



**AUTARQUIA ASSOCIADA À UNIVERSIDADE  
DE SÃO PAULO**

**EFEITOS DA RADIAÇÃO LASER EM BAIXA INTENSIDADE DE  
650nm E 780nm NA PREVENÇÃO DE MUCOSITE ORAL EM  
PACIENTES SUBMETIDOS A TRANSPLANTE DE MEDULA  
ÓSSEA**

**FERNANDA DE PAULA EDUARDO**

**Dissertação apresentada como parte  
dos requisitos para obtenção do Grau  
de Mestre em Ciências na Área de  
Tecnologia Nuclear - Materiais.**

**Orientadora:  
Profa. Dra. Denise Maria Zezell**

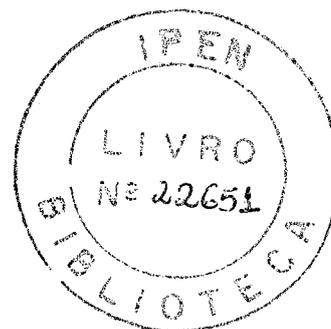
**São Paulo  
2003**

INSTITUTO DE PESQUISAS ENERGÉTICAS E NUCLEARES

Autarquia Associada à Universidade de São Paulo

EFEITOS DA RADIAÇÃO LASER EM BAIXA INTENSIDADE DE 650nm E 780nm  
NA PREVENÇÃO DE MUCOSITE ORAL EM PACIENTES SUBMETIDOS A  
TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA

FERNANDA DE PAULA EDUARDO



Dissertação apresentada como parte  
dos requisitos para obtenção do grau  
de mestre em Ciências na Área de  
Tecnologia Nuclear – Materiais.

Orientadora: Profa. Dra. Denise Maria Zzell

SÃO PAULO

2003

COMISSÃO NACIONAL DE ENERGIA NUCLEAR/SP-IPEN

Quando você quer encontrar a nascente tem  
sempre que remar contra a maré.

DALAI LAMA

COMISSÃO NACIONAL DE ENERGIA NUCLEAR/SP-IPEN

Dedico esse trabalho ao meu pai, Carlos que sempre  
acreditou no projeto,  
abrindo as portas para uma nova área de pesquisa,  
proporcionando-me uma oportunidade ímpar, confiando  
e acreditando no meu desempenho.  
Agradeço e reconheço o seu esforço para que a pesquisa  
fosse concluída.

## AGRADECIMENTO ESPECIAL

A minha orientadora **Profa. Dra. Denise Maria Zezell**, que me acolheu no IPEN, abrindo as portas para que eu pudesse realizar o curso de mestrado nesta instituição.

Que através de uma orientação segura me incentivou, auxiliando-me em todos os momentos.

Pela sua grandiosa sabedoria e serenidade, apoiando-me constantemente para que eu pudesse transformar-me em uma mestre,  
o meu maior reconhecimento e gratidão.

**Ao Prof. Dr. Mark M. Schubert,**

Que soube me ensinar a esperar o exato momento de começar este trabalho;

Que soube ser crítico; porém sempre no sentido construtivo;

Que soube me mostrar o caminho da determinação;

Que soube me questionar para que pudesse crescer;

Que soube me estimular para terminar este trabalho;

Que soube valorizar meu estágio de 15 meses em Seattle;

Que soube reconhecer minhas limitações,

transformando-as em apoio constante;

Que demonstrou hospitalidade e gentileza me recebendo em

sua casa e em seu hospital;

Que soube depositar em mim uma grande amizade;

Que, da forma mais simples, soube me ensinar o que é pesquisa séria, me estimulando em

todos os momentos que tentei desistir; e que finalmente;

Tornou viável a execução de toda essa pesquisa mostrando-me o caminho e sendo um

verdadeiro mestre,

**MEU MUITO OBRIGADO.**

## AGRADECIMENTOS

Ao Prof. e amigo Dr. Cesar A. Migliorati, que com muita simplicidade e sabedoria me mostrou o caminho da Medicina Bucal. Sempre me apoiando e dando estímulo constante para a realização desta pesquisa com sua valiosa colaboração, sendo que sem sua ajuda nada teria sido possível;

Ao Prof. Dr. Walter D. Niccoli-Filho, que me ajudou em momentos difíceis em Seattle, quando tentei desistir e voltar para o meu país. Com sua característica pessoal soube me estimular, me fazer crescer e me dar forças para que eu pudesse chegar até o fim desse trabalho;

Ao Dr. Celso Massumoto, que desde Janeiro de 2000, tem sido para nosso grupo a mola propulsora no campo de mucosite oral. Como brilhante oncologista soube valorizar nosso trabalho com otimismo e entusiasmo;

A Profa. Martha Simões Ribeiro, pela atenção, disposição e especial colaboração neste trabalho;

Ao FHCRC, a Universidade de Washington e ao Children's Hospital, instituições aonde esta pesquisa foi realizada meu reconhecimento e gratidão;

A Michelle Lloid, Huddle, Caroline, Monica e Pamela, pela ajuda e orientação em momentos de grande dificuldade;

A Profa. Márcia M. Marques, por toda atenção e carinho dedicados;

A Profa. Miriam pelo gentil auxílio na interpretação dos resultados;

Ao Prof. Dr. Vanderley Bagnato, pelas sugestões no início do trabalho;

A minha mãe, Sueli, por ser uma pessoa maravilhosa, sempre me apoiando e torcendo, meu muito obrigada por todo carinho e amor a mim dedicados;

Ao meu namorado, Daniel, que sempre me incentivou, apoio e torceu para que tudo desse certo;

A Barb e M.J., pela hospitalidade, amizade e carinho, e por me fazerem sentir filha e irmã, meu eterno reconhecimento;

Aos meus irmão, Alexandra e Caco, e meu cunhado, Ike, por mesmo distante torcerem por mim;

A amiga Denise, pela sincera amizade, companheirismo e preocupação que sempre demonstrou;

A minha prima, Mariana, com quem compartilhei momentos difíceis, encontrando uma grande amiga;

A Tati e ao Paulinho, pelos momentos agradáveis e longos "Lattes" no Starbucks;

A Sonia, Lara, Arabela e Teresa que me visitaram sendo companhias importantes no meu trajeto;

Aos meus avós; Amélia, Alexandra e Jayme, por torcerem e rezarem por mim;

A Cida, Liliane e Haroldo, pela colaboração e amizade;

A Karin, Teresa e Patrícia, pelo incentivo e apoio;

Aos meus primos, Luis Ricardo e Patrícia, pela constante ajuda e apoio durante todo este trabalho;

As minhas amigas, Caca, Bó, Lê, Mara, Lú, Jú, Anne, Gi, Mi, Tati, Paula, Vã e Jú, sempre próximas, mesmo que distantes;

A amiga Stella, pela amizade e apoio;

Ao Marcelo, pela colaboração e amizade;

A todos os colegas e funcionários da SOL, pela amizade e apoio em todos os momentos;

A Graziela, pelo incentivo e força em todos os momentos;

A comissão de Pós-Graduação do IPEN;

Aos colegas do CLA pelo agradável convívio;

A MMOptics, de São Carlos, S.P., pelo empréstimo dos lasers, bem como a manutenção, sempre valorizando a pesquisa que estava sendo realizada;

Ao IPEN, como instituição, pela sua grandeza e importância na Pós-Graduação de nosso país;

Um reconhecimento muito especial a todos os setenta pacientes que tornaram esta pesquisa viável, e pela nobreza de seus sentimentos, que em um momento tão difícil de suas vidas, cooperaram de forma esplêndida para que pudéssemos chegar ao final deste trabalho.

A todas as pessoas que direta ou indiretamente contribuíram para a realização deste trabalho;

MEU MUITO OBRIGADA.

**EFEITOS DA RADIAÇÃO LASER EM BAIXA INTENSIDADE DE 650nm E 780nm  
NA PREVENÇÃO DE MUCOSITE ORAL EM PACIENTES SUBMETIDOS A  
TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA**

**Fernanda de Paula Eduardo**

**RESUMO**

A mucosite oral é uma das complicações do condicionamento pré-transplante de medula óssea (TMO) que altera consideravelmente a qualidade de vida do paciente. Este estudo randomizado duplo-cego teve como objetivo comparar os efeitos da radiação laser em baixa intensidade do tipo GaAlAs, emissor de comprimento de onda de 650nm e 780nm na prevenção de mucosite oral em pacientes submetidos a transplante de medula óssea. Para tanto 70 pacientes do Fred Hutchinson Cancer Research Center e Universidade de Washington, E.U.A., foram divididos em três grupos (grupo 1 – placebo; grupo 2 – laser 650nm e grupo 3 laser – 780nm). A idade dos pacientes foi de 19 a 69 anos, sendo 50% homens e 50% mulheres. O condicionamento consistiu de altas doses de quimioterapia associada ou não a radioterapia. A terapia ou placebo começou no primeiro dia do condicionamento seguindo até dois dias após o TMO. A mucosite foi avaliada segundo o índice de mucosite oral (OMI) e a avaliação da dor (VAS), nos dias 0, 3, 7, 10, 14, 18, 21 e 24 pós-transplante. Para o presente estudo, a terapia com laser em baixa intensidade foi segura e não apresentou efeitos colaterais. Pode-se concluir que o laser de diodo com  $\lambda = 650\text{nm}$  e  $2\text{J}/\text{cm}^2$  diminui a severidade da mucosite oral e também a severidade da dor quando utilizado preventivamente em pacientes submetidos a Transplante de Medula Óssea.

**EFFECTS OF LOW INTENSITY LASER RADIATION (650nm AND 780nm) IN THE  
PREVENTION OF ORAL MUCOSITIS IN PATIENTS UNDERGOING BONE  
MARROW TRANSPLANT**

**Fernanda de Paula Eduardo**

**ABSTRACT**

Oral mucositis is one of the complications arising from pre bone marrow transplant conditioning, which can substantially change the patient's quality of life. The purpose of this randomized double blind study was to compare the effects of low intensity (GaAlAs - 650nm and 780nm) laser radiation in the prevention of oral mucositis in patients undergoing bone marrow transplants. Seventy patients at the Fred Hutchinson Cancer Research Center and the University of Washington in the U.S.A. were divided into three groups (group 1 – placebo; group 2 – laser 650nm and group 3 – laser 780nm). The age ranged from 19 to 69 years old, and 50% was male and 50% was female. The conditioning was high doses of chemotherapy associated or not with total body radiation. The therapy or placebo treatment began on the first day of the conditioning and continued through to two days following the bone marrow transplant. Mucositis was measured according to the oral mucositis rate and the pain assessment rate (VAS) on the days 0, 3, 7, 10, 14, 18, 21 and 24. In this study, low intensity laser therapy was regarded as safe and did not present any side effects. The results showed that the diode 650nm laser radiation decreased the severity of oral mucositis as well as the degree of pain when used as a preventive therapy in patients undergoing bone marrow transplants.

# SUMÁRIO

	<b>Página</b>
<b>1 INTRODUÇÃO.....</b>	<b>14</b>
<b>2 OBJETIVOS.....</b>	<b>18</b>
<b>3 REVISÃO DE LITERATURA.....</b>	<b>19</b>
3.1. Transplante de Medula Óssea.....	19
3.2. Mucosite oral.....	20
3.3. Prevenção de Mucosite Oral causada por tratamentos neoplásicos.....	22
3.4 Laser em baixa intensidade.....	22
<b>4 MATERIAIS E MÉTODOS.....</b>	<b>24</b>
<b>5 RESULTADOS.....</b>	<b>30</b>
<b>6 DISCUSSÃO.....</b>	<b>37</b>
<b>7 CONCLUSÕES.....</b>	<b>46</b>
<b>8 ANEXOS.....</b>	<b>47</b>
<b>9 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>54</b>

## Lista de Abreviaturas

IPEN: Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares

CEP: Centro de Ensino e Pesquisa

FHCRC: Fred Hutchinson Cancer Research Center

IV: infravermelho

UV: ultravioleta

LASER: *Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation* – amplificação da luz por emissão estimulada de radiação.

LILT: *Low Intensity Laser Therapy* – terapia com laser em baixa intensidade

A: área

D: dose ou fluência da energia de entrega

D: dia

E: energia

f: frequência ou taxa de repetição

I: intensidade

$\lambda$ : comprimento de onda

P: potência

t: tempo

Al: alumínio

As: arseneto

Ga: gálio

GaAlAs: *galium aluminum arsenide*: arseneto de gálio e alumínio

He: hélio

Ne: neônio

cm<sup>2</sup>: centímetro ao quadrado

J: Joule

mJ: milijoules

Hz: Hertz

min: minuto

s: segundo

N: número

mm: milímetro

mW: miliwatt

W: Watt

µm: micrômetro

nm: nanômetro

HCT: transplante de células hematopoéticas

TMO: transplante de medula óssea

GVHD: *graft versus host disease* – doença do enxerto versus o hospedeiro

G-CSF: *granulocyte colony stimulating factor*

ATP: Adenosina trifosfato

VAS: *visual analogue scale* – escala visual analógica

OMI: *Oral mucositis index* – índice de mucosite oral

TNF: fator de necrose tumoral

PVC: cloreto de polivinil

UPN: *unique patient number* – número de identificação do paciente

Core B: *Biostatistics Core* – departamento de estatística

ALL: Leucemia linfocitária aguda

AML: Leucemia mielóide aguda

CML: Leucemia mielóide crônica

MDS: *myelodisplastic syndrome*

AA: Anemia aplástica

BRCA: Câncer de mama

CLL: Leucemia linfocitária crônica

HD: Doença de Hodkings

NHL: Linfoma de Não hodkings

PC: câncer de próstata

CMML: *Chronic Myelomonocytic Leukemia*

AMM: *Agnogenic Myeloid Metaplastic*

TBI: *total body irradiation* – irradiação de corpo inteiro

Bu: Bussulfano

Cy: Ciclofosfamida

Flu: Fludarabina

Gy: gray<sup>2</sup>

## 1 INTRODUÇÃO

O transplante de medula óssea (TMO) é hoje o tratamento de escolha para as doenças pertinentes ao sangue, tais como leucemia, anemia aplásica severa e doenças relativas à imunodeficiência.

No TMO, a medula óssea é destruída pelo chamado condicionamento pré-transplante, que consiste de intensas doses de quimioterápicos, radioterapia ou a combinação das duas. A medula óssea depois de preparada laboratorialmente pode ser repassada ao próprio paciente ou mediante um doador. Esse condicionamento pré-transplante tem como freqüente consequência complicações bucais, sendo a mucosite a mais comum, levando a disfagia, disfonia e, inclusive, ao óbito<sup>1,2</sup>.

A mucosite oral ocorre devido à seqüência de eventos que começam com a inibição da mitose das células epiteliais de revestimento em virtude dos agentes citotóxicos da quimioterapia que, além de diminuir a renovação das células, quando associada a xerostomia, facilitam a atrofia da mucosa. A atrofia da mucosa predispõe à solução de continuidade, podendo ser porta de entrada para infecção secundária e/ou hemorragia espontânea<sup>3</sup>. As consequências clínicas, portanto, estão diretamente ligadas às severidades do condicionamento instituído quando do planejamento inicial do tratamento.

Alguns estudos têm sido feitos para definir as mudanças histológicas que ocorrem na mucosa oral como resultado da quimioterapia para o câncer. A mudança histológica mais comum é hiperplasia epitelial e degeneração do colágeno<sup>3</sup>.

A mucosite oral tem quatro fases de ocorrência<sup>4</sup>:

1. Inflamatória e vascular
2. Epitelial
3. Ulcerativa e bacteriana
4. Reparativa

Cada fase é interdependente e consequente da série de ações mediadas pelas citocinas que têm efeito direto com a droga quimioterápica no epitélio e com a condição da flora bucal do paciente que vai receber o transplante<sup>4</sup>.

A mudança clínica mais notável da mucosa bucal, devido à mucosite, está nos primeiros dias após o início do condicionamento pré-transplante, tendo seu pico

entre os sétimo e o décimo primeiro dia pós-transplante, com duração média de duas a três semanas<sup>5</sup>.

O paciente descreve como sintoma uma sensação maior de ardência do sétimo ao décimo dia após o início da terapia de condicionamento, podendo apresentar eritema, erosões e ulcerações<sup>3</sup>.

O desenvolvimento das lesões é mais comum em: assoalho bucal, língua, mucosa jugal e lábio inferior, sempre acompanhada de sintomatologia que varia de leve ardência a severa dor. A dor, quando intensa, requer a administração de analgésicos potentes e é exacerbada pelos cuidados com a higiene oral, edema e respiração bucal<sup>6</sup>.

A incidência do aparecimento de mucosite oral em pacientes que recebem terapias pré-transplante, como radioterapia e/ou quimioterapia, varia de 76,3 a 89%, sendo que a frequência da mucosite oral ocorre de acordo com o tipo de doença, as condições de higiene oral, o tipo, a dose e frequência da administração das drogas associadas ou não com a radioterapia<sup>7</sup>.

O quadro clínico de mucosite oral severa pode levar a modificações nos protocolos de tratamento, necessitando de administração de medicamentos intravenosos ou nutrição parenteral. Isto vem sempre acompanhado de sintomas gerais, tais como náuseas, vômitos, diarreia, associada a dor, aumento do desconforto, dificultando o sono e trazendo anorexia, e a perda de peso, com queda drástica na qualidade de vida do paciente<sup>5</sup>.

O impacto do custo da mucosite oral na debilidade do paciente não foi estudado, mas a mucosite severa pode aumentar a duração de internação hospitalar e necessitar de cuidados especiais, incluindo contínua infusão intravenosa de barbitúricos, outros medicamentos e alimentação parenteral<sup>5,8</sup>.

Os tratamentos para a mucosite oral são apenas paliativos, visando muito mais reprimir os sintomas e possíveis quadros infecciosos e/ou hemorrágicos. Os tipos mais comuns de tratamentos para a mucosite são: antimicrobianos tópicos, citocinas para estimulação da medula, vitaminas, fatores de crescimento, bochechos, aminoácidos suplementares, crioterapia e, mais recentemente, tratamento com lasers emissores em baixas intensidades<sup>4,9</sup>.

Dentre os lasers estudados, podemos citar o de GaAlAs (Arseneto de Gálio e Alumínio), além de outros tipos de laser em baixa intensidade como o He-Ne (Hélio-Neônio) visando aproveitar sua possível ação analgésica e de reparação tecidual.

A terapia utilizando lasers em baixa intensidade não é baseada em aquecimento, ou seja, a energia dos fótons absorvidos não será transformada em calor, mas, sim, nos efeitos fotoquímicos, fotofísicos e/ou fotobiológicos nas células e no tecido. Quando a luz interage com as células ou tecidos, se administrada na dose adequada, certas funções celulares poderão ser estimuladas<sup>10</sup>. Esse efeito é particularmente evidente se a célula em questão tem sua função debilitada<sup>11</sup>. Trabalhos encontrados na literatura mostram que a terapia com luz laser em baixa intensidade (LILT- *Low Intensity Laser Therapy*) tem efeitos mais pronunciados sobre órgãos ou tecidos enfraquecidos, tais como em pacientes que sofrem algum tipo de desordem funcional ou de injúria ao tecido<sup>12</sup>. Acredita-se que a energia da luz tem maior proveito onde é mais necessária<sup>10</sup>.

Vários autores apontam que o efeito biológico da LILT tem maior potencial na reparação tecidual e no alívio da dor. Em relação aos fibroblastos, foram encontrados tanto aumento da divisão celular como aumento da produção de colágeno. Com relação à sintomatologia dolorosa, um dos mecanismos propostos para a diminuição desta é a modulação de nociceptores pela modificação da condução dos impulsos nervosos de dor e pela liberação de endorfinas e encefalinas. Também tem sido mostrado que a estimulação dos nervos periféricos pela LILT diminui a hiperpolarização da membrana celular e aumenta a concentração de ATP, o que poderia contribuir para a manutenção da estabilidade da membrana<sup>13,14,15,16</sup>.

Os efeitos bioestimuladores da LILT também ativam as enzimas da cadeia respiratória, principalmente citocromos mitocondriais<sup>13,16</sup>.

Os efeitos da LILT também incluem propriedades antiinflamatórias, em que alguns autores defendem a diminuição da produção da prostaglandina PGE2 e outros apontam para efeitos no metabolismo linfocitário, incluindo a ativação dos linfócitos T supressores e a modulação da secreção da histamina, prostaglandina, quininas e TNF (fator de necrose tumoral), o que levaria a uma diminuição da resposta inflamatória<sup>17</sup>.

A melhora da qualidade de vida representa um desafio para os profissionais que tratam de pacientes submetidos a TMO. Tendo em vista as propriedades benéficas da radiação laser de GaAIs representada principalmente pela bioestimulação, nos propusemos à realização deste estudo com vistas ao

estabelecimento de um protocolo definitivo e eficaz para atenuar o quadro de mucosite oral.

## **2 OBJETIVOS**

Avaliar a eficácia da terapia a laser em baixa intensidade, comparando dois comprimentos de onda (650nm e 780nm), como tratamento preventivo de mucosite oral que acomete pacientes submetidos ao transplante de medula óssea.

### 3 REVISÃO DE LITERATURA

#### 3.1 Transplante de Medula Óssea

A descoberta de cura para leucemia foi feita por Thomas, E.D. mediante o Transplante de Medula Óssea (TMO), recebendo em 1990 o prêmio Nobel de Medicina. Com esse tratamento mudou-se o conceito de que as chances de sobrevivência para estes pacientes era um pouco mais de zero. O transplante de medula óssea é um dos avanços mais consideráveis no tratamento de câncer dos últimos 25 anos. Certamente de 80 a 90% dos tipos de leucemia têm cura. E mais de 30 mil pacientes com leucemia sobrevivem hoje devido ao transplante de medula óssea<sup>18</sup>.

Existem três tipos de transplante, a saber: autólogo: transplante de medula óssea do próprio paciente; alogênico: a medula óssea é doada entre indivíduos que compartilhem do mesmo complexo de histocompatibilidade, podendo ser por um membro da família ou por um indivíduo correspondente; e, finalmente o singênico: a medula óssea é retirada de um indivíduo geneticamente idêntico (gêmeos univitelíneos)<sup>19</sup>. O tipo de transplante a ser adotado depende do diagnóstico, da existência ou não de doador e do tipo de doador<sup>20</sup>.

No TMO, a medula óssea é destruída pelo chamado condicionamento pré-transplante, que consiste em altas doses de quimioterápicos, radioterapia (TBI – *Total Body Irradiation*) ou na combinação das duas. A medula óssea depois de condicionada laboratorialmente pode ser repassada ao próprio paciente ou por meio de um doador<sup>19</sup>.

Este procedimento tem como finalidade erradicar, mediante radiação de corpo inteiro e/ou quimioterápicos em altas doses, a hematopoiese do paciente e por consequência a moléstia, com posterior reinfusão de células tronco totipotentes, medulares ou de sangue periférico obtidas de doadores ou autólogas. Esse procedimento tem a finalidade de restabelecer a função medular, a cura ou o aumento de sobrevida livre de doença<sup>18</sup>.

Nenhuma das terapias sistêmicas anticâncer disponíveis são capazes de destruir células tumorais sem causar a morte de pelo menos algumas células

normais e tecidos de rápida renovação, tais como o epitélio bucal que é especialmente susceptível. A boca é o sítio mais comum e um dos mais visíveis para complicações relacionadas com a terapia do câncer. A radiação ionizante e a quimioterapia sistêmica podem causar problemas bucais significantes. Quanto mais potente o tratamento maior, o risco de complicações<sup>21</sup>.

Estudos anteriores demonstraram que quanto maior a dose fracionada e quanto maior a dose total de TBI, mais elevados os índices de mucosite. Pacientes que receberam mais de 1,5 Gy de TBI por dose apresentam maiores índices de dor e náusea no decorrer do transplante<sup>22</sup>. Doses fracionadas de TBI resultam em melhores índices terapêuticos devido ao intervalo dado para que o tecido normal se recupere entre as frações. O aumento da dose de TBI provoca aumento da morte das células leucêmicas, embora aumente a toxicidade<sup>23,24</sup>.

Pacientes recebendo TBI apresentaram mais índices de mucosite oral durante a primeira semana pós-transplante, quando comparados com pacientes recebendo bussulfano<sup>25,26</sup>. A média para os pacientes recebendo TBI foi quase duas vezes o número de dias de contínua infusão intravenosa de morfina para dor e seis dias adicionais de nutrição parenteral, quando comparados com pacientes recebendo bussulfano<sup>26</sup>.

Pacientes diagnosticados com leucemia mielóide aguda (LMA), submetidos ao TMO com condicionamento de altas doses de bussulfano e ciclofosfamida, desenvolveram em 100% dos casos mucosite oral de moderada a severa, sendo que todos fizeram uso de alimentação parenteral<sup>27</sup>.

Em um estudo com pacientes submetidos ao transplante de medula óssea recebendo altas doses de quimioterapia (cytoxan, bussulfano e etoposide) observou-se que 89% dos pacientes desenvolveram mucosite começando três dias após o TMO (D+3), obtendo remissão do quadro até dia D+12. Em 86% dos pacientes houve relato de dor, começando no dia D+4 e remissão no dia D+11<sup>28</sup>.

### **3.2 Mucosite Oral**

Mucosite oral dolorosa é o efeito colateral do condicionamento pré-TMO mais comumente encontrado. Outros achados clínicos resultantes do tratamento do

câncer, possíveis de serem encontrados na boca, são: xerostomia, perda de paladar, osteoradionecrose, trismo e risco aumentado de infecção<sup>29,30,31</sup>.

Os casos de mucosite oral relacionados com radioterapia e quimioterapia são similares nas suas apresentações clínicas. As manifestações dessas terapias se desenvolvem após poucos dias do início do tratamento e vão se resolver vagarosamente duas a três semanas após a finalização do tratamento<sup>31</sup>.

A manifestação mais inicial é a de uma descoloração esbranquiçada da mucosa devido à diminuição da descamação de queratina. Isso é rapidamente seguido pela perda dessa camada com a substituição por uma mucosa atrófica, que é edemaciada, eritematosa e friável. Subseqüentemente, áreas de ulceração se desenvolvem com formação de uma membrana de superfície fibrinopurulenta amarelada e removível. Dor, ardor e desconforto são significantes e podem ser agravados pela alimentação e pelos procedimentos de higiene bucal<sup>31</sup>. As regiões que apresentam maiores mudanças são: ventre da língua, mucosa jugal e labial e gengiva (marginal). O palato demonstrou resistência às mudanças no período imediatamente pós-TMO<sup>32</sup>.

A mucosite oral ocorre aproximadamente em 75% dos pacientes submetidos ao TMO<sup>33</sup>.

A mucosite oral durante o TMO tem origem, provavelmente, multifatorial, resultando da toxicidade da quimioterapia, radioterapia, de infecções, GVHD, trauma, mudanças na mucosa bucal causadas pelos agentes quimioterápicos, hiperplasia epitelial e degeneração do colágeno<sup>3</sup>.

Por meio da escala de avaliação da mucosa oral (OMRS – *oral mucosa rating scale*) que avaliava e quantificava o tipo e a severidade de evidências clínicas das mudanças da mucosa oral (atrofia, eritema, ulceração, pseudomembrana, hiperqueratose, liquenóide e mudanças edematosas), que varia de 0 a 3 (de normal para severa), com escala analógica visual para quantificar a dor e xerostomia, foi desenvolvido um índice para avaliar o grau de severidade da mucosite oral pós-TMO, denominado OMI (*oral mucositis index* – índice de mucosite oral)<sup>34</sup>.

A prevenção e o controle da mucosite é difícil<sup>30</sup>. Algumas seqüelas como dor severa, aumento do risco de infecções locais e sistêmicas, comprometendo funções orofaríngeas, e sangramento, afetam na qualidade de vida e podem prolongar o tempo de hospitalização<sup>35</sup>.

### 3.3 Prevenção de Mucosite Oral causada por tratamentos antineoplásicos

A severidade das complicações bucais em pacientes submetidos ao TMO leva à busca de pesquisas visando uma terapia que não só trate a mucosite e seus indesejáveis sintomas, como também não apresente efeitos tóxicos secundários que possam comprometer o transplante como um todo. Dentre estas novas terapias os lasers em baixa intensidade têm surgido como uma opção, mesmo trazendo resultados muito diferentes, e por isto muito discutidos entre os autores.

Os pacientes que iriam receber o TMO, quando submetidos a intensa higiene oral, tratamento de cáries dentais e problemas gengivais antes do condicionamento do TMO, tinham redução em 70% no risco de mucosite oral, quando comparados com aqueles com limitada higiene oral<sup>1</sup>.

Muitos métodos de prevenção de mucosite oral mostraram-se inefetivos (Sucralfato, clorexedina, G-CSF (*granulocyte colony stimulating factor*), nitrato de prata, prostaglandina, antioxidantes), enquanto outros são promissores (antifúngicos, G-CSF local, laser de baixa potência, corticosteróide). A utilização de radioprotetores é controversa e deve ser utilizada apenas em protocolos de pesquisa e não na prática diária<sup>36,37</sup>.

Os resultados não conclusivos dos diversos métodos de prevenção de mucosite oral publicados levaram Barash e Peterson a afirmar que há a necessidade de pesquisas com metodologias utilizando duplo-cego placebo, randomizadas. A fim de que as mesmas tenham suporte científico em seus resultados<sup>38</sup>.

### 3.4 Laser na prevenção de Mucosite Oral

Mais recentemente, o uso de lasers emitindo baixas intensidades tem se mostrado uma técnica simples e atraumática no tratamento de mucosite oral<sup>16,39</sup>, segundo um protocolo randomizado, mostrou-se um método seguro e eficiente<sup>16,40</sup>.

O laser do tipo He-Ne, com comprimento de onda de 632,8nm, potência de 25mW e fluência de 0,75J/cm<sup>2</sup>, quando utilizado na prevenção e no tratamento de mucosite oral induzida pela quimioterapia, reduziu o tempo de reparação da mucosite oral e a quantidade de medicação sintomatológica administrada, quando comparado ao grupo controle. A mucosite oral foi observada durante 43% dos 53 ciclos de quimioterapia na população controle, e para pacientes que receberam o

laser como terapia preventiva, a incidência de complicações bucais foi reduzida para 6% durante 101 ciclos de quimioterapia<sup>41</sup>.

A terapia com laser de HeNe, 632,8nm; 25mW e 1J/cm<sup>2</sup>, quando realizada unilateralmente na mucosa bucal antes do TMO, mostrou-se bem tolerada reduzindo a severidade da mucosite oral induzida pelo condicionamento pré-transplante, quando comparado com o lado não irradiado<sup>42</sup>. Quando realizada em lábio inferior, lábio superior, mucosa jugal direita e esquerda, borda lateral da língua direita e esquerda e assoalho bucal, com o laser de HeNe; 632,8nm, 60mW e 1,5J/cm<sup>2</sup>, também foram observados os mesmos resultados quando comparados com o grupo placebo<sup>7</sup>.

O uso do laser de GaAlAs, 780nm, potência de 60mW e fluência de 2J/cm<sup>2</sup> pode ser uma alternativa para o controle da dor associada a mucosite oral. Os resultados encorajadores desse estudo permitiram o início de um protocolo randomizado para melhor entender os efeitos do laser de baixa potência na redução da severidade da mucosite oral após o transplante de medula óssea<sup>43</sup>.

Os efeitos da terapia preventiva com LED (*light-emitting diodes*), 670nm e 4J/cm<sup>2</sup>, mostraram-se eficientes na prevenção de mucosite oral em crianças submetidas ao TMO, embora sejam necessários estudos<sup>45</sup>.

Em estudo piloto, a LILT reduziu significativamente a incidência e a severidade da mucosite oral em pacientes submetidos a tratamentos quimioterápicos, mas novas pesquisas precisam ser feitas para determinar os parâmetros e comprimentos de onda ideais para essa terapia<sup>44</sup>.

#### 4 MATERIAIS E MÉTODOS

Para a presente pesquisa foram selecionados 70 pacientes, sendo 35 do sexo masculino e 35 do sexo feminino, submetidos a regime de transplante de medula óssea, admitidos no Seattle Cancer Care Alliance (Seattle, EUA), que tinham risco de desenvolver mucosite oral como resultado do condicionamento pré-transplante. Na seleção, os pacientes foram esclarecidos do protocolo estabelecido e após terem dúvidas dirimidas, assinaram um formulário de consentimento informado, devidamente aprovado pelo Comitê de Ética do Fred Hutchinson Cancer Research Center (FHCRC – protocolo 1001) e aprovado pelo CEP do IPEN (Projeto n°61/CEP-IPEN/SP- ANEXO 1).

Os pacientes foram selecionados de acordo com os seguintes critérios:

- maior de 12 anos de idade;
- capaz de cooperar com o protocolo de tratamento proposto;
- capaz de cumprir a rotina de higiene oral preestabelecida;
- assinar o formulário de consentimento informado.

Os critérios de exclusão foram:

- aqueles que estivessem recebendo drogas ou agentes para prevenir mucosite;
- os envolvidos em outros protocolos;
- os que estariam recebendo agentes fotossensíveis durante a laserterapia;
- presença de infecção oral, viral, bacteriana ou fúngica ativa;
- possível presença de episódios de hemorragia bucal durante a laserterapia.

Todos os pacientes foram submetidos, previamente, a exame clínico completo para diagnosticar e indicar tratamento para possíveis problemas que pudessem comprometer o transplante a ser realizado. O exame clínico constava de exame de todas as estruturas bucais e seus anexos, assim como tomadas ortopantomográficas, sendo que todos os locais de possíveis traumas e/ou problemas foram eliminados. Todos os pacientes foram instruídos para procederem à higiene oral padronizada e cuidados com a cavidade bucal. Foram obtidas espécimes laboratoriais apropriadas de algumas evidências clínicas de lesões para

se determinar a presença de infecções fúngicas, bacterianas e/ou virais e determinar a fonte do trauma ou da irritação.

A mucosa bucal foi avaliada de acordo com uma escala própria de eritema, ulceração e pseudmembrana e cada paciente fez avaliação da dor mediante uma escala visual (VAS – *visual analogue scale*) que quantifica a dor de 0 a 10<sup>2</sup>.

O equipamento utilizado foi um laser de GaAlAs da MMOptics Ltda (São Carlos, SP, Brasil), como demonstrado na FIG. 1, com ponteiras de diodo emitindo no comprimento de onda vermelho visível (650nm – Laser 1) com 40mW de potência e, infravermelho (780nm – Laser 2) com 70mW de potência.

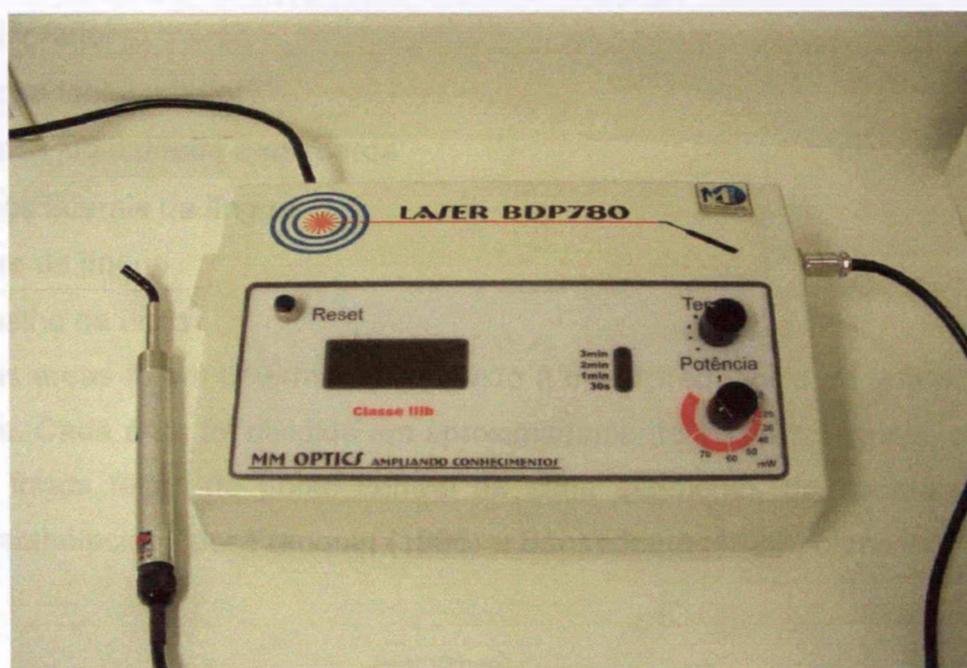


FIGURA 1 – Laser de GaAlAs, MMOptics Ltda.

Após terem sido considerados aptos para participar do protocolo os pacientes foram divididos em três grupos, a saber:

Grupo I (controle): Tratamento placebo. A fibra óptica condutora da radiação laser era desconectada do corpo do laser. Dessa forma, o paciente ouvia o som do marcador de tempo do aparelho, mas não recebia nenhuma irradiação. O tempo de simulação da irradiação era o mesmo dos pacientes que eram submetidos a laserterapia.

Grupo II (tratado): pacientes irradiados com o laser de GaAIAs, com comprimento de onda de 650nm, 2J/cm<sup>2</sup>, 40 mW de potência e área de 0,036 cm<sup>2</sup> na região de focalização.

Grupo III (tratado): pacientes tratados com o laser de GaAIAs, com comprimento de onda de 780nm, 2J/cm<sup>2</sup>, 60 mW de potência e área de 0,036 cm<sup>2</sup> na região de focalização.

Para tornar o resultado o mais confiável possível, estabeleceu-se que somente o profissional designado para irradiar os paciente saberia de qual grupo o paciente fazia parte.

Durante cada sessão, seis áreas anatômicas foram irradiadas:

- lábio inferior
- mucosa labial inferior
- mucosa jugal direita e esquerda
- bordos laterais da língua
- ventre da língua
- assoalho da boca

Essas áreas foram determinadas devido à maior frequência de aparecimento de mucosite. Cada área foi dividida em aproximadamente 10 partes iguais, onde as aplicações foram feitas no ponto central de cada segmento, de acordo com os preceitos estabelecidos por Franquin (1996) e Bensadoum (1999), como exemplifica a FIG. 2.

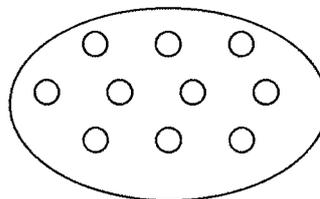


FIGURA 2 – Representação esquemática da irradiação de língua

Para se obter o tempo total de entrega, foi utilizada a seguinte equação[1]:

$$D = \frac{P \times t}{A}$$

Onde: D é dose de energia laser [ $\text{J}/\text{cm}^2$ ]

P = potência [mW]

t = tempo de irradiação [s]

A = superfície tratada [ $\text{cm}^2$ ]

A terapia iniciava-se sempre no primeiro dia do condicionamento pré-transplante (D-5), seguindo até o dia do transplante (D-0) e continuava até dois dias após o transplante (terminando no D+2 pós-transplante). Dependendo do tempo de condicionamento, a irradiação variou de 7 a 13 dias para cada paciente. Foi realizada a terapia sempre no mesmo horário todo o dia. No momento da aplicação da radiação laser, se o paciente fazia uso de próteses dento-muco-suportadas, estas eram retiradas, sendo que o paciente ficava deitado, semi-reclinado, o que também lhe dificultava a visualização do equipamento emissor de radiação laser.

Sempre antes do início e após cada sessão em que o paciente era submetido à irradiação laser, o equipamento era checado mediante um medidor de potência modelo, PM5200 (marca, Molectron Detector, E.U.A.), como demonstrado na FIG. 3, e a potência de entrega do feixe de luz era devidamente registrada.



FIGURA 3– Medidor de potência – analógico e digital monitor – RS 232

Os seguintes princípios de segurança foram rigorosamente seguidos: tanto o paciente como o investigador faziam uso de óculos de proteção específicos para o comprimento de onda emitido pelo aparelho, durante todo o tempo em que o laser estivesse ligado; do lado de fora da porta do recinto em que estava sendo feita a irradiação, afixou-se um alerta de que o laser estava sendo utilizado.

Os procedimentos de controle de infecção foram seguidos para proteção de ambos: paciente e investigador. O investigador fez uso de luvas de látex devidamente esterilizadas, a peça de mão e a ponta do laser eram recobertas por filme de PVC, no início de cada sessão. Após cada utilização, as peças de mão, mangueiras e o corpo do equipamento eram desinfetados com lenços próprios umedecidos em solução de glutaraldeído (0,12 %).

Para verificar os resultados um único investigador calibrado realizou a avaliação clínica dos pacientes nos dias 0, 3, 7, 10, 14, 18, 21 e 24 pós-transplante e determinou o tipo de mucosite por meio do OMI (ANEXO 2) para cada sessão. Este investigador clínico não foi informado quanto ao grupo a que este paciente pertencia (placebo ou tratado), dessa forma não havia nenhum fator que pudesse interferir em sua avaliação.

Para avaliar a dor, os pacientes anotaram a intensidade de dor presente em cada dia de avaliação clínica mediante uma escala visual (VAS) de 10 cm de comprimento que variava de 0: nenhuma dor, a 10: dor extremamente insuportável (ANEXO 3).

Outras avaliações foram realizadas devido à presença de infecções bucais durante o período de transplante D-0 até o D+24. Além disso foram anotadas informações referentes ao sexo e a idade do paciente, ao tipo de doença de base, doador, regime de condicionamento (ANEXO 4), e quanto a qualquer reação adversa ou eventos não usuais que poderiam estar relacionados com o laser durante todo o período de avaliação.

A pesquisa seria interrompida no caso de toxicidade inaceitável aos tecidos bucais, aumento exacerbado no grau de mucosite, excesso de dor, hemorragias e/ou desejo do paciente.

Os dados estatísticos do paciente foram mantidos no banco de dados do FHCRC para armazenagem e posterior análise, e cada paciente foi identificado por um número (UPN – *unique patient number*) para assegurar o sigilo dos seus dados.

Todos os dados foram analisados estatisticamente e enviados para o departamento de estatística. Todos os exames de OMI e VAS foram gravados por meio de um scanner no computador no departamento de medicina oral.

A análise estatística incluiu medidas repetidas da análise de variância para avaliar a eficácia da laserterapia para a mucosite com OMI, para a dor com escala VAS e para o consumo de analgésicos.

## 5 RESULTADOS

As informações dos pacientes que participaram do protocolo, conforme a randomização, estão demonstrados na TAB. 1.

TABELA 1 – Informações dos Pacientes

	GRUPOS		
	650 nm	780 nm	Placebo
Número de pacientes	23	23	24
Sexo (número e porcentagem de homens)	11 (48)	11 (48)	12 (50)
Idade (média)	44 (20 – 69)	48 (18 – 63)	48 (29 – 58)
Tipo de transplante (número e %)			
Autólogo	4 (17)	2 (9)	2 (8)
Alogênico	12 (52)	13 (57)	12 (50)
Singênico	7 (30)	8 (35)	10 (42)
Doença (número e porcentagem)			
ALL ou AML*	8 (35)	5 (22)	7 (29)
CML*	4 (17)	6 (26)	6 (25)
MDS*	5 (22)	8 (35)	8 (33)
Outras	6 (26)	4 (17)	3 (13)

\*ALL – Leucemia Linfocitária Aguda; AML – Leucemia Mielóide Aguda; CML – Leucemia mieloide crônica; MDS – mielodisplasia

O regime de condicionamento pré-transplante dos pacientes está demonstrado na TAB. 2, assim como a determinação do grupo a que pertencem. Notam-se algumas diferenças entre os grupos: no grupo laser 650nm houve mais pacientes que receberam TBI (*Total Body Radiation* – Radiação de corpo todo), e

menos pacientes que receberam bussulfano e ciclofosfamida, quando comparado com os outros grupos.

TABELA 2 – Regime de Condicionamento Pré-Transplante (número e porcentagem)

	Grupo de Tratamento		
	650 nm	780 nm	Placebo
Bussulfano 1mg/Kg/dose × 4 doses/dias Ciclofosfamida 60mg/msq por 2 dias	6 (26)	12 (52)	12 (50)
TBI 2.0 Gy × 2 por 3 dias Ciclofosfamida 60mg/Kg por 2 dias	12 (52)	4 (17)	6 (25)
Fludarabina 30mg/Kg/dose por 3 dias Fludarabina e Dilantin por 1 dia Bussulfano 1mg/Kg/dose × 4doses/4dias	3 (13)	4 (17)	2 (8)
Outros	2 (9)	3 (13)	4 (17)

O índice de mucosite oral (OMI) foi verificado nos dias 0, 4, 7, 11, 14, 18 e 21 pós- transplante. A média do OMI conforme cada grupo de pacientes que participou no protocolo está demonstrada na FIG. 4:

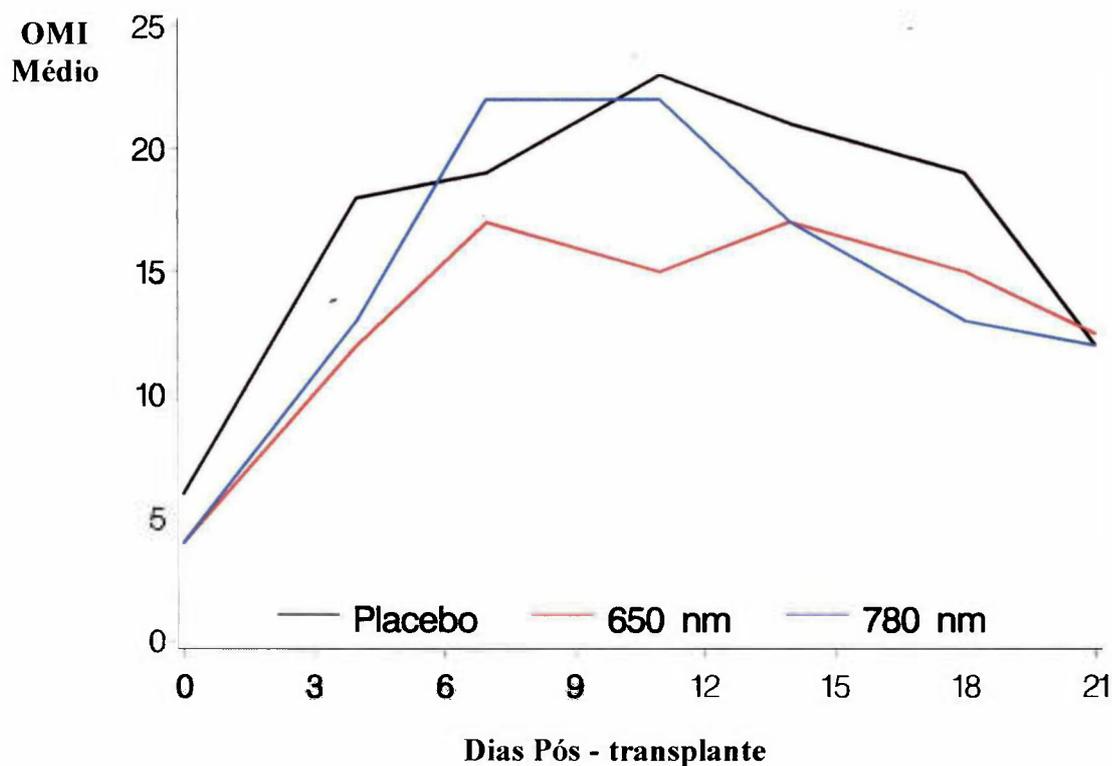


FIGURA 4 – Média OMI por grupo tratado

Para determinar o OMI, durante o protocolo, foi calculada a média do OMI para cada paciente. A TAB. 3 mostra a média dos pacientes para cada grupo, mediante resultados de duas categorias de cálculos pelo teste de Wilcoxon. A diferença entre o grupo laser 650nm e o grupo placebo é sugestiva, mas não estatisticamente significativa ( $p = 0,066$ ). Não existe diferença estatística entre o grupo laser 780nm e o grupo placebo. Foi realizado um teste entre o grupo laser 650nm e o grupo placebo no dia 11 pós-TMO, e os resultados mostraram haver diferença estatística significativa ao nível de 5% com o teste de Wilcoxon ( $p = 0,04$ ), sendo que com o grupo laser 650nm o OMI foi menor.

TABELA 3 – Índices de OMI

Grupo de tratamento	N	Média	Valor de p
Placebo	24	17.8	–
650 nm	23	13.0	0.066
780 nm	23	15.7	0.38

A TAB. 4 compara a média de OMI, por meio do teste de Wilcoxon, do grupo placebo com o grupo laser (incluindo os dois comprimentos de onda), para cada dia após o transplante, e pode-se notar que no dia 11 os resultados sugerem um menor OMI para os grupos lasers ( $p = 0,087$ ).

TABELA 4 – ÓMI por dia de visita (D +/-)

<b>Dias</b>	<b>Grupo</b>	<b>N</b>	<b>Média</b>	<b>Valor de p</b>
0	Placebo	21	6.7	0.37
	Laser	38	5.4	
4	Placebo	20	15.7	0.14
	Laser	39	12.3	
7	Placebo	21	19.1	0.92
	Laser	38	18.8	
11	Placebo	19	25.6	0.087
	Laser	34	19.3	
14	Placebo	20	23.7	0.21
	Laser	39	19.0	
18	Placebo	19	19.1	0.14
	Laser	31	14.4	
21	Placebo	19	17.0	0.46
	Laser	34	14.5	

A comparação do índice de mucosite oral foi relacionada com o tipo de transplante na FIG. 5. O paciente que recebeu transplante autólogo (N = 8) tendeu a ter piores índices de mucosite em tempo anterior ao que recebeu transplante alogênico (N = 62).

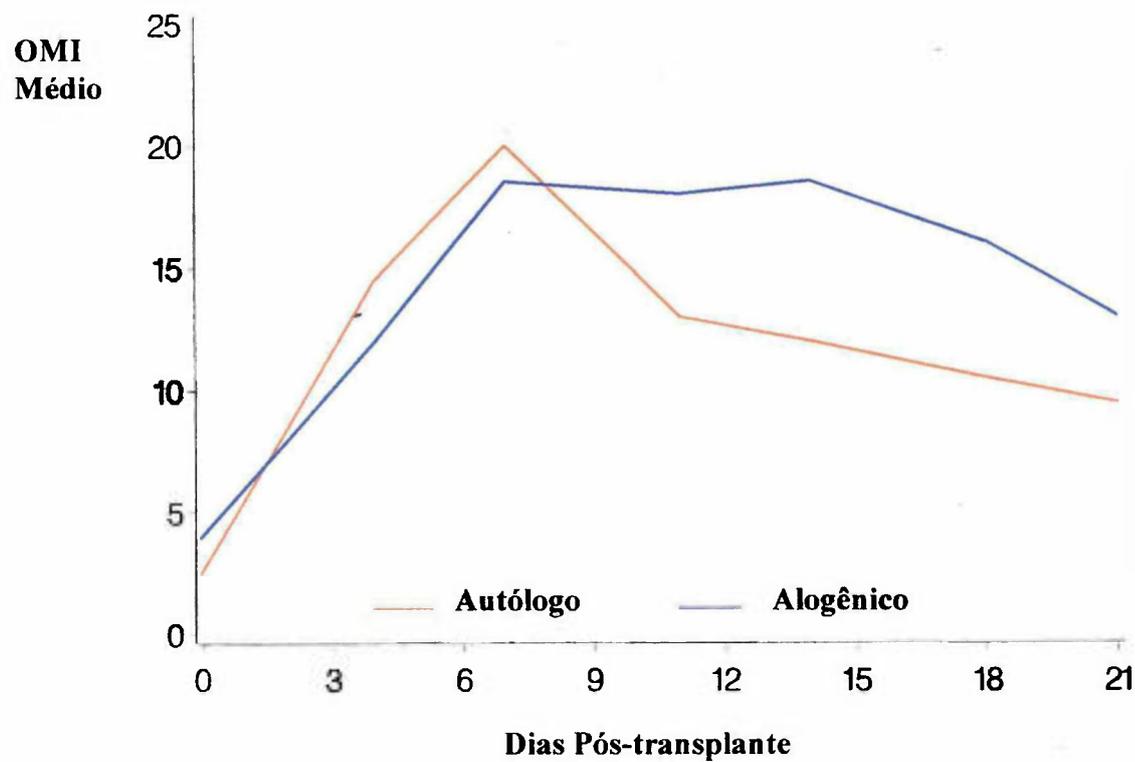


FIGURA 5 – Média de OMI pelo tipo de transplante

A média de mucosite oral relacionada somente com transplante alogênico está demonstrada na FIG. 6, visto que a maioria dos pacientes recebeu TMO alogênico.

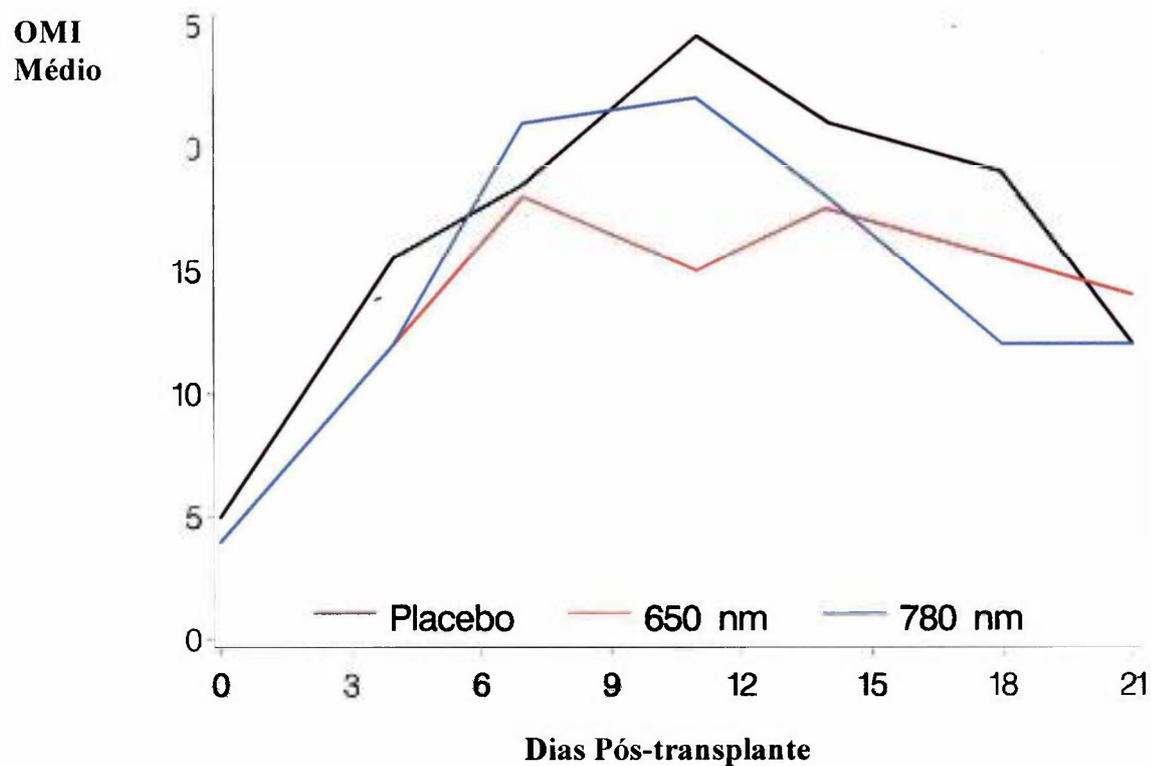


FIGURA 6 – Média de OMI em pacientes submetidos ao transplante alogênico

A incidência acumulada do OMI está demonstrada na FIG. 7. Esta análise somente utilizou informações sobre os primeiros momentos em que os pacientes atingiram o OMI 25. Apesar de as curvas não serem estatisticamente diferentes, o grupo laser 780nm e o grupo placebo parecem ter maior probabilidade de alcançar índices de 25 que o grupo laser 650nm.

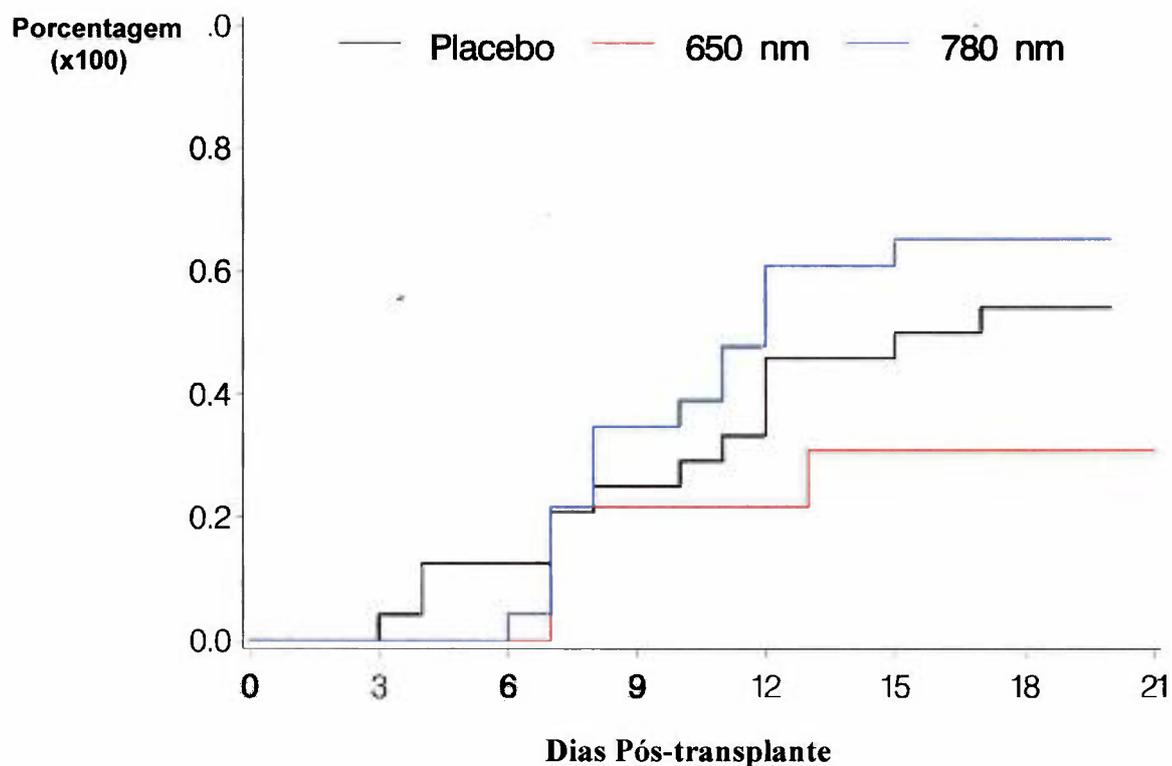


FIGURA 7 – Incidência acumulada do OMI  $\geq 25$

A média de valores de dor está demonstrada na FIG. 8, e pela comparação por meio do teste de regressão linear pode-se notar que os pacientes do grupo placebo parecem ter sofrido mais dor estatisticamente significativa que os pacientes tratados com laser, especialmente quando comparados com o grupo laser 650nm ( $p = 0,014$ ).

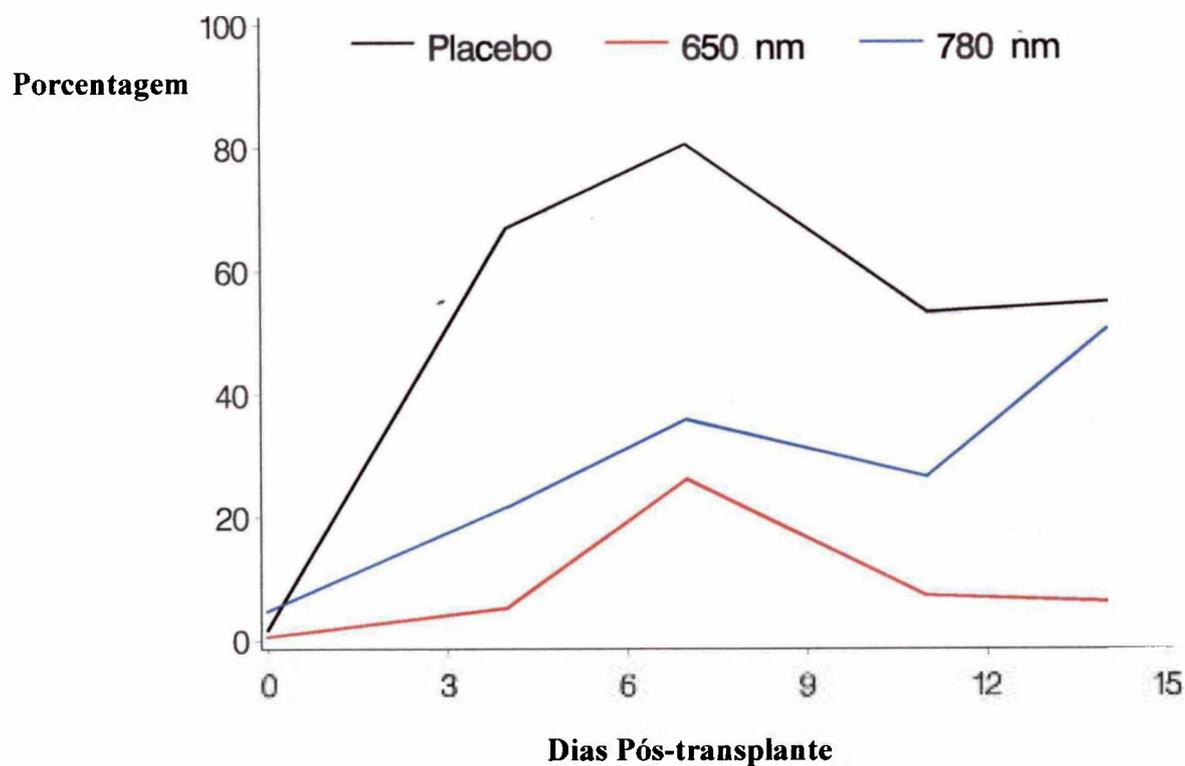


FIGURA 8 – Média de porcentagem de dor

TABELA 5 – Média de dor para cada paciente

Grupo de tratamento	N	Média	Valor de p
Placebo	5	49.0	–
650 nm	6	15.8	0.014
780 nm	6	30.7	0.30

## 6 DISCUSSÃO

Muito se tem discutido quanto ao fato de que tratamentos agressivos de doenças neoplásicas podem provocar inúmeras toxicidades indesejadas a células normais. A cavidade bucal é, sem dúvida, o principal alvo da toxicidade resultante do condicionamento pré-transplante no transplante de células hematopoéticas (HCT). A mucosa bucal e as glândulas salivares são altamente susceptíveis aos efeitos tóxicos diretos e indiretos causados pela exposição a tratamentos quimioterápicos e a radiação ionizante. Dentre as complicações orais associadas à toxicidade do regime de condicionamento para o transplante de células hematopoéticas, a mucosite oral é a complicação mais comum e, freqüentemente, a mais debilitante, influenciando na qualidade de vida do paciente. A mucosite oral influi sobre vários aspectos da recuperação do transplante de células hematopoéticas – aumenta o custo do tratamento, interfere na nutrição e ingestão de líquidos, pode causar dores intensas e aumentar o risco de bacteremia.

Pesquisas têm sido desenvolvidas com o objetivo de desenvolver protocolos que possam reduzir a incidência e a severidade da mucosite oral. Áreas promissoras incluem o uso de fatores de crescimento, agentes antiinflamatórios e antiinfeciosos. Uma área que tem recebido crescente atenção é o uso de lasers em baixa intensidade para prevenir a mucosite oral ou promover sua reparação. A fase I de um estudo piloto realizado no Fred Hutchinson Cancer Research Center em 1995 teve como objetivo determinar a segurança geral dos lasers em baixa intensidade quando usados como protocolo para prevenir a mucosite oral em pacientes submetidos ao transplante de células hematopoéticas<sup>16,46</sup>. O objetivo do estudo foi observar os efeitos de dois comprimentos de onda (650nm e 780nm) e não foi encontrado nenhum indício de aumento da toxicidade. Embora esse estudo não tenha sido projetado ou desenvolvido com o objetivo de ser um estudo sobre eficácia, foram observados resultados encorajadores que confirmaram o benefício potencial dessa forma de terapia na redução dos danos e das dores causados pela mucosite. Estudos posteriores relatados por Barasch, Cowen e Bensadoun confirmaram os benefícios da terapia com o laser em baixa intensidade na redução da mucosite oral causada pela quimioterapia e/ou radiação ionizante.

O presente estudo teve como objetivo determinar a eficácia de outros comprimentos de onda em lasers em baixa intensidade (lasers de GaAIs de 650nm e 780nm) na prevenção ou redução da severidade da mucosite oral e da dor em pacientes submetidos a transplante de células hematopoéticas. Neste estudo, foram selecionados aleatoriamente setenta pacientes, que foram submetidos à terapia a laser 650nm, 780nm ou terapia com placebo (*sham-laser*). Do total de 70 pacientes, divididos em três grupos, 23 foram tratados com laser 650nm, 23 com laser 780nm e 24 como placebo. Para a maioria das variáveis, a randomização dos pacientes foi equilibrada, e não foram observadas diferenças estatísticas entre os grupos quanto à idade, ao sexo, a tipo de compatibilidade do doador e tipos de doenças que motivaram o transplante. Com relação à idade dos pacientes que participaram deste protocolo, a média foi de 48 anos, sendo que a distribuição entre os três diferentes grupos foi homogênea e a idade dos pacientes variou de 19 a 69 anos. A análise dos dados gerais da mucosite demonstrou que, de modo geral, os índices de mucosite são relativamente semelhantes em todas as faixas etárias, com exceção de pacientes muito jovens (abaixo de cinco anos) ou relativamente idosos (acima de 65 anos)<sup>38</sup>, e, portanto, chegou-se à conclusão de que a distribuição de idade entre os grupos não influenciou na severidade da mucosite de maneira desproporcional.

Não foram observados sinais de toxicidade ou complicações associadas ao uso de nenhum dos dois comprimentos de onda (650nm ou 780nm) ou à dose usada neste protocolo. Esses resultados são coerentes com os achados relativos aos estudos de lasers com comprimento de onda de 632,8nm.

De modo geral, estudos anteriores demonstraram que os danos à mucosa (ou seja, mucosite) tendem a ficar clinicamente evidentes alguns dias antes do transplante, aumentar nos primeiros dias após o transplante, e atingir o pico entre o sexto e o 12<sup>o</sup> dia após o transplante, sendo que a duração total da doença varia de duas a três semanas<sup>32,34,6</sup>. Análises dos dados do presente estudo demonstraram que os índices de OMI são coerentes com essas observações. Quando os índices médios de OMI foram comparados por tipo de transplante, nos pacientes submetidos a transplante autólogo (N = 8), o pico da severidade da mucosite ocorreu antes (dia 6) e a solução do problema, nas duas semanas seguintes. Por outro lado, nos pacientes submetidos a transplante alogênico (N = 62), os índices de OMI tenderam a ocorrer mais tarde (aproximadamente no dia 11) e permaneceram elevados por

mais tempo. Os índices de pico com relação aos dois grupos lasers são praticamente iguais.

Devido à existência de inúmeras variáveis que podem influenciar a mucosite oral, é importante observar a possível influência do grau de randomização dos pacientes nos três grupos do estudo no que diz respeito a essas variáveis. Não se havia considerado a necessidade de estratificar a designação dos grupos de tratamento quanto aos regimes utilizados para o condicionamento pré-transplante; contudo, a análise da distribuição de pacientes demonstrou que o número de pacientes que receberam TBI mais ciclofosfamida foi muito maior no grupo tratado com laser 650nm quando comparado aos outros dois grupos – 12 pacientes do grupo tratado com 650nm versus quatro pacientes do grupo tratado com 780nm e seis pacientes do grupo tratado com placebo. Por outro lado, o número de pacientes dos grupos tratados com laser 780nm e com placebo, que receberam bussulfano e ciclofosfamida, foi o dobro daquele do grupo tratado com laser 650nm (12 no grupo tratado com 780nm, 12 no grupo tratado com placebo e seis no grupo tratado com 650nm). Com relação a outros regimes de condicionamento utilizados com os demais pacientes, não foram observadas diferenças significativas em termos estatísticos entre os três grupos.

Estudos anteriores demonstraram que quanto maior a dose fracionada e quanto maior a dose total de TBI, mais elevados os índices de mucosite<sup>47</sup>. Chapko et al. (1989)<sup>24</sup> relataram que pacientes que receberam mais de 1,5Gy de TBI por dose apresentaram maiores índices de dor e náusea no decorrer do transplante. As doses para os pacientes que receberam esse tipo de condicionamento foram ajustadas para 2Gy duas vezes ao dia por três dias consecutivos, e houve uma significativa correspondência entre os pacientes que receberam esse tipo de condicionamento e os índices mais severos de mucosite oral.

Portanto, considera-se aqui a possível tendência induzida pela ausência de randomização quanto aos regimes de condicionamento nos três grupos do estudo. Seria esperado que o grupo tratado com 650nm apresentasse um índice maior de mucosite, com base no aumento do uso de TBI + ciclofosfamida (maior probabilidade de desenvolver mucosite oral<sup>48</sup>) e na utilização menos freqüente de bussulfano + ciclofosfamida, pois, proporcionalmente, um número maior de pacientes do grupo tratado com laser 650nm (12 pacientes) havia recebido TBI como parte do regime preparatório para o transplante em comparação a quatro pacientes

do grupo tratado com 780nm e seis do grupo tratado com placebo. Houve uma tendência oposta no número de pacientes tratados com bussulfano + ciclofosfamida nos dois grupos (seis no grupo tratado com 650nm e 12 em cada um dos grupos tratados com 780nm e com placebo), e foi realizado também um ajuste estatístico que permitiu comparar esses dois grupos sem diferenças casuísticas. Quando as médias de mucosite foram comparadas ao longo do tempo por meio de testes de Wilcoxon, o efeito benéfico do laser 650nm versus placebo foi sugestivo, porém não significativo em termos estatísticos ( $p = 0,066$ ). Não foram observadas diferenças estatísticas entre os grupos tratados com 780nm e com placebo com relação ao índice médio de OMI. Quando os tempos individuais pós-transplante foram comparados ao placebo quanto aos dois diferentes comprimentos de onda, apenas o dia 11 foi significativo ( $p = 0,040$ ). Contudo, reconhecendo-se a diferença na distribuição dos regimes de condicionamento, aliada às limitações da comparação dos índices médios apenas em determinados dias (0, 4, 7, 11, 14, 18 e 21 mais ou menos um dia), que produziram um resultado que foi uma média de OMI específica por paciente ao longo do tempo, foi criado um modelo de regressão linear que comparou os índices de mucosite por grupo de tratamento após o ajuste para uso de TBI.

O modelo ajustado demonstrou uma diferença significativa em termos estatísticos entre os pacientes tratados com laser 650nm e os tratados com placebo ( $p = 0,016$ ), mas não no grupo tratado com 780nm ( $p = 0,45$ ).

Foi realizada uma análise tempo/ocorrência utilizando-se uma análise de risco proporcional Cox. A ocorrência de mucosite foi definida como a possibilidade de o paciente atingir um índice de OMI de 25 ou maior. Esse nível foi estabelecido arbitrariamente para representar um índice clinicamente significativo que pudesse ser interpretado como mucosite oral moderada – severa. Essa análise define o limite do índice de OMI como a primeira dessas ocorrências e não leva em consideração aumentos posteriores no índice de OMI. O grupo tratado com laser 650nm demonstrou menor probabilidade de atingir o nível 25 de OMI. O grupo tratado com laser 780nm demonstrou maior probabilidade de atingir o nível 25 de OMI do que o grupo tratado com placebo. Embora as diferenças nas linhas dos gráficos não tenham sido significativas em termos estatísticos, as tendências comprovam claramente a análise em questão. Uma comparação dos índices médios de pico da mucosite entre os três grupos corrobora essa tendência, em que tais índices foram

20,0 para o grupo tratado com 650nm, 26,0 para o grupo tratado com 780nm e 26,5 para o grupo tratado com placebo.

Estudos anteriores confirmam claramente o conceito de que a mucosite oral segue padrões coerentes com dores severas, com base no tempo decorrido durante o qual houve queixas de dor, grau e tipo de dor descrita, observações psicocomportamentais dos pacientes e respostas à terapia.<sup>32,24,49</sup> Além disso, relatórios sobre a intensidade da dor mostraram-se bastante semelhantes aos índices clínicos de mucosite, independentemente do instrumento utilizado na medição do grau da mucosite. O desconforto causado pela mucosite geralmente tem início entre um e dois dias antes do transplante, e aumenta gradualmente durante os dias seguintes, geralmente atingindo o pico entre 6 e 11 dias após o transplante<sup>3,32,24,49</sup>.

Infelizmente, não se dispõe de um conjunto completo de dados sobre a dor, e estão disponíveis apenas índices de dor relativos a 17 pacientes, mas estes estão igualmente representados entre os três grupos, e a randomização deles foi homogênea. Outro ponto levado em consideração na análise foi a utilização de vários métodos diferentes na obtenção dos índices de dor provocada pela mucosite oral: escalas VAS e uma tela de toque computadorizada. Embora diferentes, concluiu-se que esses dois métodos foram relativamente equivalentes em termos de sensibilidade e especificidade, e cada um deles foi ajustado para escalas de 0 a 100. Devido à ausência de conjuntos completos de dados, foi necessário restringir a análise entre os dias 0 e 14.

Embora os dados sobre dor devam ser interpretados com certo cuidado, podem-se estabelecer vários pontos com relação aos efeitos da terapia preventiva a laser sobre a dor causada pela mucosite oral. No presente estudo, os índices de dor nos pacientes do grupo tratado com laser 650nm para os casos de mucosite oral foram estatisticamente mais baixos quando comparados aos do grupo placebo. Uma vez que o laser 650nm demonstra capacidade de reduzir a severidade da mucosite, supunha-se que o grupo submetido a esse tratamento apresentasse índices mais baixos de mucosite, e foi o que realmente ocorreu. Os índices médios de dor com relação ao grupo tratado com 650nm foram de 15,8, enquanto o grupo tratado com 780nm apresentou um índice de 30,7 e os pacientes do grupo placebo apresentaram um índice de 49,0. Somente os índices de dor relativos ao grupo tratado com 650nm foram significativos em termos estatísticos quando comparados àqueles do grupo

tratado com placebo, mas, novamente, a ausência de conjuntos completos de dados teve impacto significativo sobre essas comparações.

Um dado importante a ser discutido é o fato de que os lasers de baixa potência, de comprimento de onda de 650nm e 780nm, de GaAlAs, podem apresentar uma variação na sua potência real de saída do laser, fato este que esteve sempre presente neste estudo. Sendo assim os lasers eram sempre aferidos antes do início e após cada sessão a que o paciente era submetido a irradiação laser, mediante um powermeter, e a potência de entrega do feixe de luz era devidamente registrada.

Ainda não se tem conhecimento suficiente para entender completamente como os lasers em baixa intensidade interagem biologicamente com tecidos expostos. Considerando os parâmetros básicos relativos às aplicações biológicas da terapia com lasers em baixa intensidade, os fatores a serem analisados no presente estudo incluem: que tipos de tecidos absorvem a radiação laser, que organelas ou estruturas intracelulares absorvem a energia enviada aos tecidos, e qual é a resposta final dos tecidos à exposição ao feixe laser. Os aspectos específicos do laser que claramente afetam a entrega de energia são, em última análise:

- a. comprimento da onda: o comprimento da onda está diretamente associado aos tecidos que vão absorver a radiação laser na região entre o visível e o início do infravermelho – quanto maior for o comprimento da onda, maior será a profundidade de penetração. Conforme exemplifica a FIG. 9, com relação a profundidade de penetração da pele. Para tecidos biológicos, a profundidade de penetração para comprimentos de onda no intervalo de 600-1500nm é de 8-10mm<sup>50</sup>, já que o espelhamento predomina em relação à absorção. Porém, esse fato também pode ser considerado de outra forma: se houver maior quantidade de energia penetrando mais profundamente os tecidos, haverá, portanto, menor absorção de energia pelos tecidos mais superficiais. Se a energia do laser precisar interagir diretamente com os tecidos epiteliais afetados da mucosa, poderia-se então sugerir que o feixe laser de 650nm, com menor comprimento de onda, seria mais eficaz que o feixe de 780nm, e esse fato talvez explicasse as diferenças encontradas no presente estudo. Ao mesmo tempo, como a fisiopatologia da mucosite está sendo elucidada, fica claro que a mucosite resulta de uma série de reações complexas que ocorrem tanto nos tecidos epiteliais como nos tecidos subepiteliais da mucosa<sup>4,51,52</sup>. Se a maior parte dos fótons do feixe 650nm é absorvida no epitélio e os fótons do

feixe de 780nm pudessem ser absorvidos pelo subepitélio, então seria razoável considerar a combinação desses dois comprimentos de onda na prevenção da mucosite – de tal forma que tanto os tecidos epiteliais como os subepiteliais poderiam se beneficiar da exposição. Na realidade, pesquisadores estão explorando essa possibilidade no tratamento da mucosite oral. A FIG. 10 exemplifica os absorvedores dos tecidos biológicos e os dois comprimentos de onda utilizados.

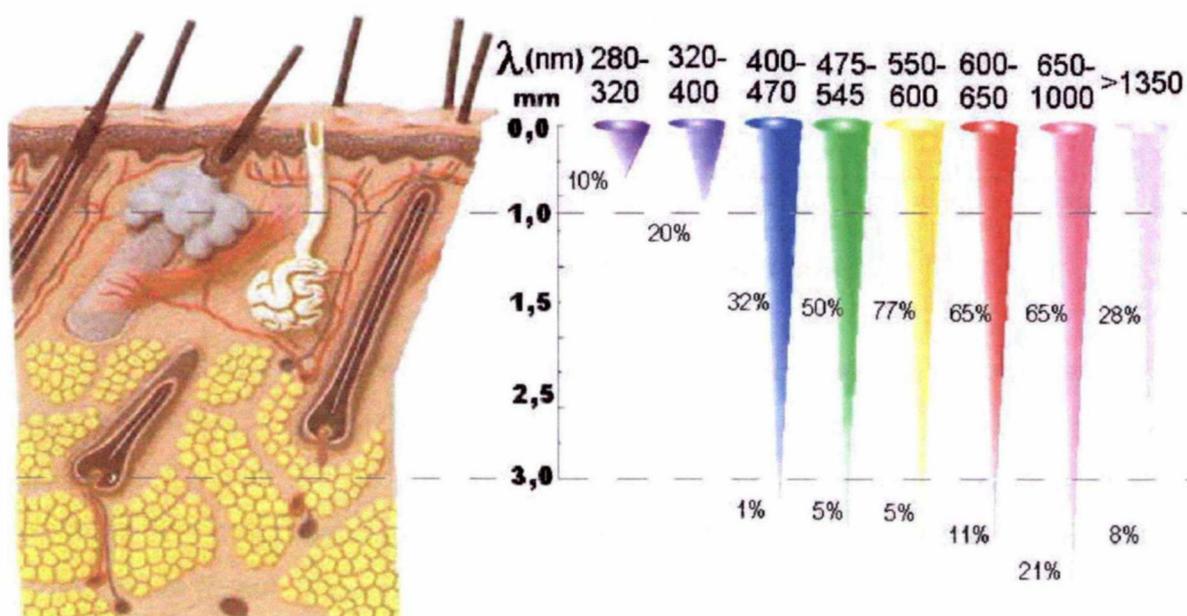


FIGURA 9 - Mostra esquemática das diferentes profundidades de penetração na pele em função do comprimento de onda<sup>10</sup>

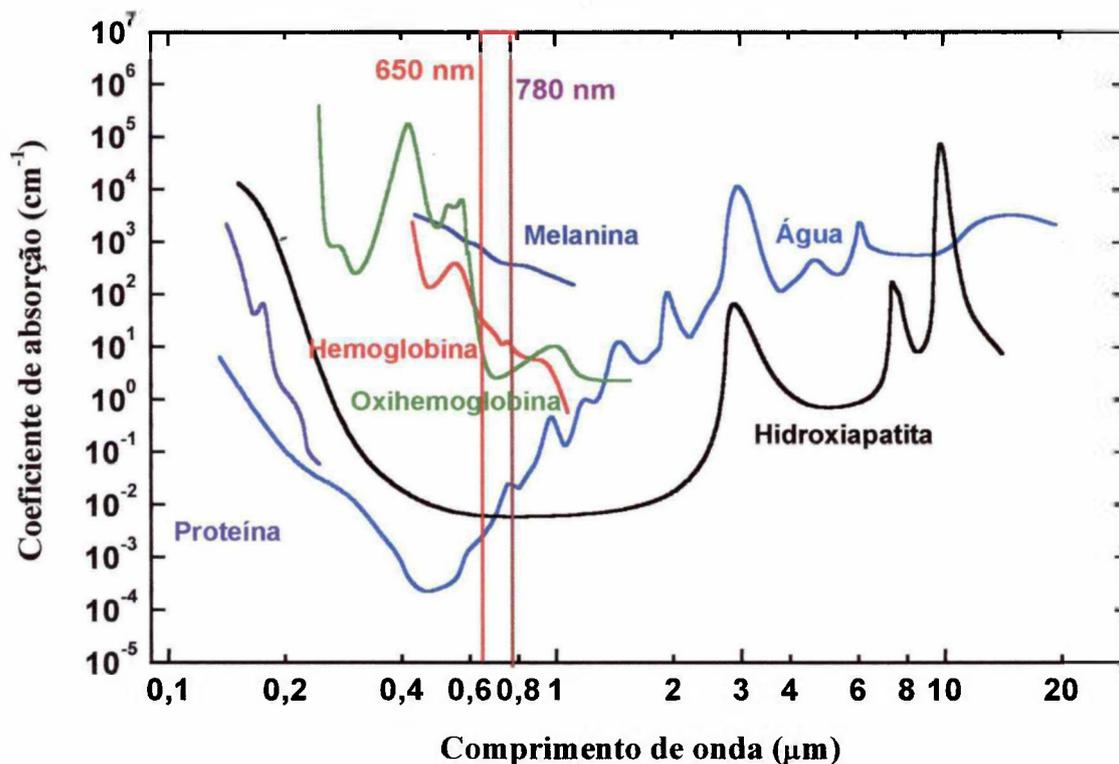


FIGURA 10 - Os diferentes absorvedores dos tecidos biológicos e os dois comprimentos de onda utilizados<sup>53</sup>

Há muito tem sido observado por alguns autores que nessa região do espectro eletromagnético a radiação laser com menor comprimento de onda apresenta melhor efeito cicatrizante do que a radiação laser com maior comprimento de onda. Relatórios sobre estudos anteriores realizados por Cowen, Barasch e Bensadoun, como também sobre um estudo anterior conduzido por Schubert, indicaram a importância do laser HeNe (632,8nm) na prevenção/redução da mucosite. Além disso, no presente estudo a diferença entre os dois comprimentos de onda parece confirmar essa suposição.

Por outro lado, embora nessa região do espectro menores comprimentos de onda laser tenham demonstrado maior eficácia na cicatrização de ferimentos, maiores comprimentos de onda demonstraram maior eficácia no alívio da dor. A penetração efetiva da radiação laser na área a ser tratada é de vital importância para atenuar a dor de modo eficaz<sup>54</sup>. Uma vez que o alívio imediato da dor exigiria que o feixe laser alcançasse as terminações nervosas envolvidas, a penetração mais

profunda da radiação laser de 780nm (não abordada neste estudo) aparentemente não demonstrou tanta eficácia no alívio da dor provocada pela mucosite como a do laser de 650nm. Contudo, deve-se observar que as propriedades de alívio da dor pelos lasers abordados neste estudo podem ser consideradas resultantes da capacidade da laserterapia de evitar a ruptura da mucosa. Para determinar as propriedades reais dos dois comprimentos de onda no alívio da dor, seria necessário utilizar a laserterapia após o surgimento da dor causada pela mucosite.

- b. energia: a dose ideal de energia laser para prevenção da mucosite oral ainda não está bem determinada. Embora Cowen e Barasch tenham usado  $1\text{J}/\text{cm}^2$ , procurou-se aumentar a dose para  $2\text{J}/\text{cm}^2$ , que hoje pode se apoiar nos bons resultados obtidos por essa dose na reparação de lesões de mucosa oral e pele<sup>55</sup>. Além disso, esses estudos realizados pelos autores citados basicamente fizeram uso do laser por meio de condicionamento, ao passo que o presente estudo fez uso dessa terapia por meio de condicionamento, prosseguindo com o tratamento até o segundo dia e por mais três dias. Não se pode chegar a uma conclusão definitiva com base nos resultados do presente estudo quanto a essa questão.
- c. tempo de entrega da energia pretendida aos tecidos: alguns autores já sugeriram que a forma de entrega poderia afetar os potenciais benefícios biológicos da terapia a laser. Uma hipótese é que se a dose for entregue aos tecidos muito lentamente, poderá ter um efeito benéfico menor ou mesmo negativo. Obviamente, a fluência será influenciada pela potência (mW) emitida pelo laser. Embora a potência mais elevada da unidade permita maior fluência, a principal vantagem clínica da potência mais elevada é que o período de tratamento é mais curto – o que seria uma consideração importante caso essa forma de terapia se torne um tratamento prático, além de eficaz. Atualmente, os lasers medicinais em baixa intensidade parecem estar utilizando cada vez mais lasers de diodo.

De modo geral, os achados do presente estudo foram coerentes com os estudos publicados por Bensadoun, Cias, Barasch, Schubert, Migliorati e colaboradores, que concluíram que com as condições de irradiações adequadas a terapia com laser em

baixa intensidade pode reduzir a severidade da mucosite oral e a intensidade da dor resultantes dos danos à mucosa e da ruptura desta.

## **7 CONCLUSÕES**

Pode-se concluir portanto que a terapia com laser em baixa intensidade é segura e não apresenta efeitos colaterais, e que o laser de diodo de 650nm diminui a severidade da mucosite oral e também a intensidade da dor quando utilizado preventivamente em pacientes submetidos a transplante de medula óssea.

**ANEXO**

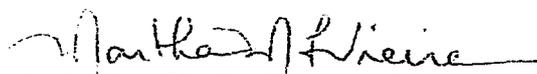
ANEXO 1 – aprovação do comitê de Ética do IPEN



**Parecer - Projeto Nº 061/CEP-IPEN/SP**

Com base nos pareceres apresentados pelos relatores, o protocolo de pesquisa "Efeitos da radiação Laser em baixa intensidade de 650 nm e 780 nm na prevenção de mucosite oral em pacientes submetidos a transplante de medula óssea", de responsabilidade da pesquisadora Denise Maria Zezell foi considerado **APROVADO**.

São Paulo, 3 de fevereiro de 2003

  
**Prof. Dra. Martha Marques Ferreira Vieira**  
Coordenadora do CEP-IPEN

---

IPEN-CNEN/SP  
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA  
Travessa "R", Nº 400 - Cidade Universitária - CEP 05508-900 - São Paulo - SP  
Telefone: (011) 3816-9381 - Fax (011) 3816-9123  
E-mail: mmvieira@net.ipen.br

ANEXO 2 – ficha OMI

**ORAL MUCOSA RATING SCALE**

Name: \_\_\_\_\_

Form Version

(7)

Patient not examined  
(Fill in name, examiner, UPN and date only)

All Ø  
 All NE

Examiner	UPN				DATE		
	MO.	DAY	YEAR				
0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	
1 1	1 1	1 1	1 1	1 1	1 1	1 1	
2 2	2 2	2 2	2 2	2 2	2 2	2 2	
3 3	3 3	3 3	3 3	3 3	3 3	3 3	
4 4	4 4	4 4	4 4	4 4	4 4	4 4	
5 5	5 5	5 5	5 5	5 5	5 5	5 5	
6 6	6 6	6 6	6 6	6 6	6 6	6 6	
7 7	7 7	7 7	7 7	7 7	7 7	7 7	
8 8	8 8	8 8	8 8	8 8	8 8	8 8	
9 9	9 9	9 9	9 9	9 9	9 9	9 9	

	LIPS		LABIAL MUCOSA		BUCCAL MUCOSA	
	Lower	Upper	Lower	Upper	Right	Left
ATROPHY	0 1 2 3 NV NE					
PSEUDOMEMB	0 1 2 3 NV NE					
ERYTHEMA	0 1 2 3 NV NE					
HYPERKER	0 1 2 3 NV NE					
LICHENOID	0 1 2 3 NV NE					
ULCERATION	0 1 2 3 NV NE					
EDEMA/CELLUL	0 1 2 3 NV NE					
ALL Ø	0	0 All Ø				
ALL NV	0	0 All NV				
ALL NE	0	0 All NE				

	TONGUE			FOM	PALATE		GINGIVA
	Dorsal	Lateral	Ventral		Hard	Soft	
ATROPHY	0 1 2 3 NV NE						
PSEUDOMEMB	0 1 2 3 NV NE						
ERYTHEMA	0 1 2 3 NV NE						
HYPERKER	0 1 2 3 NV NE						
LICHENOID	0 1 2 3 NV NE						
ULCERATION	0 1 2 3 NV NE						
EDEMA/CELLUL	0 1 2 3 NV NE						
ALL Ø	0	0 All Ø					
ALL NV	0	0 All NV					
ALL NE	0	0 All NE					

**LIP BX:**  No  Yes

**BLEEDING:**  None  Active  
 Past

**ICTERUS:**  None  Mild  
 Mod  Severe

**ORAL HYG:**  EX  GD  
 FR  PR

**GROWTHS:**  None  Single  
 Multiple

**CULTURE:**  None  GS  
 Cult  IF  Other

1 ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○

2 ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○

3 ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○

C  Yes  No

**ORAL CARE**

Saline x per day: 0 1-4 5-8 10-20 >20

Top Anesth x per day:

Oral Antifungals:  None  NYST  
 CLTR  Other

Oral Antimicrobials:  None  PDX  
 TTR  VANCO  
 Other  PVI

Topical Steroids:  None  Gel  
 Cream  Rinse  
 Other

Systemic Therapy:  None  Antibiotics  
 Antifungals  Antivirals

Dentate:  No  Yes

Plaque Control:  None  TB  
 TO  FLOSS  
 FLUR  Other

Oral Acute:  ne  nx  
GVHD:  s/n-dx  dx  
 n/a

Chronic:  ne  nx  
GVHD:  s/n-dx  dx  
 n/a

4 ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○

5 ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○

6 ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○

7 ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○

8 ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○

### ANEXO 3 – ficha do examinador para a avaliação de dor



**MOUTH PAIN**

No Pain | \_\_\_\_\_ | Worst Possible Pain

**MOUTH DRYNESS**

No Dryness | \_\_\_\_\_ | Worst Possible Dryness

Mouth Pain			Mouth Dryness		
0	0	0	0	0	0
1	1	1	1	1	1
2	2	2	2	2	2
3	3	3	3	3	3
4	4	4	4	4	4
5	5	5	5	5	5
6	6	6	6	6	6
7	7	7	7	7	7
8	8	8	8	8	8
9	9	9	9	9	9

### COMMENTS

---



---



---



---

- |           |           |           |           |
|-----------|-----------|-----------|-----------|
| 9 ○○○○○○  | 21 ○○○○○○ | 33 ○○○○○○ | 45 ○○○○○○ |
| 10 ○○○○○○ | 22 ○○○○○○ | 34 ○○○○○○ | 46 ○○○○○○ |
| 11 ○○○○○○ | 23 ○○○○○○ | 35 ○○○○○○ | 47 ○○○○○○ |
| 12 ○○○○○○ | 24 ○○○○○○ | 36 ○○○○○○ | 48 ○○○○○○ |
| 13 ○○○○○○ | 25 ○○○○○○ | 37 ○○○○○○ | 49 ○○○○○○ |
| 14 ○○○○○○ | 26 ○○○○○○ | 38 ○○○○○○ | 50 ○○○○○○ |
| 15 ○○○○○○ | 27 ○○○○○○ | 39 ○○○○○○ | 51 ○○○○○○ |
| 16 ○○○○○○ | 28 ○○○○○○ | 40 ○○○○○○ | 52 ○○○○○○ |
| 17 ○○○○○○ | 29 ○○○○○○ | 41 ○○○○○○ | 53 ○○○○○○ |
| 18 ○○○○○○ | 30 ○○○○○○ | 42 ○○○○○○ | 54 ○○○○○○ |
| 19 ○○○○○○ | 31 ○○○○○○ | 43 ○○○○○○ | 55 ○○○○○○ |
| 20 ○○○○○○ | 32 ○○○○○○ | 44 ○○○○○○ | 56 ○○○○○○ |

## ANEXO 4 – descrição de diagnóstico e tipo de transplante e condicionamento

Paciente	Sexo	Diagnóstico	Tipo de Transplante	Condicionamento
1	F	CML	Alogênico	Bu + Cy
2	F	MDS	Alogênico	Flu + Bu
3	F	CMML	Alogênico	Flu + Bu
4	M	MDS	Alogênico	Bu + Cy
5	F	CML	Alogênico	Bu + Cy
6	F	AML	Alogênico	TBI + Cy
7	F	MDS	Alogênico	Bu + Cy
8	M	MDS	Alogênico	Bu + Cy
9	F	NHL	Alogênico	TBI + Cy
10	F	MDS	Alogênico	Bu + Cy
11	M	AML	Alogênico	TBI + Cy
12	F	ALL	Alogênico	TBI + Cy
13	F	PPC	Autólogo	Bu + Mel + Thio
14	F	HD	Autólogo	Bu + Mel + Thio
15	M	AML	Alogênico	TBI + Cy
16	M	NHL	Alogênico	Bu + Cy
17	F	BRCA	Alogênico	TBI + Cy
18	M	CLL	Alogênico	TBI + Cy
19	M	MLD	Alogênico	Flu + Bu
20	F	AML	Alogênico	TBI + Cy
21	M	MDS	Alogênico	Bu + Cy
22	F	AML	Alogênico	TBI + Cy
23	M	MDS	Alogênico	Flu + Bu
24	M	CML	Alogênico	Flu + Bu
25	F	MDS	Alogênico	Flu + Bu
26	M	CML	Alogênico	Bu + Cy
27	M	MDS	Alogênico	Bu + Cy
28	F	MDSAML	Alogênico	Flu + Bu
29	F	CML	Alogênico	Bu + Cy

30	M	AML	Alogênico	TBI + Cy
31	M	CML	Alogênico	TBI + Cy
32	F	PLAS	Alogênico	Mel + Thio
33	F	AML	Alogênico	Bu+VP 16
34	M	BIPH	Alogênico	TBI + Cy
35	M	PC	Autólogo	Bu + Thio
36	M	MDS	Alogênico	Flu + Bu
37	M	MDS	Alogênico	Bu + Cy
38	M	CMML	Alogênico	Flu + Bu
39	F	AMM	Alogênico	Bu + Cy
40	F	CML	Alogênico	TBI + Cy
41	M	CML	Alogênico	TBI + Cy
42	M	AMM	Alogênico	Bu + Cy
43	F	CML	Alogênico	Bu + Cy
44	F	AML	Alogênico	Bu + Cy
45	F	AML	Alogênico	Bu + Cy
46	F	CML	Alogênico	Bu + Cy
47	F	HD	Autólogo	TBI + Cy
48	F	CML	Alogênico	Bu + Cy
49	F	CML	Alogênico	Bu + Cy
50	M	AML	Alogênico	TBI + Cy
51	M	NHL	Autólogo	BCNU + VP-16 + Ara C
52	M	AA	Alogênico	Cy + ATG
53	M	MDS	Alogênico	Flu + Bu
54	F	MDS	Alogênico	Bu + Cy
55	M	CML	Alogênico	TBI + Cy
56	M	MDS	Alogênico	Bu + Cy
57	F	AML	Alogênico	Bu + Cy
58	M	MDS	Alogênico	Bu + Cy
59	F	MDS	Alogênico	Bu + Cy
60	M	ML	Alogênico	TBI + Cy
61	M	MPS	Alogênico	Bu + Cy
62	M	NHL	Alogênico	TBI + CY

63	M	AML	Alogênico	Bu + Cy
64	F	MDS	Alogênico	Bu + Cy
65	M	MDS	Alogênico	Bu + Cy
66	M	ALL	Alogênico	TBI + Cy
67	F	CML	Alogênico	TBI + Cy
68	F	ALL	Alogênico	TBI + Cy
69	M	CML	Alogênico	Flu + Bu
70	F	NHL	Autólogo	Bu + Mel + Thio

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BOROWSKI, B.; BENHAMOU, E.; PICO, J.L.; LAPLACHE, A.; MARGAINAUD, J.P.; HAYAT, M.. Prevention of oral mucositis in patients treated with high-dose chemotherapy and bone marrow transplantation: a randomized controlled trial comparing two protocols of dental care. *Oral Oncol., Eur. J. Cancer*, v. 30B, p. 93-97, 1994.
2. SCHUBERT, M.M.; SULLIVAN, K.M.; TRUELOVE, E.L. Head and Neck complications of bone marrow transplantation. In: PETERSON, D. E.; SONIS, S.T.; ELIAS, E.G. (Ed). *Head and Neck management of the cancer patient*, 1986, p. 401-442.
3. LOCKHART, P.B.; SONIS, S.T.: Alterations in the oral mucosa caused by chemotherapeutic agents. *J. Dermatol Surg. Onco*, v. 7, p. 1019-1025, 1981.
4. SONIS, S.T. Mucositis as a biological process: a new hypothesis for the development of chemotherapy-induced stomatotoxicity. *Oral Oncology*, v. 34, p. 39-43, Jan. 1998. Review.
5. TARDIE, C.; COWEN, D.; THIRION, X.; FRANQUIN, J.C. Quantitative Scale of oral mucositis associated with autologous Bone marrow Transplantation. *Eur. Journal of Cancer*, v. 32B, p. 381-387, 1996.
6. FONSECA, M.A. Management of mucositis in Bone Marrow Transplant Patients. *Journal of Dental Hygiene*, v. 73, p. 17-21, 1999.
7. COWEN D.; TARDIEU C.; SCHUBERT M.; PETERSON D.; RESBEUT M.; FAUCHER C.; FRANQUIN J.C. Low energy HeNe 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.*, v. 38, p. 697-703, 1997.
8. SONIS, S.T.; OSTER, G.; FUCHS, H.; BELLM, L.; BRADFORD, W.Z.; EDELSBERG, J.; HAYDEN, V.; EILERS, J.; EPSTEIN, J.B.; LEVEQUE, F.G.; MILLER, C.; PETERSON, D.E.; SCHUBERT, M.M.; SPIJKERVET, F.K.; HOROWITZ, M. Oral mucositis and the clinical and economic outcomes of hematopoietic stem-cell transplantation. *J. Clin. Oncol.*, v. 19, n. 8, p. 2201-2205, Apr. 2001.
9. SCHUBERT, M.M. Oral Mucositis. In: Atkinson, K. (Ed). *Clinical bone marrow transplantation*. Cambridge University press, London, p. 378-384, 1994a.

10. RIBEIRO, M.S.: ***Interação da radiação laser linearmente polarizada em baixa intensidade com tecidos vivos: efeitos na aceleração de cicatrização tissular em lesões de pele.*** 2000. Tese (Doutorado) – Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares, São Paulo.
11. KARU, T. Photobiology of low-power laser effects. ***Heath Phys.***, v. 56, p. 691-704, 1989.
12. TÚNER, J.; HODE, L. It's all in parameters: a critical analysis of some well-know negative studies on low-level laser therapy. ***J. Clin. Laser Med. Surg.***, v. 16, p. 245-248, 1998.
13. BRAVERMAN, B.; MCCARTHY, R: Effects of HeNe and infrared laser irradiation on wound healing in rabbits. ***Laser Surg. Med.***, v. 9, p. 50-58, 1989.
14. BOSATRA M.; JUCCI A.; OLLIARO P.; QUACCI, D.; SACCHI, S. In vitro fibroblast and dermis fibroblast activation by laser irradiation at low energy. ***Dermatologica***, v.168, p. 157-162, 1984.
15. LAOR, Y. The pathology of laserirradiation of skin and body wall of the mouse. ***Am. J. Pathol.***, v. 47, p. 643-646, 1965.
16. NICCOLI-FILHO, W.D. ***Eficácia da radiação de dois diferentes tipos de laser em baixa energia (He-Ne e GaAIs) na prevenção de mucosites orais em pacientes submetidos a transplante de medula óssea.*** 1995. Tese (Livre Docência) – Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, UNESP, São José dos Campos.
17. MESTER, E.; JASZAGI-NAGY, E.; HAMAR, M. The influence of laser radiation on stimulated Lymphocytes. ***Radiobiol. Radiother.***, v. 15, p. 767-769, 1974.
18. [www.fhcrc.org/patients](http://www.fhcrc.org/patients)
19. [www.brtnmo.com.br](http://www.brtnmo.com.br)
20. [www.daycare.com.br/transplante\\_de\\_medula.shtml](http://www.daycare.com.br/transplante_de_medula.shtml)
21. POURREAU-SCHNEIDER, N.; SOUDRY, M.; FRANQUIN, J.C. Soft-laser therapy for iatrogenic mucositis in cancer patients receiving high dose of fluorouracil: a preliminary report. ***J. Natl. Cancer Inst.***, v. 84, p. 358-359, 1992.
22. CHAPKO N.K.; SYRJALA K.L.; SCHILTER L.; CUMMINGS, C.; SULLIVAN, K.M. Chemotherapy toxicity during bone marrow transplantation: Time course and variation in pain and nausea. ***Bone Marrow Transplant***, v. 4, n. 2, p. 181-186, 1989.

23. DEEG, H.J. Delayed complications and long-term effects after bone marrow transplantations. *Hematol./Oncol. Clin. North Am.*, v. 4, p. 641-657, 1990.
24. PETERSEN, F.B.; DEEG, J.H.; BUCKNER, C.D.; APPELBAUM, F.R.; STORB, R.; CLIFT, R.A.; SANDERS, J.E.; BENSINGER, W.I.; WITHERSPOON, R.P.; SULLIVAN, K.M.; DONEY, K.; HANSEN, J.A. Marrow transplantation following escalating doses of fractionated total body irradiation and cyclophosphamide. A phase I trial. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, v. 23, p. 1027-1032, 1992.
25. MATTSON, T.; HEIMDAHL, A.; DAHLOF, G.; NILSSON, B.; LONNQVIST, B.; RINGDEN, O. Variables predicting oral mucosal lesions in allogeneic bone marrow recipients. *Head Neck*, v. 13, p. 224-229, 1991.
26. ZERBE, M. B.; PARKERSON, S. G.; ORTLIEB, M. L.; SPITZER, T. Relationships between oral mucositis and treatment variables in bone marrow transplantation patients. *Cancer Nursing*, v. 15, n. 3, p. 196-205, 1992.
27. SANTOS, G.W.; TUTSCHKA, P.J.; BROOKMEYER, R.; SARAL, R.; BESCHORNER, W.E.; BIAS, W.B.; BRAINE, H.G.; BURNS, W.H.; ELFENBEIN, G.J.; KAIZER, H.; MELLITS, D.; SENSENBRENNER, L.L.; STUART, R.K.; YEAGER, A.M. Marrow transplantation for acute nonlymphocytic leukemia after treatment with busulfan and cyclophosphamide. *N Engl J Med*, 309: 1347-53, 1983.
28. MCGUIRE, D.B.; ALTOMONTE, V.; PETERSON, D.E.; et al: Patterns of mucositis and pain in patients receiving preparative chemotherapy and bone marrow transplantation. *Oncol. Nurs. Forum*, v. 20, p. 1493-1502, 1993.
29. WINGARD, J.R.; NIEHAUS, C.S.; PETERSON, D.E.; JONES, R.J.; PIANTADOSI, S.; LEVIN, S.; SARAL, R.; SANTOS, G.W. Oral mucositis after bone marrow transplantation. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.*, v. 72, p. 419-424, 1991.
30. MIGLIORATI, C.A.; MIGLIORATI, E.K.J. Medicina Bucal: A nova era da odontologia. In: *Atualização da clínica odontológica*, v. 1, n. 14, p. 437-466, 2000.
31. NEVILLE, B.W.; DAMM, D.D.; ALLEN, C.M.; BOUQUOT, J.E. *Oral & Maxillofacial Pathology*. 1995 ed. W.B. Saunders Company p. 219, 1ª edição.
32. KOLBINSON DK, SCHUBERT MM, FLOURNOY N, TRUELOVE EL: Early oral changes following bone marrow transplanttion. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.*, v. 66, n. 1, p. 130-138, 1988.
33. WOO, S.B.; SONIS, S.T.; MONOPOLI, M.M.; SONIS, A. A longitudinal study of oral ulcerative mucositis in BMT recipients. *Cancer*, v. 72, p. 1612-1617, 1993.

34. SCHUBERT, M.M.; WILLIAMS, B.; LLOID, M.E.; DONALDSON, G.; CHAPKO, M.K. Clinical assessment for the rating of oral mucosal changes associated with bone marrow transplantation: Development of an oral mucositis index. *Cancer*, v. 69, p. 2469-2477, 1992.
35. EPSTEIN, J.B.; SCHUBERT, M.M. Oral Mucositis in myelosuppressive cancer therapy. *Or. Surg, Or. Med., Or. Pathol.*, v. 88, n. 3, p. 273-276, 1999.
36. LAPEYRE, M.; CHARRA-BRUNAUD, C.; KAMINSKY, M.C.; GEOFFROIS, L.; DOLIVET, G.; TOUSSAINT, B.; MAIRE, F.; POUREL, N.; SIMON, M.; MARCHAL, C.; BEY, P. Management of mucositis following radiotherapy for head and neck cancers. *Cancer Radiother.*, 5 Suppl. v. 1, p. 121s-130s, Nov. 2001.
37. DEMAROSI, F.; BEZ, C.; CARRASI, A. Prevenzione e trattamento della mucosite orale da chemio e radioterapia. *Minerva Stomatol*, v. 51, n. 5, p. 173-186, 2002.
38. BARASCH, A.; PETERSON, D.E. Risk factors for ulcerative oral mucositis in cancer patients: unanswered questions. *Oral Oncology*, v. 39, p. 91-100, 2003.
39. BENSADOUN R.J.; FRANQUIN J.C.; CIAS G.; CARCOUT V.; SCHUBERT M.M.; VIOT M.; DEJOU J.; TARDIEU C.; BENEZERY K.; NGUYEN T.D.; LANDOYER Y.; SASSONVILLE O.; POISSONNET G.; VALLICIONI J.; THYSS A.; HAMDY M.; CHAUVEL P.; DEMARD F. Low energy HeNe laser in the prevention of radiation-induced mucositis: A multidisciplinary phase III randomized study from patients with head and neck cancer. *Supportive Care in Cancer*, v. 7, p. 244-252, 1999.
40. BENSADOUN, R.J.; CIAIS, G. Radiation and chemotherapy-induced mucositis in oncology: results of multicenter phase III studies. *J. Oral Laser Applications*, v. 2, p. 115-120, 2002.
41. CIAS G.; NAMER M.; SCHENEIDER M.; DEMARD, F.; POURREAU-SCHENEIDER, N.; MARTIN, P.M.; SOUDRY, M.; FRANQUIN, J.C.; ZATTARA, H. La lasertherapie dans la prevention et le traitement des mucites liees a la chimiotherapie anticanceruse. *Bull Cancer*, v. 79, p. 183-191, 1992.
42. BARASCH, A.; PETERSON, D.E.; TANZER, J.M.; D'AMBROSIO, J.A.; NUKI, K.; SCHUBERT, M.M.; FRANQUIN, J.C.; CLIVE, J.; TUTSCKA, P. Helium-Neon Laser effects on conditioning-induced oral mucositis in bone marrow transplantation patients. *Cancer*, v. 76, p. 2550-2556, 1995.
43. MIGLIORATI, C.A.; MASSUMOTO, C.; EDUARDO, F.P.; MULLER, K.P.; CARRIERI, T.; HAYPEK, P.; EDUARDO, C.P. Low-energy laser therapy in oral mucositis. *J. Oral Laser Applications*, v. 1, p. 97-101, 2002.

44. WONG, S.F.; WILDER-SMITH, P. Pilot study of laser effects on oral mucositis in patients receiving chemotherapy. *Cancer J.*, v. 8, n. 3, p. 236-238, May/Jun. 2002.
45. WHELAN, H.T.; CONNELLY, J.F.; HODGSON, B.D.; BARBEAU, L.; POST, A.C.; BULLARD, G.; BUCHMANN, E.V.; KANE, M.; WHELAN, N.T.; WARWICK, A.; MARGOLIS, D. NASA light-emitting diodes for the prevention of oral mucositis in pediatric bone marrow transplant patients. *J. Clin. Laser Med. Surg.*, v. 20, n. 6, p. 319-324, Dec. 2002.
46. SCHUBERT, M. M.; FRANQUIN, F.; NICCOLI-FILHO, W. Effects of low-energy laser (LEL) on oral mucositis: a phase I/II pilot study. *Proceedings of the 9<sup>th</sup> annual meeting, International society for oral oncology*, NIH, Bethesda, June 1994b.
47. HEIMDAHL, A.; MATTSSON, T.; DAHLLÖF, G.; LÖNNQUIST, B.; RINGDEN, O. The oral cavity as a port of entry for early infections in patients treated with bone marrow transplantation. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.*, v. 68, p. 711-716, 1989.
48. CARL, W. Oral complications of local and systemic cancer treatment. *Current Opinion in Oncology*, v. 7, p. 320-324, 1995.
49. CHAPKO M.K.; SYRJALA K.L.; BUSH N.; JEDLOW C.; YANKE M.R. Development of a behavioral measure of mouth pain, nausea, and wellness for patients receiving radiation and chemotherapy. *J. Pain Symptom Manage*, v. 6, n. 1, p. 15-23, 1991.
50. TUCHIN, V. V. Fundamentals of the interaction of low-intensity laser radiation with biotissues: dosimetric and diagnostic aspects (a review). *Bulletin of the Russian Academy of Sciences Physics*, v. 59, n. 6, p. 1031-1053, 1995.
51. SONIS S.T. The biologic role for nuclear factor-kappaB in disease and its potential involvement in mucosal injury associated with anti-neoplastic therapy. *Crit. Rev. Oral Biol. Med.*, v. 13, n. 5, p. 380-389, 2002, Review.
52. SONIS S.T.; SCHERER J.; PHELAN S.; LUCEY C.A.; BARRON J.E.; O'DONNELL K.E.; BRENNAN R.J.; PAN H.; BUSSE P.; HALEY J.D.; The gene expression sequence of radiated mucosa in an animal mucositis model. *Cell Prolif.*, v. 35, Suppl. 1, p. 93-102, 2002.
53. ZECELL, D.M. Notas de aula – *Interação de luz laser com tecidos biológicos*. MPLO – IPEN/FOUSP, 2002.
54. GAM, A.N.; THORSEN, H.; LONNBERG, F. The effects of low level laser therapy on musculoskeletal pain: a meta analysis. *Pain*, v. 52, p. 63-66, 1993.

55. RODRIGUES, M.T.J.; RIBEIRO, M.S.; GROTH, E.B.; ZECELL, D.M. Evaluation of effects of laser therapy ( $\lambda = 830\text{nm}$ ) on oral ulceration induced by fixed orthodontic appliances. *Lasers in Surgery and Medicine*, v. 30, suppl. 14, p. 15, 2002.



***Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares***  
**Diretoria de Ensino & Informação Científica e Tecnológica**  
**Av. Prof. Lineu Prestes, 2242 Cidade Universitária CEP: 05508-000**  
**Fone/Fax(0XX11) 3816 - 9148**  
**SÃO PAULO - São Paulo - Brasil**  
**<http://www.ipen.br>**

O Ipen é uma autarquia vinculada à Secretaria de Ciência, Tecnologia e Desenvolvimento Econômico do Estado de São Paulo, gerida técnica, administrativa e financeiramente pela Comissão Nacional de Energia Nuclear, órgão do Ministério da Ciência e Tecnologia, e associada à Universidade de São Paulo.