------------------------------------------|
|                                             | FBIO                                            | FBEO                                            |                                          |
| Comprimentos de onda (nm)                   | 660                                             | 810 + 980 (50%/50%)                             | 660                                      |
| Modo operacional                            | Contínuo                                        | Pulsado                                         | Contínuo                                 |
| Frequência (Hz)                             | ~ 50/60                                         | 50                                              | ~ 50/60                                  |
| Duração do pulso (ms)                       | Contínuo                                        | 2                                               | Contínuo                                 |
| Ciclo de trabalho (%)                       | -                                               | 10                                              | -                                        |
| Potência pico (W)                           | 0,01                                            | 20                                              | 0,01                                     |
| Potência média (mW)                         | 100                                             | 2000                                            | 100                                      |
| Polarização                                 | Sim                                             | Não                                             | Sim                                      |
| Área do feixe (cm <sup>2</sup> )            | 0,03                                            | 4,91                                            | 0,03                                     |
| Área Irradiada (cm <sup>2</sup> )           | 0,03                                            | 4,91                                            | 0,03                                     |
| Forma do feixe                              | Circular                                        | Circular                                        | Circular                                 |
| Perfil do feixe                             | Gaussiano                                       | Gaussiano                                       | Gaussiano                                |
| Densidade de potência (mW/cm <sup>2</sup> ) | 3333,3                                          | 407                                             | 3333,3                                   |
| Densidade de energia (J/cm <sup>2</sup> )   | 33,3                                            | 4,07                                            | 33,3                                     |
| Tempo de aplicação por ponto (s)            | 10                                              | 10                                              | 10                                       |
| Energia por ponto (J)                       | 1                                               | 20                                              | 1                                        |
| Técnica de aplicação                        | Contato                                         | Contato                                         | Contato                                  |
| Distância de aplicação                      | Em contato                                      | Em contato                                      | Em contato                               |
| Número de pontos irradiados                 | 34                                              | 6                                               | Sob as lesões                            |
| Frequência das sessões                      | A partir do 1º dia de condicionamento até o d+5 | A partir do 1º dia de condicionamento até o d+5 | A partir da MO ulcerada até cicatrização |

#### 4.4.1 Grupo FBIO –Intraoral

O protocolo FBIO utilizou o laser diodo de fosforeto de índio-gálio-alumínio (InGaAlP) (DUO® - MMOptics Ltda, São Carlos, Brasil). Foram irradiadas quatro áreas anatômicas perpendicularmente em mucosa oral através de vários pontos anatômicos com distância de 1 cm aproximadamente entre eles, de modo a cobrir a maior área por cm<sup>2</sup> em cada região (Figura 2a).

##### Pontos de Aplicação:

- Mucosa jugal: linha alba em bochechas e vestibulo bucal interno superior e inferior, lados direito e esquerdo (18 pontos);
- Língua: borda lateral e ventral, lados direito e esquerdo (8 pontos);
- Assoalho bucal: lados direito e esquerdo (2 pontos);
- Lábios superior e inferior: lábios superior e inferior (vermelhão de lábio), fundo de sulco superior e inferior e comissura, lados direito e esquerdo (4 pontos);
- Palato mole: lado direito e esquerdo (2 pontos).

#### 4.4.2 Grupo FBEO – Extraoral

O protocolo FBEO utilizou o laser diodo de arseneto de gálio-alumínio (Gemini® fabricado pela Azena Medical, LLC, distribuído pela Ultradent Produtos, Inc.) com duplo comprimento de onda 810 + 980, previamente padronizado e calibrado para aplicação extraoral pelo medidor de potência (Coherent Inc., Santa Clara, CA). Os pontos de aplicação foram realizados perpendicularmente em 6 pontos sobre a face (2 sobre a bochecha direita e esquerda, 1 nos lábios e 3 na região cervical – espaço submandibular direito e esquerdo e o espaço submental) (Figura 2b).



**Figura 2** - Imagens ilustrativas dos protocolos FBIO (a) e FBEO (b) e seus respectivos aparelhos.

## 4.5 AVALIAÇÃO DA MUCOSITE

A avaliação da mucosite oral foi realizada diariamente por um único avaliador (TPLG) treinado e cego para o tipo de protocolo de FBM, tendo seu início desde o primeiro dia do regime de condicionamento de cada paciente até dez dias após o transplante (d +10) e posteriormente uma vez por semana durante um mês ou até a alta do paciente. A avaliação seguiu os critérios de classificação, descrito na Tabela 2, do Instituto Nacional do Câncer (do inglês, National Cancer Institute -NCI) e na Tabela 3, da Organização Mundial de Saúde (OMS). Além disso, as mucosas orais afetadas pela mucosite em qualquer grau foram anotadas no momento da avaliação. Todos os dados foram registrados em uma ficha específica (Apêndice 2).

**Tabela 2** - Escala NCI de avaliação da mucosite oral.

| <b>Classificação</b>   | <b>Características</b>                                                                                 |
|------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Grau 0 (Nenhum)        | Nenhum                                                                                                 |
| Grau 1 (Leve)          | Eritema da mucosa                                                                                      |
| Grau 2 (Moderada)      | Reação pseudomembranosa focal (zonas e/ou áreas geralmente < que 1,5 cm de diâmetro e não contíguas)   |
| Grau 3 (Intensa)       | Reação pseudomembranosa confluyente (zonas e/ou áreas contíguas, geralmente > que 1,5 cm de diâmetro). |
| Grau 4 (Risco de vida) | Necrose ou ulceração profunda pode incluir sangramento não induzido por trauma menor ou abrasão.       |

**Tabela 3** - Escala OMS para avaliação da mucosite oral.

| <b>Classificação</b>   | <b>Características</b>                                                  |
|------------------------|-------------------------------------------------------------------------|
| Grau 0 (Nenhum)        | Nenhum.                                                                 |
| Grau 1 (Leve)          | Eritema, sensibilidade dolorosa da mucosa oral                          |
| Grau 2 (Moderada)      | Eritema, lesões ulceradas, pode deglutir alimentos sólidos.             |
| Grau 3 (Intensa)       | Lesões ulceradas, somente dieta líquida.                                |
| Grau 4 (Risco de vida) | Impossível a alimentação, necessidade de suporte nutricional parenteral |

## 4.6 AVALIAÇÃO DA DOR

Os sintomas dolorosos em boca e orofaringe foram registrados diariamente juntamente a avaliação da MO em ficha específica (Apêndice 2) conforme a escala visual analógica (EVA) pelo avaliador. A escala EVA avalia a intensidade da dor a partir de uma atribuição numérica feita pelo próprio paciente, onde 0 é a ausência de dor e 10 é a dor máxima suportável.

## 4.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados foram analisados de forma descritiva pelo cálculo da média, desvio padrão e mediana. O teste exato de Fisher e o teste qui-quadrado foi aplicado para verificar associações entre as covariáveis (características clínicas) e os desfechos da mucosite oral. O teste de correlação Mann-Whitney foi utilizado para comparação entre os grupos do desenvolvimento da mucosite oral e da média de dias até a cicatrização das feridas. Foi realizada uma análise simples e múltipla de regressão logística para obter as razões de chance (do inglês OR – odds ratio) com intervalos de confiança de 95% para verificar se houve diferença entre os dois grupos, bem como comparar os graus de mucosite da OMS e NCI (ponte de corte: grau II). Covariáveis que apresentaram valores  $p$  significativos ( $<0,050$ ) e aquelas com valores  $p < 0,200$  foram incluídas em modelagem múltipla. Utilizou-se uma técnica “stepwise”, com testes do menor ao maior valor  $p$ . O modelo final foi construído com as seguintes premissas: 1) sem alteração no ORs  $> 10\%$ ; 2) melhoria na precisão por IC 95%; 3) graus totais de liberdade permitidos para cada variável desfecho; e 4) qualidade do modelo final, determinado pelo teste Hosmer-Lemeshow. Os dados foram analisados utilizando-se o software IBM SPSS Statistics versão 25.0 e o nível de significância de 5% ( $p < 0,05$ ).

## 5 RESULTADOS

Ambos os protocolos de FBM foram bem tolerados e nenhum efeito adverso foi observado. Entretanto, 3 pacientes, 2 do grupo FBIO e 1 grupo FBEO, recusaram uma única sessão de FBM. As principais razões reportadas foram dor em boca e mal-estar. O tempo médio de sessão de FBM foi de 6,37 minutos para grupo FBIO e de 2,07 minutos para o grupo FBEO ( $p < 0,001$ ).

### 5.1 PERFIL DOS PACIENTES

Do total de 60 pacientes que foi envolvido neste estudo, 30 pacientes (18 homens e 12 mulheres) constituiu o Grupo FBIO, com a faixa etária entre 24 e 72 anos (média de 50,2 anos  $\pm 13,4$ ), sendo 21 brancos e 9 não brancos. Sobre o diagnóstico, 11 tinham leucemias, 10 linfomas, 8 mieloma múltiplo e 1 tumor de células germinativas. Em relação ao tipo de TCTH, 17 foram submetidos ao autólogo e 13 ao alogênico. Sobre o tipo de regime de condicionamento, 26 pacientes foram submetidos ao condicionamento mieloablativo (MA) e 4 para condicionamento de intensidade reduzido (CIR). Em relação à modalidade de tratamento, 21 pacientes foram submetidos apenas à quimioterapia (QT), 5 à QT + ICT 12 Gy e 4 à QT + ICT 2 ou 4 Gy. Sobre o regime de condicionamento, 12 pacientes foram submetidos a outras QTs como a fludarabina (Flu) e a gemcitabina (Gem), 8 pacientes ao bussulfano (Bu) com ciclofosfamida (Cy), 7 somente ao melfalano e 3 ao melfalano com outras QTs.

O Grupo FBEO consistiu em 30 pacientes (19 homens e 11 do sexo feminino), faixa etária entre 18 e 72 anos (média de 50,8 anos  $\pm 15,2$ ) sendo 23 brancos e 7 não brancos. Sobre o diagnóstico foram 13 pacientes com mieloma múltiplo, 11 com linfomas, 5 com leucemias e 1 tumor de células germinativas. Em relação ao tipo de TCTH, 23 foram submetidos ao autólogo e 7 ao alogênico. Sobre o tipo de regime de condicionamento, 28 pacientes foram submetidos ao MA e 2 ao CIR. Em relação à modalidade de tratamento, 26 foram submetidos apenas à quimioterapia, 2 à QT + ICT 12 Gy e 2 à QT + ICT 2 ou 4 Gy. Sobre o regime de condicionamento, 12 pacientes foram submetidos apenas ao melfalano, 9 ao melfalano com outras QTs, 6 apenas outras QTs e 3 ao BuCy (Tabela 4).

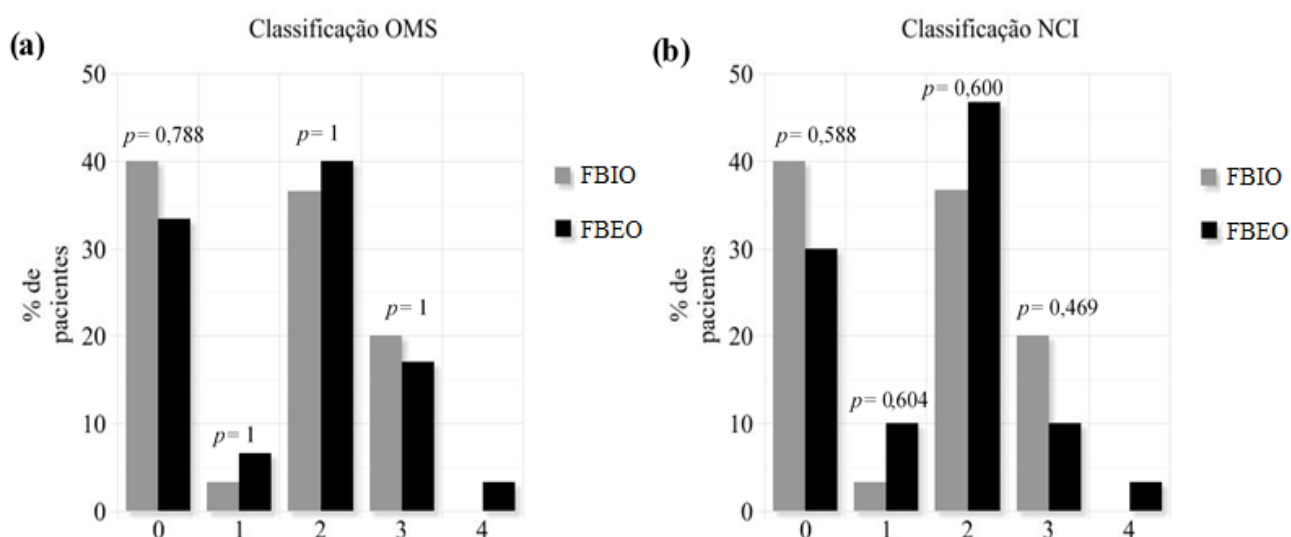
**Tabela 4** - Características clínicas e demográficas dos 60 pacientes e a distribuição entre os grupos.

|                                 | Grupo FBIO<br>(n=30) |       | Grupo FBEO<br>(n=30) |       | Total<br>(n=60) |       | p- valor |
|---------------------------------|----------------------|-------|----------------------|-------|-----------------|-------|----------|
|                                 | n                    | %     | n                    | %     | n               | %     |          |
| <b>Sexo</b>                     |                      |       |                      |       |                 |       | 0,790    |
| Masculino                       | 18                   | 60%   | 19                   | 63,3% | 37              | 61,7% |          |
| Feminino                        | 12                   | 40%   | 11                   | 36,7% | 23              | 38,3% |          |
| <b>Idade</b>                    |                      |       |                      |       |                 |       | 0,770    |
| ≥ 18 e < 40 anos                | 8                    | 26,7% | 9                    | 30%   | 17              | 28,3% |          |
| ≥ 40 anos                       | 22                   | 73,3% | 21                   | 70%   | 43              | 71,7% |          |
| <b>Cor</b>                      |                      |       |                      |       |                 |       | 0,770    |
| Brancos                         | 21                   | 70%   | 23                   | 76,7% | 44              | 73,3% |          |
| Não Brancos                     | 9                    | 30%   | 7                    | 23,3% | 16              | 26,7% |          |
| <b>Diagnóstico</b>              |                      |       |                      |       |                 |       | 0,300    |
| Mieloma Múltiplo                | 8                    | 26,7% | 13                   | 43,3% | 21              | 35%   |          |
| Leucemias                       | 11                   | 36,7% | 5                    | 16,7% | 16              | 26,7% |          |
| Linfomas                        | 10                   | 33,3% | 11                   | 36,7% | 21              | 35%   |          |
| Tumores de células germinativas | 1                    | 3,3%  | 1                    | 3,3%  | 2               | 3,3%  |          |
| <b>TCTH</b>                     |                      |       |                      |       |                 |       | 0,170    |
| Autólogo                        | 17                   | 56,7% | 23                   | 76,7% | 40              | 66,7% |          |
| Alogênico                       | 13                   | 43,3% | 7                    | 23,3% | 20              | 33,3% |          |
| <b>Modalidade de tratamento</b> |                      |       |                      |       |                 |       | 0,340    |
| Apenas QT                       | 21                   | 70%   | 26                   | 86,7% | 47              | 78,3% |          |
| QT + ICT 2 ou 4 Gy              | 4                    | 13,3% | 2                    | 6,7%  | 6               | 10%   |          |
| QT + ICT 12 Gy                  | 5                    | 16,7% | 2                    | 6,7%  | 7               | 11,7% |          |
| <b>Tipo de RCT</b>              |                      |       |                      |       |                 |       | 0,671    |
| MA                              | 26                   | 86,7% | 28                   | 93,3% | 54              | 90%   |          |
| CIR                             | 4                    | 13,3% | 2                    | 6,7%  | 6               | 10%   |          |
| <b>RCT</b>                      |                      |       |                      |       |                 |       | 0,035*   |
| Apenas melfalano                | 7                    | 23,3% | 12                   | 40%   | 19              | 31,7% |          |
| Melfalano com outras QTs        | 3                    | 10%   | 9                    | 30%   | 12              | 20%   |          |
| Com BuCy                        | 8                    | 26,7% | 3                    | 10%   | 11              | 18,3% |          |
| Apenas outras QTs               | 12                   | 40%   | 6                    | 20%   | 18              | 30%   |          |

CIR – Condicionamento de intensidade reduzida/ ICT – Irradiação corporal total/ MA – Condicionamento mieloablativo / QT - Quimioterapia / Outras QTs: Flu – Fludarabina; Gem- Gemcitabina; Bu -Bussulfano; Eto- Etoposídeo; Ara-C – Citarabina; Cy- Ciclofosfamida / \* Significância estatística (Teste exato de Fisher).

## 5.2 INCIDÊNCIA DA MUCOSITE ORAL

Do total de 60 pacientes, 38 (63,3%) pacientes apresentaram MO de acordo com a classificação da OMS (18 do grupo FBIO e 20 do grupo FBEO). Dentre eles, 3 (5%) pacientes tiveram MO grau I (OMS) (1 do grupo FBIO e 2 do grupo FBEO), 23 (38,4%) pacientes desenvolveram MO grau II (11 do grupo FBIO e 12 do grupo FBEO) e 11 (18,3%) pacientes apresentaram MO grau III (6 do grupo FBIO e 5 do grupo FBEO). Apenas 1 (1,6%) paciente incluído no grupo FBEO evoluiu com MO grau IV. Os dados de acordo com a classificação da OMS e NCI foram similares e nenhuma diferença estatisticamente significativa foi encontrada entre os grupos FBIO e FBEO em qualquer grau (Figura 3).



**Figura 3** - Incidência de MO de acordo com as escalas OMS (a) e NCI (b) em relação aos grupos FBIO e FBEO.

## 5.3 DESENVOLVIMENTO DA MUCOSITE ORAL

De acordo com a classificação da OMS, os pacientes do Grupo FBIO tiveram um tempo médio de 7,7 dias (variação de 4-12 dias) até apresentar grau I de mucosite e os pacientes do Grupo FBEO tiveram um tempo médio de 6,1 dias (variação de 2-10 dias) ( $p = 0,112$ ). Para o desenvolvimento da mucosite grau II (OMS), os pacientes no Grupo FBIO tiveram um tempo médio 7,9 dias (variação de 5-10 dias), e os pacientes do Grupo FBEO 6,8 dias (range de 3-11 dias) ( $p = 0,134$ ). Os pacientes do Grupo FBIO tiveram uma média de 8,5 dias (variação de 6-

11 dias) para apresentar mucosite grau III (OMS), e os pacientes do grupo FBEO tiveram uma média de 7,6 dias (variação de 4-12 dias) ( $p = 0,699$ ). Dados similares foram também observados em todos os graus de mucosite de acordo com a classificação da NCI. Não houve diferença estatística significante entre os grupos em ambas as escalas (Tabela 5).

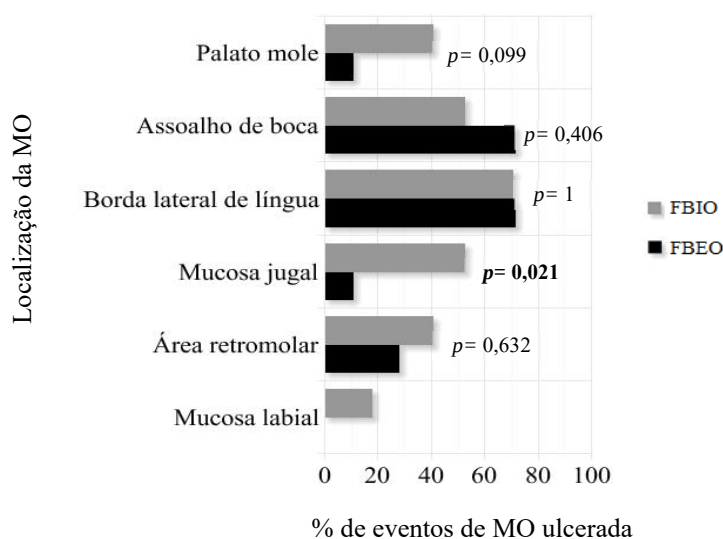
**Tabela 5** - Média e mediana de dias para o desenvolvimento da mucosite grau I ao III

| Mucosite | Escala | Grupos | Média $\pm$ DP (variação)  | Mediana | p-valor |
|----------|--------|--------|----------------------------|---------|---------|
| Grau I   | OMS    | FBIO   | 7,7 $\pm$ 2,1 (d+4 - d+12) | 7       | 0,112   |
|          |        | FBEO   | 6,1 $\pm$ 2,6 (d+2- d+10)  | 6       |         |
|          | NCI    | FBIO   | 7,1 $\pm$ 1,3 (d+4- d+9)   | 7       | 0,413   |
|          |        | FBEO   | 6,2 $\pm$ 2,7 (d+2- d+10)  | 6       |         |
| Grau II  | OMS    | FBIO   | 7,9 $\pm$ 1,7 (d+5- d+10)  | 8       | 0,134   |
|          |        | FBEO   | 6,8 $\pm$ 2,4 (d+3- d+11)  | 7       |         |
|          | NCI    | FBIO   | 8 $\pm$ 1,7 (d+5- d+10)    | 8       | 0,118   |
|          |        | FBEO   | 6,8 $\pm$ 2,4 (d+3- d+11)  | 7       |         |
| Grau III | OMS    | FBIO   | 8,5 $\pm$ 2,4 (d+6- d+11)  | 8,5     | 0,699   |
|          |        | FBEO   | 7,6 $\pm$ 2,7 (d+4- d+12)  | 7,5     |         |
|          | NCI    | FBIO   | 8,8 $\pm$ 2,1 (d+6- d+11)  | 9       | 0,329   |
|          |        | FBEO   | 7 $\pm$ 3,3 (d+3- d+10)    | 8       |         |

DP – Desvio padrão

#### 5.4 MUCOSAS AFETADAS PELA MUCOSITE ULCERADA (grau II ao IV)

De acordo com a localização na cavidade oral, a borda lateral de língua foi região mais afetada pela mucosite oral ulcerada, ou seja, mucosite grau II a IV de acordo com a OMS em ambos os grupos. Foi observada uma diferença estatisticamente significante apenas para mucosa jugal, indicando menos MO ulcerada nos pacientes do grupo FBEO ( $p=0.021$ ).



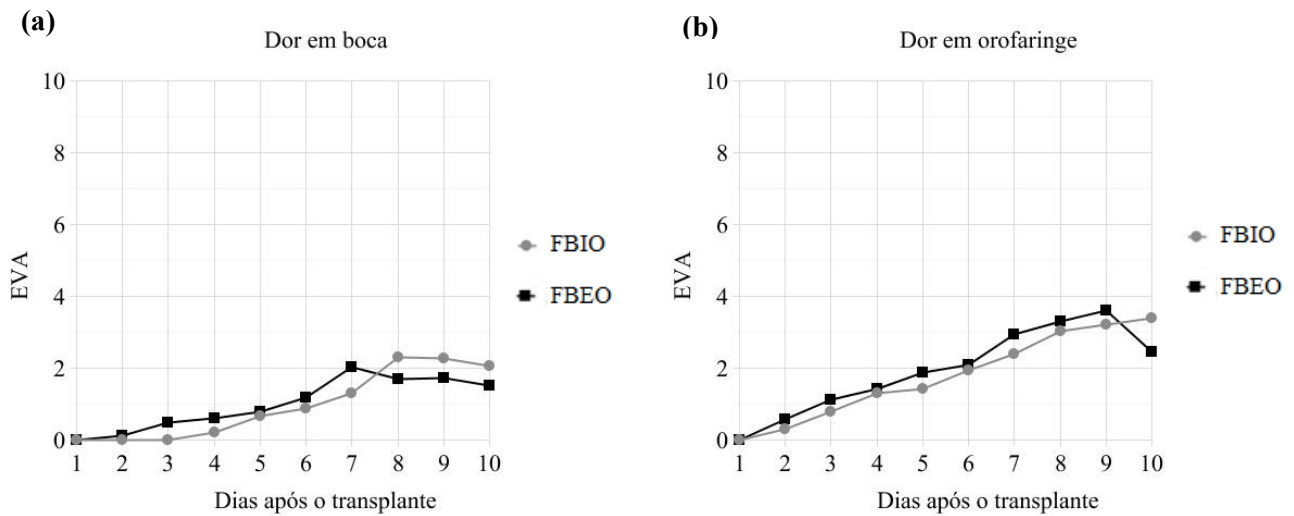
**Figura 4** - Frequência das mucosas orais afetadas pela MO ulcerada nos grupos.

## 5.5 CICATRIZAÇÃO DA MUCOSITE ORAL ULCERADA

Os pacientes que apresentaram algum grau de mucosite ulcerada (grau II ao IV) de acordo com a classificação da OMS, atingiram a cicatrização das úlceras em média 9,35 dias (6 - 16 dias) após o dia do TCTH (dia “0”) no grupo FBIO e 8,44 dias (3 - 15 dias) para os pacientes do grupo FBEO ( $p=0,424$ ).

## 5.6 AVALIAÇÃO DA DOR

O pico da dor em boca ocorreu no 8º dia após o TCTH (d +8) no grupo FBIO e no 7º dia (d+7) para o grupo FBEO. Já para a dor em orofaringe, o pico aconteceu no 10º dia (d +10) após o TCTH para o grupo FBIO e no 9º dia (d +9) para o grupo FBEO. Não foram encontradas diferenças estatisticamente significantes entre os grupos FBIO e FBEO nem para a média de dor em boca ( $p=0,535$ ), nem para dor em orofaringe ( $p=0,382$ ) (Figura 5).



**Figura 5** - Média de intensidade da dor em boca (a) e em orofaringe (b) em ambos os grupos.

## 5.7 MODELO DE REGRESSÃO LOGÍSTICA

Considerando os pacientes que desenvolveram MO ulcerada, dois modelos de regressão logística (simples e múltipla) foram realizados. A regressão logística simples mostrou que pacientes jovens (entre 18 e 39 anos de idade) e pacientes que foram submetidos ao condicionamento MA tiveram uma maior chance de desenvolver a MO ulcerada (OR 4,88 95% CI 1,22-19,48  $p=0,025$ , OR 8,5 95% CI 0,92-78,02  $p=0,058$ , respectivamente). Pacientes brancos, receptores de TCTH autólogo, e aqueles que foram submetidos apenas ao melfalano apresentaram uma menor chance de desenvolver uma MO ulcerada (OR 0,23 95% CI 0,05-0,92  $p=0,038$ , OR 0,022 95% CI 0,06-0,79  $p=0,021$ , OR 0,22, 95% CI 0,05-0,90,  $p=0,035$ , respectivamente).

De acordo com a regressão logística múltipla, pacientes jovens (OR 5,35 95% CI 0,94-30,4  $p=0,058$ ) e pacientes submetidos ao condicionamento MA (OR 55,1 95% CI 2,69-1129,3  $p=0,009$ ) apresentaram uma maior chance de desenvolver a MO ulcerada. Entretanto, receptores de TCTH autólogo (OR 0,079 95% CI 0,009-0,67  $p=0,021$ ) tiveram uma menor chance de desenvolver a MO ulcerada independente do grupo (Tabela 6).

**Tabela 6** - Associação das características clínicas e a incidência de mucosite oral a partir do grau II (OMS), como determinado pelo modelo de regressão logística simples e múltipla.

| Variáveis                       | Mucosite oral ulcerada      |            |             |        |      |               |                              |              |               |               |
|---------------------------------|-----------------------------|------------|-------------|--------|------|---------------|------------------------------|--------------|---------------|---------------|
|                                 | Regressão logística simples |            |             |        |      |               | Regressão logística múltipla |              |               |               |
|                                 | N                           | S          | OR          | 95% IC |      | p-valor       | OR ajustado                  | 95% IC       |               | p-valor       |
|                                 | n (%)                       | n (%)      |             | Inf.   | Sup. |               |                              | Inf.         | Sup.          |               |
| <b>Grupos</b>                   |                             |            |             |        |      |               |                              |              |               |               |
| FBIO                            | 13 (43,3%)                  | 17 (56,7%) | 0,87        | 0,31   | 2,43 | 0,793         |                              |              |               |               |
| FBEO                            | 12 (40%)                    | 18 (60%)   | 1           |        |      |               |                              |              |               |               |
| <b>Sexo</b>                     |                             |            |             |        |      |               |                              |              |               |               |
| Masculino                       | 15 (40,5%)                  | 22 (59,5%) | 1,12        | 0,39   | 3,23 | 0,822         |                              |              |               |               |
| Feminino                        | 10 (43,5%)                  | 13 (56,5%) | 1           |        |      |               |                              |              |               |               |
| <b>Idade</b>                    |                             |            |             |        |      |               |                              |              |               |               |
| ≥ 18 e < 40 anos                | 3 (17,6%)                   | 14 (82,4%) | <b>4,88</b> | 1,22   | 19,4 | <b>0,025*</b> | <b>5,35</b>                  | 0,94         | 30,4          | <b>0,058*</b> |
| ≥ 40 anos                       | 22 (51,2%)                  | 21 (48,8%) | 1           |        |      |               |                              |              |               |               |
| <b>Cor</b>                      |                             |            |             |        |      |               |                              |              |               |               |
| Branco                          | 22 (50%)                    | 22 (50%)   | <b>0,23</b> | 0,05   | 0,92 | <b>0,038*</b> |                              |              |               |               |
| Não-Branco                      | 3 (18,8%)                   | 13 (81,3%) | 1           |        |      |               |                              |              |               |               |
| <b>Diagnóstico</b>              |                             |            |             |        |      |               |                              |              |               |               |
| Mieloma múltiplo                | 12 (57,1%)                  | 9 (42,9%)  | 1           |        |      |               |                              |              |               |               |
| Leucemias                       | 3 (18,8%)                   | 13 (81,3%) | 1           |        |      | 0,999         |                              |              |               |               |
| Linfomas                        | 10 (47,6%)                  | 11 (52,4%) | 1           |        |      | 0,999         |                              |              |               |               |
| Tumores de células germinativas |                             | 2 (100%)   | 1           |        |      | 0,999         |                              |              |               |               |
| <b>TCTH</b>                     |                             |            |             |        |      |               |                              |              |               |               |
| Autólogo                        | 21 (52,5%)                  | 19 (47,5%) | <b>0,22</b> | 0,06   | 0,79 | <b>0,021*</b> | <b>0,079</b>                 | <b>0,009</b> | <b>0,67</b>   | <b>0,021*</b> |
| Alogênico                       | 4 (20%)                     | 16 (80%)   | 1           |        |      |               |                              |              |               |               |
| <b>Modalidade de tratamento</b> |                             |            |             |        |      |               |                              |              |               |               |
| Apenas QT                       | 22 (46,8%)                  | 25 (53,2%) | 1           |        |      |               |                              |              |               |               |
| QT + ICT 2 ou 4 Gy              | 3 (50%)                     | 3 (50%)    | 1           |        |      | 0,999         |                              |              |               |               |
| QT + ICT 12 Gy                  |                             | 7 (100%)   | 1           |        |      | 0,999         |                              |              |               |               |
| <b>Tipo de RCT</b>              |                             |            |             |        |      |               |                              |              |               |               |
| MA                              | 20 (37%)                    | 34 (63%)   | <b>8,5</b>  | 0,92   | 78,0 | <b>0,058*</b> | <b>55,1</b>                  | <b>2,69</b>  | <b>1129,3</b> | <b>0,009*</b> |
| CIR                             | 5 (83,3%)                   | 1 (16,7%)  | 1           |        |      |               |                              |              |               |               |
| <b>RCT</b>                      |                             |            |             |        |      |               |                              |              |               |               |
| Apenas melfalano                | 12 (63,2%)                  | 7 (36,8%)  | <b>0,22</b> | 0,05   | 0,90 | <b>0,035*</b> |                              |              |               |               |
| Melfalano + outras QTs          | 5 (41,7%)                   | 7 (58,3%)  | 0,53        | 0,11   | 2,51 | 0,432         |                              |              |               |               |
| Com BuCy                        | 3 (27,3%)                   | 8 (72,7%)  | 1,02        | 0,19   | 5,50 | 0,976         |                              |              |               |               |
| Outras QTs                      | 5 (27,8%)                   | 13 (72,2%) | 1           |        |      |               |                              |              |               |               |

CIR – Condicionamento de intensidade reduzida/ ICT – Irradiação corporal total/ MA – Condicionamento mieloablativo / QT - Quimioterapia / Outras QTs: Flu – Fludarabina; Gem- Gemcitabina; Bu -Bussulfano; Eto- Etoposídeo; Ara-C – Citarabina; Cy- Ciclofosfamida / OR – Razão de chances, do inglês Odds Ratio/ Inf.- Inferior/ Sup. – Superior/ IC – intervalo de confiança/ \* Significância estatística.

## 6 DISCUSSÃO

A FBM tem sido recomendada para prevenção da MO em pacientes adultos submetidos ao TCTH através de aplicações intraorais utilizando aparelhos de lasers de diodo aplicados em contato na mucosa oral <sup>17</sup>. A maioria dos estudos têm demonstrado que a aplicação intraoral é capaz de prevenir e/ou tratar a MO. Porém, existe uma vasta heterogeneidade de parâmetros em função da janela terapêutica do benefício <sup>11,12,14,18,36,37</sup>. Além disso, os desconfortos causados pela MO como a limitação da abertura bucal pela dor e as dificuldades enfrentadas no manejo da MO orofaríngea são fatores que podem comprometer a FBM <sup>19</sup>. A fim de minimizar essas consequências da MO, este estudo foi o primeiro estudo clínico controlado, cego e randomizado com metodologia elaborada para comparar os efeitos de diferentes protocolos de FBM, intraoral e extraoral, para prevenção da MO em pacientes sujeitos ao TCTH. Ambos lasers de diodo FBEO (810 + 980 nm, 2000 mW, 4,07 J/cm<sup>2</sup>, 4,91 cm<sup>2</sup>, 10s /ponto) e FBIO (660 nm, 100 mW, 0,03 cm<sup>2</sup>, 33,3 J/cm<sup>2</sup>, 10s /ponto) foram bem tolerados e nenhuma toxicidade foi notada. Apenas, 3 dos 60 pacientes recusaram uma única sessão de FBM (2 pertencentes ao grupo FBIO e 1 ao grupo FBEO).

Ambos protocolos desse estudo (FBIO e FBEO) foram efetivos no manejo da mucosite oral. No entanto, o protocolo FBEO diminuiu, em média, 4 minutos do tempo de sessão de laserterapia. Dados semelhantes também foram observados em um estudo clínico piloto, o qual avaliou a viabilidade de uma aplicação extraoral em crianças submetidas ao TCTH <sup>21</sup>. A incidência da MO varia entre 63% e 100% nesta classe de pacientes <sup>12,36,37</sup>. Neste estudo, 38 dos 60 pacientes apresentaram algum grau de MO, 18 provenientes do grupo FBIO e 20 do grupo FBEO indicando que nenhuma diferença na incidência de MO entre os protocolos. Além do mais, nenhuma diferença no tempo médio de desenvolvimento e de cicatrização da MO foi encontrada entre o grupo FBIO e FBEO, independentemente do grau de MO e escala utilizada para classificar. Segundo a classificação da OMS, apenas 6 pacientes do grupo FBIO e 5 do grupo FBEO desenvolveram grau III de MO e um único paciente do grupo FBEO evoluiu para o grau IV de MO (este paciente foi um dos que recusou uma sessão de laserterapia). Os pacientes submetidos ao laser FBEO apresentaram índices menores de MO ulcerada na mucosa jugal do que os pacientes do grupo FBIO ( $p=0,021$ ). Contudo, outras áreas da mucosa oral como o assoalho bucal, a borda lateral de língua e o palato mole apresentaram índices similares de MO ulcerada para ambos os grupos FBIO e FBEO. Em uma revisão de literatura, também foi

ênfatisado que uma aplicação extraoral pode ser efetiva para o controle da MO na região da mucosa jugal e lábios <sup>60</sup>.

Alguns parâmetros, como a DE aplicada pela fonte de FBM, podem impactar no processo de cicatrização da MO <sup>16</sup>. Neste estudo, o protocolo preventivo de FBM iniciou no primeiro dia do condicionamento sendo aplicado até o quinto dia (d+5) após o transplante em duas diferentes DE: 33 J/cm<sup>2</sup> no grupo FBIO e 4.07 J/cm<sup>2</sup> para os pacientes do grupo FBEO. Aqueles pacientes que desenvolveram MO ulcerada foram submetidos a protocolo curativo com 33 J/cm<sup>2</sup>. A DE aplicada no grupo FBIO não é tão usual para prevenção da MO, já que a literatura atual destaca que as aplicações com DE menores resultam em melhores efeitos pro inflamatórios e promovem uma regeneração tecidual mais rápida <sup>16,56</sup>. Entretanto, DE similares (38.2 J/cm<sup>2</sup>) foram capazes de melhorar o processo de cicatrização <sup>55</sup>. Provavelmente, a similaridade dos nossos resultados entre os grupos FBIO e FBEO pode ser explicada através dos parâmetros que foram utilizados. De alguma forma, a DE realizada no modo desfocado no grupo FBEO mimetizou a DE mais alta absorvida em contato do grupo FBIO.

O tipo de TCTH (autólogo ou alogênico aparentado ou não-aparentado), o regime de condicionamento (MA, CIR, e NMA) e os parâmetros farmacocinéticos dos agentes quimioterápicos podem influenciar na intensidade da MO <sup>32,61</sup>. Em nosso estudo, uma análise de regressão logística nos mostrou que não houve diferença no desenvolvimento da MO ulcerada (grau II ao IV) entre os grupos ( $p = 0,793$ ). Entretanto, pacientes jovens (OR 5,35 95% CI 0,94-30,4  $p = 0,058$ ) e aqueles submetidos ao condicionamento mieloablativo (OR 55,1 95% CI 2,69-1129,3  $p = 0,009$ ) apresentaram uma maior chance de desenvolver a MO ulcerada. Enquanto isso, os pacientes receptores do TCTH autólogo (OR 0,079 95% CI 0,009-0,67  $p = 0,021$ ) tiveram uma menor chance de experimentar a MO ulcerada do que os receptores do TCTH alogênico. Em outro estudo do nosso grupo, apresentar uma deficiência na capacidade da função renal durante o TCTH se mostrou como outro fator associado à índices mais intensos de MO <sup>62</sup>. Frequentemente, o curso da MO é mais sombrio para pacientes submetidos ao TCTH alogênico devido a maior intensidade dos regimes de condicionamento, principalmente no MA com altas doses de QT e ICT <sup>31</sup>. A dor em boca associada a MO tem um papel fundamental no desenvolvimento da MO gerando uma maior morbidade aos pacientes oncológicos e as suas qualidades de vida <sup>63,64</sup>. A FBM tem sido considerada uma alternativa terapêutica para o manejo da dor em boca relacionada a MO, principalmente porque há a intenção de diminuir os uso de opióides pelos pacientes <sup>36,65</sup>. Neste estudo, ambos os grupos apresentaram baixos e similares escores de dor relacionada a MO.

Outra inovação do nosso estudo que vale ser ressaltada foi a comparação entre um aparelho de LAP extraoral com comprimentos de onda infravermelhos no modo desfocado e um aparelho de LBP no comprimento de onda vermelho aplicado em contato com a mucosa oral. Abordagens intraorais e extraorais utilizando LAP desfocados em comprimentos de onda infravermelhos foram correlacionadas com índices menores de MO. O processo de FBM em LAP desfocados ocorrem através da bio-estimulação sem danos celulares, assim como, pela modulação da inflamação na MO e aceleração do processo de cicatrização de uma forma melhor do que LBP <sup>14,20</sup>. Os comprimentos de onda infravermelhos possuem um maior poder de penetração do que os do espectro visível, ajudando a luz laser a alcançar a submucosa e estimular a cicatrização da MO <sup>7,59</sup>. Uma energia maior e comprimentos de onda infravermelhos aplicados extra oralmente de forma desfocada parece ser a chave para atingir melhor os tecidos mais profundos mostrando ser um protocolo efetivo para MO <sup>20</sup>.

## **7 CONCLUSÃO**

Os resultados do presente estudo indicam que o protocolo extraoral de FBM com LAP foi tão efetivo quanto a FBM intraoral com LBP na prevenção da MO em pacientes submetidos ao TCTH. O protocolo FBEO foi mais rápido (diminuição de 4 minutos da duração da sessão de laserterapia), também foi mais efetivo na prevenção da mucosite localizada na mucosa jugal (bochecha). Contudo, futuros ensaios clínicos controlados e randomizados são necessários para o melhor entendimento dos parâmetros ideais da abordagem extraoral de FBM e para se tornar um protocolo padrão para o manejo da MO.

## 8 REFERÊNCIAS

- 1 Cowen D, Tardieu C, Schubert M, Peterson D, D PH, Resbeut M, et al. Low energy helium-neon laser in the prevention of oral mucositis in patients undergoing bone marrow transplant: results of a double blind randomized trial. *Science*. 1997;38(4):697–703.
- 2 Berger K, Staudenmaier T, Cenzer I, Crispin A, Strobach D, Ostermann H. Epidemiology, patient adherence, and costs of oral mucositis in routine care in stem cell transplantation. *Support Care Cancer*. 2020;28(7):3113-23.
- 3 Hong CHL, Gueiros LA, Fulton JS, Cheng KKF, Kandwal A, Galiti D, et al. Systematic review of basic oral care for the management of oral mucositis in cancer patients and clinical practice guidelines. *Support Care Cancer*. 2019;27(10):3949–67.
- 4 Cinausero M, Aprile G, Ermacora P, Basile D, Vitale MG, Fanotto V, et al. New frontiers in the pathobiology and treatment of cancer regimen-related mucosal injury. *Front Pharmacol*. 2017;8:354.
- 5 Lalla R V., Bowen J, Barasch A, Elting L, Epstein J, Keefe DM, et al. MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy. *Cancer*. 2014;120(10):1453–61.
- 6 Anders JJ, Lanzafame RJ, Arany PR. Low-level light/laser therapy versus photobiomodulation therapy. *Photomed Laser Surg*. 2015;33(4):183–4.
- 7 Damante CA, De Micheli G, Miyagi SPH, Feist IS, Marques MM. Effect of laser phototherapy on the release of fibroblast growth factors by human gingival fibroblasts. *Lasers Med Sci*. 2009;24(6):885–91.
- 8 França CM, de Loura Santana C, Takahashi CB, Alves AN, De Souza Mernick AP, Fernandes KPS, et al. Effect of laser therapy on skeletal muscle repair process in diabetic rats. *Lasers Med Sci*. 2013;28(5):1331–8.
- 9 Wagner VP, Curra M, Webber LP, Nör C, Matte U, Meurer L, et al. Photobiomodulation regulates cytokine release and new blood vessel formation during oral wound healing in rats. *Lasers Med Sci*. 2016;31(4):665–71.

- 10 Whelan HT, Connelly JF, Hodgson BD, Barbeau L, Post AC, Bullard G, et al. NASA Light-emitting diodes for the prevention of oral mucositis in pediatric bone marrow transplant patients. *J Clin Laser Med Surg*. 2002;20(6):319–24.
- 11 Antunes HS, De Azevedo AM, Bouzas LFDS, Adão CAE, Pinheiro CT, Mayhe R, et al. Low-power laser in the prevention of induced oral mucositis in bone marrow transplantation patients: a randomized trial. *Blood*. 2007;109(5):2250–5.
- 12 Schubert MM, Eduardo FP, Guthrie KA, Franquin J-C, Bensadoun R-JJ, Migliorati CA, et al. A phase III randomized double-blind placebo-controlled clinical trial to determine the efficacy of low level laser therapy for the prevention of oral mucositis in patients undergoing hematopoietic cell transplantation. *Support Care Cancer*. 2007;15(10):1145–54.
- 13 Simões A, Eduardo FP, Luiz AC, Campos L, Sá PHRN, Cristófaró M, et al. Laser phototherapy as topical prophylaxis against head and neck cancer radiotherapy-induced oral mucositis: Comparison between low and high/low power lasers. *Lasers Surg Med*. 2009;41(4):264–70.
- 14 Ottaviani G, Gobbo M, Sturnega M, Martinelli V, Mano M, Zanconati F, et al. Effect of class IV laser therapy on chemotherapy-induced oral mucositis: a clinical and experimental study. *Am J Pathol*. 2013;183(6):1747–57.
- 15 Bensadoun R-J, Nair RG. Low-level laser therapy in the prevention and treatment of cancer therapy-induced mucositis. *Curr Opin Oncol*. 2012;24(4):363–70.
- 16 Cotomacio CC, Campos L, Nesadal de Souza D, Arana-Chavez VE, Simões A. Dosimetric study of photobiomodulation therapy in 5-FU-induced oral mucositis in hamsters. *J Biomed Opt*. 2017;22(1):018003.
- 17 Zadik Y, Arany PR, Fregnani ER, Bossi P, Antunes HS, Bensadoun R-J, et al. Systematic review of photobiomodulation for the management of oral mucositis in cancer patients and clinical practice guidelines. *Support Care Cancer*. 2019;27(10):3969–83.
- 18 Hodgson BD, Margolis DM, Salzman DE, Eastwood D, Tarima S, Williams LD, et al. Amelioration of oral mucositis pain by NASA near-infrared light-emitting diodes in bone marrow transplant patients. *Support Care Cancer*. 2012;20(7):1405–15.

- 19 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.* 2015 Nov;33(11):540–6.
- 20 Thieme S, Ribeiro JT, dos Santos BG, de Almeida Zieger R, Severo MLB, Martins MAT, et al. Comparison of photobiomodulation using either an intraoral or an extraoral laser on oral mucositis induced by chemotherapy in rats. *Support Care Cancer.* 2019;28(2):867–76.
- 21 Treister NS, London WB, Guo D, Malsch M, Verrill K, Brewer J, et al. A Feasibility study evaluating extraoral photobiomodulation therapy for prevention of mucositis in pediatric hematopoietic cell transplantation. *Photomed Laser Surg.* 2016;34(4):178–84.
- 22 Nair V. Haematopoietic stem cell transplantation in autoimmune diseases. 2008;3(3):101–9.
- 23 Dietz AC, Lucchini G, Samarasinghe S, Pulsipher MA. Evolving hematopoietic stem cell transplantation strategies in severe aplastic anemia. *Curr Opin Pediatr.* 2016;28(1):3–11.
- 24 Takami A. Hematopoietic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia. *Int J Hematol.* 2018;107(5):513–8.
- 25 Balassa, K; Danby, R; Rocha V. Haematopoietic stem cell transplants: principles and indications. *Br J Hospital Med.* 2019;80(1):33–9.
- 26 Wingard JR, Hsu J, Hiemenz JW. Hematopoietic stem cell transplantation: an overview of infection risks and epidemiology. *Infect Dis Clin North Am.* 2010;24(2):257–72.
- 27 Passweg JR, Baldomero H, Bader P, Bonini C, Cesaro S, Dreger P, et al. Hematopoietic stem cell transplantation in Europe 2014 : more than 40 000 transplants annually. *Bone Marrow Transplant.* 2016;51(6):786–92.
- 28 Gratwohl A, Pasquini MC, Aljurf M, Atsuta Y, Baldomero H, Foeken L, et al. One million haemopoietic stem-cell transplants : a retrospective observational study. *Lancet Haematol.* 2015;2(3):e91–100.
- 29 Bellm LA, Epstein JB, Rose-Ped A, Martin P, Fuchs HJ. Patient reports of complications of bone marrow transplantation. *Support Care Cancer.* 2000;8(1):33–9.

- 30 Horowitz M, Schreiber H, Elder A, Heidenreich O, Vormoor J, Toffalori C, et al. Epidemiology and biology of relapse after stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2018;53(11):1379–89.
- 31 Wardley AM, Jayson GC, Swindell R, Morgenstern GR, Chang J, Bloor R, et al. Prospective evaluation of oral mucositis in patients receiving myeloablative conditioning regimens and haemopoietic progenitor rescue. *Br J Haematol.* 2000;110(2):292–9.
- 32 Bacigalupo A, Ballen K, Rizzo D, Giralt S, Lazarus H, Ho V, et al. Defining the Intensity of Conditioning Regimens: Working Definitions. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2009;15(12):1628–33.
- 33 Mohty M, Bay J, Faucher C, Choufi B, Bilger K, Tournilhac O, et al. Graft-versus-host disease following allogeneic transplantation from HLA-identical sibling with antithymocyte globulin – based reduced-intensity preparative regimen. *Blood.* 2003;102(2):470–6.
- 34 Chaudhry HM, Bruce AJ, Wolf RC, Litzow MR, Hogan WJ, Patnaik MS, et al. The incidence and severity of oral mucositis among allogeneic hematopoietic stem cell transplantation patients: a systematic review. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2016;22(4):605–16.
- 35 Majhail N. Long term complications after hematopoietic cell transplantation. *Hematol Oncol Stem Cell Ther.* 2018;10(4):220–7.
- 36 Jaguar G, Prado J, Nishimoto I, Pinheiro M, de Castro D, da Cruz Perez D, et al. Low-energy laser therapy for prevention of oral mucositis in hematopoietic stem cell transplantation. *Oral Dis.* 2007;13(6):538–43.
- 37 Weissheimer C, Curra M, Gregianin LJ, Daudt LE, Wagner VP, Martins MAT, et al. New photobiomodulation protocol prevents oral mucositis in hematopoietic stem cell transplantation recipients—a retrospective study. *Lasers Med Sci.* 2017;32(9):2013–21.
- 38 Sonis ST, Elting LS, Keefe D, Peterson DE, Schubert M, Hauer-Jensen M, et al. Perspectives on cancer therapy-induced mucosal injury. *Cancer.* 2004;100(S9):1995–2025.
- 39 Vagliano L, Feraut C, Gobetto G, Trunfio A, Errico A, Campani V, et al. Incidence and severity of oral mucositis in patients undergoing haematopoietic SCT: results of a multicentre study. *Bone Marrow Transplant.* 2010;46(5):727–32.

- 40 Shouval R, Kouniavski E, Fein J, Danylesko I, Shem-Tov N, Geva M, et al. Risk factors and implications of oral mucositis in recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Eur J Haematol.* 2019;103(4):402–9.
- 41 Robien K, Schubert MM, Bruemmer B, Lloid ME, Potter JD, Ulrich CM. Predictors of oral mucositis in patients receiving hematopoietic cell transplants for chronic myelogenous leukemia. *J Clin Oncol.* 2004;22(7):1268–75.
- 42 Sonis ST. Pathobiology of oral mucositis: novel insights and opportunities. *J Support Oncol.* 2007;5(9 Suppl 4):3–11.
- 43 Sonis ST. The biologic role for nuclear factor-kappa b in disease and its potential involvement in mucosal injury associated with anti-neoplastic therapy. *Crit Rev Oral Biol Med.* 2002;13(5):380–9.
- 44 Al-Dasooqi N, Sonis ST, Bowen JM, Bateman E. Emerging evidence on the pathobiology of mucositis. *Support Care Cancer.* 2013;21(7):2075-83.
- 45 Sonis ST. The pathobiology of mucositis. *Nat Rev Cancer.* 2004;4(4):277–84.
- 46 Bezinelli LM, Eduardo FP, Neves VD, Correa L, Lopes RM, Michel-Crosato E, et al. Quality of life related to oral mucositis of patients undergoing haematopoietic stem cell transplantation and receiving specialised oral care with low-level laser therapy : a prospective observational study. *Eur J Cancer Care (Engl).* 2016;25(4):668-74.
- 47 Villa A, Sonis ST. Mucositis. *Curr Opin Oncol.* 2015;27(3):159–64.
- 48 Worthington HV, Clarkson JE, Bryan G, Furness S, Glenny AM, Littlewood A, McCabe MG, Meyer S, Khalid T. Interventions for preventing oral mucositis for patients with cancer receiving treatment. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;2011(4):CD000978.
- 49 Riley P, Glenny A-M, Worthington H V., Littlewood A, Fernandez Mauleffinch LM, Clarkson JE, et al. Interventions for preventing oral mucositis in patients with cancer receiving treatment: cytokines and growth factors. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;11(11):CD011990.
- 50 Saunders DP, Rouleau T, Cheng K, Yarom N, Kandwal A, Joy J, et al. Systematic review of antimicrobials, mucosal coating agents, anesthetics, and analgesics for the management of oral mucositis in cancer patients and clinical practice guidelines. *Support Care Cancer.* 2020;28(5):2473–84.

- 51 Correa MEP, Cheng KKF, Chiang K, Kandwal A, Loprinzi CL, Mori T, et al. Systematic review of oral cryotherapy for the management of oral mucositis in cancer patients and clinical practice guidelines. *Support Care Cancer*. 2020;28(5):2449–56.
- 52 Logan RM, Al-Azri AR, Bossi P, Stringer AM, Joy JK, Soga Y, et al. Systematic review of growth factors and cytokines for the management of oral mucositis in cancer patients and clinical practice guidelines. *Support Care Cancer*. 2020;28(5):2485–98.
- 53 Bezinelli LM, de Paula Eduardo F, da Graça Lopes RM, Biazevic MGH, de Paula Eduardo C, Correa L, et al. Cost-effectiveness of the introduction of specialized oral care with laser therapy in hematopoietic stem cell transplantation. *Hematol Oncol*. 2014;32(1):31–9.
- 54 Karu TI. Multiple roles of cytochrome c oxidase in mammalian cells under action of red and IR-A radiation. *IUBMB Life*. 2010;62(8):607–10.
- 55 Dawood MS, Salman SD. Low level diode laser accelerates wound healing. *Lasers Med Sci*. 2012;28(3):941–5.
- 56 Hamblin MR. Mechanisms and applications of the anti-inflammatory effects of photobiomodulation. *AIMS Biophys*. 2017;4(3):337–61.
- 57 Moraes JJC, Queiroga AS, Biase RCCG, Leite EP, Cabral Júnior CR, Limeira Júnior FA. The effect of low level laser therapy in different wavelengths in the treatment of oral mucositis-proposal for extra-oral implementation. *Laser Phys*. 2009;19(9):1912–9.
- 58 Fossaluza V, Diniz JB, Pereira BB, Miguel EC, Pereira CAB. Sequential allocation to balance prognostic factors in a psychiatric clinical trial. *Clinics*. 2009;64(6):511–8.
- 59 Parulekar W, Mackenzie R, Bjarnason G, Jordan RC. Scoring oral mucositis. *Oral Oncol*. 1998;34(1):63–71.
- 60 Zecha JAEM, Raber-Durlacher JE, Nair RG, Epstein JB, Elad S, Hamblin MR, et al. Low-level laser therapy/photobiomodulation in the management of side effects of chemoradiation therapy in head and neck cancer: part 2: proposed applications and treatment protocols. *Support Care Cancer*. 2016;24(6):2793–805.
- 61 Scully C, Sonis S, Diz PD. Oral mucositis. *Oral Dis*. 2006;12(3):229–41.

- 62 Rodrigues GH, Jaguar GC, Alves FA, Guollo A, Camandoni VO, Damascena AS, et al. Variability of high-dose melphalan exposure on oral mucositis in patients undergoing prophylactic low-level laser therapy. *Lasers Med Sci.* 2017;32(5):1089–95.
- 63 Elting LS, Cooksley C, Chambers M, Cantor SB, Manzullo E, Rubenstein EB. The burdens of cancer therapy: Clinical and economic outcomes of chemotherapy-induced mucositis. *Cancer.* 2003;98(7):1531–9.
- 64 Barkokebas A, Silva IHM, de Andrade SC, Carvalho AAT, Gueiros LAM, Paiva SM, et al. Impact of oral mucositis on oral-health-related quality of life of patients diagnosed with cancer. *J Oral Pathol Med.* 2015;44(9):746–51.
- 65 Amadori F, Bardellini E, Conti G, Pedrini N, Schumacher RF, Majorana A. Low-level laser therapy for treatment of chemotherapy-induced oral mucositis in childhood: a randomized double-blind controlled study. *Lasers Med Sci.* 2016;31(6):1231–6.

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



**A.C. Camargo Cancer Center**

Centro Integrado de Diagnóstico, Tratamento, Ensino e Pesquisa

**APROVAÇÃO**

Os membros do Comitê de Ética em Pesquisa da Fundação Antônio Prudente - A.C. Camargo Cancer Center, em sua última reunião de **04/09/2018**, após analisarem as respostas aos questionamentos realizados em reunião de **17/07/2018**, **aprovaram** a realização do projeto nº 2569/18 intitulado: **"COMPARAÇÃO DE DOIS PROTOCOLOS DE FOTOBIMODULAÇÃO NA PREVENÇÃO DA MUCOSITE ORAL EM PACIENTES SUBMETIDOS AO TRANSPLANTE DE CÉLULAS TRONCO HEMATOPOIÉTICAS."**

**Pesquisador Responsável:** Fábio de Abreu Alves

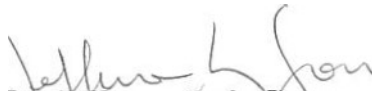
**Aluna:** Mariana Bitu Ramos Pinto (Mestrado)

**Informações a respeito do andamento do referido projeto deverão ser encaminhadas ao CEP dentro de 06 meses em relatório (modelo CEP).**

São Paulo, 06 de setembro de 2018.

Atenciosamente,

**1º Vice Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa**



**Dr. Jefferson Luiz Gross**

## Apêndice 1 - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido - TCLE

### I - DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO PARTICIPANTE DA PESQUISA

NOME DO PARTICIPANTE: .....  
DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº: ..... SEXO: M ( ) F ( ) DATA  
NASCIMENTO: ...../...../.....  
ENDEREÇO: ..... Nº .....  
APTO: ..... BAIRRO: ..... CIDADE: .....  
CEP: ..... TELEFONE: DDD ( ) .....

#### 2. RESPONSÁVEL LEGAL:

.....  
NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.): .....  
DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº: ..... SEXO: M ( ) F ( )  
DATA NASCIMENTO: ...../...../.....  
ENDEREÇO: ..... Nº .....  
APTO: ..... BAIRRO: ..... CIDADE: .....  
CEP: ..... TELEFONE: DDD ( ) .....

### II- DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA

TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: “**Comparação de dois protocolos de fotobiomodulação na prevenção da mucosite oral em pacientes submetidos ao transplante de células tronco hematopoiéticas**”

PESQUISADOR RESPONSÁVEL: **Fábio de Abreu Alves**  
PESQUISADOR ASSISTENTE: **Mariana Bitu Ramos Pinto**

**2. DURAÇÃO DA PESQUISA: 24 meses**

### III - INFORMAÇÕES AO PARTICIPANTE

O (A) senhor (a) está sendo convidado (a) a participar do projeto de pesquisa “**Comparação de dois protocolos de fotobiomodulação na prevenção da mucosite oral em pacientes submetidos ao transplante de células tronco hematopoiéticas**” Este é um projeto de pesquisa do Departamento de Estomatologia do A.C. Camargo Cancer Center e está sob responsabilidade do Dr. Fábio de Abreu Alves.

### IV – OBJETIVOS DA PESQUISA

Você foi convidado a participar deste estudo por estar sendo submetido à quimioterapia com radioterapia ou não, como preparação para o transplante de medula óssea. O objetivo é avaliar a laserterapia para prevenir e tratar a mucosite, que são feridas na boca causadas pela quimioterapia e radioterapia. A laserterapia consiste de um tipo de luz, aplicada de duas formas: extraoral (aplicada na face e pescoço) e intraoral (dentro da boca) na prevenção da mucosite (feridas em boca) em pacientes submetidos ao transplante de medula óssea. O efeito da laserterapia será avaliado, assim como o grau de dor e o tempo utilizado para aplicação da laserterapia também serão avaliados.

.....  
Rúbrica do pesquisador

.....  
Rúbrica do participante:

## **V- JUSTIFICATIVA PARA A PROPOSTA DA PESQUISA**

A mucosite oral (feridas na boca) são lesões muito comuns que aparecem em pacientes que serão submetidos ao transplante de medula óssea. A mucosite dificulta a alimentação pela dor e desconforto para mastigar e/ou engolir, interferindo na qualidade de vida e prejudicando o tratamento do paciente. Apesar dos vários tipos de tratamentos e prevenções para a mucosite oral, ainda não há um tratamento padrão totalmente eficaz e definido. Em busca da prevenção da mucosite oral, a laserterapia promove cicatrização, ação anti-inflamatória e analgésica podendo diminuir a intensidade e a duração, além da dor provocada pela mucosite oral.

## **VI- DESENHO DA PESQUISA**

Os pacientes que participarem desta pesquisa deverão ser futuros receptores do transplante de medula óssea. Os indivíduos participantes da pesquisa, podem ser sorteados em dois grupos de laserterapia: A (intraoral: dentro da boca) ou B (extraoral: aplicada na face e no rosto).

## **VII- DESCRIÇÃO DOS PROCEDIMENTOS**

Caso você aceite participar da presente pesquisa, você passará inicialmente por uma avaliação clínica, com duração aproximada de até 20 minutos, onde será explicado todo o procedimento e você poderá retirar as dúvidas (se houver). Caso não se sinta confortável ou constrangido para responder alguma questão sinta-se à vontade para recusar. Em seguida, você poderá ser incluído em um dos grupos de laserterapia: Grupo A (intraoral: dentro da boca) ou Grupo B (extraoral: aplicada na face e pescoço), sabendo que no caso de você desenvolver a mucosite oral, você será submetido à aplicação do laser curativo até a última sessão de quimioterapia, como é de rotina do Departamento de Estomatologia do A.C. Camargo Cancer Center. A aplicação da laserterapia será feita diariamente desde o primeiro dia que receber a quimioterapia e/ou radioterapia até 5 (cinco) dias após o seu transplante. Uma avaliação da mucosite oral e dos seus sintomas naquele momento (como: dor na boca) serão registrados todos os dias junto à aplicação até 10 (dez) após o transplante e semanalmente durante um (1) mês. Além disso, previamente ao início do tratamento oncológico, você passará por uma adequação do meio bucal.

Ressaltamos que todos os procedimentos serão realizados em dias que você já estiver programado para vir ao hospital, não havendo necessidade de vir ao hospital exclusivamente para participar da pesquisa.

## **VIII - DESCONFORTOS E RISCOS ESPERADOS DECORRENTES DO PROCEDIMENTO**

Este estudo poderá, eventualmente, expor os participantes do estudo a desconfortos imediatos, mesmo que estes sejam mínimos. Podem ser citados: o tempo destinado para aplicação da laserterapia ou ao constrangimento relacionado a obtenção de dados clínicos (nome, sexo, idade, tipo de transplante). Não há nenhum efeito colateral da laserterapia relatado na literatura, entretanto se o sr(a) apresentar alguma queixa ou dúvida, entre em contato com os pesquisadores por meio do telefone (11-2189-5129) para receber instruções.

## **IX - BENEFÍCIOS QUE PODERÃO SER OBTIDOS**

A laserterapia possui ações interessantes e positivas para o tratamento da mucosite e é esperado que seu uso com aplicação extraoral auxilie de forma mais rápida na prevenção destas feridas em boca, aumentando a qualidade de vida do paciente durante o tratamento oncológico. Aqueles que fizerem parte do Grupo A, terão benefícios através do protocolo já estabelecido para prevenção e tratamento de mucosite oral do Departamento de Estomatologia do A.C. Camargo Cancer Center, porém a proposta do estudo é inovar com a aplicação do Grupo B para melhorar os efeitos e reduzir o tempo de aplicação da laserterapia na prevenção da mucosite oral.

\_\_\_\_\_  
Rúbrica do pesquisador

\_\_\_\_\_  
Rúbrica do participante:

## X – CONFIDENCIALIDADE

Todos os esforços serão feitos no sentido de manter a privacidade das informações, que ficarão, restritas aos médicos pesquisadores e enfermeiros diretamente envolvidos neste projeto e aos membros do Comitê de Ética em Pesquisa. Neste sentido, todo e qualquer dado que possa levar à sua identificação será codificado, fazendo com que o risco de perda de confidencialidade seja mínimo. A sua participação neste estudo é voluntária, tendo o direito de retirar-se a qualquer momento. A recusa ou desistência da participação nesse estudo não irá prejudicar seu acompanhamento médico e tratamento.

## XI - DANOS RELACIONADOS À PESQUISA

Embora seja pouco provável que ocorra danos, pois não há nenhum risco potencial decorrente do estudo, garantimos que qualquer incômodo resultante da sua participação no estudo será avaliado e tratado de acordo com os benefícios e cuidados a que você tem direito. Ao assinar este formulário de consentimento você não está abrindo mão de qualquer um dos seus direitos legais.

## XII - ACOMPANHAMENTO, ASSISTÊNCIA E RESPONSÁVEIS

O pesquisador e a equipe envolvida na pesquisa se comprometem a dar informação atualizada ao longo do estudo, caso este seja o seu desejo. TELEFONE PARA CONTATO EM CASO DE QUALQUER DÚVIDA SOBRE O ESTUDO: (11) 2189-5129 entrar em contato com Dr. Fábio de Abreu Alves ou Dra. Mariana Bitu (87-99927-4808).

## XIII- OBSERVAÇÕES COMPLEMENTARES:

Esta pesquisa poderá ser interrompida durante a sua realização e após o aval do CEP da instituição, em casos onde: a) O pesquisador responsável decida que algum motivo ou situação possa pôr em risco a segurança do participante ou; b) O CEP julgue que o estudo esteja sendo conduzido de maneira eticamente inaceitável.

---

## XIV- QUEM DEVO CONTATAR EM CASO DE DÚVIDAS:

Pesquisador Responsável: Dr. Fábio de Abreu Alves

Pesquisador Assistente: Mariana Bitu Ramos Pinto

Departamento de Estomatologia do A.C.Camargo Cancer Center - São Paulo.

Telefones para contato: (11) 2189-5000 ramal 5129

Endereço: Rua Professor Antônio Prudente, 211 – Liberdade – São Paulo.

Se o pesquisador responsável não fornecer as informações/ esclarecimentos suficientes, por favor, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Fundação Antônio Prudente – A.C.Camargo/SP pelo telefone (11) 2189-5000, ramal 5020 de segunda-feira à quinta-feira das 8 horas às 18 horas e sexta-feira das 8 horas às 17 horas.

---

Este documento será elaborado em 2 (duas) vias. O (a) senhor (a) receberá uma das vias originais e a outra será arquivada pelo pesquisador em seu arquivo de pesquisa.

Eu, \_\_\_\_\_ declaro ter lido, compreendido e discutido o conteúdo do presente Termo de Consentimento e **concordo em participar desse estudo de forma livre e esclarecida** autorizando os procedimentos acima relacionados:

---

Assinatura do participante ou responsável

Assinatura do responsável pela pesquisa  
(Fábio de Abreu Alves)

-----  
Rúbrica do pesquisador:

-----  
Rúbrica do participante:

**Apêndice 2 - Ficha Clínica**

**Grupo:**      ☐ A (FBIO - Intraoral)      ☐ B (FBEO - Extraoral)

**1. Identificação:** \_\_\_\_\_

**2. Registro Hospitalar** |\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|

**3. Idade (anos)** |\_|\_|\_|\_|\_|

**4. Cor da pele:** (1) Branco (2) Não Branco |\_|\_|

**5. Sexo:** (1) Masculino (2) Feminino |\_|\_|

**6. Patologia de base:** \_\_\_\_\_

**7. Tipo de Transplante:** (1) Autólogo (2) Alogênico |\_|\_|

**8. Tipo de Condicionamento** |\_|\_|

MA – Mieloablativo (1) NMA - Não- Mieloablativo (2) RIC (3)

**10. Modalidade de Tratamento:** (1) QT (2) QT + TBI |\_|\_|

**11. Condicionamento (medicações e doses):**

---

---

---

**12. Protocolo de laserterapia:**

---

### Apêndice 3 - Ficha de Avaliação