GUSTAVO HENRIQUE CAMPOS RODRIGUES

**Avaliação da mucosite oral em pacientes que receberam terapia com laser de
baixa potência pré-transplante de medula óssea**

São Paulo
2015

GUSTAVO HENRIQUE CAMPOS RODRIGUES

**Avaliação da mucosite oral em pacientes que receberam terapia com laser de
baixa potência pré-transplante de medula óssea**

Versão Corrigida

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

Orientador: Prof. Dr. Fabio Abreu Alves

São Paulo
2015

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

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

Rodrigues, Gustavo Henrique Campos.

Avaliação da mucosite oral em pacientes que receberam terapia com laser de baixa potência pré-transplante de medula óssea / Gustavo Henrique Campos Rodrigues ; orientador Fabio Abreu Alves. -- São Paulo, 2015.
62 p. : il., tab. ; 30 cm.

Dissertação (Mestrado) -- Programa de Pós-Graduação em Diagnóstico Bucal. -- Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo.
Versão corrigida.

1. Estomatite. 2. Transplante de medula óssea. 3. Terapia a laser. I. Alves, Fabio Abreu. II. Título.

Rodrigues GHC. Avaliação da mucosite oral em pacientes que receberam terapia com laser de baixa potência pré-transplante de medula óssea. Dissertação apresentada à Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Odontologia.

Aprovado em: __/__/2015

Banca Examinadora

Prof(a). Dr(a). _____

Instituição: _____ Julgamento: _____

Prof(a). Dr(a). _____

Instituição: _____ Julgamento: _____

Prof(a). Dr(a). _____

Instituição: _____ Julgamento: _____

Dedico este trabalho a todos que estiveram comigo ao longo de todos esses anos, nas alegrias e tristezas. Principalmente aos meus pais, **lêda de Almeida Campos Rodrigues** e **Elias Soares Rodrigues**, aos meus irmãos **Renan Augusto Campos Rodrigues** e **Gleidson Campos Rodrigues**, ao meu sobrinho **Raul Martins Campos Rodrigues**, ao qual dedico o meu amor incondicional por terem me proporcionado de alguma forma alcançar todos os meus árduos objetivos.

Sem a ajuda de vocês, nada disso seria possível.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a **DEUS**, por sempre me conceder sabedoria nas escolhas dos melhores caminhos, coragem para acreditar, força para não desistir e proteção para me amparar.

Agradeço aos professores da Disciplina de Estomatologia Clínica Profa. Dra. Andréa Lusvarghi Witzel, Profa. Dra. Camila de Barros Gallo, Prof. Dr. Celso Augusto Lemos Jr, Prof. Dr. Dante Antonio Migliari e Prof. Dr. Fernando Ricardo Xavier da Silveira e Prof. Dr. Norberto Nobuo Sugaya pelo conhecimento transmitido ao longo de todo esse período e pela dedicação a toda disciplina.

Agradeço a Iracema Mascarenhas e Laerte Zanon pela ajuda constante e pela dedicação a todos nós e ao departamento.

Agradeço a CAPES pelo auxílio financeiro.

Agradeço a todos os colegas e amigos do Programa de Pós Graduação em Diagnóstico Bucal em especial a Érica Fernanda Patrício, Juliane Piragine, Sabrina Pinho, Paula Verona Ragusa, Thaís Gimenez Miniello, aos já Doutores, Anna Torrezani, Bianca Fréo e Ana Paula Candido, por todas as alegrias, bons momentos, força e amizade que dedicaram a mim ao longo de todo esse período o qual estivemos juntos. Tenho certeza de que nossa amizade transpõe os muros desse mundo chamado pós graduação. Sou muito grato por tê-los em minha vida.

Agradeço a todos os colegas e amigos do A.C. Camargo Cancer Center em especial ao André Guollo, Gustavo Rabelo, Nathalia Tuany Duarte, Juliana Rocha Verrone, pela ajuda e os bons momentos passados juntos nesses últimos anos.

Agradeço aos titulares e residentes do A.C. Camargo Cancer Center pela paciência e colaboração com o meu projeto.

Agradeço ao **Dr. José Divaldo Prado** pela amizade e conselhos dados desde o início dessa jornada. Não tenho palavras para agradecer.

E agradeço, sobretudo, a duas pessoas que contribuíram e muito para a realização desse projeto, **Prof. Dr. Fabio Abreu Alves e Profa. Dra. Graziella Chagas Jaguar**, meu muito obrigado pela paciência, amizade, dedicação, conhecimento transmitido e pela orientação deste trabalho. Serei sempre muito grata por tudo o que fizeram por mim.

*"Talvez não tenha conseguido fazer o melhor,
mas lutei para que o melhor fosse feito.
Não sou o que deveria ser, mas Graças a Deus,
não sou o que era antes."
(Marthin Luther King)*

RESUMO

Rodrigues GHC. Avaliação da mucosite oral em pacientes que receberam terapia com laser de baixa potência pré-transplante de medula óssea [dissertação]. São Paulo: Universidade de São Paulo, Faculdade de Odontologia; 2015.

A mucosite oral é um dos efeitos adversos mais frequente e debilitantes em pacientes submetidos ao transplante de medula óssea (TMO). O Laser de Baixa Potência (LBP) tem sido estabelecido como importante ferramenta na prevenção de mucosite, durante o condicionamento com quimioterapia de altas doses no TMO. No entanto, protocolos que suportam tais intervenções variam e os fatores de riscos para mucosite em pacientes com diferentes tipos de neoplasias e condicionamentos mesmo recebendo a prevenção com o LBP são ainda desconhecidos. Este trabalho teve como objetivo avaliar a prevalência de mucosite, sua relação com os parâmetros clínicos e fatores preditivos em pacientes submetidos ao TMO e que receberam a prevenção com LBP. Foi realizada uma análise retrospectiva de 374 pacientes consecutivos que foram submetidos ao TMO no A.C. Camargo Cancer Center, entre o período de janeiro de 2006 a janeiro de 2013. Todos os pacientes receberam profilaxia para mucosite oral com LBP, utilizando protocolo único, desde o primeiro dia do condicionamento até o D+2 (2 dias após a infusão da medula óssea). Os pacientes continuaram a receber o LBP nos casos de mucosite oral $\geq$ grau 2 até a remissão completa das lesões. Os dados clínicos como neutropenia febril, dor em boca, uso de alimentação parenteral e o uso de morfina foram coletados diariamente através dos prontuários dos pacientes desde o primeiro dia de internação até a alta hospitalar. As variáveis clínicas como idade, peso e função renal foram coletadas no dia da internação para o condicionamento. Dos 374 pacientes selecionados para este estudo, 37 (9%) pacientes foram excluídos, totalizando assim, 337 pacientes. Destes, 43 (12,76%) não apresentaram mucosite, 166 (49,25%) manifestaram mucosite grau 1, 84 (24,93%) grau 2, 32 (9,50%) grau 3 e 12 (3,56%) grau 4. Os pacientes com mucosite grau $\leq$ 2, apresentaram uma média de 1,4 dias de dor em boca comparado com 9,2 dias nos pacientes com mucosite $\geq$ 3 ($p < 0,0001$). Em relação ao tempo de hospitalização, nos pacientes com mucosite grau $\leq$ 2, a média foi de 27,16 dias comparado com 36,07 nos com mucosite grau $\geq$

3 ($p < 0,0001$). Através do modelo de regressão logística, observou-se que a cada aumento em uma unidade de creatinina a chance de ocorrer mucosite grau ≥ 3 foi 4,3 vezes maior (RC= 4,37; 95% IC: 1,68 – 11,32; $p=0,0024$). Além disso, os pacientes submetidos ao transplante alogênico apresentaram cerca de 5,97 vezes mais chance de apresentar mucosite grau ≥ 3 comparado com os pacientes submetidos ao transplante autólogo (RC= 5,97; 95% IC: 3,02 – 11,99; $p < 0,001$). O estudo concluiu que a incidência e intensidade da mucosite oral severa foi baixa nos pacientes submetidos ao TMO, provavelmente devido à profilaxia com o LBP. Além disso, quanto maior a severidade da mucosite oral, maior o tempo de dor em boca, uso de alimentação parenteral, uso de morfina e período de internação. O transplante alogênico e o aumento no nível sérico de creatinina foram considerados fatores de risco para ocorrência de mucosite oral severa. Novos estudos são necessários para definir protocolos específicos para o LBP nestes pacientes com maior risco para o desenvolvimento de mucosite severa.

Palavras-chave: Transplante de medula óssea. Mucosite oral. Laser de baixa potência.

ABSTRACT

Rodrigues GHC. Evaluation of oral mucositis in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation associated with prophylactic laser therapy [dissertation] São Paulo: Universidade de São Paulo, Faculdade de Odontologia; 2015.

Oral mucositis is one of the most common and debilitating adverse events in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). Prophylactic Low-level laser therapy (LLLT) is believed to improve mucositis outcomes. However, protocols that support such intervention vary and risk factors for mucositis in patients with different types of neoplasms and conditioning protocols are still unknown. This retrospective study aimed to assess the mucositis incidence, its relationship with clinical parameters and predictive factors in 337 consecutive patients following HSCT and receiving prophylactic LLLT. All patients received prophylactic LLLT and the applications were performed daily from the beginning of the conditioning regimen up to day +2. The patients continued receiving LLLT in case of mucositis grade ≥ 2 until complete remission of the lesions. Mucositis severity was assessed daily using a validated scale since the beginning of conditioning until hospital discharge. Analyses examined the relationship between worst mucositis grade and clinical outcomes, including days with oral pain, days of total parenteral nutrition, days of LLLT, days with neutropenic fever and inpatient days. The clinical variables such as age, weight and renal function data were collected at the day of admission for conditioning. Of 337 patients, 43 (12.76%) presented no mucositis, 166 (49.25%) showed mucositis grade 1, 84 (24.93%) grade 2, 32 (9.50%) grade 3 and 12 (3.56 %) grade 4. Patients with mucositis grade ≤ 2 , had on average 1.4 days of pain in the mouth compared with 9.2 days in patients with mucositis ≥ 3 ($p < 0.0001$). Regarding the length of

hospital stay in patients with mucositis grade ≤ 2 , the average was 27.16 days compared to 36.07 in with mucositis grade ≥ 3 ($p < 0.0001$). Univariate logistic regression analysis was performed to determine potential factors associated with grade III and IV mucositis. Renal dysfunction previous HSCT and allogeneic transplantation were considered the greatest risk for severe oral mucositis. The odds of severe oral mucositis increased over 4-fold for each unit increased of creatinine (OR= 4.37; 95% CI: 1.68 – 11.32; $p=0.0024$). In addition, patients undergoing allogeneic transplantation were 5.97 times more likely to have grade ≥ 3 mucositis compared with patients undergoing autologous transplantation (OR = 5.97; 95% CI: 3.02 to 11.99 $p < 0.001$). The severe oral mucositis was not common in our transplantation scenario compared with as previously reported in literature, probably due to prophylactic LLLT. This justifies the importance of preventive measures. Further studies are needed to define specific protocols for LBP in these patients at higher risk for developing severe mucositis.

Keywords: Hematopoietic stem cell transplantation. Oral Mucositis. Low-level laser therapy.

LISTA DE TABELAS

Tabela 5.1 – Variáveis clínicas presentes nos 337 pacientes estudados.....	31
Tabela 5.2 – Variáveis clínicas presentes nos pacientes em ambos os grupos	34
Tabela 5.3 – Correlação entre o maior grau de mucosite e demais parâmetros em todos os pacientes	35
Tabela 5.4 – Fatores de risco para mucosite oral severa em pacientes submetidos ao TMO: análise univariada	36
Tabela 5.5 – Fatores de risco para mucosite oral severa em pacientes submetidos ao TMO: modelo de regressão logística.....	37

LISTA DE FIGURAS

Figura 2.1 – Fisiopatologia da mucosite	18
Figura 2.2 – Biologia celular do laser	23

LISTA DE ABREVIATURAS

ATP	Adenosina trifosfato
ASC	Área de superfície corpórea
BEAM	Carmustina, Citarabina, Etoposídeo e Melfalano
BUCY	Bulssufan e Ciclofosfamida
CEP	Comissão de ética em pesquisa
cm	centímetro
D0	dia do transplante de medula óssea
D+	dias após do transplante de medula óssea
D-	dias antes do transplante de medula óssea
DNA	Ácido desoxirribonucleico
dL	decilitro
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
Gy	Gray
H	Hidrogênio
He-Ne	Hélio-neon
HLA	Human leukocyte antigen
HSCT	Hematopoietic stem cell transplantation
ICT	Irradiação de Corpo Total
J	joule
K	potássio
Kg	Quilograma
LBP	Laser de Baixa Potência
LCBP	Laserterapia curativa de baixa potência
LH	Linfoma de Hodgkin
LLA	Leucemia Linfoide Aguda
LLC	Leucemia Linfoide Crônica
LLLT	Low-level laser therapy
LMA	Leucemia Mieloide Aguda
LMC	Leucemia Mieloide Crônica
LNH	Linfoma Não Hodgkin
mg	Miligramas

ml	Mililitros
mW	megawatts
Na	sódio
NAD	nicotinamida-adenina-dinucleotídeo
NADH	nicotinamida adenina dinucleótido hidreto
NCI	National Center Institute
NF-kB	Factor Nuclear kappa B
nm	nanômetros
OMI	Oral Mucositis Index Scale
OMS	Organização Mundial da Saúde
QT	Quimioterapia
RNA	Ácido ribonucleico
RTOG	Radiation Therapy Oncology Group
SAME	Serviço de Arquivo Médico Estatístico
SMD	Síndrome Mielodisplásica
TMO	Transplante de Medula Óssea
VAS	Escala visual analógica
5FU	5-fluorouracil
° C	Grau Celsius

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	15
2 REVISÃO DA LITERATURA	17
2.1 Mucosite Oral	17
2.2 Fatores preditivos para mucosite em pacientes submetidos ao TMO	20
2.3 Laserterapia em pacientes submetidos ao TMO	21
3 PROPOSIÇÃO	25
4 CASUÍSTICA-MATERIAL E MÉTODOS	26
4.1 Critérios de Inclusão.....	26
4.2 Critérios de Exclusão.....	26
4.3 Coleta de Dados.....	26
4.4 Cuidados Oraais Pré, Trans e Pós TMO	27
4.5 Aplicação do Laser de Baixa Intensidade.....	28
4.6 Avaliação da Mucosite	28
4.7 Fatores de Risco da Mucosite	29
4.8 Banco de Dados e Análise Estatística	29
5 RESULTADOS	30
5.1 Descrição da população total estudada	30
5.2 Avaliação da Mucosite Oral.....	32
5.3 Associação entre a intensidade da mucosite oral e as variáveis estudadas	33
5.4 Fatores Preditivos para Mucosite Intensa	35
6 DISCUSSÃO	38
7 CONCLUSÃO	44
REFERÊNCIAS.....	45
ANEXOS	55
APÊNDICE	56

1 INTRODUÇÃO

O transplante de medula óssea (TMO) é o tratamento padrão para vários tumores hematológicos e linfáticos, assim como para alterações metabólicas e hematológicas não malignas, com impacto significativo nos índices de sobrevida (Woo, 1993; Dodd et al., 2001).

Apesar do intenso monitoramento dos pacientes durante o TMO, seja autólogo, onde as células provêm do próprio paciente, ou alogênico, no qual as células são retiradas de um doador vivo aparentado, não aparentado ou de cordão umbilical, complicações orais como mucosite oral, xerostomia, infecções bacterianas, infecções fúngicas, infecções virais e doença do enxerto contra o hospedeiro são comuns durante o tratamento, interferindo assim, no índice de cura e sobrevida dos pacientes (Bezinelli et al., 2014; Schubert; Correa, 2008; Elad et al., 2006; Epstein et al., 2004; Kennedy et al., 2000; Rask et al., 1998).

A mucosite oral é uma das complicações mais frequentes durante o TMO. Estima-se que 80% dos pacientes evoluem com esta complicação, o que leva a um aumento do risco de infecção, necessidade de nutrição parenteral, controle da dor com medicação intravenosa, prolongando o tempo de internação com impacto no custo hospitalar (Scully et al., 2006; Rubenstein et al., 2004; Sonis et al., 2001).

Apesar de bastante discutido na literatura, o tratamento da mucosite é um assunto ainda com resultados bastante conflitantes. Autores sugerem várias terapias com diferentes protocolos como o uso de agentes antimicrobianos tópicos (Elad; Thierer, 2015; Hong et al., 2010), vitaminas (Sugita et al., 2012; Sung et al., 2007), fatores de crescimento (Nguyen et al., 2015; Raber-Durlacher et al., 2013; Ryu et al., 2007), enxagüatórios bucais (Saarilahti et al., 2002), higiene bucal (Yamagata et al., 2012) e o Laser de Baixa Potência (LBP) (Basso et al., 2015; Lalla et al., 2014; Migliorati et al., 2013).

A literatura mundial demonstra que o LBP está bem estabelecido e recomendado para diminuição da severidade da mucosite oral e controle da dor, atuando em caráter preventivo e curativo, durante o condicionamento com quimioterapia de altas doses no TMO (Wong; Wilder-Smith, 2002; Enwemeka et al., 2004; Silva et al., 2011; Migliorati et al., 2013). Apesar disto, não há estudos que

avaliou fatores preditivos para mucosite em pacientes com diferentes tipos de neoplasias e condicionamentos mesmo realizando a prevenção com LBP. Saber a relação entre o tipo do transplante, a função renal, o peso, a idade e gênero do paciente é importante para estimar se um paciente será mais suscetível a apresentar mucosite oral. Sendo assim, o presente trabalho consistiu em identificar características individuais e também do tratamento na prevalência da mucosite oral. Bem como, correlacionar a mucosite com diversos efeitos clínicos como neutropenia febril, dor em boca, tempo de internação, uso de opióides e dieta enteral.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Mucosite Oral

A mucosite oral é uma toxicidade relacionada à quimioterapia e à radioterapia, comumente observada em pacientes submetidos ao TMO. Consiste em uma inflamação da mucosa oral, que pode evoluir para úlceras dolorosas, causando dificuldade de mastigação e deglutição, predispondo o paciente à infecção secundária e bacteremia. Esta complicação tem um significativo impacto sobre o estado nutricional dos pacientes, além de ser um fator importante que determina o aumento na indicação de analgésicos opióides, a utilização de nutrição parenteral, o número de dias de hospitalização, e dos custos hospitalares (Sonis et al., 2001; Bezinelli et al., 2014).

A fisiopatologia da mucosite não é plenamente compreendida. Alguns autores sugerem que as células epiteliais da mucosa oral têm rápida capacidade de crescer e se multiplicar, o que as torna mais susceptíveis aos efeitos da terapia citotóxica (Sonis, 2007; Hwang et al., 2005; Manakova et al., 2003). A quimioterapia pode interferir na maturidade e no crescimento de células epiteliais, provocando alterações no ciclo celular e até sua morte. Pacientes neutropênicos têm risco aumentado de infecções orais, o que geralmente ocorre quando a toxicidade indireta acontece nos tecidos estomatológicos (Jeddi et al., 2010). O mecanismo de mucosite oral mais conhecido e aceito na literatura foi descrito por Sonis (2004) que envolve cinco fases: iniciação, geração de mensagem, amplificação e sinalização, ulceração e cicatrização. A iniciação é caracterizada por danos irreversíveis e reversíveis diretamente ao DNA, de geração e ativação de outras vias que são independentes de espécies reativas de oxigênio. Durante a fase de geração de mensagem, os fatores de transcrição, como o *NF-κB*, são ativados para regular um certo número de genes no endotélio, fibroblastos, macrófagos e epitélio, resultando na produção de proteínas de mensagens e de proteínas efetoras, tais como citocinas inflamatórias e enzimas, resultando na apoptose e lesão tecidual, assim como uma série de acontecimentos de *feedback* biologicamente mediadas causando uma ampliação da lesão. Toda esta atividade leva a destruição da integridade do

Clinicamente, a mucosite oral se apresenta como eritema, ardência e em estágios mais avançados ulceração com presença de sangramento, comprometendo lábios, língua, mucosas, palato mole e orofaringe, interferindo na qualidade da saliva e voz, dor, dificuldade de deglutir, podendo levar o paciente até mesmo a incapacidade de se alimentar (Sonis, 2011). A incidência e evolução da mucosite oral quimio-induzida dependem do tipo, dose de quimioterapia e da resposta individual do paciente ao protocolo utilizado. Geralmente, os primeiros sinais aparecem em média no sétimo ao décimo dia após o início da quimioterapia, persistindo por 10 a 14 dias (Vagliano et al., 2011; Sonis, 2004; Barker, 1999).

Diversas escalas para avaliação das manifestações clínicas da mucosite oral são descritas na literatura, sendo as mais utilizadas a da Organização Mundial da Saúde (OMS), National Cancer Institute (NCI) e a do Radiation Therapy Oncology Group (RTOG). Segundo a OMS, a mucosite oral é classificada de acordo com as características clínicas da lesão e aspectos funcionais do paciente como: mucosite grau 0, onde não há nenhuma alteração na mucosa oral; mucosite grau I, presença de eritema; mucosite grau II, presença de eritema e lesões ulceradas, com aceitação de dieta sólida via oral; mucosite grau III, eritema e lesões ulceradas, com aceitação de apenas dieta líquida via oral; mucosite grau IV, eritema e lesões ulceradas, paciente não consegue se alimentar via oral (Parulekar et al., 1998). Esta escala é considerada de fácil aplicabilidade (Sonis, 2004).

Diversos agentes citotóxicos têm sido relacionados ao desenvolvimento de mucosite oral e gastrointetinal, das quais podemos citar os agentes antimetabólicos como a mercaptopurinan, a citarabina, os agentes alquilantes como o melfalano e o bussulfano, os substratos derivados de plantas como o etoposídeo, além do 5FU em altas doses (Migliorati et al., 2006; Rapidis et al., 2006; Dodd et al., 1999). O uso de metrotexato, fluorouracil, doxorrubicina, dactinomicina, bleomicina, destaca-se por permanecerem uma maior ocorrência de mucosite oral, e a associação com floxuridina, mitomicina, vincristina e vinorelbina potencializa a severidade da mucosite oral (Rapidis et al., 2006). Nos condicionamentos pré-TMO, estudos observaram que a severidade da mucosite oral está relacionada ao uso de esquemas de quimioterapia como melfalano em altas doses, BUCY (bussulfano e ciclosfosfamida) e BEAM (Carmustina, Citarabina, Etoposídeo e Melfalano),

associado com irradiação de corpo total (McCann et al., 2009; Blijlevens et al., 2008; Wardley et al., 2000).

Com o objetivo de avaliar os resultados clínicos e econômicos em paciente submetidos ao TMO em relação à mucosite oral, Sonis et al. (2001) realizaram um estudo com 92 pacientes de oito centros. Os pacientes foram avaliados desde o primeiro dia de condicionamento até o D+28. Foram examinados a relação entre os escores de mucosite oral e os dias com febre (temperatura corporal > 38,0° C), a ocorrência de infecção significativa, dias de nutrição parenteral total e dias de narcótico injetável (todos com mais de 28 dias), dias de internação hospitalar (mais de 60 dias), taxas hospitalares totais para a admissão índice e status vital em 100 dias. Os escores de mucosite oral foram estatisticamente significantes ($p < 0,05$) correlacionado com todos os desfechos de interesse, exceto dias com febre ($p = 0,21$). Após o controle para o tipo de enxerto (autólogo X alogênico) e centro de estudo, um aumento de 1 ponto na pontuação da mucosite oral foi associado com 1 dia adicional com febre ($p < 0,01$), a 2,1 vezes aumento do risco de infecção significativa ($p < 0,01$), 2,7 dias adicionais de nutrição parenteral total ($p < 0,0001$), 2,6 dias adicionais de terapia narcótico injetável ($p < 0,0001$), 2,6 dias adicionais no hospital ($p < 0,01$), 25.405 dólares em despesas hospitalares adicionais ($p < 0,0001$), e um aumento de 3,9 vezes em 100 dias do risco de mortalidade ($p < 0,01$). Quanto às despesas hospitalares, em média foram 42.749 dólares a mais entre os pacientes com evidência de ulceração em comparação com aqueles sem ($p = 0,06$). Estes autores concluíram que a mucosite oral está associada a resultados clínicos e econômicos significativamente piores nos paciente submetido ao TMO.

Apesar de a mucosite oral vir sendo estudada durante anos, a prevenção e o tratamento desta complicação ainda são assuntos bastante desafiadores para as equipes multidisciplinares. Diversos métodos são descritos na literatura na tentativa de prevenir a mucosite como os agentes antimicrobianos tópicos (Elad; Thierer, 2015; Hong et al., 2010), vitaminas (Sugita et al., 2012; Sung et al., 2007), fatores de crescimento (Nguyen et al., 2015; Raber-Durlacher et al., 2013; Ryu et al., 2007), enxaguatórios bucais (Saarilahti et al., 2002), higiene bucal (Yamagata et al., 2012) e o LBP (Basso et al., 2015; Lalla et al., 2014; Migliorati et al., 2013).

2.2 Fatores Preditivos para Mucosite em Pacientes Submetidos ao TMO

Existem poucos estudos na literatura avaliando os fatores de risco preditivos para a mucosite oral em paciente que são submetidos ao TMO. Grazziutti et al. (2006) estudaram 381 pacientes consecutivos com mieloma múltiplo e que receberam melfalano durante o regime de condicionamento. A dose de melfalano foi determinada em 200 mg/m^2 de superfície corporal (ASC), sendo reduzida para 140 mg/m^2 , quando creatinina sérica $> 3 \text{ mg / dl}$. Foram incluídos no estudo, dados demográficos, níveis séricos de albumina e teste de função renal e hepática pré-TMO, e dose (mg/Kg) de melfalano recebida. A vasta quantidade de valores de ASC resultou em doses variadas de melfalano ($2,4\text{-}6,2 \text{ mg / kg}$). Como resultado, 75% dos pacientes desenvolveram mucosite oral, sendo 21% com graus severos. Os autores observaram que os fatores preditivos para mucosite intensa em várias análises de regressão logística foram o nível sérico de creatinina (odds ratio (OR) = 1,581; intervalo de confiança de 95% (CI): 1,080-2,313; $P = 0,018$) e a dose de melfalano por mg/kg (OR = 1,595; 95 CI%: 1,065-2,389; $P = 0,023$). Um modelo de previsão da mucosite oral foi desenvolvido com base nessas variáveis. Concluíram que o cálculo da dose pela ASC, resultou em doses variadas de melfalano, e que os pacientes com disfunção renal que estão programados para receber uma alta dose de melfalano têm o maior risco para mucosite intensa durante TMO, porém ressaltam que estudos farmacogenômicos e farmacocinéticos são necessários para entender melhor a variabilidade entre a exposição do melfalano e sua toxicidade. Repetto (2003) concluiu em seu estudo que as alterações fisiológicas associadas com o envelhecimento podem aumentar a susceptibilidade dos pacientes idosos à toxicidade da quimioterapia, sendo a idade cronológica um fator de risco para toxicidade, como neutropenia e mucosite, assim, necessitando o idoso de uma maior atenção. Determinar os fatores específicos do paciente e do regime de condicionamento que predizem o risco de efeitos tóxico da quimioterapia seria clinicamente relevante. Segundo o autor o desenvolvimento de novos regimes de quimioterapia, com eficácia similar, mas com menos toxicidade em pacientes idosos deve ser uma prioridade para futuras pesquisas. De acordo com a literatura

estudada, não há nenhum estudo que avaliou os fatores de risco para mucosite oral em pacientes durante o TMO e que receberam a profilaxia oral com o LBP.

2.3 Laserterapia em Pacientes Submetidos ao TMO

A terapia com laser consiste em promover efeitos fotoquímicos, fotofísicos e fotobiológicos em células e tecidos, ou seja, a energia fornecida pelo laser é absorvida por fotorreceptores endógenos que quando ativados leva à estimulação ou inibição do metabolismo celular, dependendo da dose de energia da luz (Ribeiro et al., 2004). Na tentativa de demonstrar a ação do laser nas células, Karu (1998) desenvolveu um modelo onde evidencia que absorção da luz laser é realizada pela mitocôndria a qual ativa o citocromo c oxidase, havendo então uma mudança de oxidação-redução, aumentando assim o ATP intracelular e Ca^{+} , ocorrendo aumento na síntese de DNA e RNA, causando aumento na produção de fibroblastos (Figura 2.2).

Figura 2.2 - Biologia celular do laser de baixa potência. Na- sódio. K- Potássio. DNA- Ácido desoxirribonucleico. RNA- ácido ribonucleico. H- Hidrogênio. ATP- Adenosina trifosfato. NAD- nicotinamida-adenina-dinucleotídeo. NADH- nicotinamida adenina dinucleótido hidreto. Adaptada de Karu 1989.

LBP melhora a capacidade de reparação do tecido danificado, principalmente como resultado do aumento dos níveis de fatores de crescimento (Gao; Xing, 2009), a ativação de fibroblastos (Pereira et al., 2002) e células endoteliais (Chen et al., 2008), e a proliferação de queratinócitos (Eduardo et al., 2007; Pellicoli et al. 2014). O LBP também tem um efeito analgésico que promove importante alívio da dor oral (Chow et al., 2011). No caso da mucosite oral, esse processo se torna importante, devido ao rápido processo da regeneração do epitélio da mucosa oral. Estudos têm demonstrado que a terapia com laser pode reduzir a severidade da mucosite oral e ha dor (Schubert et al. 2007; Nes; Posso, 2005; Campos et al., 2009; Eduardo et al., 2009).

Com o objetivo de avaliar a eficácia do LBP na prevenção de mucosite oral em pacientes submetidos ao TMO, Jaguar et al. (2007) compararam 24 pacientes que receberam a laserterapia profilática (Grupo L+) com 25 pacientes que não receberam terapia com laser (Grupo L-). No grupo que recebeu a terapia com laser,

as aplicações foram realizadas a partir do início do regime de condicionamento até o 2º dia após a infusão da medula óssea. Todos os pacientes apresentaram algum grau de mucosite. No entanto, foi observada diferença significativa em relação ao número de dias que iniciou a mucosite oral (Grupo L- apresentou mucosite em 4,36 dias enquanto o Grupo L+ apresentou em 6,12 dias). A terapia com laser também reduziu o número de dias de dor em boca, sendo 5,64 dias no Grupo L- e 2,45 dias no Grupo L+, e diminuiu o consumo de morfina. Os autores sugerem que a terapia com laser pode ser útil na prevenção de mucosite oral para pacientes submetidos ao TMO, além de uma melhorar a qualidade de vida do paciente. Entretanto, estudos randomizados controlados devem ser realizados para confirmar a real eficácia da terapia com laser.

Eduardo et al. (2009) em um levantamento entre 2006 a 2007 avaliaram a incidência de mucosite oral em 30 pacientes submetidos ao TMO, que receberam laserterapia (660nm e 40mW) diariamente durante o condicionamento. Observaram que 33,4% dos pacientes apresentaram mucosite grau I, 40% grau II, 23,3% grau III e 3,3% grau IV, nos dias críticos pós-transplante (D+5 e D+8), 63,3% dos pacientes tiveram mucosite grau I e 33,3% tiveram grau II, observando ausência de paciente com mucosite grau III ou IV durante o período. Assim como em outros estudos, os autores puderam demonstrar os efeitos benéficos da laserterapia na prevenção e controle da mucosite oral.

Em um estudo fase III, randomizado, duplo-cego, placebo-controlado tendo como objetivo comparar a capacidade de dois diferentes laser de diodo GaAlAs de baixa potência, um com comprimento de onda de 650 nm e outro com 780 nm para prevenir a mucosite oral em pacientes que realizaram TMO e foram submetidos a condicionamento com quimioterapia ou quimiorradioterapia. Setenta pacientes foram randomizados para um dos três grupos de tratamento: o laser de 650 nm, 780 nm ou placebo. Todos os pacientes receberam tratamento com laserterapia nas regiões da mucosa labial inferior, mucosa jugal direita, borda bilateral e ventre da língua e assoalho bucal com densidade de energia de 2 J/cm². A laserterapia iniciou no primeiro dia de condicionamento e continuou até o segundo dia pós-transplante. Foi avaliado mucosite oral e dor nos dias 0, 4, 7, 11, 14, 18 e 21 pós-transplante. Os escores de mucosite oral variaram de 0 a 61. As pontuações dos pacientes com placebo foram maiores, em média, do que os escores dos pacientes que receberam laserterapia em quase todos os tempos de avaliação, significando mucosite severa

durante o curso do estudo. A média da pontuação de mucosite oral variou entre os grupos no dia 11 (placebo= $24,3 \pm 2,9$; 650nm= $16,7 \pm 2,9$ e 780 nm= $20,6 \pm 2,9$) ($p = 0,06$). Os autores puderam concluir que o LBP com comprimento de onda 650 nm reduz a gravidade da mucosite oral e os escores de dor, além de ser bem tolerada e nenhum evento adverso ter sido observado (Schubert et al., 2007).

Para avaliar a eficiência de laser de hélio-neon (He-Ne) na prevenção de mucosite oral induzida por quimioterapia de altas doses antes de transplante autólogo de medula óssea, Cowen et al. (1997) avaliaram entre os anos de 1993 e 1995, 30 pacientes consecutivos que receberam laser profilático e fizeram TMO. Os autores não adotaram como metodologia a comparação com um grupo controle. A quimioterapia consistiu em ciclofosfamida, 60 mg / kg por via intravenosa do dia D -5 e D-4 em 27 casos, o melfalano 140 mg / kg via intravenosa no D-4, em três casos. Irradiação de corpo total consistiu de 12 Gy de dose em seis frações (4 Gy / dia por três dias). O laser He-Ne (632,8 nm, potência de 60 mW) foi aplicada diariamente a partir D-5 a D-1 em cinco locais anatômicos da mucosa oral. Exame oral foi realizado diariamente a partir D 0 até o D + 20. A mucosite foi marcada de acordo com um guia de exame oral, com uma escala de 16 escores, dos quais quatro foram avaliados pelos próprios pacientes. A média diária das pontuações de auto-avaliação para a dor oral, capacidade de engolir e secura bucal foi medida. Um índice de mucosite diário e uma pontuação cumulativa de mucosite oral foram estabelecidos. Exigência de analgésicos e nutrição parenteral também foram avaliados. A pontuação cumulativa de mucosite oral foi significativamente reduzida entre os pacientes que receberam laserterapia preventiva ($p = 0,04$). A melhora do índice diário de mucosite em pacientes que receberam laserterapia também foi significativamente melhor ($p < 0,05$) a partir de D+2 para D+7. Ocorrência e duração da mucosite oral grau III foram reduzidas em pacientes que receberam laserterapia preventiva ($p = 0,01$). As aplicações de laser reduz a dor em cavidade bucal, segundo avaliação dos próprios pacientes ($p = 0,05$) e os que receberam laserterapia preventiva necessitaram de menos morfina ($p = 0,05$). Xerostomia e capacidade de engolir foram melhor entre os pacientes que receberam laserterapia preventiva ($p = 0,005$ e $p = 0,01$, respectivamente). Requisito para a nutrição parenteral não foi reduzido. O tratamento com laser de He-Ne foi bem tolerado, viável em todos os casos, além de reduzir mucosite oral em pacientes que foram submetidos a condicionamentos com quimiorradioterapia de altas doses.

Em um estudo, vinte pacientes receberam laserterapia apenas em um dos lados da mucosa jugal na altura da linha média, o lado contralateral não recebeu laserterapia, servindo de controle. A gravidade da mucosite oral foi mensurada de acordo com duas escalas de mucosite oral a Oral Mucositis Index Scale (OMI-A e OMI-B) e a escala da Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) de toxicidade oral. A intensidade de dor foi avaliada através de uma escala visual analógica (VAS). Os escores cumulativos foram analisados entre os lados que receberam laserterapia e o lado placebo. Mucosite oral e escores de dor foram significativamente menores para o lado que recebeu laserterapia em relação ao lado placebo pela OMI-A e B ($p < 0,005$) e VAS ($p = 0,027$). O tratamento com laserterapia foi bem tolerado e reduziu a gravidade da mucosite oral durante o condicionamento em pacientes que se submeteram ao TMO (Barasch et al., 1995).

Com o objetivo de descrever um protocolo de higiene bucal especializado, Eduardo et al. (2015) demonstraram os resultados clínicos após prevenção e tratamento mucosite oral que incluía a laserterapia para pacientes pediátricos submetidos a transplante. Os dados de morbidade por mucosite oral foram coletadas de 51 pacientes pediátricos de TMO tratados diariamente com LBP, seguido de protocolos de cuidados orais padrão. Todos os pacientes, inclusive bebês e crianças, aceitaram a higiene bucal diária e LBP. Eritema em mucosa oral foi observado em 80,0% dos pacientes, e o grau máximo de mucosite oral foi II seguindo a escala da OMS. Os pacientes que se submeteram a transplantes autólogos e HLA-haploidênticos mostraram mucosite oral com a menor gravidade. A frequência de irradiação de corpo total e prescrições de metotrexato foram maiores em adolescentes quando comparadas com crianças ($p = 0,044$), e os adolescentes também exibiram mucosite oral mais severa do que bebês e crianças. Observaram-se bons resultados clínicos em pacientes que fizeram uso da terapia com LBP, principalmente no que diz respeito ao controle de severidade de mucosite oral e redução da dor na cavidade oral. Os autores puderam concluir que higiene bucal especializado, incluindo LBP, é viável e acessível para pacientes pediátricos de TMO, embora algumas adaptações na rotina de higiene bucal do paciente devam ser aprovadas com a ajuda dos pais / acompanhantes e equipe clínica.

3 PROPOSIÇÃO

Avaliar a incidência e intensidade de mucosite oral nos pacientes submetidos ao TMO e que receberam o LBP para prevenção desta complicação.

Avaliar a associação entre o tipo de transplante e presença de neutropenia febril com a intensidade da mucosite.

Verificar associação entre o uso de opióides e período de internação com a mucosite.

Avaliar associação entre o uso de alimentação parenteral e morfina por dia com a mucosite.

Identificar fatores de risco para o evento mucosite severa ocorrer em pacientes submetidos ao TMO mesmo recebendo a prevenção com o LBP.

4 CASUÍSTICA-MATERIAL E MÉTODOS

O presente estudo de caráter retrospectivo foi revisado e aprovado pela Comissão de Ética em Pesquisa (CEP) da Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo e no Comitê de Ética do AC Camargo Cancer Center com o número 1840/13 na data de 12/11/2013 (Anexo A).

4.1 Critérios de Inclusão

Para a pesquisa foram selecionados todos os pacientes que foram submetidos ao transplante TMO (autólogo ou alogênico) no AC Camargo Cancer Center e que receberam o protocolo de prevenção de mucosite oral com LBP, no período compreendido entre janeiro de 2006 a janeiro de 2013.

4.2 Critérios de Exclusão

Pacientes que por algum motivo interromperam o tratamento profilático do LBP no decorrer do TMO. E também, pacientes que não apresentavam informações nos prontuários necessárias para o estudo como neoplasia, tipo do transplante, tipo de condicionamento, dados diários de mucosite.

4.3 Coleta de Dados

As variáveis como gênero, idade, tipo de neoplasia, tipo do transplante, tipo do condicionamento, drogas quimioterápicas utilizadas, o peso e a função renal antes do transplante, presença de neutropenia febril, incidência e intensidade da

mucosite, uso de alimentação parenteral, uso de morfina e tempo de internação no transplante foram coletados dos prontuários do SAME (Serviço de Arquivo Médico Estatístico) e dos prontuários eletrônicos disponíveis no sistema MV do AC Camargo Cancer Center, diariamente desde o primeiro dia do condicionamento até a alta hospitalar. Os dados coletados foram transcritos para um formulário padronizado (Apêndice B e C).

4.4 Cuidados Oraís Pré, Trans e Pós TMO

Como parte do protocolo pré-TMO, todo paciente é encaminhado ao Departamento de Estomatologia para remoção de possíveis focos de infecção em boca. A condição das mucosas, dos dentes (presença de cáries, doença periodontal e etc.) e dos maxilares (mandíbula e maxilas) é avaliada. Para esta avaliação é realizado exame clínico minucioso e uma radiografia panorâmica, e se necessário complementado com radiografias periapicais.

Toda intervenção odontológica necessária e que não interfira no início do TMO é estabelecida, visando diminuir riscos durante o tratamento. Após todo o tratamento odontológico, o paciente é orientado verbalmente e por escrito quanto aos principais efeitos colaterais que podem acometer a boca. Durante o TMO, o paciente é acompanhado pela Equipe de Estomatologia desde o início do condicionamento até a alta hospitalar. São estabelecidas orientações como uso de fio dental e escovar cuidadosamente os dentes com escova extra-macia após toda refeição e não usar prótese ao não ser para se alimentar. Também o paciente é orientado a realizar bochechos com: clorexidina 0,12%, 2 vezes ao dia (12/12hs), água bicarbonatada, bochechar por 1 minuto 3 vezes ao dia e protetor labial. Em casos de condicionamento com melfalano, realiza-se a crioterapia de forma profilática. O paciente é orientado a chupar picolé, iniciando 5 minutos antes do início da quimioterapia, persistindo por 30 minutos. Durante o condicionamento, todos os pacientes recebem laserterapia profilática.

Após o TMO todos os pacientes mantêm um acompanhamento para manutenção da saúde bucal.

4.5 Aplicação do Laser de Baixa Intensidade

A aplicação do laser inicia no primeiro dia do condicionamento do transplante até dois dias após a infusão da medula óssea (D+2). O aparelho utilizado do laser de baixa potência foi o Twin Flex® (MM Optics), sendo aplicado pela equipe de Estomatologia do A.C. Camargo Cancer Center. As especificações da irradiação com a luz laser foram as mesmas durante todo o período do estudo, sendo o comprimento de onda 660nm, potência 15 mW e uma densidade de energia aplicada a mucosa oral de 3,8 J cm². O laser era aplicado 10 segundos em cada região anatômica.

A aplicação era realizada de forma pontual com distância de 1 cm entre eles, de modo a cobrir a maior área por cm² em cada região (Jaguar et al. 2007). O LBP era aplicado nas seguintes regiões anatômicas: lábio superior/ inferior, fundo de vestibulo superior/inferior bilateral, região de linha Alba bilateral, borda bilateral de língua, ventre de língua e assoalho bucal.

Quando o paciente desenvolvia mucosite grau 2, apesar da laserterapia profilática, era iniciado a laserterapia curativa e outras terapias como vitamina E e xilocaína tópica. A laserterapia curativa era aplicada na lesão ulcerada até diminuir a sintomatologia dolorosa do paciente e promover cicatrização da região.

4.6 Avaliação da Mucosite

Desde 2003, a intensidade de mucosite oral é avaliada no AC Camargo Cancer Center por uma Equipe treinada utilizando a escala da OMS, permitindo assim, uma padronização dos dados.

A intensidade da mucosite oral foi acessada dos prontuários dos pacientes, diariamente desde o primeiro dia do condicionamento até a alta hospitalar.

Para análise, foi escolhido o pior grau de mucosite oral desenvolvido por cada paciente durante todo o período de internação.

4.7 Fatores de Risco da Mucosite

Para avaliar os possíveis fatores de risco para o desenvolvimento de mucosite oral severa (Grau 3 e 4), foram analisados as variáveis clínicas como idade, peso, tipo de transplante, neoplasia e função renal (pré-TMO).

4.8 Banco de Dados e Análise Estatística

Os dados foram digitados e analisados no programa SPSS versão 16.0 para Windows.

Para a caracterização da amostra foi realizada a estatística descritiva por meio de frequências absolutas e relativas, medidas de tendência central (média e mediana) e dispersão (desvio-padrão, mínimo e máximo).

Para os todos os testes estatísticos foi estabelecido um erro alfa de 5%, ou seja, os resultados foram considerados estatisticamente significativos quando $p \leq 0,05$.

A análise foi feita diariamente. Em cada dia foi analisada a prevalência e a intensidade da mucosite. Foi avaliado também a associação entre presença ou não de mucosite e presença de neutropenia febril, uso de alimentação via parenteral, uso e quantidade de morfina por dia, presença ou ausência de dor em boca, tempo de internação no transplante. Foi utilizado o teste de associação pelo qui-quadrado para testar a associação entre as variáveis.

5 RESULTADOS

5.1 Descrição da População Total Estudada

Dos 374 pacientes selecionados para este estudo, 37 (9%) pacientes foram excluídos por não terem todas as informações no prontuário. Sendo assim, um total de 337 pacientes foi analisado. Destes, 196 (58,16%) eram do gênero masculino e 141 (41,84%) do feminino. A idade do gênero masculino variou de 2-70 anos (média: $43,30 \pm 15,80$ anos), e no feminino variou de 1-72 anos (média: $43,29 \pm 15,81$ anos). Quanto à cor da pele, 243 pacientes (72,11%) eram leucodermas, 64 melanodermas (18,99%) e 30 feodermas (8,9%). A maioria dos pacientes (266 - 78,93%) realizou TMO autólogo, e 71 (21,07%) alogênico. Quanto às neoplasias de base, as mais encontradas foram Mieloma Múltiplo (111 pacientes, 32,93%), seguido de Linfoma Não Hodgkin (66 pacientes, 19,59%) e Linfoma de Hodgkin (66 pacientes, 19,59%). Em 302 pacientes (89,6%), o tratamento consistiu somente de quimioterapia, e em 35 pacientes (10,4%), quimioterapia e irradiação de corpo total. Dos 337 pacientes, 170 (50,45%) estão vivos e mantêm seguimento, 99 (29,38%) pacientes foram a óbito e 68 (20,17%) não se obteve informação, pois não deram seguimento do tratamento no hospital estudado (Tabela 5.1). Dos 99 pacientes que foram à óbitos, 41 (41,41%) realizaram transplante alogênico.

Tabela 5.1 – Variáveis clínicas presentes nos 337 pacientes estudados

Variável	Categoria	N	%
Sexo	Masculino	196	58,16
	Feminino	141	41,84
Idade	Média ± DP	43,29 ±15,79	
	Variação	1-72	
	Mediana	47	
Etnia	Leucoderma	243	72,11
	Melanoderma	64	18,99
	Feoderma	30	8,90
Tipo de Transplante	Autólogo	266	78,93
	Alogênico	71	21,07
Neoplasias	Mieloma Múltiplo	111	32,93
	LNH	66	19,59
	LH	66	19,59
	LMA	27	8,01
	LLA	21	6,23
	Tu de Testículo	9	2,67
	Linfoma do Manto	9	2,67
	LMC	5	1,48
	SMD	4	1,18
	Neuroblastoma	3	0,89
	Aplasia Medular	3	0,89
	Amiloidose	2	0,59
	LLC	2	0,59
	Linfomas não classificado	2	0,59
	Sarcoma de Ewing	1	0,30
	Rabdomiossarcoma	1	0,30
	Leucemia aguda bifenotípica	1	0,30
	Anemia de Fanconi	1	0,30
	Meduloblastoma	1	0,30
	Linfoma de Burkitt	1	0,30
	Retinoblastoma	1	0,30
Esquema de Condicionamento	QT	302	89,6
	QT + ICT	35	10,4
Óbito	Sim	99	29,38
	Não	170	50,45
	Fora de Seguimento	68	20,17

Legenda: DP= desvio padrão; LNH= Linfoma Não Hodgkin; LH= Linfoma de Hodgkin; LLA= Leucemia Linfóide Aguda; LLC= Leucemia Linfóide Crônica; LMA= Leucemia Mieloide Aguda; SMD= Síndrome Mielodisplásica; Tu= Tumor; LMC= Leucemia Mieloide Crônica; QT= Quimioterapia; ICT= Irradiação de Corpo Total.

O tratamento dos tumores previamente ao TMO compreendeu cirurgia, radioterapia e quimioterapia. A quimioterapia exclusiva foi o tratamento mais frequente (249 pacientes, 73,89%), seguido de quimioterapia e radioterapia (55 pacientes, 16,32%), cirurgia, quimioterapia e radioterapia (18 pacientes, 5,34%) e cirurgia com quimioterapia adjuvante (15 pacientes, 4,45%), respectivamente.

Quanto à adequação bucal, todos os 337 pacientes foram avaliados pela Equipe de Estomatologia previamente ao transplante. Destes, 200 (59,35%) pacientes realizaram algum tipo de adequação e 137 (40,65%) pacientes não necessitaram de nenhum tipo de intervenção odontológica. Dos procedimentos odontológicos, 45 (13,35%) pacientes realizaram somente raspagem periodontal, 35 (10,39%) somente exodontias, 31 (9,20%) restaurações e raspagem periodontal, 21 (6,23%) pacientes realizaram restaurações, raspagem periodontal e exodontias, 15 (4,45%) raspagem periodontal e exodontias, 14 (4,15%) somente restaurações, 9 (2,67%) endodontia e raspagem periodontal, 8 (2,37%) somente endodontia, 6 (1,78%) pacientes realizaram restaurações e endodontia, 5 (1,49%) restaurações e exodontias, 4 (1,19%) pacientes realizaram restaurações, endodontia, raspagem e exodontias, 3 (0,89%) pacientes endodontia, raspagem periodontal e exodontias, 2 (0,59%) endodontia e exodontias, 1 (0,30%) restaurações, raspagem periodontal e endodontia e 1 (0,30%) paciente realizou restaurações, exodontias e endodontia. Durante o TMO, 3 (0,89%) pacientes tiveram complicações odontológicas, sendo 2 (66,67%) abscessos periodontais e 1 (33,33%) odontalgia.

5.2 Avaliação da Mucosite Oral

Dos 337 prontuários avaliados durante todo o período de internação, foi verificado que 43 (12,76%) pacientes não apresentaram mucosite, 166 (49,25%) desenvolveram mucosite grau 1, 84 (24,93%) grau 2, 32 (9,50%) grau 3 e 12 (3,56%) grau 4. O tempo de persistência da mucosite grau 1 foi em média de $11,66 \pm 6,28$ dias, no grau 2 foi de $4,51 \pm 2,65$, no grau 3 de $4 \pm 1,88$ e no grau 4 de $2,92 \pm 1,17$ dias. O tempo de aparecimento da mucosite severa desde início do condicionamento foi em média de $14,96 \pm 3,78$ dias para o grau 3 e $17,83 \pm 2,59$ dias para o grau 4.

Observando o Gráfico 5.1, nota-se que o maior pico de mucosite oral graus 3 e 4 ocorreu no D+12, com tempo de cicatrização até o D+19.

Gráfico 5.1- Evolução da mucosite oral graus III e IV associada ao TMO

Com relação à localização das ulcerações orais pela mucosite, a língua foi o local mais acometido (104 pacientes, 30,86%), seguido de mucosa jugal com 65 (19,29%) e lábio com 34 (10,09%) pacientes.

5.3 ASSOCIAÇÃO ENTRE A INTENSIDADE DA MUCOSITE ORAL E AS VARIÁVEIS CLÍNICAS ESTUDADAS

Para avaliar o impacto da mucosite oral nas variáveis clínicas como dor em boca, tempo de laserterapia curativa, uso de opióides, dieta enteral e tempo de internação, a mucosite foi agrupada em mucosite leve (mucosite grau ≤ 2) e mucosite intensa (mucosite grau ≥ 3). Desse modo, 292 (86,65%) pacientes desenvolveram mucosite leve e 45 (13,35%) pacientes apresentam mucosite severa. Foi observado que os pacientes com mucosite grau ≤ 2 , apresentaram uma média de 1,4 dias de dor em

boca comparado com 9,2 dias nos pacientes com mucosite grau ≥ 3 ($p < 0,0001$) (Tabela 5.2).

Em relação aos dias de laserterapia curativa, pacientes com grau ≤ 2 , apresentou uma média de 1,4 dias de laser comparado com 9,25 dias nos pacientes com mucosite ≥ 3 ($p < 0,0001$) (Tabela 5.2). Também foi observada diferença estatística significativa em relação ao uso de morfina. Os pacientes que apresentaram mucosite grau ≤ 2 fizeram em média 0,65 dias de uso de morfina comparado com 6,36 dias para os que apresentaram mucosite grau ≥ 3 ($p < 0,0001$) (Tabela 5.2). Foi notado que 12 (26,66%) dos pacientes com mucosite grau ≥ 3 fizeram uso de dieta enteral enquanto que nenhum paciente que manifestou mucosite grau ≤ 2 necessitou de dieta enteral ($p = 0,0018$).

Em relação ao tempo de hospitalização em dias, nos pacientes com mucosite grau ≤ 2 , a média foi de 27,16 dias comparado com 36,07 nos pacientes com mucosite grau ≥ 3 ($p < 0,0001$) (Tabela 5.2).

Tabela 5.2 – Variáveis clínicas presentes nos pacientes em ambos os grupos

Variável	Mucosite grau ≤ 2	Mucosite grau ≥ 3	P*
N(%)	292 (86,65%)	45 (13,35%)	-
Dor em Boca (dias)	1,4 $\pm$ 2,5	9,2 $\pm$ 3,4	<0,0001*
LCBP (dias)	1,4 $\pm$ 3,77	9,25 $\pm$ 3,80	<0,0001*
Uso de Morfina (dias)	0,65 $\pm$ 2,87	6,36 $\pm$ 2,84	<0,0001*
Tempo de Hospitalização (dias)	27,16 $\pm$ 12,95	36,07 $\pm$ 15,68	<0,0001*

Utilizando o teste de correlação do coeficiente de Spearman, foi comprovado que quanto maior o grau de mucosite oral, maior é o tempo de dor em boca ($p = 0,000\ddagger$; r 0,87), dias de laserterapia curativa ($p = 0,000\ddagger$; r 0,90), maior os dias de uso de

nutrição parenteral ($p=0,000^\dagger$; $r\ 0,35$) e os dias com uso de morfina ($p=0,000^\dagger$; $r\ 0,71$), além de maior o tempo de hospitalização ($p=0,000^\dagger$; $r\ 0,30$) (Tabela 5.3).

Tabela 5.3 – Correlação entre o maior grau de mucosite e demais parâmetros em todos os pacientes

Variável	Maior Grau de Mucosite
Tempo de dor em boca (dias)	$p\ 0,000^\dagger$ $r\ 0,87$
LCBP (dias)	$p\ 0,000^\dagger$ $r\ 0,90$
Tempo de hospitalização (dias)	$p\ 0,000^\dagger$ $r\ 0,30$
Uso de NPP (dias)	$p\ 0,000^\dagger$ $r\ 0,35$
Uso de Morfina (dias)	$p\ 0,000^\dagger$ $r\ 0,71$

Coeficiente de correlação de Spearman (* $p<0,05$; $^\dagger p<0,01$; $^\ddagger p<0,001$);

5.3 Fatores Preditivos para Mucosite Intensa

Através da análise univariada foi observado que o transplante alogênico, o tempo de neutropenia febril e a dosagem de creatinina foram identificados como fatores associados ao desenvolvimento de mucosite grau ≥ 3 . As demais variáveis como idade, peso e tipo de neoplasia não apresentaram associação. Dos 71 pacientes submetidos ao transplante alogênico, 23 (32%) pacientes apresentaram mucosite intensa (mucosite grau ≥ 3), enquanto que dos 244 pacientes submetidos ao transplante autólogo, apenas 22 (8%) pacientes manifestaram mucosite grau ≥ 3 ($p<0,001$). A média do nível sérico de creatinina nos pacientes com mucosite grau ≥ 3 foi de 1,20 mg/dL em comparação com 0,83 mg/dL nos pacientes com mucosite grau ≤ 2 ($p= 0,0023$). Com relação à neutropenia febril, os pacientes com mucosite grau ≥ 3 apresentou um tempo médio de neutropenia febril de 10,64 dias em comparação com o 8,94 dias nos pacientes com mucosite leve ($p= 0,0065$) (Tabela 5.4).

Tabela 5.4 – Fatores de risco para mucosite oral severa em pacientes submetidos ao TMO: análise univariada

Variáveis	G≤2 (n= 292) 86,65%						G≥3 (n=45) 13,35%						
	N	Média	Mediana	Desvio Padrão	Mínimo	Máximo	N	Média	Mediana	Desvio Padrão	Mínimo	Máximo	P
Idade (anos)	292	43,65	48	15,86	1	72	45	40,91	43	15,25	17	65	0,2247
Peso (Kg)	292	72,76	71,8	18,33	9	161	45	74,28	71,8	14,16	0,55	120	0,5731
Nível Creatinina (mg/dL)	292	0,84	0,78	0,29	0,2	2,44	45	1,20	0,93	1,49	42,4	10,7	0,0022
Neutropenia (dias)	292	8,94	7	5,30	2	31	45	10,64	10	5,29	3	31	0,0034

Para avaliar a chance de mucosite intensa ocorrer, foi realizada análise multivariada através do modelo de regressão logística. Observou-se que para pacientes submetidos ao transplante alogênico, a chance de mucosite grau ≥ 3 ocorrer é cerca de 5,97 vezes maior comparado com o transplante autólogo (RC= 5,97; 95% IC: 3,02 – 11,99; $p < 0,001$). Em relação à creatinina, observou-se que para cada aumento em uma unidade de creatinina, multiplica a chance de mucosite severa em 4,3 vezes (RC= 4,37; 95% IC: 1,68 – 11,32; $p = 0,0024$) (Tabela 5). Na análise multivariada, a idade, o peso e os dias de neutropenia não foram independentemente associadas à mucosite (Tabela 5.5).

Tabela 5.5 – Fatores de risco para mucosite oral severa em pacientes submetidos ao TMO: modelo de regressão logístico.

Variável	N	RC	IC (95%)		p
Idade (anos)	334	0,98	0,95	1,00	0,08
Peso (Kg)	334	1,01	0,99	1,03	0,53
Tipo de transplante					
Autólogo	266	1,00			
Alogênico	71	5,97	3,02	11,99	<0,001
Nível de Creatinina (mg/dL)	337	4,37	1,68	11,32	0,0024
Neutropenia (dias)	334	0,91	0,82	1,00	0,07

6 DISCUSSÃO

A avaliação odontológica previamente ao TMO para identificar e tratar potenciais focos orais de infecção é fundamental para os pacientes que serão submetidos ao transplante de medula (Elad; Thierer, 2015; Durey et al., 2009). Em nossa Instituição, a avaliação odontológica consiste de exame clínico minucioso e exame radiográfico (rx panorâmico). Em seguida, toda adequação da cavidade oral é realizada e então, o paciente é liberado para seguir o transplante. Ressalta-se que, escrevemos no prontuário que o paciente está apto para realizar o transplante. Sendo assim, todos os pacientes do estudo foram avaliados pré TMO e 59,35% necessitaram e realizaram algum tipo de adequação bucal, sendo a raspagem periodontal o procedimento mais realizado, o que também é relatado nos estudos de Durey et al. (2009) e Yamagata et al. (2006).

Analizando a incidência de mucosite oral induzida pela quimioterapia em altas doses durante o TMO, foi observada neste estudo menor incidência de mucosite oral intensa em comparação com outros estudos relatados na literatura. Em um estudo realizado por Blijlevens et al. (2008), a mucosite oral severa ocorreu em 46% e Graziutti et al. (2006) mostrou um percentual de 21%. Em nosso estudo, a incidência de mucosite oral severa (grau $\geq$ III) foi de 13,1%. Esta diferença pode estar relacionada com a utilização do LBI preventivo. Todos os pacientes receberam LBP (660 nm / 15 mW / 3,8 J / cm² / pontualmente) profilático como protocolo.

Nguyen et al. (2015) em estudo retrospectivo e com o objetivo de demonstrar o impacto da palifermina sobre a mucosite oral e suas sequelas em pacientes submetidos ao transplante alogênico que foram condicionados com irradiação de corpo total e etoposídeo. Foi comparado 99 pacientes que receberam a palifermina com 30 que não usaram. Os desfechos primários foram à gravidade e a duração da mucosite oral. Os desfechos secundários incluíram requisitos para uso de opióides, nutrição parenteral, e higiene oral intensiva; incidência de infecção; tempo de internação hospitalar; e sobrevida global. Os autores encontraram que não houve diferença significativa na incidência de mucosite oral, mas a incidência de mucosite intensa foi diminuída em pacientes expostos à palifermina (34% versus 80%, $p < 0,0001$). Ainda, a duração média da mucosite oral foi menor em pacientes expostos

à palifermina (13 dias versus 18 dias, $p = 0,0001$) e a duração média da mucosite intensa foi de 5 dias. Os pacientes que receberam palifermina utilizaram menos opióides e exigiram um período mais curto de higiene bucal intensiva. Não houve diferença na duração da nutrição parenteral, da incidência de infecção, do tempo de internação, e da sobrevida global. No estudo atual foi observado que a incidência de mucosite oral foi de 87,24 % sendo que 49,25% desenvolveram mucosite grau 1, 24,93% grau 2, 9,50% grau 3 e 3,56% grau 4. Consideramos que esta diferença foi principalmente decorrente da LBP utilizada para prevenção e manejo da mucosite oral.

Estudo prévio realizado pela nossa equipe (Jaguar et al. 2007) avaliou os efeitos clínicos da terapia com laser sobre a prevenção e redução da mucosite oral em pacientes submetidos ao transplante. Um total de 49 pacientes submetidos ao transplante foi avaliado e dividido em dois grupos: (Grupo L + = 24 pacientes que foram submetidos ao transplante de janeiro de 2003 a setembro de 2004 e que receberam profilaxia com LBI) e (Grupo L- = 25 pacientes controles históricos que não receberam terapia com laser). Foi observado que os pacientes que não realizaram LBP apresentaram mucosite oral intensa entre o D+2 e o D+6 com cicatrização entre o D+8 e D+25, com um tempo médio de 3 dias enquanto que os pacientes que realizaram LBP apresentaram mucosite oral intensa entre o D+2 e o D+7 com cicatrização entre o D+8 e D+14, com um tempo médio de 3 dias ($p = 0,84$). Os autores encontram no estudo que o maior pico da mucosite oral graus 3 e 4 ocorreu no D+12, com tempo de cicatrização até o D+19.

Várias vantagens têm sido descritas para a utilização de LBP na prevenção da mucosite oral: acelera a formação de fibroblastos e proliferação de queratinócitos, auxiliando na reparação epitelial, reduzindo a inflamação e dor. Estudos também sugerem que o LBI preventivo reduz a produção de radicais livres de oxigênio induzidos pela quimioterapia (Wong; Wilder-Smith, 2002; Cowen et al., 1997; Barasch et al., 1995). Com isso, o LBP está bem estabelecido e recomendado para diminuição da severidade da mucosite oral e controle da dor, atuando em caráter preventivo e curativo, durante o condicionamento com quimioterapia de altas doses no TMO (Wong, Wilder-Smith 2002; Enwemeka et al., 2004; Silva et al., 2011; Migliorati et al., 2013). Apesar disso, diferentes protocolos em relação ao período de aplicações do laser, bem como a potência, energia e tempo de aplicação têm sido descritos na literatura. Barasch et al. (1995) realizaram aplicações de laser a partir

do D- 1 ao D+ 3 e a densidade de energia entregue foi de $1,0 \text{ J / cm}^2$; Cowen et al. (1997) do D- 1 ao D+ 5 com $1,5 \text{ J / cm}^2$, Jaguar et al. (2007) desde o início do regime de condicionamento ao D+ 2 com $2,5 \text{ J / cm}^2$, De Paula Eduardo et al. (2014) a partir do primeiro dia após a quimioterapia até o enxerto (contagem absoluta de neutrófilos $> 500 / \text{mm}^3$), enquanto que no presente estudo, a partir do primeiro dia do regime de condicionamento até 2 dias após a infusão da medula óssea com $3,5 \text{ J / cm}^2$.

Jaguar et al. (2007) também avaliaram os dias de dor em boca relacionada à mucosite (5,64 dias no grupo L- em comparação ao grupo L +, 2,45 dias, $p = 0,04$). O presente estudo, apesar de não ter um grupo controle sem o uso do laser preventivo, também revelou que quanto maior a intensidade da mucosite, maior foi o tempo de dor em boca. Os pacientes com mucosite grau ≤ 2 apresentaram uma média de 1,4 dias de dor em boca comparado com 9,2 dias nos pacientes com mucosite grau ≥ 3 ($p < 0,0001$). Quanto ao uso de morfina, os pacientes que apresentaram mucosite grau ≤ 2 fizeram em média 0,65 dias de uso de morfina comparado com 6,36 dias para os que apresentaram mucosite grau ≥ 3 ($p < 0,0001$) e os pacientes com mucosite grau ≤ 2 , a média de tempo de hospitalização foi de 27,16 dias comparado com 36,07 nos pacientes com mucosite grau ≥ 3 ($p < 0,0001$). Realizado teste de correlação quanto maior a intensidade da mucosite oral, maior o uso de nutrição parenteral ($p 0,000^+$, $r 0,98$), neutropenia febril ($p 0,036^*$, $r 0,32$) e o tempo de internação ($p 0,004^+$, $r 0,42$), aumentando assim os custos hospitalares.

Com o objetivo de determinar a relação custo-benefício da introdução de um programa de higiene bucal especializada, Bezinelli et al. (2014) incluíram a terapia com laser no cuidado dos pacientes que receberam TMO em relação à morbidade associada com mucosite oral. As informações clínicas de 167 pacientes submetidos a transplante e divididos de acordo com a presença ($n = 91$) ou ausência ($n = 76$) da terapia com laser e cuidado oral. A análise de custo incluindo taxas diárias hospitalares, nutrição parenteral e prescrição de opióides foram coletadas. Observou-se que o grupo sem terapia laser (grupo II) mostrou uma maior frequência de graus severos de mucosite oral (risco relativo = 16,8, 95% intervalo de confiança - 5,8 para 48,9, $p < 0,001$), com uma associação significativa entre essa gravidade e a utilização de nutrição parenteral ($p = 0,001$), a prescrição de opióides ($p < 0,001$), dor na cavidade oral ($p = 0,003$) e febre $> 37,8^\circ \text{C}$ ($p = 0,005$). Os custos de internação

neste grupo foram até 30% maior em comparação aos pacientes que realizaram LBP, os mesmos dados encontrados nos estudos de Scully et al. (2006), Rubenstein et al. (2004) e Sonis et al. (2001).

Em relação aos fatores preditivos para mucosite oral intensa em pacientes submetidos ao TMO, poucos estudos são descritos na literatura mundial. Grazziutti et al. (2006) avaliaram 381 pacientes com mieloma múltiplo submetidos ao transplante autólogo com condicionamento utilizando alta dose de melfalano (≥ 200 mg / kg) com o objetivo de identificar fatores de risco para mucosite oral severa. Estes autores observaram que o nível sérico creatinina, a dose do melfalano e a fosfatase alcalina foram importantes para a mucosite. Os pacientes que receberam dose ≥ 200 mg / kg de melfalano e aqueles com insuficiência renal foram considerados de maior risco para mucosite oral intensa. No presente estudo, no que diz respeito a fatores de risco para mucosite oral, foram identificados além do nível sérico de creatinina, corroborando com Grazziutti et al. (2006), o tipo de transplante. De acordo com a literatura, a disfunção renal é um importante fator de risco para mucosite oral, por aumentar a toxicidade das drogas quimioterápicas (Sirohi et al., 2011; Knudsen et al., 2000). No estudo atual, os pacientes com mucosite grau ≥ 3 apresentaram nível sérico de creatinina de 1,20 mg/dL em comparação com 0,83 mg/dL nos pacientes com mucosite grau ≤ 2 ($p= 0,0023$). E, através da análise multivariada, observou-se que para cada aumento em uma unidade de creatinina, multiplica a chance de mucosite severa em 4,3 vezes ($RC= 4,37$; 95% IC: 1,68 – 11,32; $p=0,0024$). Por outro lado, Tricot et al. (1996) realizaram um estudo prospectivo para avaliar a relação entre farmacocinética do melfalano e a função renal em 20 pacientes com mieloma múltiplo. Seis pacientes desenvolveram insuficiência renal grave (clearance de creatinina, <40 ml / min), incluindo cinco com necessidade de hemodiálise crônica. Três pacientes com insuficiência renal grave primeiro recebeu uma dose baixa teste de melfalano (16 mg / m^2) para estudos farmacocinéticos. Todos os pacientes receberam 200 mg / m^2 de melfalano dividido em duas doses iguais de 100 mg / m^2 intravenoso em 2 dias consecutivos, seguido pela infusão de células-tronco do sangue periférico. Exames efetuados após a primeira dose de 100 mg / m^2 de melfalano, não foram adversamente afetada pela disfunção renal. A meia-vida média ($t_{1/2}$), a área sob a curva de concentração, e de depuração de melfalano foram de 1,1 h, 5,5 h mg / litro, e 27,5 litros / h, respectivamente, em pacientes com uma depuração da creatinina <40 ml / min em

comparação com 1,9, 7,9, 23,6 e para os outros. Insuficiência renal também não teve qualquer impacto negativo aparente na qualidade da mobilização células tronco do sangue periférico e não afetou adversamente o enxerto após o transplante, necessidade de transfusão, a incidência de mucosite grave, ou sobrevida global, no entanto, foi associada com maior duração de febre ($P = 0.0005$) e hospitalização ($P = 0,004$). Não foram observadas mortes relacionadas com o transplante.

Vagliano et al. (2011) demonstraram em seu estudo que pacientes submetidos TMO alogênico, o percentual de mucosite severa foi de 39,7% em comparação com 16,4% pacientes que foram submetidos ao TMO autólogo. Assim concluíram que pacientes submetidos ao TMO alogênico tem 2,88 vezes mais risco de desenvolver uma mucosite severa em comparação com aqueles submetidos ao TMO autólogo. O mesmo foi observado em nosso estudo no qual pacientes submetidos ao TMO alogênico, a chance de mucosite severa ocorrer é cerca de 5,97 vezes maior comparado com o transplante autólogo ($RC = 5,97$; 95% IC: 3,02 – 11,99; $p < 0,001$).

Repetto (2003) em seu estudo relata que as complicações da quimioterapia citotóxica são mais comuns em pacientes mais velhos (acima 65 anos de idade) com câncer do que em pacientes mais jovens, e a ocorrência de mielossupressão, mucosite, cardiodepressão, neuropatia periférica, e neurotoxicidade central pode complicar o tratamento. Mudanças fisiológicas relacionadas à idade que podem aumentar a toxicidade da quimioterapia são diminuídas as reservas de células-tronco, diminuição da capacidade de reparar o dano celular, perda progressiva de proteína corporal, e acúmulo de gordura corporal. O declínio na função dos órgãos pode alterar a farmacocinética de muitos dos agentes quimioterapêuticos comumente utilizados em alguns doentes idosos, tornando a toxicidade menos previsível. As co-morbidades aumentam o risco de toxicidade através dos seus efeitos sobre o corpo. Além disso, os medicamentos utilizados no tratamento de patologias associadas podem interagir com medicamentos quimioterapêuticos, aumentando potencialmente a toxicidade em pacientes idosos. Estudos prospectivos em pacientes mais velhos com tumores sólidos ou linfoma mostraram que a idade é um fator de risco para a neutropenia induzida por quimioterapia e suas complicações. A anemia pode estar presente em consequência da doença ou do seu tratamento, e, se deixada não corrigida, pode alterar a atividade da droga e aumentar a toxicidade. Ser capaz de prever que doentes idosos correm maior risco

de toxicidade com base em fatores pré-tratamento seria valioso e há uma necessidade de estudos prospectivos para determinar regime e fatores prognósticos para o paciente específico. A gestão eficaz da toxicidade associada à quimioterapia com cuidados de suporte adequado é fundamental, especialmente na população idosa, para lhes dar a melhor chance de cura e de sobrevivência, ou para fornecer tratamento paliativo. Uma melhor compreensão da atividade do medicamento e a toxicidade em pacientes mais velhos são necessárias para o desenvolvimento de orientações para o tratamento seguro e eficaz. O que não foi encontrada no presente estudo.

7 CONCLUSÃO

O presente estudo pode concluir que incidência e intensidade da mucosite oral intensa foi baixa nos pacientes submetidos ao TMO. A LBP utilizada de forma profilática pode ter sido importante neste resultado.

Quanto maior a severidade da mucosite oral, maior foi o tempo de dor em boca e período de internação.

Foi observado no estudo a associação do uso de alimentação parenteral e morfina com a incidência e intensidade da mucosite oral.

O tipo de transplante e nível sérico de creatinina foram considerados como fatores de risco para ocorrência de mucosite oral severa. Contudo, o mesmo não foi observado para neutropenia febril.

REFERÊNCIAS¹

- Barasch A, Peterson DE, Tanzer JM, et al. Helium-neon laser effects on conditioning-induced oral mucositis in bone marrow transplantation patients. *Cancer*. 1995 Dec 15;76(12):2550-6.
- Barker GJ. Current practices in the oral management of the patients undergoing chemotherapy or bone marrow transplantation. *Support Care Cancer*. 1999 Jan;7(1):17-20.
- Basso FG, Pansani TN, Soares DG, et al. Biomodulation of Inflammatory Cytokines Related to Oral Mucositis by Low-Level Laser Therapy. *Photochem Photobiol*. 2015 Mar 4. [Epub ahead of print]
- Bezinelli LM, De Paula Eduardo F, Da Graca Lopes RM, et al. Cost-effectiveness of the introduction of specialized oral care with laser therapy in hematopoietic stem cell transplantation. *Hematol Oncol*. 2014 Mar;32(1):31-9.
- Blijlevens N, Schwenkglenks M, Bacon P, et al. Prospective oral mucositis audit: oral mucositis in patients receiving high-dose melphalan or BEAM conditioning chemotherapy—European Blood and Marrow Transplantation Mucositis Advisory Group. *J Clin Oncol* 2008; Mar 20;26(9):1519-25.
- Campos L, Simões A, Sá PH, et al. Improvement in quality of life of an oncological patient by laser phototherapy. *Photomed Laser Surg*. 2009 Apr; 27(2):371-4.
- Chen CH, Hung HS, Hsu SH. Low-energy laser irradiation increases endothelial cell proliferation, migration, and eNOS gene expression possibly via PI3K signal pathway. *Lasers Surg Med*. 2008 Jan;40(1):46-54.
- Chow R, Armati P, Laakso EL, et al.. Inhibitory effects of laser irradiation on peripheral mammalian nerves and relevance to analgesic effects: a systematic review. *Photomed Laser Surg*. 2011 Jun;29(6):365-81.
- Cowen D, Tardieu C, Schubert 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. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1997 Jul 1;38(4):697-703.
- De Paula Eduardo F, Bezinelli LM, da Graça Lopes RM, et al. Efficacy of cryotherapy associated with laser therapy for decreasing severity of melphalan-induced oral mucositis during hematological stem-cell transplantation: a prospective clinical study. *Hematol Oncol*. 2014; Feb. [Epub ahead of print].

¹ De acordo com Estilo Vancouver.

Dodd MC, Shiba GH, Dibble SL, et al.. Risk factors for chemotherapy-induced oral mucositis: dental appliances, oral hygiene, previous oral lesions and history of smoking. *Cancer Invest.* 1999;17(4):278-84.

Dodd MJ, Dibble S, Miaskowski C, et al. A comparison of the affective state and quality of life of chemotherapy patients who do and do not develop chemotherapy-induced oral mucositis. *J Pain Symptom Manage.* 2001 Jun;21(6):498-505.

Durey K, Patterson H, Gordon K. Dental assessment prior to stem cell transplant: treatment need and barriers to care. *Br Dent J.* 2009 May 9;206(9):E19; discussion 478-9.

Eduardo FP, Bezinelli LM, de Carvalho DL, et al. Oral mucositis in pediatric patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation: Clinical outcomes in a context of specialized oral care using low-level laser therapy. *Pediatr Transplant.* 2015 May;19(3):316-25.

Eduardo FP, Bezinelli L, Luiz AC, et al. Severity of oral mucositis in patients undergoing hematopoietic cell transplantation and an oral laser phototherapy protocol: a survey of 30 patients. *Photomed Laser Surg.* 2009 Feb; 27(1):137-44.

Eduardo FP, Mehnert DU, Monezi TA, et al. Cultured epithelial cells response to phototherapy with low intensity laser. *Lasers Surg Med.* 2007 Apr;39(4):365-72.

Elad S, Ackerstein A, Bitan M, et al. A prospective, double-blind phase II study evaluating the safety and efficacy of a topical histamine gel for the prophylaxis of oral mucositis in patients post hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2006 Apr; 37(8):757-62.

Elad S, Thierer T. Cost-effective analysis of topical chlorhexidine in hematologic patients at risk for oral mucositis. *Clin Oral Investig.* 2015 Mar 17. [Epub ahead of print]

Enwemeka CS, Parker JC, Dowdy DS, et al. The efficacy of low-power lasers in tissue repair and pain control: a meta-analysis study. *Photomed Laser Surg.* 2004 Aug;22(4):323-9.

Epstein JB, Truelove EL, Hanson-Huggins K, et al. Topical polyene antifungals in hematopoietic cell transplant patients: tolerability and efficacy. *Support Care Cancer.* 2004 Jul; 12(7):517-25.

Gao X, Xing D. Molecular mechanisms of cell proliferation induced by low power laser irradiation. *J Biomed Sci.* 2009 Jan 12;16:4.

Grazziutti ML, Dong L, Miceli MH, et al. Oral mucositis in myeloma patients undergoing melphalan-based autologous stem cell transplantation: incidence, risk factors and a severity predictive model. *Bone Marrow Transplant* 2006 Oct; 38(7):501-6.

Hong CH, Napenas JJ, Hodgson BD, et al. A systematic review of dental disease in patients undergoing cancer therapy. *Support Care Cancer* 2010 Aug; 18(8):1007-21.

- Hwang D, Popat R, Bragdon C, et al. Effects of ceramide inhibition on experimental radiation-induced oral mucositis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2005 Sep;100(3):321-9.
- Jaguar CG, Prado JD, Nishimoto IN, et al. Low-energy laser therapy for prevention of oral mucositis in hematopoietic stem cell transplantation. *Oral Diseases*. 2007 Nov;13(6):538-43.
- Jeddi R, Achour M, Amor RB, et al. Factors associated with severe sepsis: prospective study of 94 neutropenic febrile episodes. *Hematology*. 2010 Feb;15(1):28-32.
- Karu T. Photobiology of low-power laser effects. *Health Phys*. 1989, May;56(5):691-704.
- Kennedy HF, Morrison D, Kaufmann ME, et al. Origins of *Staphylococcus epidermidis* and *Streptococcus oralis* causing bacteraemia in a bone marrow transplant patient. *J Med Microbiol*. 2000 Apr; 49(4):367-70.
- Knudsen LM, Hjorth M, Hippe E. Renal failure in multiple myeloma: reversibility and impact on the prognosis. Nordic Myeloma Study Group. *Eur J Haematol* 2000 Sep;65(3):175-81.
- Lalla RV, Bowen J, Barasch A, et al. MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy. *Cancer*. 2014 May 15;120(10):1453-61.
- Manakova S, Puttonen KA, Raasmaja A, et al. Ara-C induces apoptosis in monkey fibroblast cells. *Toxicol In Vitro*. 2003 Jun;17(3):367-73.
- McCann S, Schwenkglenks M, Bacon P, et al. The Prospective Oral Mucositis Audit: relationship of severe oral mucositis with clinical and medical resource use outcomes in patients receiving high-dose melphalan or BEAM-conditioning chemotherapy and autologous SCT. *Bone Marrow Transplant*. 2009 Jan;43(2):141-7.
- Migliorati CA, Hewson I, Lalla RV, et al. Systematic review of laser and other light therapy for the management of oral mucositis in cancer patients. *Support Care Cancer*. 2013 Jan;21(1):333-41.
- Migliorati CA, Oberle-Edwards L, Schubert M. The role of alternative and natural agents, cryotherapy and/or laser for management of alimentary mucositis. *Support Care Cancer*. 2006 Jun;14(6):533-40.
- Nes AG, Posso MB. Patients with moderate chemotherapy-induced mucositis: pain therapy using low intensity lasers. *Int Nurs Rev*. 2005 Mar;52(1):68-72.
- Nguyen DT, Shayani S, Palmer J, et al. Palifermin for prevention of oral mucositis in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a single-institution retrospective evaluation. *Support Care Cancer*. 2015 Mar 21. [Epub ahead of print]

Parulekar W, Mackenzie R, Bjarnason G, et al. Scoring oral mucositis. *Oral Oncol.* 1998 Jan;34(1):63-71.

Pelliccioli AC, Martins MD, Dillenburg CS, et al. Laser phototherapy accelerates oral keratinocyte migration through the modulation of the mammalian target of rapamycin signaling pathway. *J Biomed Opt.* 2014 Feb;19(2):028002.

Pereira AN, Eduardo Cde P, Matson E, et al. Effect of low-power laser irradiation on cell growth and procollagen synthesis of cultured fibroblasts. *Lasers Surg Med.* 2002;31(4):263-7.

Raber-Durlacher JE, Von Bültzingslöwen I, Logan RM, et al. Systematic review of cytokines and growth factors for the management of oral mucositis in cancer patients. *Support Care Cancer.* 2013 Jan; 21(1):343-55.

Rapidis AD, Trichas M, Stavrinidis E, et al. Induction chemotherapy 64 in advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: final results from a phase II study with docetaxel, cisplatin and 5- fluoracil with four years follow-up . *Oral Oncology.* 2006 Aug;42(7):675-84.

Rask C, Albertioni F, Bentzen SM, et al. Clinical and pharmacokinetic risk factors for high-dose methotrexate-induced toxicity in children with acute lymphoblastic leukemia--a logistic regression analysis. *Acta Oncol.* 1998, 37(3):277-84.

Repetto L. Greater risks of chemotherapy toxicity in elderly patients with cancer. *J Support Oncol.* 2003 Nov-Dec;1(4 Suppl 2):18-24.

Ribeiro MS, Da Silva Dde F, De Araújo CE, et al. Effects of low-intensity polarized visible laser radiation on skin burns: a light microscopy study. *J Clin Laser Med Surg.* 2004 Feb;22(1):59-66.

Rubenstein EB, Peterson DE, Schubert M, et al. Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of cancer therapy-induced oral and gastrointestinal mucositis. *Cancer* 2004 May 1;100(9 Suppl):2026-46.

Ryu JK, Swann S, LeVeque F, et al. The impact of concurrent granulocyte macrophage-colony stimulating factor on radiation-induced mucositis in head and neck cancer patients: a double-blind placebo-controlled prospective phase III study by Radiation Therapy Oncology Group 9901. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007 Mar 1;67(3):643-50.

Saarilahti K, Kajanti M, Joensuu T, et al. Comparison of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and sucralfate mouthwashes in the prevention of radiation-induced mucositis: a double-blind prospective randomized phase III study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002 Oct 1;54(2):479-85.

Schubert MM, Correa ME. Oral graft-versus-host disease. *Dent Clin North Am.* 2008 Jan; 52(1):79-109.

Schubert MM, Eduardo FP, Guthrie KA, et al. A phase III randomized double-blind placebo-controlled clinical trial to determine the efficacy of low level laser therapy for the prevention of oral mucositis in patients undergoing hematopoietic cell transplantation. *Support Care Cancer*. 2007 Oct;15(10):1145-54.

Scully C, Sonis S, Diz PD. Oral mucositis. *Oral Dis*. 2006 May;12(3):229-41.

Silva GB, Mendonça EF, Bariani C, et al. The prevention of induced oral mucositis with low-level laser therapy in bone marrow transplantation patients: a randomized clinical trial. *Photomed Laser Surg*. 2011 Jan;29(1):27-31.

Sirohi B, Powles R, Kulkarni S, et al. Glomerular filtration rate prior to high-dose melphalan 200 mg/m² as a surrogate marker of outcome in patients with myeloma. *Br J Cancer* 2011 Aug 3;85(3):325-32.

Sonis ST, Elting LS, Keef D, et al. Perspectives on cancer therapy-induced mucosal injury. *Cancer*. 2004 May 1;100(9 Suppl):1995-2025.

Sonis ST, Oral mucositis. *Anticancer Drugs*. 2011 Aug;22(7):607-12.

Sonis ST, Oster G, Fuchs H, et al. Oral mucositis and the clinical and economic outcomes of hematopoietic stem-cell transplantation. *J Clin Oncol* 2001 Apr 15;19(8):2201-5.

Sonis ST. Pathobiology of oral mucositis: novel insights and opportunities. *J Support Oncol*. 2007 Oct;5(9 Suppl 4):3-11.

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

Sugita J, Matsushita T, Kashiwazaki H, et al. Efficacy of folinic acid in preventing oral mucositis in allogeneic hematopoietic stem cell transplant patients receiving MTX as prophylaxis for GVHD. *Bone Marrow Transplant*. 2012 Feb;47(2):258-64.

Sung L, Tomlinson GA, Greenberg ML, et al. Serial controlled N-of-1 trials of topical vitamin E as prophylaxis for chemotherapy-induced oral mucositis in paediatric patients. *Eur J Cancer*. 2007 May;43(8):1269-75.

Tricot G, Alberts DS, Johnson C, et al. Safety of autotransplants with high-dose melphalan in renal failure: a pharmacokinetic and toxicity study. *Clin Cancer Res* 1996 Jun;2(6):947-52.

Vagliano L, Feraut C, Gobetto G, et al. Incidence and severity of oral mucositis in patients undergoing haematopoietic SCT--results of a multicentre study. *Bone Marrow Transplant*. 2011 May; 46(5):727-32.

Wardley AM, Jayson GC, Swindell R, et al. Prospective evaluation of oral mucositis in patients receiving myeloablative conditioning regimens and haemopoietic progenitor rescue. *Br J Haematol*. 2000 Aug;110(2):292-9.

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

Woo SB. A longitudinal study of oral ulcerative mucositis in bone marrow transplant patients. *Cancer*. 1993 Sep; 72(5): 1612-17.

Yamagata K, Arai C, Sasaki H, et al. The effect of oral management on the severity of oral mucositis during hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant*. 2012 May;47(5):725-30.

Yamagata K, Onizawa K, Yanagawa T, et al. A prospective study to evaluate a new dental management protocol before hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2006 Aug;38(3):237-42.

ANEXO A – Parecer do Comitê de Ética

FACULDADE DE
ODONTOLOGIA DA
UNIVERSIDADE DE SÃO

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Elaborado pela Instituição Coparticipante

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: IMPACTO DA MUCOSITE ORAL EM PACIENTES SUBMETIDOS AO TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA

Pesquisador: Fábio de Abreu Alves

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 22971613.7.3001.0075

Instituição Proponente: Fundação Antônio Prudente-Hospital do Câncer-A C Camargo

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 604.614-0

Data da Relatoria: 18/12/2013

Apresentação do Projeto:

Avaliação da incidência de mucosite oral (MO) e a associação do tratamento por Laser de Baixa Potência (LBP) em pacientes submetidos a transplante de medula óssea (TMO).

Objetivo da Pesquisa:

Este trabalho tem como objetivo avaliar a incidência de MO nos pacientes submetidos ao TMO e que receberam terapia profilática com LBP, assim como, o real impacto desta complicação nas diversas condições clínicas. Será realizada uma análise retrospectiva de todos os pacientes que foram submetidos ao TMO (autólogo ou alogênico) no Hospital A.C. Camargo, entre o período de janeiro de 2006 a janeiro de 2013. Todos os pacientes receberam profilaxia para MO com LBP, desde o primeiro dia do condicionamento até o D+2 (2 dias após a infusão da medula óssea). Os pacientes continuaram a receber o LBP nos casos de MO $\geq$ grau 2 até a remissão completa das lesões. A coleta de dados será realizada através do preenchimento de um formulário padronizado, contendo informações demográficas e clínicas dos pacientes, obtidas através de prontuários do SAME (Serviço de Arquivo Médico Estatístico) e dos prontuários

eletrônicos. Após a coleta, será realizada associação entre o tipo de transplante, drogas usadas no condicionamento, neutropenia febril, tempo de dor em boca, período de internação, tempo e quantidade de alimentação parenteral e o uso de morfina por dia, sobrevida livre de doença e sobrevida global com a

Endereço: Av Prof Lineu Prestes 2227			
Bairro: Cidade Universitária	CEP: 05.508-900		
UF: SP	Município: SAO PAULO		
Telefone: (11)3091-7960	Fax: (11)3091-7814	E-mail: cepfo@usp.br	

Página 01 de 03

incidência e intensidade da MO. Dessa forma, a expectativa dos pesquisadores é poder avaliar a incidência de MO em pacientes que receberam profilaxia com LBP e seu impacto durante todo o período de internação do TMO, podendo assim, contribuir para um melhor enfrentamento dos pacientes neste cenário.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Mensurados mas não diretamente relacionados a obtenção de dados para a presente pesquisa uma vez que trata-se de estudo coorte retrospectivo que fará uso de fonte secundária de dados (prontuários).

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Projeto já tem parecer favorável da FUNDAÇÃO ANTÔNIO PRUDENTE-HOSPITAL DO CÂNCER A C CAMARGO - CAAE 22971613.7.0000.5432.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

- 1)TCLE - solicitação de dispensa de uso uma vez que será usado dados de prontuários.
- 2)Declaração de anuência do serviço onde se obterá a amostra - documento presente.
- 3)Folha de rosto - adequada.

Recomendações:

Tendo em vista a legislação vigente, devem ser encaminhados ao CEP-FOUSP relatórios parciais semestrais referentes ao andamento da pesquisa e relatório final ao término do trabalho. Qualquer modificação do projeto original deve ser apresentada a este CEP, de forma objetiva e com justificativas, para nova apreciação.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

O presente projeto não apresenta pendências e/ou solicitações de questionamentos do ponto de vista ético.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Continuação do Parecer: 604.614-0

SAO PAULO, 12 de Abril de 2014

Assinador por:
Maria Gabriela Haye Biazevic
(Coordenador)

Este parecer reemitido substitui o parecer número 604614 gerado na data 18/12/2013 18:36:19, onde o número CAAE foi alterado de 22971613.7.0000.5432 para 22971613.7.3001.0075.

Continuação do Parecer: 475.270

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita apreciação da CONEP:

Não

Considerações finais a critério do CEP:

Análise da Comissão de Pesquisa (COPE): Aprovado.

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

SAO PAULO, 02 de Dezembro de 2013

Assinador por:
Jefferson Luiz Gross
(Coordenador)

APÊNDICE A - Ficha Clínica

1. RGH.....|_|_| |_| |_|_| |_|_|_|_|

2. Idade(anos).....|_|_|_|

3. Cor da pele:

(1) Melanoderma (2) Leucoderma (3) Feoderma |_|

4. Gênero:

(1) Masculino (2) Feminino..... |_|

5. Peso..... |_|

6. Altura..... |_|

7. Superfície Corpórea..... |_|

8. Fumante

(1) Nunca (2) Sim (3) Não..... |_|

9. Etilista

(1) Nunca (2) Sim (3) Não..... |_|

10. Doenças de Base

(1) Hipertensão (2) Insuficiência renal (3) Diabetes (4) Insuficiência Respiratória
..... |_|

11. Data da Primeira Consulta no Hospital / /

12. Tratamento prévio:

(1) Cirurgia + QT (2) QT + RT (3) Cirurgia + QT + RT (4) QT..... |_|

13. Data de inicio da QT (PRÉ-Transplante) / /

14. Quimioterapia prévia:

Tipo:.....

Dose:.....

Ciclos:.....

15. Adequação Bucal

(1) Não (2) Sim..... |_|

16. Tipo de Adequação Bucal(Pré -Transplante)

(1) Restauração (2) Endodontia (3) Raspagem Periodontal (4) Exodontia.....|__|

17. Desdentado Total Pré – Transplante

(1) Não (2) Sim.....|__|

18. Desdentado Total Durante Transplante

(1) Não (2) Sim.....|__|

19. ECOG (PRÉ-transplante)

(1)0 (2)1 (3)2 (4) 3 (5) 4 (6) 5.....|__|

20. Neoplasias:

(1) Rabdomiosarcoma (2)LNH (3)LH (4) Linfoma de Manto (5)LLA (6)LLC
 (7)LMA (8) SMD (9) Sarcoma de Ewing (10) Linfoma não classificado (11)
 Tumor Testículo (12) Aplasia Medular (13) Retinoblastoma (14) Mieloma Multiplo
 (15)Meduloblastoma (16) LMC.....|__|

21. Tipo do Coleta

(1) Stem Cell (2) Medula óssea

22. Tipo de transplante

(1) Autólogo (2) Alogénico.....|__|

23. Quando Alogénico

(1) Aparentado (2) Não Aparentado (3) Cordão Umbilical.....|__|

24. Data Do Condicionamento / /

Dose da Droga 1- MG/M²Dose da Droga 2- MG/M²Dose da Droga 3- MG/M²

25. Radioterapia (TBI)

(1) Não (2) Sim.....|__|

26. Data do D0 (dia da infusão) / /

27. Data do seguimento (última avaliação) / /

28. Dias de internação (Data de internação para o condicionamento até Alta Hospitalar).....|__|

29. Paciente vivo após D+100

(1) Não (2) Sim.....|__|

30. Óbito

(1) Não (2) Sim.....|__|

31. Data do Óbito / /

32. Numero de sessões de laser profilático.....|__|

33. Número de sessões de laser curativo.....|__|

34. Nível de Creatina ANTES do condicionamento.....|__|

35. Complicações Odontológicas durante o TMO

(1) Não (2) Sim.....|__|

36. Tipo de Complicação Odontológica (durante o TMO)

(1) Odontalgia (2) Abscesso Periodontal (3) Abscesso dento-alveolar (4) Nenhum
.....|__|

APÊNDICE B - Avaliação diária dos pacientes submetidos ao transplante de medula óssea desde o dia de início do condicionamento até a alta hospitalar.

Dia						
Laser profilático 0- NÃO 1-SIM						
Medicação tópica em uso (1) Cariax (2) Água Bicarbonatada (3) Maalox (4) Vitamina E (5) Nistatina (6) Xilocaina (7) Oral Balance						
Mucosite (grau) 0- NÃO 1- GI 2- GII 3- GIII 4- GIV						
Local da mucosite: 1-lábio superior 2-lábio inferior 3-mucosa jugal direita 4-mucosa jugal esquerda 5-borda lateral direita língua 6-borda lateral esquerda língua 7-ventre lingual 8-assoalho bucal 9-palato mole 10-palato duro 11-comissura labial direita 12-comissura labial esquerda 13-gengiva marginal 14-retromolar direita 15-retromolar esquerda 16-fundo de sulco superior direito 17-fundo de sulco superior esquerdo 18-fundo de sulco inferior direito 19-fundo de sulco inferior esquerdo 20-rebordo alveolar inferior						
Uso de Morfina 0- SIM 1- NÃO						
Dose de Morfina (mg/dia)						
Alimentação via parenteral (mg)						
Neutropenia (neutrófilos < 1000) 0- SIM 1- NÃO						
Numero de Neutrófilos						
Dor em boca 0- SIM 1- NÃO						
Laser curativo 0- SIM 1- NÃO						
Temperatura Máxima diária						

Febre (>37,5 C) 0- SIM 1- NÃO						
Dor em orofaringe 0- SIM 1- NÃO						
Infecção em boca 0- Não 1- Herpes 2- Candidíase 3- Outros						