

**UNIVERSIDADE BRASIL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO MESTRADO EM BIOENGENHARIA
CAMPUS SÃO PAULO**

ROBERTA SILVEIRA DA SILVA MARSKI

**ENSAIO CLÍNICO CEGO E RANDOMIZADO PARA AVALIAÇÃO DE DOIS
PROTOCOLOS DE FOTOBIMODULAÇÃO PARA A PREVENÇÃO DAS
COMPLICAÇÕES ORAIS EM PACIENTES TRANSPLANTADOS DE MEDULA
ÓSSEA**

**RANDOMIZED, SINGLE BLINDED CLINICAL TRIAL TO EVALUATE TWO
PHOTOBIMODULATION PROTOCOLS FOR THE PREVENTION OF ORAL
COMPLICATIONS IN PATIENTS DURING BONE MARROW TRANSPLANTATION**

São Paulo – SP

ROBERTA SILVEIRA DA SILVA MARSKI

**ENSAIO CLÍNICO CEGO E RANDOMIZADO PARA AVALIAÇÃO DE DOIS
PROTOCOLOS DE FOTBIOMODULAÇÃO PARA A PREVENÇÃO DAS
COMPLICAÇÕES ORAIS EM PACIENTES TRANSPLANTADOS DE MEDULA
ÓSSEA**

Dissertação de Mestrado apresentada
ao Programa de Pós-Graduação em
Bioengenharia da Universidade Brasil, como
parte dos requisitos necessários para
obtenção do título de Mestre em
Bioengenharia.

Profa. Dra. Silvia Cristina Nunez
(Orientadora)

São Paulo – SP
2021 |

Ficha catalográfica elaborada pelo Sistema de Bibliotecas da Universidade Brasil,
com os dados fornecidos pelo (a) autor (a).

M327e MARSKI, Roberta Silveira da Silva

Ensaio clínico cego e randomizado para avaliação de dois protocolos de Fotobiomodulação para a prevenção das complicações orais em pacientes transplantados de medula óssea / Roberta Silveira da Silva Marski. -- São Paulo: Universidade Brasil, 2021.

36 f.: il. color.

Dissertação de Mestrado defendida no Programa de Pós-graduação do Curso de Bioengenharia da Universidade Brasil.

Orientação: Profa. Dra. Silvia Cristina Nunez.

1. Fotobiomodulação. 2. Mucosite. 3. Transplante de Medula Hematopoiética. 4. Laser. I. Nunez, Silvia Cristina. II. Título.

1.

2. CDD 620.82



TERMO DE APROVAÇÃO

ROBERTA SILVEIRA DA SILVA MARSKI

**“ENSAIO CLÍNICO CEGO E RANDOMIZADO PARA AVALIAÇÃO DE DOIS
PROTOCOLOS DE FOTOBIMODULAÇÃO PARA A PREVENÇÃO DE
COMPLICAÇÕES ORAIS RELACIONADAS AO TRANSPLANTE DE
MEDULA ÓSSEA”**

Dissertação aprovada como requisito parcial para obtenção do título de **Mestre no Programa de Pós-Graduação em Bioengenharia** da Universidade Brasil, pela seguinte banca examinadora:

Prof.(a) Dr.(a) Silvia Cristina Nunez (presidente-orientadora)

Prof.(a) Dr.(a) Rodrigo Alvaro Brandão Lopes Martins (UNIVERSIDADE BRASIL)

Prof.(a) Dr.(a) Daiane Thais Meneguzzo (ALLASER)

São Paulo, 30 de Agosto de 2021

Presidente da Banca Prof.(a) Dr.(a). Silvia Cristina Nunez

Houve alteração do Título: sim () não (x):



Termo de Autorização

Para Publicação de Dissertações e Teses no Formato Eletrônico na Página WWW do Respectivo Programa da Universidade Brasil e no Banco de Teses da CAPES

Na qualidade de titular(es) dos direitos de autor da publicação, e de acordo com a Portaria CAPES no. 13, de 15 de fevereiro de 2006, autorizo(amos) a Universidade Brasil a disponibilizar através do site <http://www.universidadebrasil.edu.br>, na página do respectivo Programa de Pós-Graduação *Stricto Sensu*, bem como no Banco de Dissertações e Teses da CAPES, através do site <http://bancodeteses.capes.gov.br>, a versão digital do texto integral da Dissertação/Tese abaixo citada, para fins de leitura, impressão e/ou *download*, a título de divulgação da produção científica brasileira.

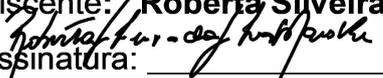
A utilização do conteúdo deste texto, exclusivamente para fins acadêmicos e científicos, fica condicionada à citação da fonte.

Título do Trabalho: **“ENSAIO CLÍNICO CEGO E RANDOMIZADO PARA AVALIAÇÃO DE DOIS PROTOCOLOS DE FOTOBIMODULAÇÃO PARA A PREVENÇÃO DE COMPLICAÇÕES ORAIS RELACIONADAS AO TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA”**

Houve alteração do Título: sim () não (X):

Autor(es):

Disscente: **Roberta Silveira da Silva Marski**

Assinatura:  _____

Orientador(a): **Prof.(a) Dr.(a) Silvia Cristina Nunez**

Assinatura:  _____

Coorientador(a):

Assinatura: _____

Data: 30/08/2021

DEDICATÓRIA

Ao CHN (Complexo Hospitalar de Niterói) e a toda equipe do Transplante de Medula Óssea, em especial as enfermeiras Marcia Rejane (responsável pelo setor) e Andréia Ribeiro de Almeida por ter me dado todo o apoio. Ao centro de estudos e pesquisa e a diretoria do CHN por ter autorizado a pesquisa nos queridos pacientes que me permitiram participar de um dos momentos mais delicados e difíceis de suas vidas e me proporcionaram muito aprendizado.

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, Donária Moreno e Roberto Ribeiro (in memorian), pelo sempre incentivo aos estudos e por todo amor incondicional e carinho sempre me oferecido. Pai, sempre senti a sua presença ao meu lado e a sua voz repetindo que o único bem que podemos ter é o estudo. Esse vai pra você!

Ao meu marido e companheiro de vida, Artur Marski por ser meu suporte e a minha rocha em todos os momentos em que pensei em desistir, por ter ficado com nossas filhas se desdobrando enquanto eu ia para São Paulo estudar. A saudade era infindável, mas enfim, nosso amor e união só aumentaram e chegamos até aqui. As minhas filhas Carolina e Camila Marski que choravam a cada partida minha pra SP., mas sempre foram grandes apoiadoras, quando chegava em casa e queriam brincar e mamãe falava que tinha que estudar ou estava muito cansada e vocês entendiam... Dedico á vocês essa conquista e que vocês possam sempre seguir os passos dos estudos.

Ao meu irmão, Dr. Leandro Moreno, meu melhor amigo, que foi o principal responsável por tudo que aconteceu na minha vida profissional. O que virou a chave da minha cabeça para uma odontologia diferente onde eu posso fazer a diferença na vida de muitos. Não sei se serei capaz de retribuir a altura tudo o que fez por mim. Esse vai pra você, uma das pessoas mais estudiosas e esforçadas que conheço. Á minha Dinda Regina Celi que sempre foi uma inspiração como mulher trabalhadora e guerreira, na qual sempre me acolheu, incentivou e apoiou minhas decisões.

A minha avó Edna Ferreira (in memorian), falecida poucos dias antes da minha defesa não podendo presenciar o término do meu mestrado, porém sempre presente, perguntando se eu estava acabando e se preocupando com minhas idas e vindas de SP e orando sempre por mim.

A família do meu marido que sempre o ajudou com as minhas filhas enquanto eu estava em SP.

A minha orientadora, Profa. Dra. Silvia Nunez, o meu agradecimento por ter me ajudado a não desistir e me transmitir calma e todo o seu conhecimento valioso com muita paciência e carinho. Obrigada por não desistir de mim.

A Profa. Daiane Meneguzo, por ter sido a LUZ na minha vida. A que me ensinou a trabalhar com o que mais amo e me “empurrado” para o mestrado

confiando em mim quando eu mesma achava que não iria conseguir. Meu horizonte profissional se ampliou graças a você!

A amiga Daniela Cristiny, sua mãe Antonia Cleide, uma das pessoas mais humildes e de coração puro que conheci e que me adotou como filha durante esse tempo e a amiga Elide Cacelli, todas vocês, sempre me receberam de portas abertas em SP., me dando um teto pra dormir, jantares intermináveis onde muitas das vezes era estudando, procurando artigos e outras era apenas me distraíndo e arrancando gargalhadas. Vocês foram incríveis e serei eternamente grata.

A amiga que ganhei e levarei pra vida, Aldriana Monsani por todo apoio, auxílio, palavras carinhosas nessa jornada. Sem você também nada disso seria possível.

A Dra Claudia Fátima por ter me auxiliado e ajudado diariamente na pesquisa com seu trabalho e dedicação.

O último, porém o mais importante Deus. Obrigada por ter me dado força, coragem e me levantar a cada queda, porque sei que só consegui chegar até aqui porque VOCÊ estava comigo esse tempo todo, me abrindo a mente, cuidando da minha família, colocando anjos pra me ajudar em forma de gente, cuidando das minhas idas e vindas de SP e me dando forças mediante as perdas que ocorreram em minha vida. Obrigada meu Deus, você é maravilhoso pra mim.

RESUMO

O transplante de medula óssea (TMO) ou transplante de células hematopoiéticas requer altas doses de quimioterapias nos pacientes que irão realizar TCTH (Transplante de Células Tronco Hematopoiética), esse regime quimioterápico causa a destruição de células com alto índice mitótico levando a danos na mucosa oral e gástrica chamada de Mucosite. O objetivo deste estudo foi investigar a eficácia da Fotobiomodulação (FBM) na prevenção das complicações orais em pacientes transplantados hematopoiéticos aplicando a FBM diariamente e comparando com a aplicação em dias intercalados totalizando 4 aplicações semanais do início do condicionamento até a enxertia neutrofílica (pega da medula óssea) em transplantados halogênicos e/ou haploidêntico independente de gênero. Os voluntários foram divididos de forma randomizada em 2 grupos: Grupo Laser Diário (GLD) P=13; GL4 (4x na semana) P= 17. Todos os grupos foram avaliados diariamente por uma equipe de enfermagem treinada para tal., do início do condicionamento D-7 até D+21, os resultados foram catalogados e analisados em estudo cego, longitudinal, de acordo com a escala da OMS para avaliação da mucosite oral e grau de dor (escala EVA). Os grupos foram submetido ao tratamento de laser de baixa potência (*Therapy XT-DMC*, São Carlos, Brasil) com comprimento de onda de 660nm, Potência de 100mW, tempo de exposição de 20 s entregando energia de 2J por ponto em toda cavidade oral. Foram analisados os dados relativos a xerostomia, odinofagia e grau de mucosite ao longo de 21 dias e os dados foram comparados estatisticamente pelo teste de Mann-Whitney. Os resultados de comparação estatística para xerostomia (D+8 p=0,4434), odinofagia (D+8 p=0,8560) e mucosite (D+8 p=0,7285) não apresentaram diferenças significantes em nenhum momento durante o estudo. De acordo com os resultados o protocolo de FBM em dias alternados é tão eficiente quanto o diário para prevenção das complicações orais em pacientes que realizaram TCTH.

Palavras-chave: Fotobiomodulação; Mucosite; transplante de medula hematopoiético; laser.

ABSTRACT

Bone marrow transplantation (BMT) or hematopoietic cell transplantation requires high doses of chemotherapy in patients who will undergo HSCT (Hematopoietic Stem Cell Transplantation), this chemotherapy regimen causes the destruction of cells with a high mitotic index leading to damage to the oral and gastric mucosa called Mucositis. The aim of this study was to investigate the efficacy of Photobiomodulation (PBM) in the prevention of oral complications in hematopoietic transplant patients applying PBM daily and comparing it to the application every other day, totalizing 4 weekly applications from the beginning of conditioning to neutrophilic engraftment (bone marrow engraftment) in gender-independent, halogen and/or haploidentical transplant recipients. The volunteers were randomly divided into 2 groups: Daily Laser Group (DLG) P=13; LG4 (4x a week) P=17. All groups were evaluated daily by a trained nursing staff., from the beginning of conditioning D-7 to D+21, the results were cataloged and analyzed in a blind, longitudinal study, according to the WHO scale for evaluation of oral mucositis and pain degree (VAS scale). The groups were submitted to low power laser treatment (Therapy XT-DMC, São Carlos, Brazil) with a wavelength of 660nm, Power of 100mW, exposure time of 20 s delivering 2J per point throughout the oral cavity. Data related to xerostomia, odynophagia and degree of mucositis were analyzed over 21 days and the data were compared statistically using the Mann-Whitney test. The statistical comparison results for xerostomia (D+8 p=0.4434), odynophagia (D+8 p=0.8560) and mucositis (D+8 p=0.7285) showed no significant differences at any time during the study. According to the results, the PBM protocol on alternate days is as efficient as the daily application for the prevention of oral complications in patients who underwent HSCT.

Keywords: Photobiomodulation; Mucositis; hematopoietic bone marrow transplantation; laser.

DIVULGAÇÃO E TRANSFERÊNCIA DE CONHECIMENTO

Pacientes submetidos ao transplante de medula óssea como parte do tratamento para alguns tipos de câncer podem sofrer com lesões e dor na boca durante o tratamento. O laser de baixa potência vem sendo usado para prevenir estas complicações e este estudo verificou se era necessário fazer a aplicação do laser todos os dias ou se em dias alternados seria obtido o mesmo resultado. De acordo com os resultados do estudo o laser pode ser aplicado em dias alternados o que pode diminuir o custo para os pacientes e para o sistema de saúde público e privado.

Relevância para a Bioengenharia: Avaliação de protocolo de aplicação de dispositivo eletromédico que vem sendo utilizado para a prevenção e tratamento da mucosite oral. Esperamos que o resultado da presente pesquisa possa colaborar com a elaboração de protocolos de emprego otimizados a serem aplicados no cuidado aos efeitos colaterais decorrentes da quimioterapia em pacientes transplantados de medula óssea.

Pesquisa do Programa de Mestrado em Bioengenharia relacionada a área de concentração Fotobiomodulação, Biomarcadores e Sistemas diagnósticos, tendo como linha de pesquisa a Biofotônica aplicada como parte do projeto: Fotobiomodulação de tecidos biológicos com laser/led de baixa potência.

LISTA DE ABREVIATURAS

| | |
|------|---|
| FBM | Fotobiomodulação |
| LLA | Leucemia Linfocítica Aguda |
| LLC | Leucemia Linfocítica Crônica |
| LMC | Leucemia Mieloide Crônica |
| LLLT | Laser de baixa potencia |
| LMA | Leucemia Mieloide Aguda |
| MO | Mucosite Oral |
| OMS | Organização Mundial da Saúde |
| QT | Quimioterapia |
| RT | Radioterapia |
| TMO | Transplante da Medula Óssea |
| TCPH | Transplante de Células Progenitoras Hematopoiéticas |
| TCLE | Termo de Consentimento Livre e Esclarecido |
| WHO | Média do Grau de Mucosite Oral |

LISTA DE QUADROS

| | |
|--|----|
| Quadro 1: Grupos de Pacientes | 27 |
| Quadro 2: Grupo Pacientes e sexo | 30 |
| Quadro 3: Protocolo Quimioterápico utilizado | 31 |
| Quadro 4: Protocolo quimioterápico x frequência de utilização por grupo de paciente | 31 |
| Quadro 5: Incidência Xerostomia x frequência de incidência x grupo de paciente.... | 31 |
| Quadro 6: Incidência Odinofagia x frequência de incidência x grupo de paciente | 32 |
| Quadro 7: Incidência Mucosite em Boca x frequência de incidência x grupo de paciente..... | 32 |
| Quadro 8: Média de sessões de FBM até a pega da Medula x grupo de paciente ... | 32 |

LISTA DE FIGURAS

| | |
|---|----|
| Figura 1: Imagem ilustrativa do mapa bucal e pontos de aplicação da Fotobiomodulação..... | 29 |
| Figura 2: Gráfico de Xerostomia em D+3 | 34 |
| Figura 3: Gráfico da Xerostomia em D+8 | 34 |
| Figura 4: Gráfico de Xerostomia em D+15 | 35 |
| Figura 5: Gráfico da Média do grau de dor pela escala EVA..... | 35 |
| Figura 6: Gráfico de Mucosite oral em D+3 | 36 |
| Figura 7: Gráfico de Mucosite oral em D +8 | 36 |
| Figura 8: Gráfico de Mucosite oral em D +15 | 37 |
| Figura 9: Gráfico da Média do Grau de Mucosite Oral (WHO) | 37 |

LISTA DE TABELAS

| | |
|--|----|
| Tabela 1: Comparação Escala de Mucosite Oral. | 21 |
| Tabela 2: Grupo Pacientes e doença | 30 |

SUMÁRIO

| | |
|---|-----------|
| 1. INTRODUÇÃO | 15 |
| 2. OBJETIVOS | 17 |
| 2.1. OBJETIVO GERAL | 17 |
| 2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS | 17 |
| 3. REVISÃO DE LITERATURA | 18 |
| 3.1. MUCOSITE ORAL (MO) | 18 |
| 3.2. LASER DE BAIXA POTÊNCIA LLLT (LOW LEVEL LASER THERAPY) – FOTOBIMODULAÇÃO (FBM) | 21 |
| 3.3. LASER: ESTUDOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS COM PACIENTES SUBMETIDOS À RADIOTERAPIA | 21 |
| 3.4. LASER: ESTUDOS CLÍNICOS COM PACIENTES SUBMETIDOS AO TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA (TMO) | 22 |
| 3.5. LASER: ESTUDO CLÍNICO COM PACIENTES SUBMETIDOS A QT EM ALTAS DOSES | 25 |
| 4. METODOLOGIA | 26 |
| 4.1. METODOLOGIA E CONSIDERAÇÕES ÉTICAS | 26 |
| 4.2. LOCAL DO ESTUDO | 26 |
| 4.3. DESIGN DO ESTUDO | 26 |
| 4.4. ALVO E POPULAÇÃO DE ESTUDO | 26 |
| 4.5. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO | 27 |
| 4.6. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO | 27 |
| 4.7. TAMANHO DA AMOSTRA PARA O ESTUDO | 27 |
| 4.7.1. Procedimentos Clínicos | 27 |
| 5. RESULTADOS | 30 |
| 5.1. INFORMAÇÕES CLÍNICA DOS GRUPOS ANALISADOS | 30 |
| 5.2. AVALIAÇÃO DOS RESULTADOS | 33 |
| 5.3. ANÁLISE ESTATÍSTICA | 33 |
| 5.3.1. Gráficos das análises das amostras | 33 |
| 6. DISCUSSÃO | 38 |
| 7. CONCLUSÕES | 43 |
| REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS | 44 |
| APÊNDICE A: PARECER SUBSTANCIADO DO CEP | 47 |

1. INTRODUÇÃO

O transplante de medula óssea (TMO), consiste em um tratamento onde ocorre a substituição de uma medula, que é um tecido líquido-gelatinoso encontrado no interior dos ossos, que é responsável por produzir os componentes do sangue, danificada ou doente, através de uma infusão intravenosa de medula óssea saudável, ou seja, de células progenitoras hematopoiéticas capazes de reestabelecer a saúde medular do paciente (ARMITAGE,1994). Este tipo de tratamento, normalmente é proposto nas doenças no sangue como anemia aplástica grave, mielodisplasias, leucemias, entre outros.

Os pacientes transplantados de medula óssea (TMO), portadores de neoplasias hematológicas necessitam como tratamento altas doses de quimioterápicos, fazendo com que os mesmos apresentem durante transplante episódios de vômitos, diarreia, toxicidade hepática, renal, mielossupressão por longo tempo, e efeito citotóxico direto no epitélio oral, limitando a proliferação das células epiteliais, tornando o epitélio fino, levando a lesão ou rompimento da barreira mucosa desenvolvendo a mucosite oral (ARUN et al., 2006). O grau de mucosite oral está relacionado com a toxicidade do quimioterápico, regime de altas doses, podendo ou não realizar a radiação no corpo todo (TBI – Total Body irradiation); (RAMPINI et al., 2009; RESBEUT et al., 1995) essa condição aumenta as chances de bacteremia/sepsis do paciente uma vez que a cavidade oral é considerada um ambiente poli microbiano e esta mucosa lesionada pode ser uma porta de entrada de microrganismos em pacientes imunodeprimidos (ANTUNES et tal., 2006), aumentando o tempo de internação, mortalidade e custos hospitalares (ANTUNES et tal., 2007; BOWEN et al., 2017).

A Fotobiomodulação (FBM) é uma terapia fotônica realizada com lasers ou leds operando em baixa intensidade que vem sendo utilizada para a prevenção e tratamento da mucosite oral (ARUN et al., 2006). Os regimes de tratamento podem ser divididos em profiláticos ou terapêuticos de acordo com o momento em que se inicia a terapia. Apesar de bastante utilizada ainda não é possível encontrar um consenso sobre a frequência das aplicações para ambos os protocolos.

Para diminuição nos custos dos tratamentos de saúde a otimização de protocolos se faz necessária, pois podemos aumentar a disponibilidade do

tratamento para a população, bem como aumentar a sustentabilidade dos sistemas de saúde tanto público como privado.

A FBM pode exercer importante papel na sinalização celular em processos agudos e crônicos. A formação de pequenas quantidades de espécies reativas de oxigênio, entre elas o oxigênio singlete pode exercer papel importante no desencadeamento de eventos celulares que podem promover o reparo tecidual. Tanto a deficiência quanto a ativação dos processos de sinalização por oxigênio singlete resultam de sua interação com biomoléculas levando a modificação do estado redox. Esta interação pode apresentar duas consequências possíveis ativação ou inibição do processo regulado por determinada biomolécula. O mecanismo exato de ação ainda deve ser identificado, mas os resultados clínicos comprovam a eficácia da FBM no controle das complicações orais advindas do tratamento com quimioterápicos e radioterápicos (KLOTZ et al., 2003).

2. OBJETIVOS

2.1. OBJETIVO GERAL

O objetivo deste estudo é verificar a eficácia da FBM aplicada 4 vezes na semana em pacientes transplantados hematológicos comparada com a eficácia da terapia aplicada diariamente nas complicações orais durante o TMO.

2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Comparar o protocolo de aplicação da FBM diária com a FBM aplicada quatro vezes por semana para controle da xerostomia em pacientes de TMO.

Comparar o protocolo de aplicação da FBM diária com a FBM aplicada quatro vezes por semana para controle da odinofagia em pacientes de TMO utilizando escala de dor (EVA).

Comparar o protocolo de aplicação da FBM diária com a FBM aplicada quatro vezes por semana para controle da mucosite oral em pacientes de TMO utilizando a escala da organização mundial da saúde para mucosite oral.

3. REVISÃO DE LITERATURA

Foi realizada a revisão de literatura em duas etapas: na primeira foi realizada uma revisão de literatura sobre FBM e Mucosite Oral (incidência, fisiopatologia e tratamento) e na segunda a análise de estudos clínicos e protocolos que utilizaram a terapia com laser de baixa potência (FBM) para prevenir mucosite oral em pacientes submetidos ao transplante de medula óssea e no tratamento com radioterapia e/ou quimioterapia concomitantes ou não. Foi realizada a busca utilizando publicações com os seguintes descritores: *oral mucositis, radiotherapy, chemotherapy, hematopoietic stem cell transplantation, head and neck cancer, low power laser*, mucosite oral, radioterapia, quimioterapia, transplante de medula óssea e laser de baixa potência.

3.1. MUCOSITE ORAL (MO)

A mucosite oral (MO) é uma das complicações mais comuns e dolorosas induzidas pela radioterapia (RT) da região de cabeça e pescoço e pela quimioterapia (QT) em altas doses (RAMPINI et al., 2009), diminuindo muito a qualidade de vida durante o transplante de medula óssea (BEZINELLI et al., 2017; RAMPINI et al., 2009), piorando as condições clínicas deste paciente mielossuprimido, uma vez que a cavidade oral é ambiente polimicrobiano (RAMPINI et al., 2009).

Segundo Nieuw et al., 2003, as complicações induzidas pela radioterapia e quimioterapia, encontra-se a odinofagia que é dor durante a deglutição do alimento, enquanto ele está passando pelo esôfago para chegar ao estômago e pode ser causada por úlceras ou erosões no esôfago, que podem ser provocadas por processos inflamatórios de origem infecciosa ou química através de medicamentos. Outra complicação conhecida é a disfagia e é um distúrbio da deglutição, caracterizado pela dificuldade da passagem dos alimentos da boca até o estômago, (WEISSHEIMER et al., 2017). por fim, temos a xerostomia, que se caracteriza por sensação de boca seca (NIEUW et al., 2003).

A cavidade oral é revestida por um epitélio pavimentoso estratificado, queratinizado ou não, dependendo da região. A mucosite oral (MO) normalmente ocorre no epitélio não queratinizado, conhecido por efetuar a divisão celular mais

rapidamente, apresentando um *turn over* de divisão e substituição celular entre 3,1 e 5,8 dias (LOPEZ et al., 2013).

Sonis (1998), descreveu um novo modelo teórico para a patofisiologia da mucosite induzida por radioterapia. Esse modelo contemplou os conhecimentos da época acerca da atividade das citocinas, integrando efeitos da imunidade local e da microflora com a teoria da toxicidade direta e indireta. Assim, a patofisiologia da mucosite bucal foi descrita como quatro fases interdependentes: Fase inflamatória/vascular; Fase epitelial; Fase ulcerativa/ bacteriológica e Fase de reparação.

A mucosite oral parece ser a consequência de uma série de eventos biológicos que se iniciam na submucosa e progridem em direção ao epitélio. Durante tais eventos, fatores de transcrição são ativados pela radioterapia (WEISSHEIMER et al., 2017).

Durante a primeira fase da mucosite oral (MO), citocinas pró-inflamatórias, incluindo interleucina 1 e 6 (IL-1, IL-6) e fator de necrose tumoral (TNF- α), são produzidas mediando uma resposta local à terapia seguidas de apoptose e dano celular. A dinâmica cascata biológica resulta em injúria na mucosa, frequentemente manifestada como ulceração. Um exsudato fibrinoso proliferado por bactérias, também referida como pseudomembrana, encobre a úlcera. Produtos da parede celular, provenientes das bactérias colonizadoras, penetram na submucosa, onde elas ativam macrófagos infiltrados para emanar citocinas adicionais. Estas e outras citocinas relacionadas são responsáveis por causar tanto o dano tecidual direto quanto a dilatação vascular e outros efeitos inflamatórios que aumentam a deposição de drogas citotóxicas à mucosa, e mediam a transição à próxima fase. Também foi sugerido que diferenças genéticas nas respostas inflamatórias seriam responsáveis pela variância na susceptibilidade do paciente à mucosite oral induzida pela quimioterapia.

A segunda fase (fase epitelial) está relacionada com o modelo anterior de estomatotoxicidade direta, no qual agentes citotóxicos inibem a replicação de células basais do epitélio, levando à depleção da capacidade de renovação tecidual. Assume-se que a terceira fase (ulceração com infecção associada) derive de trauma no assentamento do epitélio que é estreitado e atrofiado pela quimioterapia. Adicionalmente, é postulado que a colonização bacteriana das superfícies ulceradas

eleva a quantidade de citocinas pró-inflamatórias na mucosa e leva à infecção sistêmica no hospedeiro mielossuprimido.

A fase de reparo tecidual ocorre, então, entre 2 e 3 semanas em pacientes não-mielossuprimidos e que não receberam tratamento. Infecções secundárias podem contribuir para a demora na cicatrização das lesões mucosas. Úlceras maiores e mais profundas geralmente requerem tempo de cicatrização mais prolongado. A depleção profunda da população de células mesenquimais pode resultar em cicatrização por segunda intenção. Dependendo da extensão da injúria, a mucosa resultante pode parecer pálida, atrófica e menos complacente. Algumas úlceras profundas parecem nunca cicatrizar e podem progredir para necrose de tecido mole ou ósseo (NIEUW et al., 2003). Enquanto estudos clínicos sistemáticos dessas alterações patológicas não têm sido realizados em humanos, a ulceração profunda requerendo cicatrização prolongada provavelmente produz o que são clinicamente notados como efeitos tardios na mucosa. O pico de severidade das lesões é apenas indicativo parcial do grau de depleção das células mesenquimais.

Observa-se que a redução da taxa microbiana na flora bucal pode interferir diretamente na severidade das lesões, mas não na sua incidência (NAPENAS et al., 2007). A combinação de agentes quimioterápicos em altas doses (etoposide, melfalan, carmustine, citarabine entre outro) é um fator de risco (BLIJLEVENS et al., 2008).

A Mucosite oral (MO) se caracteriza por hiperemias, lesões ulceradas com pseudomembranas e sua sintomatologia é descrita como ardor, diferentes graus de dor, odinofagia, xerostomia que se caracteriza por sensação de boca seca (NIEUW et al., 2003) disfagia (WEISSHEIMER et al., 2017). Dependendo da abordagem terapêutica e o resposta individual do paciente, um aumento na incidência da MO poderá ser observado (ANTUNES et al., 2004; RAMPINI et al., 2009) Como a cavidade oral possui um grande número de micro-organismos residentes, pode servir como fonte de infecção durante uma mielossupressão severa, agravando as condições clínicas do paciente (ANTUNES et al., 2004).

Segue a Tabela 1, onde podemos observar a Classificação de alguns tipos de mucosite oral (MO).

Tabela 1: Comparação Escala de Mucosite Oral.

| Classificação das lesões de Mucosite Oral | | | | | |
|--|-------------------|--------------------------------------|---|--|---|
| | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| OMS | Nenhuma alteração | Presença de eritema | Presença de eritema, úlceras e alimentação sólida | Presença de úlceras e alimentação líquida | Não consegue se alimentar via oral |
| NCI Função e sintoma | Nenhuma alteração | Sintomas mínimos, alimentação sólida | Presença de dor e dieta modificada | Alimentação oral não é possível | Sintomas associados com risco de morte |
| NCI Exame clínico | Nenhuma alteração | Presença de eritema | Presença de úlceras ou pseudomembranas | Úlceras confluentes ou pseudomembranas, sangramento ao leve trauma | Necrose, sangramento espontâneo, risco de morte |

Fonte: OMS (Organização Mundial da Saúde)

3.2. LASER DE BAIXA POTÊNCIA LLLT (LOW LEVEL LASER THERAPY) – FOTOBIMODULAÇÃO (FBM)

O uso terapêutico do laser de baixa potência tem sido eficaz na tentativa de reduzir a incidência de MO e fatores associados à dor em pacientes que receberam altas doses de radioterapia e/ou quimioterapia. Estudos laboratoriais apontam que os mecanismos primários e secundários da radiação laser sobre as células, aumentam o seu metabolismo (KARU, 1999; 2007; BJORDAL et al., 2011).

A FBM tem sido muito usada para prevenção e tratamento da Mucosite oral em pacientes quimioterápicos (altas doses) e radioterápicos de cabeça e pescoço (WEISSHEIMER et al., 2017), devido às suas características como modulação da inflamação, cicatrização e analgesia (WEISSHEIMER et al., 2017).

3.3. LASER: ESTUDOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS COM PACIENTES SUBMETIDOS À RADIOTERAPIA

Bensadoun et al., (1999) realizaram um estudo prospectivo randomizado duplo-cego, em 30 pacientes, com diagnóstico de carcinoma de células escamosas (CEC) de orofaringe, hipofaringe e cavidade oral, tratados com 65 Gy. A FBM de He-Ne (632,8nm, 60mW, 2J/cm²) foi aplicada diariamente, preventivamente, durante sete semanas, cinco dias por semana, antes da sessão de radioterapia. Foram irradiados 9 pontos de 1cm²: 2 pontos no triângulo retromolar direito, 2 pontos no triângulo retromolar esquerdo, 3 pontos no palato mole, 1 ponto no pilar anterior direito

e 1 ponto no pilar anterior esquerdo. Todos os pacientes (100%) desenvolveram mucosite em algum grau sendo que um paciente do grupo tratado apresentou apenas eritema (grau I). Tanto a severidade da mucosite quanto a intensidade da dor foram significativamente menores nos pacientes submetidos à laser terapia. Segundo o autor, a laser terapia foi eficaz para prevenção e tratamento da mucosite, reduzindo o pico da dor e melhorando a capacidade de ingestão. Este estudo utilizou a escala de avaliação de mucosite da OMS.

Arun et al., (2006), em estudo randomizado e controlado, também constataram melhora significativa na severidade da mucosite, com o uso da FBM de He-Ne (632,8nm, 10mW, 1,8J/cm²), como técnica de prevenção e tratamento, em 50 pacientes com CEC na cavidade oral, tratados com 66Gy, 33 frações, cinco dias por semana. Os pacientes do grupo controle foram tratados com analgésicos orais e aplicações de anestésicos tópicos e povidine durante o curso da radioterapia. As áreas irradiadas foram: mucosa jugal, palato mole e parte anterior das tonsilas. As análises mostraram diferenças significativas na incidência de dor e MO entre os grupos. A média de dor no grupo de estudo mostra decréscimo ($2,6 \pm 0,64$) quando comparado ao grupo controle ($6,68 \pm 1,44$). No grupo laser, 18 pacientes desenvolveram MO grau 1 e 7 pacientes grau 2. No grupo-controle, 14 pacientes desenvolveram MO grau 3 e 11 pacientes MO grau 4. Este estudo também utilizou a escala de avaliação de mucosite da OMS.

Arora et al., (2008), em estudo controlado, dividiu os pacientes em grupo I (laser) e grupo II (controle). Utilizou a FBM de He-Ne (632,8nm, 10mW, 1,8J/cm²), como técnica de prevenção de MO, em 24 pacientes com CEC na cavidade oral, tratados com 66Gy em 33 frações, cinco dias por semana. Nos primeiros oito dias, os pacientes do grupo laser receberam FBM pulsado a 10Hz por cinco minutos e nos 25 dias restantes aplicação pontual. As áreas irradiadas foram: mucosa jugal, dorso e ventre da língua, mucosa labial, assoalho bucal e palato. As análises mostraram que não houve diferença significativa em relação ao consumo de analgésicos e na incidência de MO grau 3 entre os grupos (grupo I = 53,8% e grupo II = 45,5). Este estudo utilizou a escala de avaliação de mucosite da RTOG.

3.4. LASER: ESTUDOS CLÍNICOS COM PACIENTES SUBMETIDOS AO TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA (TMO)

BARASCH et al., conduziram um estudo duplo-cego, buscando validar o uso da FBM de He-Ne (632,8nm, 25mW e 1,0J/cm²) preventiva do D -1 até o D +3, em 22 pacientes submetidos ao TMO (21 pacientes TMO autólogo e 1 paciente TMO alogênico HLA idêntico). Durante o estudo, os pacientes do grupo laser receberam tratamento unilateral, na região de mucosa jugal, mucosa labial, borda e ventre lingual, assoalho bucal e palato mole. O outro lado da cavidade oral foi utilizado como controle. Ocorreu diminuição da severidade da mucosite oral, embora todos os pacientes tenham desenvolvido úlceras bilaterais. Todos os pacientes (100%) relataram dor grau oito pela escala analógica visual. Neste estudo, a TLBP foi considerada bem tolerada pelos pacientes e a sua aplicação responsável pela redução da severidade de MO nos pacientes submetidos ao TMO.

No estudo duplo-cego realizado por COWEN et al., (1997), 30 pacientes que receberam TMO autólogo foram tratados com FBM empregando laser de He-Ne (632,8nm, 60mW e 1,5J/cm²) preventivo do D -5 até o D -1 em 57 pacientes. Foram irradiadas cinco áreas distintas: mucosa jugal, mucosa labial, ventre e borda lateral da língua e assoalho bucal. Cada área foi irradiada em 15 pontos durante 10s por ponto. Os resultados mostraram redução da intensidade, severidade e duração da mucosite, além da diminuição na duração da dor e da administração de morfina. Por outro lado, todos os pacientes (100%) desenvolveram úlceras e as áreas mais afetadas em frequência foram a língua, mucosa jugal, gengiva e lábios, respectivamente. A melhora de incidência de úlcera para o grupo tratado com laser foi de 46,1% para os lábios, 40,9% para a gengiva, 36,2% para a mucosa jugal e 27,1% para a língua. Este estudo utilizou a escala de Walsh para avaliação de mucosite oral.

Antunes et al., (2007) promoveram um estudo randomizado, cego e controlado em 38 pacientes submetidos ao TMO (28 halogênicos e 10 autólogos) que receberam FBM InGaAlP (660nm, 50mW e 4J/cm²) diariamente do D- 7 até a recuperação medular, objetivando a prevenção da MO e a redução da dor associada à MO. Utilizou-se para todos os pacientes fluconazol e aciclovir do D-2 até a recuperação medular. Foram irradiados os lábios inferior e superior, mucosa jugal, dorso, ventre e lateral de língua; assoalho de boca e palato mole. A avaliação do paciente e o laser preventivo foram realizados diariamente. O potencial do laser na prevenção e no tratamento da mucosite foi constatado, pois, no grupo tratado, 12 pacientes não tiveram úlceras na cavidade oral (MO graus 0 e 1), 6 pacientes

desenvolveram MO grau 2 e somente 1 paciente desenvolveu MO grau 4, se contrapondo a 13 pacientes do grupo controle que desenvolveram MO graus 3 e 4, 4 pacientes grau 2 e 2 pacientes grau 1. Este estudo utilizou a escala de avaliação de mucosite da OMS e a escala de Sonis (1998). (OMAS).

Schubert et al., (2007) realizaram um estudo randomizado, duplo-cego e controlado com FBM em 70 pacientes submetidos ao TMO, sendo 8 autólogos e 62 halogênicos. O estudo consistiu na comparação de dois lasers de GaAIAs com diferentes níveis de intensidade, 650nm (40mW) e 780nm (60mW) na densidade de $2\text{J}/\text{cm}^2$, na prevenção de MO do D -7 ao D +2. Os pacientes receberam antifúngicos e antibacterianos profiláticos. Durante a sessão do laser, seis áreas foram tratadas: mucosa labial inferior, mucosa jugal direita e esquerda, borda lateral da língua direita e esquerda e ventre lingual. Os pacientes foram avaliados nos dias 0, 4, 7, 11, 14, 18, e 21. Foi constatado que nos pacientes do grupo placebo a MO surgiu precocemente e com uma maior severidade do que nos pacientes do grupo laser. Os resultados obtidos foram: no grupo placebo, $24,3 \pm 2,9$; grupo laser 780nm, $16,7 \pm 2,9$; grupo laser 650nm, $20,6 \pm 2,9$. Segundo o autor, a MO graus 3 e 4 (OMS) equivalem a OMI >25.

Jaguar et al., (2007) promoveram um estudo comparativo entre dois grupos de pacientes submetidos ao transplante de medula óssea: grupo L+, 24 pacientes (21 autólogos e 3 halogênicos) que receberam aplicação profilática da FBM e o grupo L- (controle histórico), 25 pacientes (23 autólogos e 2 halogênicos) que não receberam a aplicação profilática. Foi utilizado um diodo laser GaAIAs (660nm, 10mW e $2,5\text{ J}/\text{cm}^2$). Foram irradiados quatro sítios anatômicos da mucosa oral: mucosa jugal direita e esquerda; mucosa labial superior e inferior; borda lateral da língua, ventre lingual e assoalho bucal. A aplicação do laser preventivo ocorreu desde o início do condicionamento até o D +2; e a avaliação do paciente foi realizada a partir do início do condicionamento até o D +30. Todos os pacientes do grupo L+ fizeram crioterapia intraoral cinco minutos antes da QT e continuaram por mais 30 minutos. Os resultados obtidos foram: grupo L+ 50% apresentou MO graus 3/4; grupo L- 84% apresentou MO graus 3/4. Embora a diferença entre os dois grupos não tenha sido estatisticamente significativa, foi constatada redução na incidência de MO, no tempo da dor oral e diminuição do consumo de morfina, nos pacientes tratados com laser de baixa potência. Este estudo utilizou a escala de avaliação de mucosite da OMS.

3.5. LASER: ESTUDO CLÍNICO COM PACIENTES SUBMETIDOS A QT EM ALTAS DOSES

Cruz et al., (2007), realizaram um estudo randomizado com 60 pacientes com idade entre 3 e 18 anos divididos em grupo laser (n=29) e controle (n=31), submetidos ao TMO, ICE (ifosfamida, carboplatina, etoposido, irinotecan) e metotrexate =1g/m² (tumores sólidos linfomas e leucemias). Foi utilizado um diodo laser de GaAlAs (780nm, 60mW e 4 J/cm²) e foram irradiadas cinco áreas anatômicas da mucosa oral: mucosa jugal, mucosa labial, borda lateral da língua, palato mole e ventre lingual. A FBM foi iniciada no dia da infusão da QT e durante cinco dias consecutivos. Os pacientes foram avaliados no D1, D8 e D15, no D8 foi observada MO grau 2 em 5 pacientes no grupo laser e em 1 do grupo controle; MO grau 3 em 2 pacientes do grupo laser e 1 paciente do grupo-controle. No D15, foi observada MO grau 2 em 4 pacientes do grupo laser e em 1 paciente do grupo controle; MO grau 3 em 2 pacientes do grupo laser e em 3 pacientes do grupo controle. A incidência de mucosite oral foi baixa em ambos os grupos, não sendo observada diferença estatisticamente significativa. Este estudo utilizou a escala de avaliação de mucosite da RTOG.

Apesar da diferença de protocolos, em todos os estudos clínicos que utilizaram a FBM preventivamente em adultos, observou-se que houve redução da incidência e severidade da MO. No único estudo realizado em crianças, não foi observada diferença entre os grupos, porém em relação ao protocolo de quimioterapia foi o grupo de pacientes mais heterogêneo.

4. METODOLOGIA

4.1. METODOLOGIA E CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

Foi realizado um estudo com pacientes submetidos ao transplante de medula óssea (TMO) no CHN – Complexo Hospitalar de Niterói. O presente estudo somente foi iniciado após aprovação do Comitê de Ética da Universidade Brasil com nº CAAE 36457120.2.0000.5494., constante no Apêndice A. Foi apresentado aos pacientes/voluntários o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e eles tiveram total liberdade para se recusar ou se retirarem do estudo em qualquer momento, se assim desejassem, como prevê a Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde

4.2. LOCAL DO ESTUDO

O estudo foi realizado nas dependências do Complexo Hospitalar de Niterói, Rio de Janeiro.

O recrutamento dos participantes/voluntários do estudo, foi efetuado através de triagem de pacientes internados para transplante de medula óssea.

4.3. DESIGN DO ESTUDO

O presente estudo é um ensaio clínico prospectivo randomizado, cego, do qual participaram 30 indivíduos adultos, de ambos os gêneros, acima dos 18 anos diagnosticados com doença hematológica tratados com quimioterapia e que receberam tratamento do tipo halogênico aparentado, não aparentado ou haploidêntico.

A randomização foi efetuada por sorteio, sendo os pacientes divididos em dois grupos de tratamento. Apesar de algumas possíveis variações, este tipo de estudo clínico, baseia-se na comparação entre duas intervenções, as quais foram controladas pelos pesquisadores e aplicadas de forma aleatória.

4.4. ALVO E POPULAÇÃO DE ESTUDO

Pacientes do Complexo Hospitalar de Niterói RJ que se encaixaram nos critérios de inclusão deste estudo.

4.5. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Pacientes maiores de 18 anos com câncer hematopoiético que realizaram transplante de medula do tipo halogênico ou haploidêntico, por possuírem maior complexidade e utilização de protocolos quimioterápicos mieloablativos com alta incidência de mucosite oral.

4.6. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Não participaram do estudo os pacientes/voluntários que foram indicados para transplante autólogo, apresentavam comprometimento renal anterior ou durante o TMO e menores de 18 anos, também foi considerado critério de exclusão a não concordância em participar da pesquisa e, portanto, não assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido.

4.7. TAMANHO DA AMOSTRA PARA O ESTUDO

Para esse estudo foram selecionados 30 pacientes que foram divididos aleatoriamente em 2 grupos.

Quadro 1: Grupos de Pacientes

| GRUPOS | PROCEDIMENTOS |
|--------------------|--|
| Grupo Laser (GLD) | Tratamento diário com a Fotobiomodulação |
| Grupo Laser 4(GL4) | Tratamento com Fotobiomodulação em dias alternados totalizando 4 aplicações semanais |

Fonte: própria autora

4.7.1. Procedimentos Clínicos

Toda a amostra foi submetida à profilaxia antifúngica, antibacteriana, antiviral e uso de imunossupressores durante o tratamento. Os tratamentos de FBM tiveram frequência diária ou foram aplicados em dias alternados totalizando 4 aplicações semanais do início do condicionamento até a enxertia neutrofilica.

O grupo foi submetido ao tratamento de Fotobiomodulação FBM, onde recebeu aplicação de laser de baixa potência, em pontos pré-estabelecidos sendo 5 pontos na mucosa jugal direita e esquerda, cada ponto com total de 20 segundos, 4 pontos em palato mole e duro, 3 pontos em bordo de língua direita e esquerda, dois pontos em assoalho de boca dois pontos abaixo da língua, 3 pontos em lábio inferior, 3 pontos em lábios superiores e um ponto em comissura labial bilateral conforme descrito na Figura 1.

Foi utilizado como fonte de luz um laser de emissão vermelha ($\lambda = 660 \text{ nm}$ - *Therapy XT*, DMC, São Carlos, Brasil), com $P=100\text{mW}$, previamente aferido e calibrado. Cada ponto de irradiação recebeu 2J com duração de 20 segundos por ponto. Com diâmetro da ponteira de 0,028.

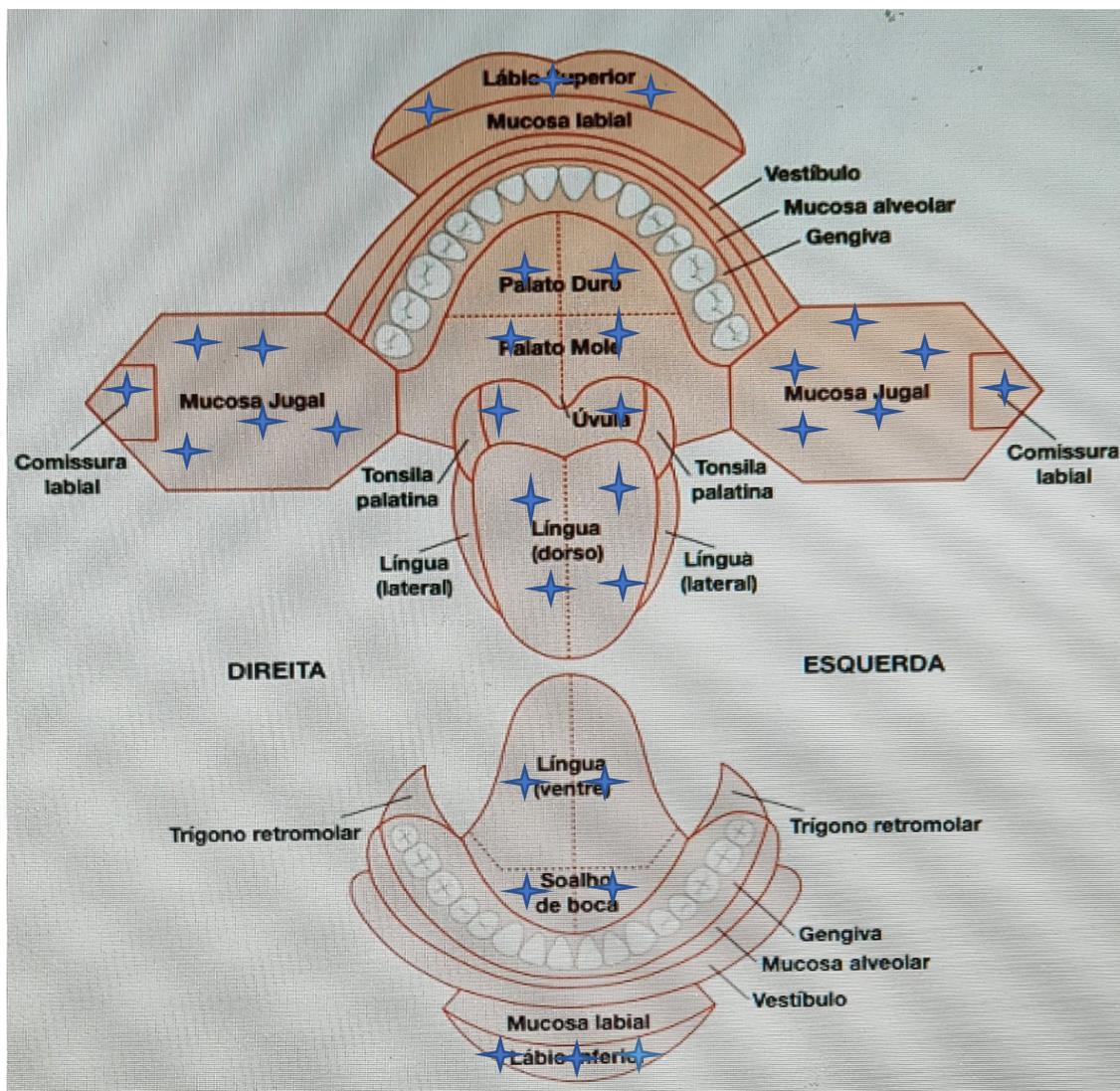
Foi realizado o teste de Shapiro-Wilk para o teste de normalidade e teste de Mann Whitney para comparação entre os grupos.

A avaliação foi composta da seguinte maneira:

A dor foi avaliada por meio da Escala Visual Analógica (EVA) que consiste em uma régua escalonada de 0 (nenhuma dor) a 10 (dor máxima/insuportável). O paciente foi questionado sobre qual posição ele se enquadrava no momento da avaliação; Duas enfermeiras avaliaram os pacientes clinicamente e escalonaram o grau de mucosite.

Indicadores objetivos como: tipo de alimentação, higiene oral, necessidade de medicação analgésica tópica ou sistêmica.

Figura 1: Imagem ilustrativa do mapa bucal e pontos de aplicação da Fotobiomodulação



Fonte: MEURER et al., 2015 (Adaptado pela autora).

5. RESULTADOS

5.1. INFORMAÇÕES CLÍNICA DOS GRUPOS ANALISADOS

A tabela 2 contém as informações relevantes para posterior análise de dados, considerando que a idade média da amostra é 44,96, sendo que, o voluntário mais jovem tem 20 anos e o voluntário mais velho tem 72 anos, na distribuição de gênero 46,67% feminina e 53,33% masculina, o quadro 2 apresenta a distribuição de gênero nos grupos e a Tabela 2 o diagnóstico por grupo, possibilitando proceder com a avaliação dos resultados.

Quadro 2: Grupo Pacientes e sexo

| Sexo | GLD | GL4 |
|------|-----|-----|
| M | 6 | 10 |
| F | 7 | 7 |

Fonte: acompanhamento realizado pela autora

Tabela 2: Grupo Pacientes e doença

| Doença | GLD | GL4 |
|-------------------------------------|-----|-----|
| LMA | 5 | 8 |
| LMC | 0 | 1 |
| Anemia Aplastica Severa | 0 | 2 |
| Aplasia Medular | 1 | 0 |
| Hodkin | 1 | 1 |
| LLA | 3 | 0 |
| LNDGCB | 1 | 0 |
| Mielofobrose c/ sinais leucemização | 0 | 4 |
| LLA Ph+ | 2 | 0 |
| LEUCEMIA PROLINFOCITICA T | 0 | 1 |

Fonte: acompanhamento realizado pela autora

No Quadro 3, pode-se observar os protocolos quimioterápicos em cada paciente.

Quadro 3: Protocolo Quimioterápico utilizado

| Nº protocolo | Protocolo Quimioterápico |
|--------------|--------------------------|
| 1 | Fludarabina |
| 2 | Ciclosfosfamida - CTX |
| 3 | TBI |
| 4 | Bussulfan |
| 5 | MTX |
| 6 | Melfalano |

Fonte: acompanhamento realizado pela autora

Podemos observar no Quadro 4, o número de pacientes que utilizaram cada tipo de protocolo quimioterápico de cada grupo de pacientes.

Quadro 4: Protocolo quimioterápico x frequência de utilização por grupo de paciente

| Procedimento Quimioterápico | GLD | DL4 |
|-----------------------------|-----|-----|
| Fludarabina | 10 | 12 |
| Ciclosfosfamida | 8 | 7 |
| TBI | 9 | 8 |
| Bussulfan | 8 | 9 |
| MTX | 5 | 5 |
| Melfalano | 3 | 1 |

Fonte: acompanhamento realizado pela autora

Analisando o Quadro 5, pode ser observado a incidência de Xerostomia nos pacientes desde o início do acompanhamento do tratamento, até a pega da medula, separados por grupo de pacientes. O acompanhamento do quadro clínico acontece em todas as consultas e visitas, com questionamento específico aos pacientes.

Quadro 5: Incidência Xerostomia x frequência de incidência x grupo de paciente.

(IC= Incidência e NIC= Não Incidência)

| XEROSTOMIA | IC | NIC |
|------------|----|-----|
| GLD | 8 | 5 |
| GL4 | 4 | 13 |

Fonte: acompanhamento realizado pela autora

No Quadro 6, podemos observar a frequência da incidência de Odinofagia por grupo de pacientes.

Quadro 6: Incidência Odinofagia x frequência de incidência x grupo de paciente.
(IC= Incidência e NIC= Não Incidência)

| ODINOFAGIA | IC | NIC |
|-------------------|-----------|------------|
| GLD | 6 | 7 |
| GL4 | 9 | 8 |

Fonte: acompanhamento realizado pela autora

No Quadro 7, podemos observar a frequência da incidência de Mucosite em Boca por grupo de pacientes.

Quadro 7: Incidência Mucosite em Boca x frequência de incidência x grupo de paciente. (IC= Incidência e NIC= Não Incidência)

| MUCOSITE | IC | NIC |
|-----------------|-----------|------------|
| GLD | 5 | 8 |
| GL4 | 8 | 9 |

Fonte: acompanhamento realizado pela autora

Com as observações dos protocolos quimioterápicos, acompanhamento, identificação de incidências de Mucosite Oral, Xerostomia, Odinofagia, desde o início do acompanhamento, até a pega da medula após o TMO, respeitando o grupo de estudo de pacientes de maneira distinta, podemos identificar a média de sessões de Fotobiomodulação necessárias para cada grupo estudado anteriormente no Quadro 8, até a pega definitiva da medula.

Quadro 8: Média de sessões de FBM até a pega da Medula x grupo de paciente

| GRUPO DE PACIENTES | MÉDIA Nº SESESÕES |
|---------------------------|--------------------------|
| GLD | 21 |
| GL4 | 12,25 |

Fonte: acompanhamento realizado pela autora

5.2. AVALIAÇÃO DOS RESULTADOS

Todos os pacientes/voluntários foram avaliados individualmente, sempre pelos mesmos avaliadores, que não tiveram conhecimento sobre a alocação do paciente nos grupos experimentais. As avaliações ocorreram diariamente através de avaliações clínicas.

5.3. ANÁLISE ESTATÍSTICA

Em nosso estudo randomizado de pacientes submetidos à TMO, observamos em uma amostra de 30 pacientes, divididos em dois grupos, subdivididos da seguinte forma: 56,67% pertencem ao Grupo GL4 e 43,33% pertencem ao Grupo GLD.

5.3.1. Gráficos das análises das amostras

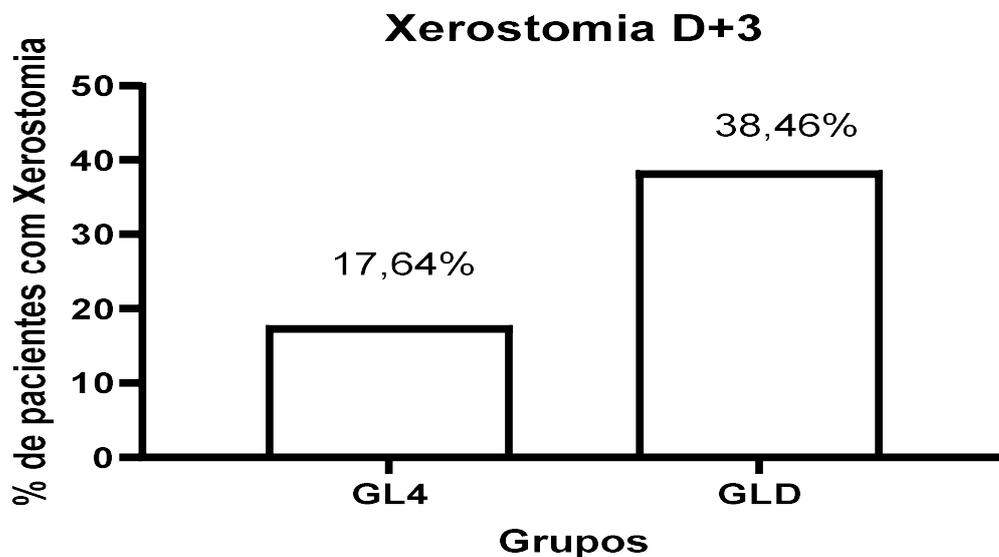
Para análise temporal da evolução ou ausência das complicações orais foram escolhidos três tempos distintos. O D+3 corresponde ao período de início da neutropenia, o D+8 que corresponde ao pico da imunossupressão, D+15 início da melhora medular e D+21 enxertia neutrofílica.

A seguir, seguem os gráficos das análises para os pacientes que apresentaram Xerostomia

A análise estatística não mostrou diferença entre os grupos para D+3 com valor de $p = 0.2420$.

Na Figura 2, pode-se observar o percentual de pacientes com Xerostomia entre os dois Grupos no período do estudo D+3.

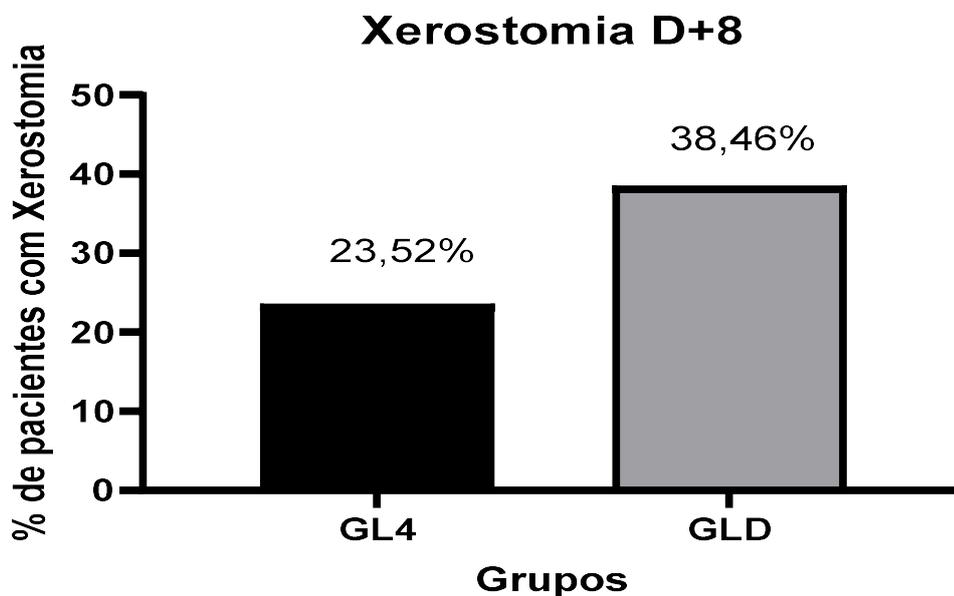
Figura 2: Gráfico de Xerostomia em D+3



Fonte: própria autora

Também não observamos diferenças em D+8 com valor de $p = 0.4434$ conforme demonstrado na Figura 3.

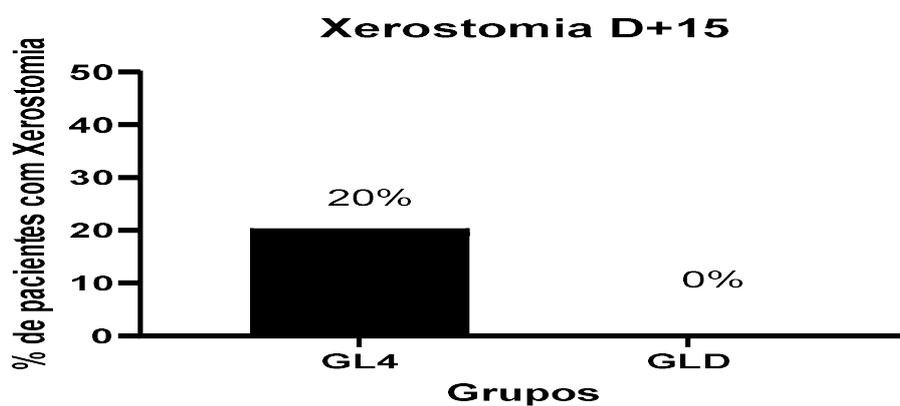
Figura 3: Gráfico da Xerostomia em D+8



Fonte: própria autora

Não observamos diferenças em D+15 com valor de $p = 0.5238$ conforme demonstrado na Figura 4.

Figura 4: Gráfico de Xerostomia em D+15



Fonte: própria autora

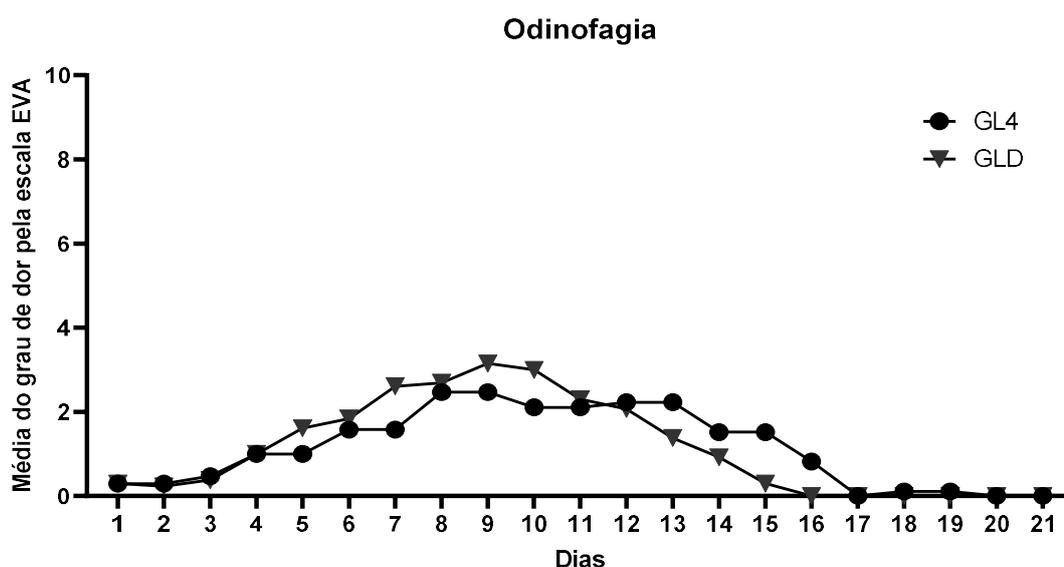
Em D+21 nenhum paciente apresentou xerostomia em ambos os grupos.

A seguir, os gráficos das análises para os pacientes que apresentaram Odinofagia

A análise da variação temporal de dor representada pela odinofagia não apresentou diferenças entre os grupos em nenhum tempo durante o acompanhamento ($p=0,8560$)

Na Figura 5, pode-se observar a média de dor dos pacientes entre os dois Grupos no período do estudo medida pela escala EVA.

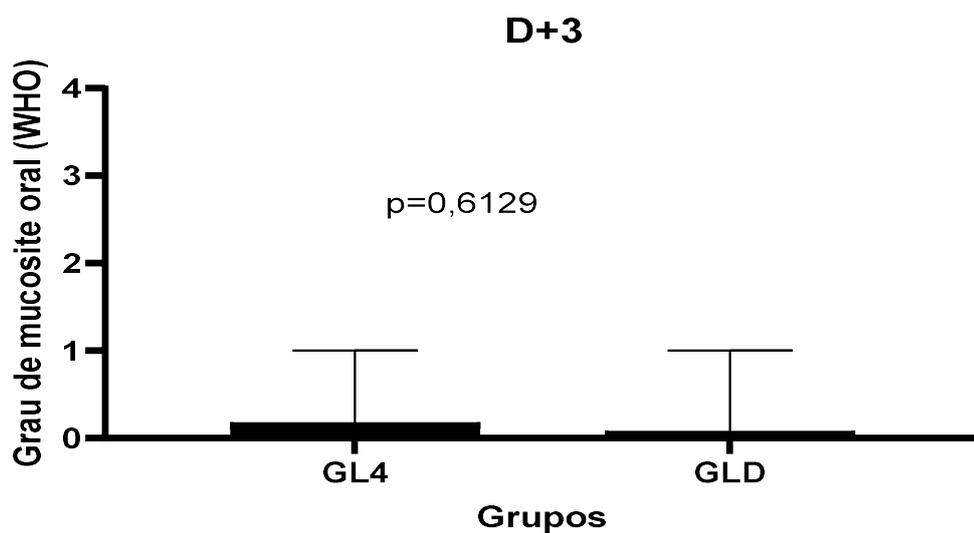
Figura 5: Gráfico da Média do grau de dor pela escala EVA



Fonte: própria autora

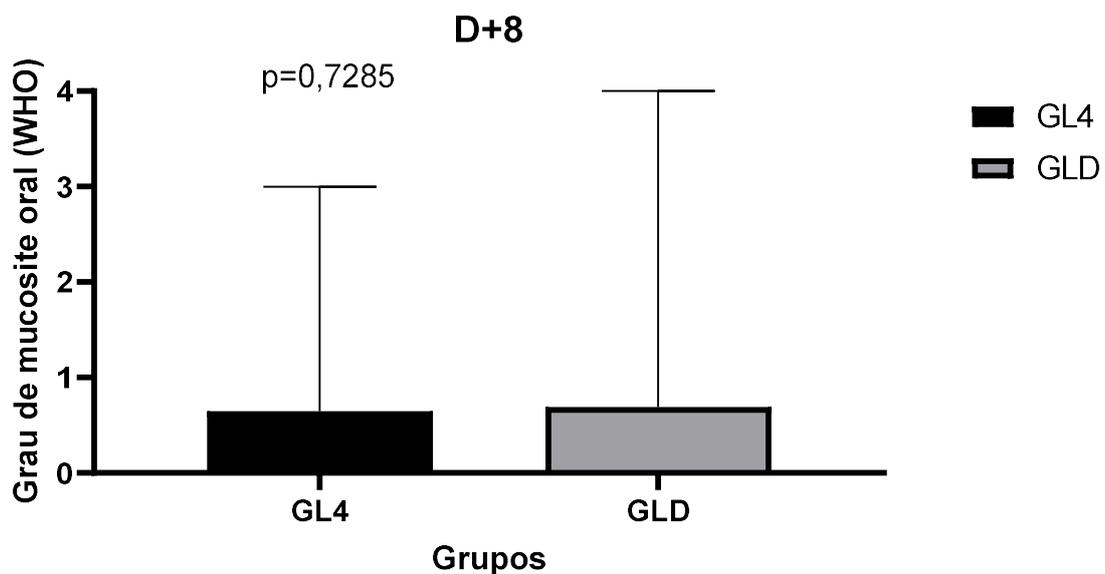
Nas figuras 6,7 e 8 os valores representam a média e as barras representam o *range* para avaliação do grau de Mucosite Oral entre os dois Grupos analisados no período do estudo nos dias analisados.

Figura 6: Gráfico de Mucosite oral em D+3



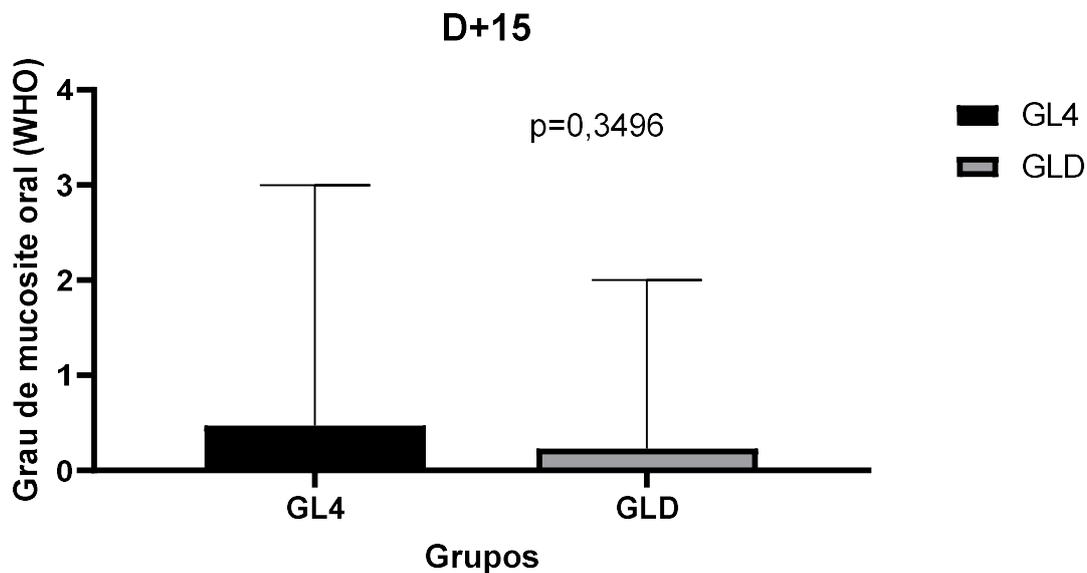
Fonte: própria autora

Figura 7: Gráfico de Mucosite oral em D +8



Fonte: própria autora

Figura 8: Gráfico de Mucosite oral em D +15

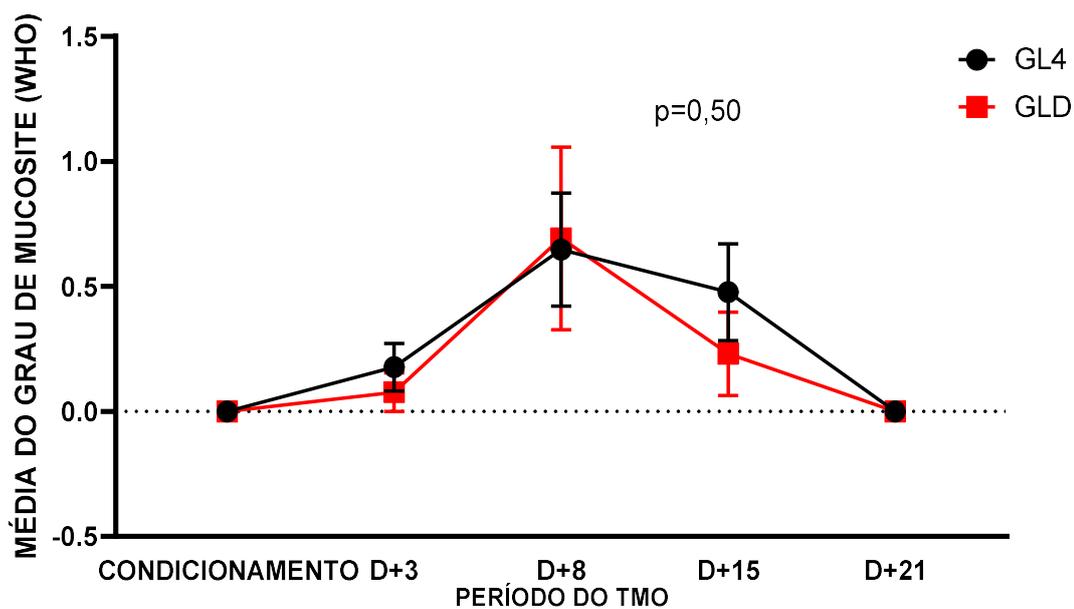


Fonte: própria autora

Nenhum paciente apresentou mucosite oral no D+21.

Na figura 9, mostramos a média da Mucosite Oral em todo o estudo entre os dois grupos analisados.

Figura 9: Gráfico da Média do Grau de Mucosite Oral (WHO)



Fonte: própria autora: As barras representam o desvio padrão da média.

6. DISCUSSÃO

As complicações sistêmicas e infecções, entre elas a Mucosite oral, são frequentemente observados em pacientes submetidos ao TCPH, devido a alta toxicidade oral do condicionamento (BLIJLEVENS et al. 2008; CHAUDHRY et al. 2016).

A FBM é eficiente na modulação de múltiplos processos inflamatórios; no entanto, os efeitos da terapia dependem dos parâmetros de irradiação, como comprimento de onda e energia (BJORDAL et al., 2011). No presente estudo, realizamos irradiação com laser de comprimento de onda $\lambda=660$ nm. Diferentes estudos demonstraram que este comprimento de onda é eficaz no reparo de tecidos moles. Benefícios da FBM são observados em estudos clínicos pela capacidade de promover a migração de células epiteliais por meio da fotoativação, induzindo níveis seguros de espécies reativas de oxigênio sem promover danos ao local, aumentar proliferação fibroblástica e estimular a deposição e maturação de colágeno, regulação de genes envolvidos com a proliferação celular (NAPÉÑAS et tal., 2007; RAMPINI et tal., 2009), modular citocinas inflamatórias, induzir a angiogênese, também promover a modulação do NF- κ B durante a cura da MO (COTOMÁCIO, 2016).

Neste trabalho foram utilizados dois protocolos diferentes, utilizando parâmetros semelhantes aos previamente descritos na literatura e entregando a radiação com um laser de emissão vermelha com potência de 100 mW, previamente aferido e calibrado. Cada ponto de irradiação recebeu 2J com duração de 20 segundos por ponto, mantidos em ambos os protocolos, variando o número de sessões, quatro (GL4) ou sete vezes por semana (GLD). Logo, o parâmetro utilizado como variável de estudo foi a frequência das aplicações, sendo mantidos os demais parâmetros como potência, irradiância, fluência, energia e comprimento de onda entre os grupos estudados.

Os resultados não demonstraram diferença estatística entre os protocolos em MO evidenciando que eles são igualmente eficazes na prevenção/tratamento de lesões de MO em pacientes submetidos ao TCTH, reforçando o trabalho de WEISSHEIMER et al., (2017), neste estudo os autores avaliaram diferentes fatores de risco possivelmente associados ao desenvolvimento de MO em pacientes submetidos ao TCTH. Eles observaram que os principais fatores de risco foram tipo

de TCTH, regime de condicionamento, mielossupressão e estado renal. Deve ser observado que de acordo com a literatura o tipo de transplante, regime de condicionamento e uso de MTX são fatores de risco importantes para MO, assim como disfunção renal. Esta observação era esperada, e por este motivo, foi um item utilizado como fator de exclusão da amostra para o estudo, a saúde renal inicial do paciente, porque os pacientes que receberam HSCT alogênico são submetidos a regimes de condicionamento que usam altas doses de quimioterapia (com BuCy em particular), associados ou não com TBI, que são regimes mieloablativos e tem maior toxicidade oral (WEISSHEIMER et al., 2017). Outro fator, é que os pacientes submetidos a transplante alogênico requerem profilaxia contra GVHD, que geralmente envolve o uso de regimes baseados em MTX, e o uso desta medicação tem sido associado a maior incidência e gravidade de MO e por este motivo prejudica a regeneração da mucosa após a lesão durante o condicionamento, prolongando e piorando a MO e a qualidade de vida do paciente.

A média observada das alterações bucais foram realizadas nos períodos D+3, D+8, D+15 e D+21. Os pacientes apresentam períodos de início de neutropenia no período em D+3 e pico de mielossupressão em D+8, iniciando melhora medular no período de D+15 e enxertia neutrofílica no período em D+21 como descrito por Curra et al., 2017, sendo que, nossos resultados para avaliação do grau tanto para mucosite oral como para odinofagia também confirmam os eventos descritos.

Desta amostra, 36,67% apresentaram Xerostomia, onde 29,41% no Grupo GL4 e 46,15% no Grupo GLD; 50% apresentaram Odinofagia, sendo 52,94% pertencem ao Grupo GL4 e 46,15% no Grupo GLD; 43,33% apresentaram mucosite oral, sendo 47,06% no Grupo GL4 e 38,46% no Grupo GLD.

Ao analisar um dos efeitos adversos como Xerostomia não observamos diferença estatística nas amostras para todos os períodos descritos acima. Ressaltamos que esses valores poderiam ser alterados se fossem feitas as irradiações em glândula salivar, porém neste trabalho foi apenas usado protocolo de mucosite como descrito na metodologia.

Analisando a odinofagia como um dos efeitos adversos do Transplante de Medula Óssea observamos uma elevação da dor iniciando em D+3 em ambos os grupos GLD e GL4, chegando ao pico em D+9 sendo a curva de dor um pouco mais alta em GLD e apresentando também uma queda mais acentuada quando comparada com GL4. Era esperado esse comportamento uma vez que estudos

mostram que este período é o de início de neutropenia em D+3, acentuando em D+8 com maior imunossupressão e iniciando a melhora em D+15 (WEISSHEIMER et al., 2017). Vale ressaltar novamente que o resultado também poderia ser alterado caso fosse realizada a irradiação da região de orofaringe, porém buscamos seguir o protocolo estabelecido para mucosite oral e verificar seu impacto em todas as possíveis complicações orais.

A mucosite oral também foi avaliada nos períodos respectivos D+3, D+8, D+15. Foi observado em D+3 um grau médio de mucosite de 1 entre os pacientes de ambos os grupos. No período de D+8 podemos observar uma média de mucosite grau 1 em ambos os grupos, porém, no grupo GLD houve caso de paciente atingindo grau 4, enquanto no GL4 o maior grau medido foi 3. No D+15 observa-se também a média de grau 1, porém com inversão do maior grau observado já que no GL4 observamos grau 3 e no GLD grau 2 como graus máximos no grupo.

Em D+21 não evidenciamos mucosite oral em ambos os grupos devido ao aumento leucocitário corroborando com estudo previamente publicado que demonstrou que tanto a plaquetopenia quanto a leucopenia estão associadas a um aumento da frequência e gravidade da mucosite oral (WEISSHEIMER et al., 2017).

Nos casos de LMA, representando 47,06% deste grupo GL4, com idade entre 21 e 56 anos, observou-se a ocorrência de xerostomia em 37,50%, odinofagia em 75% e mucosite oral em 62,5% dos pacientes. Os procedimentos quimioterápicos utilizados foram Fludarabina, Bussolfan e Ciclosfosfamida (71,43%), MTX (57,14%) e TBI (28,57%) dos pacientes. Neste grupo analisado (LMA) não foi observada alteração de ocorrência em função de idade referente a Odinofagia, pois tanto pacientes mais jovens quanto pacientes com idade mais avançada, quando apresentaram ocorrência, foi de grau de dor elevado.

Nos casos de Anemia Aplástica Severa, representando 11,77% do GL4, onde os quimioterápicos utilizados foram Fludarabina e Ciclosfosfamida (100%), TBI (50%) e MTX (50%), os pacientes não apresentaram nenhuma das seguintes ocorrências: xerostomia, odinofagia e mucosite oral., segundo Rampini et al 2009, regimes quimioterápicos de intensidade reduzida que causam mielossupressão leve, apresentam menor chance de mucosite oral grave, sendo este dado semelhante ao observado em nosso estudo. Já nos casos de Mielofibrose, representando 23,53% do GL4, com idades entre 61 e 72 anos, onde os quimioterápicos utilizados foram

Fludarabina (100%), Ciclosfosfamida (50%), TBI (50%) e Bussolfan (50%), os pacientes apresentaram xerostomia (50%), odinofagia (25%) e mucosite oral (25%).

Um dos voluntários da pesquisa tinha diagnóstico de Linfoma de Hodgkin. O paciente foi alocado por sorteio no GL4 e representou 5,88% da amostra do grupo. Com idade de 30 anos, o voluntário foi submetido ao seguinte regime quimioterápico: Fludarabina, Ciclosfosfamida, TBI e MTX. O paciente não apresentou xerostomia, porém apresentou odinofagia elevada, desde o implante (grau 3, variando até grau 6), até a pega da medula em D+20 e mucosite oral constante, de GR1 zerando em D+12. No paciente de LMC, representando 5,88% do GL4, com 59 anos, onde os quimioterápicos utilizados foram Fludarabina e Bussolfan, não apresentou xerostomia, porém apresentou odinofagia no D+8 com GR3, chegando a GR9, e mucosite oral constante, de GR1 até D+12, com a pega da medula em D+17. Desta forma podemos observar que o tipo de regime quimioterápico apresenta papel fundamental no aparecimento das complicações orais independentemente do protocolo de FBM empregado.

Vale ressaltar que no grupo GL4, a média de sessões de FBM foi de 12,25 até a pega da medula. O segundo grupo, com sessões de fotobiomodulação FBM diária, identificado como GLD, com 13 pacientes, nos permitiu as seguintes observações e análises: Os pacientes de LMA, representando 38,465% deste grupo, na faixa etária de 39 a 64 anos, utilizaram os seguintes procedimentos quimioterápicos Fludarabina (80%), Bussolfan (40%), MTX (60%), Ciclosfosfamida (40%), e TBI (20%). Observou-se a ocorrência de xerostomia em 60% dos pacientes, odinofagia (40%) em graus de dor elevada, chegando a GR9, embora nestes casos a pega da medula tenha sido em D+14 e D+15; e mucosite oral em 40% dos pacientes variando entre GR1 até GR4. Nesta amostra, devemos ainda observar que, os mesmos indivíduos que apresentaram odinofagia, também apresentaram mucosite oral.

O paciente de Linfoma de Hodgkin, representando 7,69% do GLD, com 25 anos, onde os quimioterápicos utilizados foram Fludarabina, Ciclosfosfamida, TBI e Bussolfan, não apresentou xerostomia, odinofagia nem mucosite oral com pega da medula em D+13. Neste caso a variação do protocolo em relação ao paciente semelhante do GL4 com o mesmo diagnóstico foi o MTX, porém merece futuras investigações, sobre a probabilidade do MTX ser mais agressivo à mucosa oral.

No paciente de LLA, representando 38,465% do GLD, com idade entre 30 e 54 anos, onde os quimioterápicos utilizados foram Fludarabina (100%), Ciclofosfamida (50%), TBI (50%), MTX(50%) e Melfalano (50%). Observa-se que dos pacientes com LLA, 40% apresentaram xerostomia, 60% apresentaram odinofagia e 40% mucosite oral.

No paciente de LNDGCB, representando 7,69% do GLD, com 20 anos de idade, onde os quimioterápicos utilizados foram Fludarabina, Melfalano e TBI apresentou xerostomia, odinofagia deste D+0 em GR 4 atingindo em D+4 o GR9, variando em GR 8 e GR6 até D+12, identificou-se em D+13, o retorno da doença; a mucosite oral variou de d+1 GR1 e GR3 até D+16.

No paciente de Aplasia Medular, representando 7,69% do GLD, com 21 anos de idade, onde os quimioterápicos utilizados foram Fludarabina, Ciclofosfamida e TBI, não apresentou xerostomia, odinofagia nem mucosite oral e teve a pega da medula em D+19.

Para o Grupo GLD, a média de sessões de FBM é de 21 até a pega da medula.

A utilização intercalada de FBM pode reduzir significativamente os custos para as instituições de saúde que oferecem esta terapia, uma vez que os protocolos não apresentaram diferenças estatísticas em relação aos desfechos porém apresentaram redução acentuada do número de sessões de irradiação.

Em conclusão, nosso estudo indica que o FBM é eficaz em prevenir complicações orais em pacientes submetidos ao TMO, mesmo quando administrado quatro vezes por semana. O tamanho da amostra utilizada neste estudo pode ser apontada como uma limitação. No entanto, os dois grupos não diferiram quanto às principais características que poderiam representar um viés. Mesmo assim novos estudos são altamente recomendados para a confirmação dos resultados obtidos neste e em estudos anteriores.

7. CONCLUSÕES

A FBM aplicada em dias alternados totalizando quatro aplicações semanais apresentou a mesma eficácia da terapia aplicada diariamente para a prevenção e tratamento das complicações orais em pacientes de TMO.

Os graus de xerostomia, odinofagia e mucosite oral foram considerados iguais nos grupos estudados.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ANTUNES, H.S., et al- **VER Internacional Estomatologia 2004;(1):30-8 E Sonis ST.The pathobiology of mucositis.**Nat Rev câncer 2004;4(4):277-84.
- ANTUNES, H.S., et al., **Low-power laser in the prevention of induced oral mucositis in the bone marrow transplantation patients:a randomized trial** :Blood 2007;109:2250-2255.
- ANTUNES, H.S.; CRELIER, A.C.; MATOS, V.D.; MAYHE, R.; PINHEIRO, C.T.; PEREIRA, M.A., et al. **Como o cirurgião-dentista deve atender o paciente oncológico?**, Rev Int Estomatol, 2004;1(1):30-8.
- ARMITAGE, J.O., **Bone Marrow Transplantation.**, N Engl J Med.1994., 331(9):617.
- ARORA H, PAI KM, MAIYA A, VIDYASAGAR MS, RAJEEV A. **Efficacy of He-Ne laser in the prevention and treatment of radiotherapy-induced oral mucositis in oral cancer patients.** Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Oral Endod. 2008;105(2):180-6.
- ARUN Maiya G, SAGAR MS, FERNADES D. **Effect of low heliumneon (He-Ne) laser therapy in the prevention e treatment of radiation-induced mucositis in head e neck cancer patients.** Indian J Med Res. 2006;124(4):399-402. Comment in: Indian J Med Res. 2006;124(4):375-8.
- BENSADOUN RJ, FRANQUIN JC, CIAIS G, DARCORURT V, SCHUBERT MM, VIOT M, et al. **Low-energy He-Ne laser in the prevention of radiation-induced mucositis: a multicenter phase III randomized study in patients with head and neck cancer.** Support Care Cancer. 1999;7(4):244-52. Comment in: Support Care Cancer. 1999;7(4):217-8.
- BENSADOUN R-J, MAGNÉ N, MARCY P-Y, DEMARD F. **Chemotherapy- and radiotherapy-induced mucositis in head and neck cancer patients: new trends in pathophysiology, prevention and treatment.** Eur Arch Otorhinolaryngol 2001;258:481-7.
- BLIJLEVENS N, SCHWENKLENKS M, BACON P, D'ADDIO A, EINSELE H, MAERTENS J et al. **European Blood and Marrow Transplantation Mucositis Advisory Group. Prospective oral mucositis audit: oral mucositis in patients receiving high-dose melphalan or BEAM conditioning chemotherapy.** J Clin Oncol. 2008;26(9):1519-25.
- CHAUDHRY HM, BRUCE AJ, WOLF RC 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):605–616
- COWEN D, TARDEU C, SCHUBERT M, PETERSON D, RESBEUT M, FAUCHER C, et al. **Low energy Helion-neon laser in the prevention oral mucositis in patients undergoing bone marrow transplantation: results of a double blind randomized trial.** Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1997; 38(4):697-703.

CRUZ LB, RIBEIRO AS, RECH A, ROSA LGN, CASTRO CG Jr, BRUNETO AL. **Influence of low-energy laser in the prevention of oral mucositis in children with cancer receiving chemotherapy.** *Pediatr Blood Cancer.* 2007;48(4):435-40.

JAGUAR GC, PRADO JD, NISHIMOTO IN, PINHEIRO MC, de CASTRO DO Jr, da Cruz Perez DE, ALVES FA. **Low-energy laser therapy for prevention of oral mucositis in hematopoietic stem cell transplantation.** *Oral Dis.* 2007;13(6):538-43.

JOANNE M. BOWEN, et al - **Advances in the understanding and management of mucositis during stem cell transplantation** (*Curr Opin Support Palliat Care*); ;2017.

KARU T. **Primary and secondary mechanisms of action of visible to near-IR radiation on cells.** *J Photochem Photobiol B.* 1999;49(1):1-17.

KARU T. **How the cellular signaling works? In: Karu T. Ten lectures on basic science of laser phototherapy.** Grängesberg: Prima Books; 2007. cap. 7. p. 195-223.

LOPEZ TC, MARTINS MD, PAVESI VC, FERREIRA LS, BUSSADORI SK, MOREIRA MS, et al. **Effect of laser phototherapy in the prevention and treatment of chemo-induced mucositis in hamsters.** *Braz Oral Res.* 2013;27(4):342-8.

NAPEÑAS JJ, BRENNAN MT, BAHRANI-MOUGEOT FK, FOX PC, LOCKHART PB. **Relationship between mucositis and changes in oral microflora during cancer chemotherapy.** *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2007;103(1) :48-59.

RAMPINI, M. P.; FERREIRA, E.M.S.; FERREIRA, C.G.; ANTUNES H.S.-**Low Power Laser Therapy in the prevention of induced Oral mucositis: Literature Review.** *Revista Brasileira de Cancerologia* 2009; 55(1):59-68.

RESBEUT, M; et al, **Fractionated or single dose -dose total body irradiation in 171 acute myeloblastic leucemias in first complete remission: the best choice.** *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 31:509-517; 1995.)

SONIS ST. **Mucositis as a biological process: A new hypothesis for the development of chemotherapy-induced stomatotoxicity.** *Oral Oncol* 1998;34:39-43.

SCHUBERT MM, Eduardo PF, GUTHRIE KA, FRANQUIN JC, BENSADOUN RJ, MIGLIORATI CA, et al. **A phase III randomized double-blind placebo-controlled clinical trial to determine the efficacy of low level laser therapy for the prevention of oral mucositis in patients undergoing hematopoietic cell transplantation.** *Support Care Cancer.* 2007;15 (10):1145- 54. Epub 2007 Mar 29.

BJORDAL et al. 2011, **A systematic review with meta-analysis of the effect of low-level laser therapy (LLLT) in cancer therapy-induced oral mucositis:** Disponível em: <http://www.umc.br/artigoscientificos/art-cient-0052.pdf>. Acesso em 10 nov. 2020.

LUIZ, Ana C.; EDUARDO, Fernanda P.; BEZINELLI, Letícia M.; CORREA, Luciana. **Alterações bucais e cuidados orais no paciente transplantado de medula óssea**: Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbhh/a/mSN4zkPWXzMf9dRBsSS9SGx/?lang=pt>. Acesso em 28 jul.2021.

Levantamento epidemiológico de manifestações bucais dfe pacientes submetidos a quimioterapia. Disponível em: http://www.unigranrio.br/unidades_adm/pro_reitorias/propes/stricto_sebsu/cursos/me_strado/ppg_odontologia/galleries/download/dissertações/DISSERTAÇÃO_-_FERNANDO+HESPANHOL.pdf. Acesso em 10 nov.2020.

Mucosite bucal radio e quimioinduzida: Disponível em <https://www.scielo.br/j/rboto/a/xxSgFWGh5QmhMC9SDYndn9B/?lang=pt&format=pdf>. Acesso em 10 nov. 2020.

NCI. **Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0 (CTCAE)**. 2006 [2012]. Disponível em: http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/ctcae3.pdf. Acesso em 10 nov. 2020.

WEISSHEIMER, Camila et al. **New photobiomodulation protocol prevents oral mucositis in hematopoietic stem cell transplantation recipients—a retrospective study**. *Lasers Med Sci*, Londres, UK, v. 32. 9 p, 24 agot 2017.

BEZINELLI, Letícia Mello; EDUARDO, F. P; NEVES, V. D; *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. *European Journal of Cancer Care*, Chichester, 2015. DOI: 10.1111/ecc.12344.

WHO. **WHO handbook for reporting results of cancer treatment**. Geneva: World Health Organization; 1979.

Estudo dosimétrico do efeito do laser de baixa potência na mucosite oral induzida por 5-fluorouracil em hamsters. Disponível em: <https://teses.usp.br/teses/disponiveis/23/23140/tde-03112016151032/publico/ClaudiaCarraraCotomacioVersaoCorrigida.pdf>, 2016. Acesso em 10 nov. 2020.

KLOTZ LO, KRÖNCKE KD, SIES H. **Singlet oxygen-induced signaling effects in mammalian cells**. *Photochem Photobiol Sci*. 2003 Feb;2(2):88-94. doi: 10.1039/b210750c. PMID: 12664966. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12664966/>. Acesso em 13 abr. 2021.

NIEUW, Amerongen AV; VEERMAN EC. **Current therapies for xerostomia and salivary gland hypofunction associated with cancer therapies**. *Support Care Cancer*. 2003;11(4):226-31

APÊNDICE A

PARECER SUBSTANCIADO DO CEP



UNIVERSIDADE BRASIL



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: AVALIAÇÃO DA PREVENÇÃO DA MUCOSITE ORAL COM PROTOCOLO OTIMIZADO DE FOTOBIMODULAÇÃO EM PACIENTES TRANSPLANTADOS DE

Pesquisador: ROBERTA SILVEIRA DA SILVA MARSKI

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 36457120.2.0000.5494

Instituição Proponente: UNIVERSIDADE BRASIL

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.229.147

Apresentação do Projeto:

O transplante de medula óssea (TMO) ou transplante de células hematopoiéticas, consiste na substituição da medula deficitária por células normais de medula óssea, com objetivo de reconstrução do sistema hematopoiético. Quimioterapias em altas doses são usadas em pacientes que irão realizar TCTH (Transplante de Células Tronco Hematopoiética) esse regime quimioterápico causa a destruição de células com alto índice mitótico levando a danos na mucosa oral e gástrica chamada de Mucosite. Essa condição leva ao aumento de intercorrências no decorrer do TCTH (transplante de células Tronco Hematopoiética), aumento de morbidade, tempo de internação hospitalar e maiores gastos hospitalares com uso de opioides e modificação da alimentação através de sondas. Hoje, o uso da Fotobiomodulação (FBM) é considerado efetivo de acordo com a literatura científica para prevenção e tratamento da MO. O objetivo deste estudo será investigar a eficácia da Fotobiomodulação na prevenção da mucosite oral em pacientes Transplantados hematopoiéticos aplicando a FBM diariamente e comparando com a aplicação em dias intercalados totalizando 4 aplicações semanais do início do condicionamento até a enxertia neutrofilica (pega da medula óssea). Serão avaliados 40 pacientes maiores de 18 anos, transplantados haplogênicos e ou haploideítico independente de gênero. Os voluntários serão divididos de forma randomizada em 2 grupos: Grupo Laser Diário (GLD); GL4 (4x na semana). Todos os grupos serão avaliados diariamente por uma equipe de enfermagem treinada para tal., do início do condicionamento D-7 até D+21, os resultados serão catalogados e analisados em estudo cego longitudinal, de acordo com a escala

Continuação do Parecer: 4.229.147

da OMS para avaliação da mucosite oral ,análise fotográfica , grau de dor (escala EVA). O grupo que será submetido ao tratamento de laser de baixa potência (Therapy XT- DMC,São Carlos,Brasil) com comprimento de onda de 660nm, Potência de 100mW , fluência de 2J/cm², tempo de exposição de 20 s por ponto, com energia de 2J em toda cavidade oral.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

O objetivo deste estudo é verificar a eficácia da FBM aplicada 4 vezes na semana em pacientes transplantado hematológico comparada com a eficácia da terapia aplicada diariamente.

Objetivo Secundário:

- Avaliar os benefícios da utilização da FBM na prevenção e tratamento da mucosite oral
- Comparar os protocolos convencionais utilizados com FBM no transplante de medula óssea (diários) em relação aos protocolos de 4 x na semana.
- Realizar comparação estatística dos dados obtidos para os grupos estudados.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Os procedimentos clínicos são da rotina clínica do TMO e serão realizados por profissional habilitado. O tratamento preventivo da mucosite oral não representa risco de queimadura ou qualquer outro efeito deletério no local da aplicação. O risco ocular inerente ao uso de fontes de luz como o laser será controlado pelo uso de proteção ocular apropriada tanto pelo paciente quanto pelo operador. Risco de desconforto ao realizar o procedimento e desconforto ao responder aos questionários e realização dos exames clínicos.

Benefícios

Todos os participantes/voluntários desta pesquisa receberão tratamento gratuito com a FBM para mucosite oral que, de acordo com a literatura científica, auxilia no controle e prevenção da condição, não será feito uso de placebo pois o intuito não é comprovar a eficácia da FBM (fotobiomodulação) mas sim otimizar seu emprego. O paciente terá benefício direto devido ao tratamento e indiretamente auxiliará na possível otimização do protocolo de atendimento.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O presente projeto de pesquisa é relevante no tema Fotobiomodulação na prevenção e tratamento da mucosite bucal, com evidências científicas fortes da efetividade desse recurso terapêutico o projeto visa otimizar os tratamentos comparando protocolos de atendimento diários com protocolos intervalados.

Continuação do Parecer: 4.229.147

Os termos de apresentação obrigatória do CEP foram anexados (Currículo vitae dos pesquisadores, projeto de pesquisa, TCLE, termo de anuência do hospital).

Projeto bem delineado e embasado na literatura, com itens obrigatórios, cronograma e orçamento. O TCLE contendo todos os itens obrigatórios, com redação e conteúdo adequados.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Os requisitos do CEP e da Plataforma Brasil foram totalmente preenchidos pelos pesquisadores.

Recomendações:

Sugestão: Colocar no projeto a forma de avaliação clínica e das fotografias (cega ou não), e no TCLE deixar explícito aos voluntários que eles poderão se enquadrar no grupo de atendimento diário ou no grupo de atendimento intervalado

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Sem pendências

Considerações Finais a critério do CEP:

O colegiado acata o parecer do relator considerando o protocolo aprovado.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

| Tipo Documento | Arquivo | Postagem | Autor | Situação |
|---|---|------------------------|----------------------------------|----------|
| Informações Básicas do Projeto | PB_INFORMAÇÕES_BASICAS_D O_P RÖJETO_1570295.pdf | 21/07/2020 01:45:42 | | Aceito |
| Projeto Detalhado / Brochura Investigador | PROJETOMUCOSITEORAlcep.pdf | 21/07/2020 01:45:08 | ROBERTA SILVEIRA DA SILVA MARSKI | Aceito |
| Outros | CurriculoRobertaMarski.pdf | 21/07/2020 01:44:13 | ROBERTA SILVEIRA DA SILVA MARSKI | Aceito |
| Outros | CurriculoSilviaCristinaNunez.pdf | 21/07/2020 01:42:45 | ROBERTA SILVEIRA DA SILVA MARSKI | Aceito |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | TCLEroberta.pdf | 21/07/2020 01:40:36 | ROBERTA SILVEIRA DA SILVA MARSKI | Aceito |
| Declaração de | CartadeAnuenciacep.pdf | 21/07/2020 0 | ROBERTA SILVEIRA | Aceito |
| Instituição e Infraestrutura | CartadeAnuenciacep.pdf | 01:40:11 | DA SILVA MARSKI | Aceito |
| Folha de Rosto | FOLHADEROSTOCEPAssinada.pdf | 21/07/2020 01:37:14 | ROBERTA SILVEIRA DA SILVA MARSKI | Aceito |

Continuação do Parecer: 4.229.147

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SAO PAULO, 21 de Agosto de 2020

Assinado por:

DANIEL SOUZA FERREIRA MAGALHAES
(Coordenador(a))

| | | |
|------------------|-------------------|----------------|
| Endereço: | RUA CAROLINA | |
| FONSECA, 235 | | 0 |
| | Município: | |
| F: SP | SAO PAULO | E-mail: |