



**INSTITUTO DE PESQUISAS ENERGÉTICAS E NUCLEARES  
FACULDADE DE ODONTOLOGIA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO**

**LASERTERAPIA E TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA  
ALOGÊNICO: EFEITOS SOBRE A MANUTENÇÃO DA  
INTEGRIDADE DA MUCOSA ORAL**

**Mariane Couto Estácio Orsi**

**Dissertação apresentada como parte  
dos requisitos para obtenção do Grau  
de Mestre Profissional na área de  
*LASER* em Odontologia**

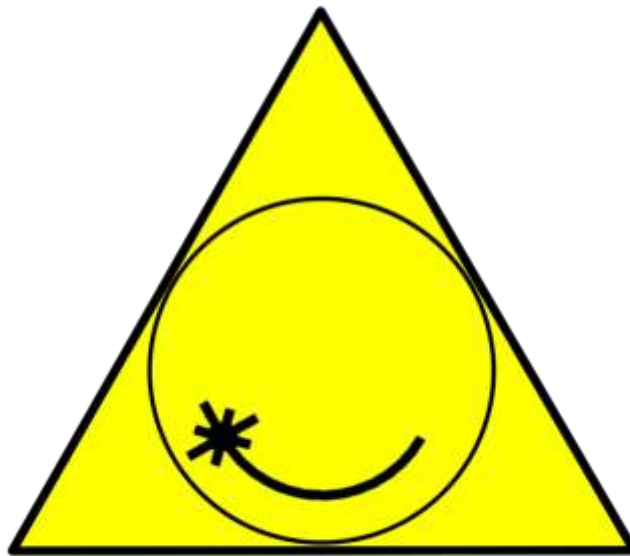
**Orientadora: Profa. Martha Simões Ribeiro**

**Co-orientadora: Profa. Fernanda de P. Eduardo**

**SÃO PAULO**

**2010**





**MESTRADO PROFISSIONALIZANTE DE *LASER* EM ODONTOLOGIA**

**INSTITUTO DE PESQUISAS ENERGÉTICAS E NUCLEARES  
FACULDADE DE ODONTOLOGIA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO**

**LASERTERAPIA E TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA  
ALOGÊNICO: EFEITOS SOBRE A MANUTENÇÃO DA  
INTEGRIDADE DA MUCOSA ORAL**

**Mariane Couto Estácio Orsi**

**Dissertação apresentada como parte  
dos requisitos para obtenção do Grau  
de Mestre Profissional na área de  
*LASER* em Odontologia**

**Orientadora: Profa. Martha Simões Ribeiro**

**Co-orientadora: Profa. Fernanda de P. Eduardo**

**SÃO PAULO**

**2010**

## DEDICATÓRIA

Ao meu Pai Supremo, o Oceano de Amor e Paz.

“Que eu possa ser Seu instrumento, que com o mais profundo amor de minha alma e com o conhecimento profissional adquirido nesse momento, amenize a dor daqueles que encontrar no meu caminho”.

Aos meus pais, Luisa e Ubirajara, pelo incentivo, apoio, colaboração, acolhimento e amorosa dedicação.

Ao meu esposo, Edgar, e meus filhos Eddie e Allan, pela compreensão, pelo carinho, pela ajuda na elaboração deste estudo.

## AGRADECIMENTOS

À Profa. Dra. Martha Simões Ribeiro, pela orientação, pela soma do que percebi, descobri ou aprendi, pela contribuição que me fez crescer.

À Profa. Dra. Fernanda de Paula Eduardo, pela orientação, pela oportunidade de dividir seu entendimento ganho através de experiências e estudos, e de conhecer seu trabalho no hospital, que tanto tem me inspirado.

À Profa. Dra. Leticia Bezinelli, pela participação e abertura de caminhos importantes para a realização deste trabalho.

À Profa. Dra. Luciana Correa, pela atenção e colaboração estatística e de interpretação dos resultados deste estudo.

Ao Prof. Dr. Euro Couto, pela elaboração da estatística e largas horas de estudo dedicadas para minha familiarização com este assunto.

Aos Professores do Mestrado Profissionalizante em *Laser* Odontológico do CLA e da ODONTO por compartilharem o conhecimento científico e amizade.

Às secretárias, Liliane de Souza e Souza e Andréa Malavazi, pela atenção e carinho.

Aos colegas da Nona Turma do Mestrado Profissionalizante em *Laser* Odontológico, pela confraternização, convivência e troca de aprendizado.

À amiga Leticia Tereza Sene Rodrigues pela atenção, colaboração e carinho.

“Teaching is more than imparting knowledge, it is inspiring change.  
Learning is more than absorbing facts, it is acquiring understanding.”

William Arthur Ward

“Ensinar é mais que compartilhar conhecimento, é inspirar mudanças.  
Aprender é mais que absorver fatos, é adquirir entendimento.”

William Arthur Ward

# **LASERTERAPIA E TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA ALOGÊNICO: EFEITOS SOBRE A MANUTENÇÃO DA INTEGRIDADE DA MUCOSA ORAL**

**Mariane Couto Estácio Orsi**

## **RESUMO**

A perda da integridade da mucosa oral durante e após o transplante de medula óssea é representada clinicamente pela mucosite oral e pela doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH) oral. Trabalhos têm apontado que o risco de DECH aguda pode aumentar em função de mucosite oral severa. O objetivo deste trabalho foi avaliar se o atendimento odontológico incluindo laserterapia de baixa potência influencia na severidade da mucosite oral e na frequência de dor na cavidade oral em pacientes submetidos a transplante de medula óssea alogênico, bem como se há associação da frequência de DECH aguda com grau de mucosite, dor na cavidade oral e para deglutir. Foram coletados dados de pacientes submetidos a transplante alogênico, os quais foram divididos em dois grupos: grupo com cirurgião-dentista: 43 pacientes com acompanhamento de profissional odontológico e laserterapia antes, durante e após o transplante; grupo sem cirurgião-dentista: 19 pacientes sem acompanhamento odontológico e sem laserterapia. Os pacientes com atendimento odontológico foram diariamente acompanhados por dois cirurgiões-dentistas que realizaram, além de laserterapia, eliminação e controle de focos infecciosos na cavidade oral, controle da higiene oral e prescrição de bochechos antimicrobianos, quando necessário. Os pacientes sem acompanhamento odontológico foram monitorados pela equipe de enfermagem. Para análise das associações com DECH aguda, foram utilizadas as informações existentes no grupo com dentista. Os dados foram coletados de forma padronizada e submetidos à análise estatística. Verificou-se que o grupo com dentista exibiu significativamente menor frequência de mucosite graus III e IV em relação ao grupo sem dentista, bem como frequência significativamente menor de dor na cavidade oral. A DECH aguda em outras localizações foi significativamente associada a dor para deglutir, mas não exibiu associação com as demais variáveis analisadas. Conclui-se que o atendimento odontológico utilizando laserterapia reduziu significativamente a severidade da mucosite oral e da dor na cavidade oral.

# LASER THERAPY AND ALLOGENEIC BONE MARROW TRANSPLANT: EFFECTS ON THE ORAL MUCOSA INTEGRITY MAINTENANCE

Mariane Couto Estácio Orsi

## ABSTRACT

Loss of oral mucosa integrity during and after bone marrow transplantation is clinically represented by oral mucositis (OM) and oral-graft-versus-host-disease (GVHD). Allogeneic transplants are considered high risk for both morbidities according to the nature of the transplant and chemotherapy and prophylactic regimens for GVHD. Researches have pointed out that severe OM may increase the risk of acute GVHD. The objective of this study was to make an evaluation whether dental care including low power *laser* therapy influences the severity of OM and frequency of oral pain in patients undergoing allogeneic bone marrow transplantation as well as verify if there was any association between frequency of acute oral GVHD, severity of mucositis, and oral and deglutition pain. Data were collected from patients, who were divided into 2 groups: dentist group: 43 patients under professional dental care and *laser* therapy before, during and after transplant; without dentist group: 19 patients without professional dental care and without *laser* therapy. The first group was monitored daily by 2 dentists who performed the *laser* therapy, eliminated and controlled points of oral cavity infection, supervised oral hygiene and need for prescribing antimicrobial rinses. The other group was monitored by the nursing staff. To analyze association with acute GVHD, information obtained in the dentist group was used. Data were collected and submitted to statistical analysis. It was verified that the dentist group showed significantly lower frequency of mucositis grades III and IV in comparison with the group with no dentist, as well as significant lower frequency of oral pain. Acute GHVD in other regions was significantly associated with deglutition pain, but showed no association with other analyzed variables. Thus, it was concluded that professional dental care and use of *laser* therapy significantly reduced the severity of oral mucositis and oral pain.



## SUMÁRIO

	Página
1 INTRODUÇÃO .....	11
2 OBJETIVOS .....	13
3 REVISÃO DA LITERATURA .....	14
3.1 Transplante de Medula Óssea .....	14
3.2 Alterações na Cavidade Oral Decorrentes da Terapia Imunosupressora para TMO e das Complicações pós TMO.....	16
3.2.1 Mucosite Oral (MO).....	16
3.2.2 Doença do Enxerto Contra o Hospedeiro (DECH).....	19
4 METODOLOGIA .....	22
4.2 População em Estudo.....	22
4.2.1 Fase I.....	22
4.2.1.1 Coleta de dados.....	23
4.2.1.2 Cálculo da Amostra.....	23

4.2.1.3 Seleção da Amostra Controle.....	24
4.2.2 Fase II.....	25
4.3 Metodologia Estatística .....	25
5 RESULTADOS .....	26
6 DISCUSSÃO .....	36
7 CONCLUSÕES .....	42
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	43
ANEXO A - Aprovação do Comitê de Ética Hospital Israelita Albert Einstein .....	47

## 1 INTRODUÇÃO

A manutenção da integridade da mucosa oral durante o transplante de medula óssea é considerada fundamental para o sucesso do transplante e para a qualidade de vida do paciente. A perda da integridade da mucosa oral durante e após o transplante é representada clinicamente pela mucosite oral (MO) e pela doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH) oral. Os transplantes alogênicos são considerados de alto risco para ambas as co-morbidades, devido à natureza do transplante e o regime quimioterápico e profilático para DECH instituído.

Com os resultados advindos de muitos trabalhos sobre MO e o uso de *laser* de baixa intensidade, tem-se conseguido beneficiar muitos pacientes com câncer com uma melhor qualidade de vida durante e após o tratamento que enfrentam em busca da cura. A MO é uma das complicações orais de maior impacto clínico e econômico durante o transplante de medula óssea (TMO)<sup>1</sup>. A alta severidade da MO e sua permanência por períodos mais longos têm sido associadas a maior risco de desenvolvimento da DECH<sup>2</sup>.

Devido às altas doses de quimioterápicos e à administração de drogas profiláticas para DECH de alta toxicidade para MO, existe uma tendência dos pacientes submetidos a TMO alogênicos apresentarem maior frequência e severidade de MO em relação aos submetidos a transplantes autólogos<sup>3</sup>. Há uma variedade de protocolos com a intenção de prevenir e tratar a MO, mas o monitoramento das condições e higiene bucais são de fundamental importância para o controle da mesma<sup>4</sup>.

Os pacientes submetidos ao TMO alogênico do Hospital Israelita Albert Einstein (HIAE) participam de um protocolo para prevenção e tratamento de mucosite oral com o *laser* em baixa intensidade e acompanhamento odontológico desde 2005 para prevenção da MO. Antes desta data, os pacientes não tinham atendimento odontológico e não se fazia uso de laserterapia para prevenção e tratamento da MO. Para este estudo, vários dos dados coletados foram comparados entre os dois grupos, com dentista e sem dentista, e observados os resultados em relação ao uso do *laser* de baixa intensidade e do monitoramento

profissional odontológico. Não foi encontrado relato na literatura se a laserterapia durante o TMO pode influenciar de alguma forma a manifestação clínica e sintomática da complicação pós-transplante (DECH). Assim, numa segunda fase, a proposta deste trabalho foi realizar um levantamento dos dados dos pacientes acompanhados por dentistas para avaliar a frequência de DECH oral pós laserterapia.

## 2 OBJETIVOS

O objetivo deste trabalho foi avaliar, retrospectivamente, se o atendimento odontológico incluindo laserterapia de baixa potência influencia na severidade da mucosite oral e na frequência de dor na cavidade oral em pacientes submetidos a transplante de medula óssea alogênico (Fase I).

Foi também foco deste trabalho verificar se há associação da frequência de DECH agudo com grau de mucosite, dor na cavidade oral e para deglutir, e dias de mucosite (Fase II), após terapia com *laser* na prevenção e/ou tratamento da MO, indicando possível benefício pela influência do mesmo.

### 3 REVISÃO DA LITERATURA

#### 3.1 Transplante de Medula Óssea

O transplante de medula óssea (TMO) ou transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) é um procedimento médico da área de hematologia e oncologia. Ele consiste na substituição de uma medula óssea doente, ou deficitária, por células normais de medula óssea, com o objetivo de reconstituição de uma nova medula. O TMO surgiu na década de 70, com o pioneirismo de E. Donnall Thomas e colaboradores, reconhecido em 1990 com o Prêmio Nobel em Fisiologia e Medicina<sup>5,6</sup>.

A medula óssea é o órgão formador de sangue do corpo humano e é essencial à vida. Contém células de origem (*Stem Cells*) pluripotentes que possuem duas propriedades funcionais: capacidade de gerar novas células de origem (auto-renovação) e de se diferenciar em qualquer uma das linhagens celulares do sangue (hemácias, leucócitos e plaquetas). São as células de origem que reconstruirão a medula destruída. Após a administração endovenosa, elas crescem subsequentemente nas cavidades medulares dos ossos chatos do receptor, em cerca de três a quatro semanas<sup>5</sup>.

Há dois tipos principais de transplante de medula óssea, o autólogo e o alogênico. Um TMO autólogo é um transplante em que a medula óssea do próprio paciente é coletada, armazenada e reinfundida, após um regime de condicionamento. Um TMO alogênico é um transplante em que o paciente recebe a medula óssea de outra pessoa. De um irmão idêntico, chamado doador singênico, de um parente, comumente um irmão, chamado doador relacionado, ou de outra pessoa, chamado doador não relacionado. O critério principal para um TMO alogênico é encontrar um doador adequado. Faz-se a tipagem dos tecidos do receptor e dos potenciais doadores. Outra fonte de células precursoras empregada é a de cordão umbilical<sup>7,5,6</sup>.

O transplante alogênico é possível devido à histocompatibilidade entre o doador e o receptor. Uma pequena quantidade de sangue periférico é coletada e os antígenos da superfície dos leucócitos são analisados. Esses antígenos

formam o sistema de antígenos leucocitários humanos (HLA), que têm um papel na vigilância imunológica, identificando o próprio do não próprio<sup>5,8</sup>.

O transplante de medula óssea é uma modalidade de tratamento indicada para uma variedade de doenças malignas e não malignas. Das neoplasias hematológicas fazem parte as leucemias; leucemia linfóide aguda, leucemia linfocítica crônica, leucemia mielóide aguda, leucemia mielóide crônica, os linfomas; doença de Hodgkin, linfoma não-Hodgkin, outras neoplasias hematológicas como síndromes mielodisplásicas, mieloma múltiplo, tumores sólidos como câncer de mama, câncer de testículo, neuroblastoma, sarcoma de Ewing, rabdomiossarcoma, tumor de Wilm, melanoma maligno e doenças não malignas tais como anemia aplásica, imunodeficiência combinada grave e mielofibrose, entre outras. O TMO envolve não só o transplante do sistema hematopoiético do doador, mas também o transplante do sistema linfóide e macrofágico, por isso pode ser utilizado no tratamento de várias patologias<sup>9,7,5</sup>.

O regime de condicionamento é o processo de preparar o paciente para receber a medula óssea. Possui três funções vitais: eliminar a doença maligna, destruir o estado imunológico preexistente do paciente e criar espaço na cavidade medular para a proliferação das células tronco transplantadas. O regime de condicionamento consiste em quimioterapia em altas doses, com ou sem radioterapia de corpo inteiro. Há diversos regimes, usando várias combinações de quimioterapia e/ou radioterapia durante aproximadamente 10 dias. As doses das drogas e irradiação são seguidas umas das outras nos dias que antecedem a infusão da medula óssea, seguindo uma contagem regressiva até a infusão das células. Após o regime de condicionamento a contagem de células brancas será zero e as plaquetas e células vermelhas estarão muito reduzidas<sup>5</sup>.

Complicações no transplante de medula óssea se apresentam como efeito colateral do regime de condicionamento: náusea e vômito, mucosite oral e gastrointestinal induzida por quimioterapia e/ou radioterapia, extremamente dolorosas e ameaçadoras, que afetam rapidamente as células de revestimento, com grande capacidade de multiplicação. Infecções oportunistas destas lesões no paciente imunocomprometido podem significar um risco de vida<sup>5</sup>.

Ainda como complicações do TMO alogênico pode-se citar infecções oportunistas, falência da medula óssea enxertada e rejeição e a “doença do enxerto contra o hospedeiro aguda” (DECH), entendida como um processo imunofisiopatológico que se manifesta nos primeiros 100 dias pós infusão, em pacientes que recebem transplante alogênico<sup>5,10</sup>.

Outras complicações tardias do TMO seriam problemas pulmonares, neuroendócrinos do crescimento e desenvolvimento, entidades mórbidas secundárias ao TMO de caráter maligno e a “doença do enxerto contra o hospedeiro crônica” (DECH c), que geralmente se desenvolve após 100 dias do TMO alogênico<sup>5,8,11</sup>.

### **3.2 Alterações na cavidade oral decorrentes da terapia imunossupressora para TMO e das complicações pós TMO**

A MO e DECH se destacam como fatores complicadores da terapia antineoplásica, cujos cuidados devem ser orientados por especialistas na área de odontologia<sup>12,5</sup>.

Infecções fúngicas e virais, alteração da microbiota oral e cárie dentária, assim como alterações dos tecidos dentais, craniofaciais e nas glândulas salivares, mucosite oral (MO) e doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH) são alterações observadas decorrentes da terapia imunossupressora para TMO.

#### **3.2.1 Mucosite Oral (MO)**

A MO é provavelmente um processo de origem multifatorial, resultado de efeitos citotóxicos da quimio e/ou radioterapia causando danos no endotélio, tecido conjuntivo e tecido epitelial<sup>13</sup>. Se caracteriza clinicamente por lesões eritematosas e ulcerativas que acometem o vermelhão dos lábios e a mucosa oral. Sua incidência está vinculada ao regime de condicionamento e se apresenta em 75% a 85% dos pacientes submetidos ao transplante de medula óssea<sup>12,14,15</sup>.



A sintomatologia dolorosa, a dificuldade de mastigação e deglutição faz com que a MO seja considerada um fator de alta morbidade<sup>12,16,17,18,15,19</sup>.

Sua prevenção e tratamento são ainda controversos. Estudos mostram a eficácia da administração de fator de crescimento para queratinócitos -1 (Palifermin<sup>R</sup>), crioterapia e irradiação com *laser* de baixa potência. Este último tem mostrado resultados promissores na redução da severidade e dor da mucosite oral, principalmente pelo seu efeito analgésico, anti-inflamatório e de biomodulação. Cuidados orais básicos são recomendados para evitar bacteremia e contaminação das lesões ulceradas<sup>12,20,4,13</sup>.

Estudos demonstram que a terapia com *laser* de baixa potência LLLT (*Low Level Laser Therapy*) pode reduzir a dor, severidade e duração da mucosite oral<sup>21,16,22</sup>. Outros autores apontam a sua eficácia na prevenção e tratamento da mucosite oral<sup>23,24</sup>, como demonstrados no quadro abaixo. Dentre os *lasers* em baixa intensidade utilizados nesta terapêutica há o de emissão vermelha ( $\lambda$  630 – 690 nm), e o de emissão infravermelha ( $\lambda$  790 – 904nm).

Quadro 1: Mucosite Oral - Resumo de alguns autores em relação a duração, dor , severidade, prevenção e tratamento.

Mucosite Oral	Autores	Parâmetros	Conclusão
Duração	Kuhn, A et al, 2009	GaAIAs 830nm 100mW, 4J/cm <sup>2</sup>	Redução do tempo da MO
	Jaguar, G et al, 2007	GaAIAs 660nm 10mW, 2,5J/cm <sup>2</sup>	Redução do tempo da MO
Dor	Schubert, M et al, 2007	GaAIAs 650nm 40mW, 2J/cm <sup>2</sup>	Redução da dor
	Schubert, M et al, 2007	GaAIAs 780nm 60mW, 2J/cm <sup>2</sup>	Redução da dor, mas menos que o 650nm
	Eduardo, F et al, 2008	InGaAl 660nm 40mW, 4J/cm <sup>2</sup> e 6J/cm <sup>2</sup>	Redução da dor
	Jaguar, G et al, 2007	GaAIAs 660nm 10mW, 2,5J/cm <sup>2</sup>	Redução da dor
	Bensadoun, R et al, 1999	He-Ne 632,8nm 60mW, 2J/cm <sup>2</sup>	Eficaz no alívio da dor
	Maiya, G et al, 2006	He-Ne 632,8nm 10mW, 1,8J/cm <sup>2</sup>	Redução da dor
Severidade (Grau)	Schubert, M et al, 2007	GaAIAs 650nm 40mW, 2J/cm <sup>2</sup>	Eficaz na redução da severidade
	Schubert, M et al, 2007	GaAIAs 780nm 60mW, 2J/cm <sup>2</sup>	Eficaz, mas menos que o 650nm
	Bensadoun, R et al, 1999	He-Ne 632,8nm 60mW, 2J/cm <sup>2</sup>	Diminuição da severidade
	França, C et al, 2009	GaAIAs 660nm 30mW, 1,2J/cm <sup>2</sup>	Redução da severidade
	Maiya, G et al, 2006	He-Ne 632,8nm 10mW, 1,8J/cm <sup>2</sup>	Eficaz na redução da severidade
	Eduardo, F et al, 2008	InGaAl 660nm 40mW, 4J/cm <sup>2</sup> e 6J/cm <sup>2</sup>	Manteve graus 1 e 2
Prevenção	França, C et al, 2009	GaAIAs 660nm 30mW, 1,2J/cm <sup>2</sup>	Eficaz na prevenção
	Maiya, G et al, 2006	He-Ne 632,8nm 10mW, 1,8J/cm <sup>2</sup>	Eficaz na prevenção
Tratamento	França, C et al, 2009	GaAIAs 660nm 30mW, 1,2J/cm <sup>2</sup>	Efeito mais pronunciado no tratamento
	Maiya, G et al, 2006	He-Ne 632,8nm 10mW, 1,8J/cm <sup>2</sup>	Eficaz no tratamento

O efeito produzido pela terapia a *laser* em baixa intensidade está baseado na capacidade de modular vários processos metabólicos, pela conversão da luz *laser* em energia fornecida através de processos bioquímicos e fotofísicos, que transformam a luz *laser* em energia útil para a célula.<sup>25</sup> Um dos mecanismos propostos na literatura é que a radiação de emissão visível é absorvida pelos cromóforos da cadeia respiratória da mitocôndria, com aumento da produção de ATP, que resulta num aumento da proliferação celular e da síntese de proteínas, ajudando a reparação tecidual. Para analgesia, tem sido proposto que a estimulação dos nervos periféricos pelo radiação *laser* altera a hiperpolarização da membrana celular e aumenta a concentração de ATP, o que poderia contribuir para a manutenção da estabilidade da membrana e de diminuição da dor. Além disso, a terapia a *laser* em baixa intensidade pode melhorar a produção periférica de opióide endógeno e diminuir a prostaglandina E<sub>2</sub>. Como um benefício

adicional, a *laser* terapia em baixa intensidade é atraumática, sendo uma técnica simples na prevenção e tratamento da MO, bem tolerada pelos pacientes<sup>25,26,27</sup>.

### 3.2.2 Doença do Enxerto Contra o Hospedeiro (DECH)

A DECH é uma complicação majoritária do TMO alogênico, e apesar dos esforços em evitá-la, pode limitar este procedimento<sup>8</sup>. A DECH é uma significativa causa de morbidade e mortalidade, e ocorre de 50% a 80% dos pacientes. É o resultado dos linfócitos T do doador reagindo contra os antígenos do receptor, dependendo do tipo e número de não correspondências de histocompatibilidade.<sup>28</sup> O seu desenvolvimento ocorre sob três condições, que são, o enxerto precisa conter células competentes imunologicamente, o receptor precisa ter antígenos teciduais suficientemente diferentes das do doador, e inabilidade do hospedeiro para rejeitar os linfócitos T do doador<sup>9,29,8</sup>. As formas aguda e crônica da DECH têm sido descritas e diferem quanto ao tempo de aparecimento e apresentação clínica<sup>29,30</sup>.

A DECH é caracterizada por lesões dermatológicas, gastrointestinais e hepáticas. Na forma aguda, as lesões aparecem durante os primeiros 100 dias depois do TMO, com a presença de dermatite eritematosa, diarreia e elevação de enzimas hepatocelular. A forma crônica ocorre 100 dias ou mais após o procedimento do transplante, podendo ser classificada como limitada que se manifesta na pele de forma localizada, disfunções hepáticas, ou ambas, enquanto a extensiva afeta múltiplos órgãos como a pele, fígado, olhos, glândulas salivares, mucosa oral e outros órgãos. Frequentemente outras condições estão presentes como uma variedade de doenças autoimunes como líquen plano, síndrome de Sjögren, lúpus eritematoso sistêmico ou cirrose biliar primária<sup>9,28,29</sup>.

Estima-se que cerca de 30% a 80% dos pacientes com DECH pós TMO tenham lesões na cavidade oral de sintomatologia significativa.<sup>31</sup> A incidência de DECH oral na forma aguda é estimada em 35% - 60%, e na forma crônica em 72% - 83%<sup>30,12</sup>.

As lesões orais indicativas de DECH localizam-se principalmente na mucosa jugal e labial e na língua e demonstram um aspecto eritematoso e

liquenóide. São acompanhadas de dor constantemente e podem ser confundidas com outras lesões auto-imunes, como eritema multiforme, pênfigo vulgar e líquen plano. As lesões ulceradas mostram bordas difusas e eritematosas, com superfície serofibrinosa, podendo dificultar a alimentação. Há associação da DECH com mucocelos, pela sua patogenia sobre o parênquima das glândulas salivares menores, e com o granuloma piogênico, lesão reativa granulomatosa caracterizada por proliferação vascular e fibroblástica. Essas lesões avermelhadas, ulcerativas e firmes, associadas a lesões reticulares esbranquiçadas podem se desenvolver na língua. Confirma-se o diagnóstico do granuloma piogênico por biópsia e exame anatomopatológico. É frequente a infecção dessas lesões por fungos e vírus, sendo necessário seu controle por meio de citologia esfoliativa e cultura<sup>9,12</sup>.

Histologicamente encontra-se hiperqueratose, degeneração da camada basal do epitélio, infiltração linfocitária subepitelial, fibrose na lâmina própria e atrofia das glândulas salivares menores nas lesões orais indicativas de DECH. Apesar de similares com o líquen plano, estudos histoquímicos mostram a distinção celular<sup>32,33</sup>.

Para o diagnóstico da DECH crônica após três meses do TMO, têm sido indicados o exame bucal e a biópsia de lábio, para verificação da presença de infiltrado linfocítico e degeneração da camada basal do epitélio da mucosa labial. Esse achado é frequente nas glândulas salivares em pacientes com DECH crônica<sup>34,35</sup>.

O tratamento sistêmico visa à reparação de úlceras, o controle da dor e da sensibilidade, ao qual uma grande porcentagem dos pacientes responde, apesar de não haver estudos específicos sobre sua efetividade. Cuidados de higiene oral, como escovação, uso de fio dental e enxaguatórios isotônicos, são prioritários assim como o controle da xerostomia<sup>9,30</sup>.

O tratamento tópico da mucosa é o mesmo para os casos agudos e crônicos da DECH, sendo feito através da associação de corticosteróides tópicos, agentes microbianos em veículo não alcoólico, anestésicos tópicos e analgésicos sistêmicos para controle da dor. Os agentes mais comumente utilizados são betametasona, dexametasona, clobetazol, beclometasona, e triancinolona.

Radiação ultravioleta associada ou não ao psoraleno tem sido usada<sup>9</sup>. O acompanhamento odontológico deve ser frequente e rigoroso assim como o controle de cárie e doença periodontal, e procedimentos de higienização<sup>12,9,36</sup>.

Na literatura foi encontrado um primeiro artigo reportando os benefícios do *laser* de CO<sub>2</sub> para o controle da dor em quatro pacientes com DECH crônica<sup>36</sup>.

As manifestações da DECH de mucosa oral podem ou não estar associadas às manifestações das outras regiões como dermatite e gastroenterite. Pode muitas vezes ser o primeiro sinal da doença generalizada. A avaliação constante e atenta da boca é de importância diagnóstica e prognóstica. Geralmente o cirurgião dentista é o primeiro da equipe a diagnosticar a DECH<sup>9</sup>.

## 4 METODOLOGIA

### 4.1 Tipo de estudo

Foi realizado um estudo retrospectivo de pacientes submetidos ao transplante de medula óssea alogênico no Hospital Israelita Albert Einstein.

Projeto aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital Israelita Albert Einstein, Processo CEP/Einstein no. 10/1312.

### 4.2 População em estudo

Para avaliar a influência do atendimento odontológico sobre a severidade da mucosite, foram coletados dados dos prontuários dos pacientes submetidos a transplante de medula óssea alogênico, os quais foram divididos em dois grupos, numa primeira fase:

#### 4.2.1 Fase I

Grupo sem cirurgião dentista: 19 pacientes atendidos no ano 2000, sem acompanhamento de profissional odontológico e sem laserterapia. Foram monitorados pela equipe de enfermagem quanto aos cuidados orais, grupo calibrado, mas que não substitui o dentista.

Grupo com cirurgião dentista: 43 pacientes foram atendidos entre o ano de 2005 e 2009, com acompanhamento: antes, durante e 30 dias após o transplante por dois profissionais de odontologia e com laserterapia, diariamente, com eliminação e controle de focos infecciosos na cavidade oral, assim como controle da higiene oral e prescrição de bochechos antimicrobianos quando necessário.

O grau de mucosite foi avaliado pela escala WHO (*World Health Organization*), e a dor pela escala analógica visual (VAS). Foi utilizado o *laser* de diodo InGaAlP de baixa intensidade (MMOptics, S. Carlos, Brasil), emitindo no vermelho visível o comprimento de onda 660 nm, com 40 mW de potência, 4J/cm<sup>2</sup>

de densidade de energia para prevenção e  $6\text{J}/\text{cm}^2$  para tratamento, com área de spot de  $0,036\text{cm}^2$ . A calibração do aparelho era verificada através de um medidor de potência semanalmente. O tratamento diário com irradiação *laser* teve início no primeiro dia de condicionamento e o término se dava quando da ausência de lesões na cavidade oral ou na pega da medula.

Nove áreas anatômicas de maior incidência de mucosite, segundo Schubert et al 2007<sup>16</sup>, foram irradiadas: lábios superior e inferior, mucosa labial inferior, mucosa jugal direita e esquerda, bordas laterais da língua, parte ventral da língua e o assoalho bucal.<sup>16</sup> Os pacientes receberam orientações de higiene oral. Durante todo o TMO, os cuidados orais foram mantidos e consistiram na associação do uso de escova dental macia, dentífrico, enxaguatório bucal sem álcool (Biotene®) e hidratação labial com Vitamina E. Os pacientes e operadores usaram óculos de proteção. Os procedimentos de biossegurança foram seguidos.

#### **4.2.1.1 Coleta dos Dados**

Dezenove pacientes (19), grupo sem dentista, e quarenta e três (43) pacientes, grupo com dentista, submetidos a transplante de medula óssea alogênico foram observados quanto aos seguintes dados: idade, gênero, diagnóstico da doença, regime de condicionamento, profilaxia para DECH, dia da pega do enxerto, necessidade de alimentação parenteral, diarreia e cultura para microorganismos, dor oral, dor ao deglutir, grau de mucosite oral, total de dias com mucosite.

#### **4.2.1.2 Cálculo da Amostra**

Para calcular o tamanho da amostra, foram selecionados aleatoriamente 5 pacientes com transplante alogênico sem atendimento odontológico e sem laserterapia e verificado o grau máximo de mucosite presente. O mesmo foi feito para 5 pacientes com atendimento odontológico e laserterapia. Utilizou-se para fins de cálculo o teste unilateral de proporção entre duas amostras com poder do teste de 0.80 e alfa igual a 0.05. O resultado obtido para a proporção de 1:2

(amostra controle: amostra teste) foi de 13 e 25 pacientes, respectivamente para amostra controle (sem cirurgião-dentista e sem laserterapia) e amostra teste (com cirurgião-dentista e com laserterapia). Assim, pode-se considerar suficiente o número de 19 pacientes para a amostra controle e 43 para a amostra teste.

#### 4.2.1.3 Seleção Da Amostra Controle

A amostra controle foi composta por pacientes submetidos a transplante de medula óssea sem atendimento do cirurgião-dentista e sem laserterapia. Foram analisados retrospectivamente 19 pacientes selecionados primeiramente com base no tipo de transplante, ou seja, transplantes alogênicos. Como foram encontrados somente 8 pacientes nessas condições, foram então escolhidos mais 11 pacientes submetidos a transplante autólogo com regime quimioterápico semelhante a amostra teste. Como um dos fatores de risco mais importantes para o estabelecimento da mucosite oral é o regime mieloablativo, decidiu-se verificar se as proporções entre as amostras eram semelhantes por intermédio dessa variável. Como demonstrado no quadro 2, os quimioterápicos/radiação presentes em ambas as amostras cujo risco para aparecimento de mucosite oral é alto. Foi realizado o teste binomial para duas proporções para cada um dos quimioterápicos/radiação, verificando-se não haver diferenças estatisticamente significantes entre as amostras, o que torna possível uma comparação.

Quadro 2: Comparação entre amostra controle e teste relacionando o tipo de tratamento

<b>Quimioterápico/Radiação</b>	<b>Amostra controle (%)</b>	<b>Amostra teste (%)</b>	<b>p</b>
ciclofosfamida	48.0	38.9	0.24 (ns)
Busulfan	28.0	31.5	0.35 (ns)
TBI ( <i>Total Body Irradiation</i> )	16.0	22.2	0.24 (ns)
Beam	4.0	1.9	0.29 (ns)
Melfalan	4.0	5.6	0.37 (ns)

ns = não significante



#### **4.2.2 Fase II**

Para avaliar a frequência de DECH oral aguda nos pacientes que receberam laserterapia para prevenção e tratamento da MO.

Para a análise das associações com DECH aguda, do grupo com dentista (com laserterapia) de 43 pacientes foram utilizadas as seguintes informações de 31 deles: dor oral, dor ao deglutir, grau de mucosite oral, total de dias com mucosite, presença ou não de DECH oral aguda, confirmada por biópsia, e DECH aguda em outros sítios.

#### **4.3. Metodologia Estatística**

Os dados foram coletados de forma padronizada e submetidos aos testes de Mann-Whitney, Exato de Fisher, Binomial para Duas Proporções, e Razão de Verossimilhança, conforme a necessidade, com significância adotada de 5%. Foi usado o programa SPSS (*Statistical Package for Social Sciences*), versão 17.0, para a obtenção dos resultados. Em cada item dos resultados, está explicitada a metodologia estatística empregada.

## 5 RESULTADOS

### 5.1 Fase I : Comparação entre o grupo com dentista e sem dentista

**Tabela 1: Severidade da mucosite oral**

Grau Mucosite	Com dentista (%)	Sem dentista (%)	p
Grau I	21 (48,8)	2 (10,5)	0,002
Grau II	17 (39,5)	5 (26,3)	0,150
Grau III	5 (11,6)	8 (42,1)	0,003
Grau IV	0 (0,0)	4 (21,1)	0,0063
Total	43 (100,0)	19 (100,0)	

Teste binomial para duas proporções.

De acordo com a tabela 1, observa-se que houve uma diferença estatisticamente signicante para o grau I de mucosite entre os dois grupos. O grupo com dentista apresentou uma proporção maior de mucosite grau I. O grupo sem dentista mostrou graus III e IV de mucosite proporcionalmente maiores que o grupo com dentista, havendo diferença estatisticamente significante para mucosite grau III.

**Tabela 2: Sintomatologia dolorosa**

Sintomatologia dolorosa	Com dentista (%)	Sem dentista (%)
Na cavidade oral e para deglutir	17 (39,5)	14 (73,7)
Somente na cavidade oral	1 (2,3)	5 (26,3)
Somente para deglutir	15 (34,9)	0 (0,0)
Sem dor	9 (20,9)	0 (0,0)
Sem informação	1 (2,3)	0 (0,0)
Total	43 (100,0)	19 (100,0)

Na tabela 2, a maior frequência de dor na cavidade oral e para deglutir deu-se no grupo sem dentista. No grupo com dentista, a frequência de dor somente para deglutir é grande, o qual não é vista no grupo sem dentista.

**Tabela 3: Dor na cavidade oral**

Dor cavidade oral	Com dentista (%)	Sem dentista (%)	p
Sim	18 (42,9)	19 (100,0)	0,001
Não	24 (57,1)	0 (0,0)	
Total	42* (100,0)	19 (100,0)	

\* Retirado um paciente, sem informação sobre dor. Teste Exato de Fisher.

Verifica-se na tabela 3 que o grupo sem dentista exibiu frequência significativamente maior de dor na cavidade oral do que o grupo com dentista.

**Tabela 4: Dor para deglutir**

Dor para deglutir	Com dentista (%)	Sem dentista (%)	p
Sim	32 (76,2)	14 (73,7)	0,530
Não	10 (23,8)	5 (26,3)	
Total	42* (100,0)	19 (100,0)	

\* Retirado um paciente, sem informação sobre dor. Teste Exato de Fisher.

A tabela 4 aponta que há diferenças estatisticamente não significantes entre as frequências encontradas para dor ao deglutir, comparando-se o grupo com dentista e sem dentista.

**Tabela 5: Total de dias com Mucosite**

Variável	Grupo	n	Média	Desvio-padrão	Mínimo	Máximo	Percentil 25	Mediana	Percentil 75	Significância (p)
Total de Dias MO	SCD	19	18,05	8,72	4,00	38,00	12,00	16,00	25,00	0,001
	CD	43	10,84	5,67	0,00	25,00	6,50	11,00	14,00	
	Total	62	13,05	7,47	0,00	38,00	8,00	12,50	17,00	

Teste de Mann-Whitney.

Observa-se na tabela 5 uma diferença significativamente maior de dias com mucosite para o grupo sem dentista.

**Tabela 6: Pega da Medula**

Variável	Grupo	n	Média	Desvio-padrão	Mínimo	Máximo	Percentil 25	Mediana	Percentil 75	Significância (p)
Pega (D+)	SCD	19	14,89	5,43	9,00	26,00	10,00	14,00	20,00	0,406
	CD	41	16,00	6,41	9,00	43,00	11,50	15,00	18,00	
	Total	60	15,65	6,09	9,00	43,00	11,00	14,50	18,00	

Teste de Mann-Whitney.

Na tabela 6 verifica-se que há diferença não significativa entre os dois grupos quanto à proporção do intervalo de dias para pega da medula.

**Tabela 7: Diarreia com cultura antimicrobiana negativa**

Diarréia	Com dentista (%)	Sem dentista (%)	p
Sim	29 (69,0)	13 (68,4)	0,590
Não	13 (31,0)	6 (31,6)	
Total	42* (100,0)	19 (100,0)	

\* Retirado um paciente, sem informação sobre diarréia. Teste Exato de Fisher.

Na tabela 7 observa-se que há diferença não significativa entre os dois grupos com relação à diarréia.

**Tabela 8: Nutrição parenteral periférica (NPP)**

NPP	Com dentista (%)	Sem dentista (%)	p
Sim	7 (17,1)	4 (21,1)	0,480
Não	34 (82,9)	15 (78,9)	
Total	41* (100,0)	19 (100,0)	

\* Retirados dois pacientes, sem informação sobre NPP. Teste Exato de Fisher.

De acordo com a tabela 8, há diferença não significativa entre os dois grupos quanto à utilização de nutrição parenteral periférica.

**Tabela 9: Doença primária**

<b>Doença primária</b>	<b>Com dentista (%)</b>	<b>Sem dentista (%)</b>
Leucemia linfóide aguda	10 (23,3)	1 (5,3)
Leucemia mielóide aguda	19 (44,2)	7 (36,8)
Linfoma Hodgkin	0 (0,0)	2 (10,5)
Linfoma não-Hodgkin	3 (7,0)	6 (31,6)
Síndrome mielodisplásica	3 (7,0)	0 (0,00)
Outras	8 (18,6)	3 (15,8)
<b>Total</b>	<b>43 (100,0)</b>	<b>19 (100,0)</b>

De acordo com a tabela 9, nos dois grupos a maior frequência foi de leucemia mielóide aguda. No grupo com dentista houve alta frequência de leucemia linfóide aguda, e no sem dentista, de linfoma não-Hodgkin.

**Tabela 10: Regime mieloablativo**

<b>Condicionamento</b>	<b>Com dentista (%)</b>	<b>Sem dentista (%)</b>
Busulfan + ciclofosfamida	5 (11,6)	7 (36,8)
Busulfan e outros*	12 (27,9)	1 (5,3)
Ciclofosfamida e outros**	16 (37,2)	9 (47,4)
Melfalan e outros***	4 (9,3)	1 (5,3)
Outros****	6 (14,0)	1 (5,3)
<b>Total</b>	<b>43 (100,0)</b>	<b>19 (100,0)</b>

\* Agrupado busulfan+fludarabine, busulfan+citarabine+globina antitímocito (ATG)

\*\*Agrupado só ciclofosfamida, ciclofosfamida+TBI, ciclofosfamida +fludarabine +TBI, ciclofosfamida+etoposide+carmustine, ciclofosfamida+citarabine+TBI

\*\*\*Agrupado melfalan+tiotepa+fludarabine, melfalan+fludarabine, busulfan+etoposide+citarabine+melfalan (R-BEAM)

\*\*\*\*Agrupado só fludarabine, só ANETO, fludarabine+citarabine+TBI

A tabela 10 mostra o regime de condicionamento para os dois grupos.

**Tabela 11: Profilaxia para DECH**

Profilaxia para DECH	Com dentista (%)	Sem dentista (%)
Ciclosporina	0 (0,0)	3 (15,8)
Metotrexato	6 (14,0)	0 (0,0)
Metotrexato + tacrolimus	22 (51,2)	0 (0,0)
Metotrexato + ciclosporina	1 (2,3)	6 (31,6)
Micofenolato mofetil + ciclosporina	8 (18,6)	1 (5,3)
Tacrolimus + ciclosporina	1 (2,3)	0 (0,0)
Sem profilaxia	0 (0,0)	9* (47,4)
Sem informação	5 (11,6)	0 (0,0)
Total	43 (100,0)	19 (100,0)

\* Pacientes cujo transplante foi autólogo.

Nota-se na tabela 11 que todos os pacientes do grupo com dentista foram submetidos à terapia profilática para DECH (sem incluir os 5 pacientes sem informação). No grupo sem dentista, 47,4% dos pacientes não sofreram esse tratamento prévio ao transplante.

**Tabela 12: Idade**

Faixa etária	Com dentista (%)	Sem dentista (%)
0 a 5	2 (4,7)	0 (0,0)
5 a 10	3 (7,0)	1 (5,3)
11 a 20	9 (20,9)	3 (15,8)
21 a 30	5 (11,6)	3 (15,8)
31 a 40	5 (11,6)	5 (26,3)
41 a 50	6 (14,0)	3 (15,8)
51 a 60	6 (14,0)	4 (21,1)
61 a 70	5 (11,6)	0 (0,0)
71 a 80	2 (4,7)	0 (0,0)
Total	43 (100,0)	19 (100,0)

Nota-se na tabela 12 que o grupo com dentista teve maior frequência de pacientes com idade entre 11 a 20 anos e acima de 40 anos, incluindo pacientes mais idosos. O grupo sem dentista foi composto principalmente por pacientes na faixa etária entre 31 e 40 anos e entre 51 a 60 anos. Não foram computados pacientes idosos e a frequência de pacientes entre 11 e 20 foi menor. Houve diferença estatisticamente não significativa ( $p=0,897$  – teste de Mann-Whitney) entre os dois grupos em relação à idade.

**Tabela 13: Gênero**

Gênero	Com dentista (%)	Sem dentista (%)	TOTAL	p
F	23 (53,50)	5 (26,30)	28 (45,20)	0,043
M	20 (46,50)	14 (73,70)	34 (54,80)	
Total	43 (100,00)	19 (100,0)	62 (100,00)	

Teste Exato de Fisher

Observa-se na tabela 13 que no grupo com dentista houve mais pacientes do gênero feminino do que no grupo sem dentista, no qual a predominância foi de homens. Houve diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos, com dentista e sem dentista, em relação ao gênero.

### **5.2.2 FASE II: Cruzamentos entre a frequência de DECH (tanto oral quanto em outras localizações) e variáveis de interesse (análise efetuada somente no grupo com dentista, com amostra de 31 pacientes)**

**Tabela 14: Frequência de DECH**

Presença de DECH	Com dentista (%)
Somente na cavidade oral	4 (12,9)
Somente em outras localizações	14 (45,2)
Sem DECH	11 (35,5)
Em ambas	2 (6,5)
Total	31 (100,0)

De acordo com a tabela 14, a maior frequência de DECH foi em outras localizações diferentes da cavidade oral. Observa-se também alta frequência de pacientes que não desenvolveram DECH aguda.

**Tabela 15: Cruzamento entre DECH oral e severidade de mucosite oral**

DECH oral	Grau da mucosite oral				Total	p
	I	II	III	IV		
Sim (%)	3 (9,7)	1 (3,2)	2 (6,5)	0 (0,0)	6 (19,4)	0,124
Não (%)	15 (48,4)	8 (25,8)	2 (6,5)	0 (0,0)	25 (80,6)	
Total (%)	18 (58,1)	9 (29,0)	4 (12,9)	0 (0,0)	31 (100,0)	

Teste da Razão de Verossimilhança.

**Tabela 16: Cruzamento entre DECH em outras localizações e severidade de mucosite oral**

DECH outras localizações	Grau da mucosite oral				Total	p
	I	II	III	IV		
Sim (%)	9 (29,0)	6 (19,4)	1 (3,2)	0 (0,0)	16 (51,6)	0,579
Não (%)	9 (29,0)	3 (9,7)	3 (9,7)	0 (0,0)	15 (48,4)	
Total (%)	18 (58,1)	9 (29,0)	4 (12,9)	0 (0,0)	31 (100,0)	

Teste da Razão de Verossimilhança.

**Tabela 17: Cruzamento entre DECH geral (oral e em outras localizações) e severidade de mucosite oral.**

DECH geral	Grau da mucosite oral				Total	p
	I	II	III	IV		
Sim (%)	11 (35,5)	7 (22,6)	2 (6,5)	0 (0,0)	20 (64,5)	> 0,999
Não (%)	7 (22,6)	2 (6,5)	2 (6,5)	0 (0,0)	11 (35,5)	
Total (%)	18 (58,1)	9 (29,0)	4 (12,9)	0 (0,0)	31 (100,0)	

Teste da Razão de Verossimilhança.

Observa-se das tabelas 15, 16 e 17 que há diferença estatisticamente não significativa entre as frequências entre DECH oral, em outras localizações ou ambas e a severidade de mucosite oral.



**Tabela 18: Cruzamento entre DECH oral e dias de mucosite**

Dias de mucosite	DECH oral			p
	Sim (%)	Não (%)	Total (%)	
Até 10	2 (6,5)	13 (41,9)	15 (48,4)	0.350
Mais de 10	4 (12,9)	12 (38,7)	16 (51,6)	
Total	6 (19,4)	25(80,6)	31 (100,0)	

Teste Exato de Fisher.

**Tabela 19: Cruzamento entre DECH em outras localizações e dias de mucosite**

Dias de mucosite	DECH outros locais			p
	Sim (%)	Não (%)	Total (%)	
Até 10	10 (32,3)	5 (16,1)	15 (48,4)	0,350
Mais de 10	6 (19,4)	10 (32,3)	16 (51,6)	
Total	16 (51,6)	15(48,4)	31 (100,0)	

Teste Exato de Fisher.

**Tabela 20: Cruzamento entre DECH geral e dias de mucosite**

Dias de mucosite	DECH geral			p
	Sim (%)	Não (%)	Total (%)	
Até 10	11 (35,5)	4 (12,9)	15 (48,4)	0,260
Mais de 10	9 (29,0)	7 (22,6)	16 (51,6)	
Total	20 (64,5)	11(35,5)	31 (100,0)	

Teste Exato de Fisher.

De acordo com as tabelas 18, 19 e 20, há diferença estatisticamente não significativa entre as frequências de DECH oral, DECH em outras localizações ou ambas e os dias de mucosite.

**Tabela 21: Cruzamento entre DECH oral e dor na cavidade oral**

DECH oral	Dor cavidade oral			p
	Sim	Não	Total	
Sim	4 (12,9)	2 (6,5)	6 (19,4)	0,130
Não	8 (25,8)	17 (54,8)	25 (80,6)	
Total	12 (38,7)	19 (61,3)	31 (100,0)	

Teste Exato de Fisher.

**Tabela 22: Cruzamento entre DECH nas demais localizações e dor na cavidade oral**

Dor cavidade oral				p
DECH outros locais	Sim	Não	Total	
Sim	7 (22,6)	9 (29,0)	16 (51,6)	0,410
Não	5 (16,1)	10 (32,3)	15 (48,4)	
Total	12 (38,7)	19 (61,3)	31 (100,0)	

Teste Exato de Fisher.

**Tabela 23: Cruzamento entre DECH geral e dor na cavidade oral**

Dor cavidade oral				p
DECH geral	Sim	Não	Total	
Sim	9 (29,0)	11 (35,5)	20 (64,5)	0,280
Não	3 (9,7)	8 (25,8)	11 (35,5)	
Total	12 (38,7)	19 (61,3)	31 (100,0)	

Teste Exato de Fisher.

Observa-se das tabelas 21, 22 e 23 que há diferença estatisticamente não significativa entre as frequências de DECH oral, DECH em outras localizações ou ambas e dor na cavidade oral.

**Tabela 24: Cruzamento entre DECH oral e dor para deglutir**

DECH oral				p
Dor para deglutir	Sim (%)	Não (%)	Total (%)	
Sim	4 (12,9)	18 (58,1)	22 (71,0)	0,570
Não	2 (6,5)	7 (22,6)	9 (29,0)	
Total	6 (19,4)	25(80,6)	31 (100,0)	

Teste Exato de Fisher.

**Tabela 25: Cruzamento entre DECH em outras localizações e dor para deglutir**

DECH outras localizações				p
Dor para deglutir	Sim (%)	Não (%)	Total (%)	
Sim	15 (48,4)	7 (22,6)	22 (71,0)	0,005
Não	1 (3,2)	8 (25,8)	9 (29,0)	
Total	16 (21,6)	15 (48,4)	31 (100,0)	

Teste Exato de Fisher.

**Tabela 26: Cruzamento entre DECH geral e dor para deglutir**

Dor para deglutir	DECH geral		Total (%)	p
	Sim (%)	Não (%)		
Sim	17 (54,8)	5 (16,1)	22 (71,0)	0,029
Não	3 (9,7)	6 (16,4)	9 (29,0)	
Total	20 (64,5)	11(35,5)	31 (100,0)	

Teste Exato de Fisher.

De acordo com os resultados apresentados nas tabelas 24, 25 e 26, há diferença estatisticamente significativa no cruzamento entre dor para deglutir e DECH em outras localizações e DECH geral, mas não há diferença significativa com relação à DECH oral.

## 6 DISCUSSÃO

Ao longo dos últimos anos, um conjunto de evidências laboratoriais e clínicas adequadas têm apoiado a utilização do *laser* de baixa intensidade para promover biomodulação. Tem sido reportado que o *laser* propicia cicatrização de feridas e reduz a dor e inflamação. Os diferentes efeitos parecem estar relacionados às características do *laser* e ao tipo do tecido a ser tratado. Pesquisas têm indicado que a terapia com *laser* não produz toxicidade e que é atraumática para o paciente<sup>14,37</sup>.

Tem sido também relatada a importância do dentista fazer parte da equipe multidisciplinar, dos protocolos de cuidados orais, assim como da educação do paciente, para o controle da mucosite e possíveis infecções orais<sup>4</sup>.

Pesquisas de vários autores têm demonstrado a efetividade do *laser* e dos cuidados orais na prevenção e redução da severidade da MO<sup>21,16,38,12,24</sup>. Encontramos em nosso levantamento de dados, resultados que vão ao encontro da literatura, onde houve evidências de que o grupo sob cuidados odontológicos e terapia com *laser* mostrou menor severidade da mucosite oral (tabela 1). Deve-se considerar a influência do observador (enfermeira/dentista) nos resultados do grau de mucosite. Mesmo havendo um grupo de enfermagem calibrado, este não substitui o dentista.

A maior frequência de dor na cavidade oral e para deglutir deu-se no grupo sem dentista, o mesmo que apresentou graus mais severos de mucosite. No grupo com dentista, a frequência de dor somente para deglutir foi grande, a qual não foi vista no grupo sem dentista. Pode ser que o grupo sem dentista sempre teve dor para deglutir atrelada à dor na cavidade oral, o que não aconteceu no grupo com dentista. (tabela 2). Notou-se ainda pacientes sem dor no grupo com dentista, o que não aconteceu no grupo sem dentista.

Houve diferença estatisticamente significativa para dor na cavidade oral entre os dois grupos, sendo o grupo sem dentista o que apresentou uma proporção maior de dor (tabela 3). Os pacientes que não tiveram dor na cavidade oral, do grupo com dentista, podem ter tido dor somente para deglutir.

Comparando-se os dois grupos em relação à dor somente para deglutir, nossos resultados apontam que houve diferença estatisticamente não significativa. Isso pode estar demonstrando uma tendência de ambos os grupos terem chances iguais de desenvolver mucosite no sistema digestivo, considerando-se os fatores de risco para mucosite citados na literatura: regime quimioterápico, idade, gênero, profilaxia para DECH, diagnóstico, fatores genéticos<sup>39</sup>. Esta interpretação reforça a ação positiva do atendimento odontológico baseado em laserterapia em prevenir e ou controlar a severidade da mucosite oral, uma vez que a não diferença em dor para deglutir constitui um indício clínico de exposição semelhante aos fatores de risco para mucosite nos dois grupos. A dor para deglutir é uma indicação clínica de que não houve nenhum outro fator sistêmico controlador da mucosite, sendo o único a laserterapia oral e o dentista.

Nes et al 2005<sup>18</sup>, Maiya et al 2006<sup>23</sup>, Jaguar et al 2007<sup>22</sup>, Schubert et al 2007<sup>16</sup>, Eduardo et al 2008<sup>38</sup>, apontam que com o uso do *laser* obtiveram redução da dor em pacientes com MO em suas pesquisas.

Observamos em nosso trabalho, uma diferença estatisticamente significativa quanto ao número de dias com MO (tabela 5). Há evidências de que o uso da terapia com *laser* tenda a diminuir esse número de dias com mucosite. De acordo com Kuhn et al 2009<sup>40</sup>, a duração da MO foi significativamente menor nos jovens pacientes que receberam *laser* em seu estudo. Assim também concluiu Jaguar et al 2007<sup>22</sup>, em sua pesquisa com pacientes adultos.

Pacientes que apresentam diarreia com cultura antimicrobiana negativa é indicativo de possível mucosite severa no trato gastrointestinal. Na tabela 7 observa-se que houve diferença estatisticamente não significativa em relação à diarreia entre os dois grupos, o que indica que ambos possivelmente tiveram mucosite gastrointestinal em igual proporção.

É bem conhecido que todos os regimes mieloablativos resultam em algum grau de toxicidade da mucosa do trato gastrointestinal, que graus III e IV de MO são frequentemente vistos nestes casos e alguns pacientes requerem nutrição parenteral periférica (NPP) e de analgesia.<sup>38</sup>

Nota-se na tabela 8, que a maioria dos pacientes nos dois grupos não precisou de NPP, houve contudo frequência ligeiramente maior dessa utilização no grupo sem dentista. Geralmente a NPP é utilizada quando o paciente não consegue se alimentar por via oral, devido, na maioria das situações, por dor oriunda de mucosite (tanto oral quanto esofágica/gastrointestinal). Existe também a situação de indicação de NPP devido a anorexia originária da alta taxa sérica de citocinas inflamatórias provocada pelo próprio transplante, levando a perda de apetite.

Segundo Sonis et al 2004<sup>17</sup>, 87% dos pacientes que se submetem a TMO, com altas doses de quimioterapia e crianças com graus III e IV de MO, necessitam de NPP.

A doença primária de maior frequência em nosso estudo foi a leucemia mielóide aguda. No grupo com dentista houve uma proporção grande de leucemia linfóide aguda também, e no sem dentista de linfoma não-Hodgkin.

A tabela 10 mostra o regime de condicionamento para os dois grupos. Os regimes mieloablativos mudaram bastante para os dois grupos pelo intervalo de tempo existente entre os tratamentos, mas foram selecionados pacientes do grupo sem dentista que ficaram expostos a regimes de alto fator de risco para mucosite, os quais são Melfalan, TBI, Busulfan e Ciclofosfamida. A estatística foi feita no início, na metodologia, quando agrupamos os quimioterápicos de alto risco para mucosite e vimos não haver diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos, uma vez que a seleção do grupo sem dentista foi feita com base nesse critério.

Os pacientes do grupo com dentista foram submetidos a terapia profilática para DECH, não incluindo 5 pacientes que estavam sem informação. No grupo sem dentista, 47,4% deles não sofreram esse tratamento prévio ao transplante, teoricamente diminuindo o risco para mucosite, considerando que o metotrexato é uma das drogas de alto risco para o surgimento da MO<sup>17,38</sup>. Desta forma, pode-se dizer que o grupo sem dentista, quanto à profilaxia para DECH, teria menor risco para mucosite, e no entanto exibiu mucosite oral mais severa e mucosite gastrointestinal semelhante ao grupo com dentista (Tabelas 1 e 4). Esse dado reforça ainda mais a ação positiva do atendimento odontológico com laserterapia

sobre a severidade da mucosite oral. Observa-se também uma tendência de modificação dos protocolos, o que os torna incomparáveis para verificação de possíveis diferenças em termos estatísticos. Por isso não foram feitos os testes estatísticos.

Em relação à idade, o grupo com dentista tem mais pacientes mais jovens e mais velhos, enquanto o grupo sem dentista possui mais pacientes na faixa etária intermediária, de 31 a 40 anos e de 51 a 60 anos. Alguns trabalhos apontam como fatores de risco para mucosite, pacientes muito jovens ou idosos<sup>17</sup>. Nesse sentido, o grupo com dentista teria mais chance de desenvolver mucosite do que o sem dentista, o que não se observou.

Para o gênero (tabela 13), houve uma diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos, onde o grupo com dentista apresentou mais pacientes do gênero feminino do que no grupo sem dentista, no qual predominou o gênero masculino.

Os fatores de risco para a MO ainda são controversos na literatura. Blijlevens et al 2008<sup>41</sup> verificaram que o gênero feminino foi um preditor da severidade da MO significativa, considerando-se os fatores de risco em função da dose de quimioterápicos em relação ao peso corpóreo ou à área de superfície corpórea. Já a idade avançada não teve a mesma tendência na verificação dos mesmos autores, mas observaram que fatores associados à senilidade, como estado nutricional e função renal, são determinantes na incidência de MO.

Na fase II de nosso trabalho, foram estudados os cruzamentos entre a frequência de DECH (tanto oral quanto em outras localizações) e variáveis de interesse. Esta análise foi efetuada somente no grupo com dentista, com a amostra de 31 pacientes. Doze (12) dos 43 pacientes desse grupo não tinham informações sobre a DECH. Os 19 pacientes do grupo sem dentista também não possuíam informações sobre a DECH, por isso não foi possível compará-los.

De acordo com a tabela 14, a maior frequência de DECH foi em outras localizações diferentes da cavidade oral. Observa-se também alta frequência de pacientes que não desenvolveram DECH aguda.

Estima-se que cerca de 35% - 80% dos pacientes com DECH pós TMO tenham lesões na cavidade oral, sendo a forma aguda estimada em 35% - 60%<sup>31,30</sup>. Neste estudo, com uma amostra de 31 pacientes, foi encontrado que 12,9% dos pacientes tratados apresentaram DECH oral aguda, portanto um índice menor que o da literatura.

Observa-se das tabelas 15, 16 e 17 que há diferença estatisticamente não significativa entre as frequências entre DECH oral, DECH em outras localizações ou ambas e a severidade de mucosite oral. Não há evidências de associação entre DECH e severidade de mucosite oral na presente amostra. Provavelmente a ação da laserterapia atenuando a severidade da mucosite tenha provocado essa ausência de associação na presente amostra.

Na literatura há associação entre graus severos de mucosite oral e incidência de DECH aguda. Mais recentemente, Vokurka et al 2009<sup>2</sup> reportou que multivariadas análises mostraram significativa dependência de DECH aguda em relação à severidade e duração prolongada da MO e significativa correlação entre a severidade da MO e sua duração prolongada. O autor ainda comentou que pacientes com mucosite persistindo no dia +21, tiveram mais DECH aguda (68 vs 32%,  $p = 0,005$ ), a qual tendeu ocorrer mais cedo do que entre aqueles sem uma MO tão prolongada.

Não há evidências de associação entre DECH e dias de mucosite no presente estudo (tabelas 18, 19 e 20). Provavelmente, não se encontrou essa associação pelo benefício da melhor manutenção da integridade da mucosa oral.

Observou-se também das tabelas 21, 22 e 23, que há diferença estatisticamente não significativa entre as frequências de DECH oral, DECH em outras localizações ou ambas e dor na cavidade oral. Não há evidências de associação entre DECH e dor na cavidade oral na presente amostra. Provavelmente a ação da laserterapia, com seu efeito analgésico, atenuando a severidade da mucosite e a dor na cavidade oral, tenha provocado essa ausência de associação no presente trabalho.

De acordo com os resultados apresentados nas tabelas 24, 25 e 26, há diferença estatisticamente significativa no cruzamento entre dor para deglutir e DECH em outras localizações e DECH geral, mas não para DECH oral. Portanto, há evidências de associação entre DECH em outras localizações e dor para



deglutir. Trabalhos têm mostrado forte associação entre mucosite no trato gastrointestinal, ocorrência de DECH aguda e posteriormente ocorrência de DECH crônica<sup>42</sup>. Nesse sentido, os dados concordam com a literatura e demonstram que a amostra estudada exhibe tendências de associação de DECH e mucosite, que não na cavidade oral, semelhantes a outras amostras investigadas.

A observação da DECH oral em relação à MO oral e uso de *laser* ainda é recente, sendo uma abordagem rara de se encontrar na literatura, o que também acontece com o uso de *laser* para prevenção e tratamento de DECH oral. Elad et al em 2003<sup>36</sup>, foram os primeiros a reportar os benefícios do tratamento com *laser* de CO<sub>2</sub> para controle da dor de um caso com severa DECH oral crônica. Ele sugeriu ser uma modalidade de tratamento promissora.

Outros fatores podem estar influenciando os resultados do presente estudo como o intervalo de tempo entre os dois grupos, pela evolução do TMO e de terapias de controle de doenças hematológicas, de infecções oportunistas, assim como a atuação de uma equipe multiprofissional mais especializada.

Estudos indicam que o *laser* diminui o dano tecidual na cavidade oral em pacientes submetidos ao transplante de medula óssea, uma vez que previne a mucosite oral. No entanto, mais estudos são necessários para que a utilização do *laser* possa também ser reconhecida na prevenção da DECH oral.

## CONCLUSÕES

O atendimento odontológico incluindo laserterapia de baixa potência demonstra diminuir a severidade da mucosite oral e a frequência de dor na cavidade oral em pacientes submetidos a transplante de medula óssea alogênico.

Além disso, nossos resultados indicam que o uso da terapia com *laser* em baixa intensidade, atenuando a severidade da mucosite, tenha efeitos benéficos sobre a DECH.

Mais estudos clínicos randomizados são necessários para se avaliar a eficácia da laserterapia na manutenção da integridade da mucosa oral durante o transplante alogênico e se seu possível efeito atenuante sobre a severidade da mucosite oral pode ter algum efeito benéfico sobre a DECH oral.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sonis, S.T. Mucositis: The impact, biology and therapeutic opportunities of oral mucositis. *Oral Oncol.*, 45(12):1015-20, 2009.
2. Vokurka, S.; Steinerova, K.; Karas, M.; Koza, V. Characteristics and risk factors of oral mucositis after allogeneic stem cell transplantation with Flu/Mel conditioning regimen in context with Bu/CY<sub>2</sub>. *Bone Marrow Transplantation*, 44, 601-605, 2009.
3. Cutler C, Li S, Kim HT, Laglenne P, Szeto KC, Hoffmeister L et al. Mucositis after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a cohort study of methotrexate- and non-methotrexate-containing graft-versus-host disease prophylaxis regimens. *Biol Blood Marrow Transplant.*, 11(5):383-8, 2005.
4. Keefe, D.M.; Schubert, M.M.; Elting, L.S.; Sonis, S.T.; Epstein, J.B.; Durlacher, J.E.R.; Migliorati, C.A.; McGuire, D.B.; Hutchins, R.D.; Peterson, D.E. Updated Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Treatment of Mucositis. For The Mucositis Study Section of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer and the International Society for Oral Oncology, 2007.
5. Dulley, F.L.; Saboya, R.; Barros, J.C.; Transplante de células hemopoéticas. *Soc. Bras. de Hematologia e Hemoterapia*, 2010. Artigo eletrônico disponível em: [www.sbbh.com.br/pdf/transp-celulas-hematopoeticas.pdf](http://www.sbbh.com.br/pdf/transp-celulas-hematopoeticas.pdf). Acesso em 10/04/2010.
6. Blazar, B.R.; Murphy, W.J. Bone marrow transplantation and approaches to avoid graft-versus-host disease (GVHD). *Phil. Trans. R. Soc. B.*, 360, 1747-1767, 2005.
7. Rzepecki, P.; Barzal, J.; Oborska, s. Blood and Marrow Transplantation and Nutritional Support. *Support care cancer* 2009, published on line 01 Sept 2009.
8. Ferrara, J.L.M.; Levine, J.E.; Reddy, P.; Holler, E. Graft-versus-host disease. *Lancet*, 373 (9674): 1550-1561, May 2, 2009.
9. Santos, P.S.S.; Lima, R.B.; Magalhães, M.H.C.G Doença do enxerto-contra-hospedeiro (DECH) em pacientes transplantados de medula óssea – relato de caso. *RPG Rev Pós Grad*, 12(4) 506-11, 2005.
10. Vizoni, S.L.; Lieber, S.R.; Souza, C.A.; Sell, A.M.; Visentainer, J.E.L. Papel das citocinas na imunopatogênese da doença do enxerto contra o hospedeiro. *Rev. Bras. Hematologia Hemoterapia* 30 (92): 142-152, 2008.
11. Imanguli, M.M.; Alevizos, I.; Brown, R.; Pavletics, S.; Atkinson J.C. Oral graft-versus-host disease. *Oral Dis.*, 14(5): 396-412, Jul 2008.

12. Luiz, A.C.; Eduardo, F.P.; Bezinelli, L.M.; Correa, L. Alterações bucais e cuidados orais no paciente transplantado de medula óssea. *Rev Bras Hematol Hemoter.*, 30(6): 480-487, 2008.
13. Rampini, M.P.; Ferreira, E.M.S.; Ferreira, C.G.; Antunes, H.S. Utilização da terapia com *laser* de baixa potência para prevenção de mucosite oral: revisão de literatura. *Rev Bras de Cancerologia*, 55(1): 59-68, 2009.
14. Rubenstein, E.B.; Peterson, D.E.; Schubert, M.; Keefe, D.; McGuire, D.; Epstein, J.; Elting, L.S.; Fox, P.C.; Cooksley, C.; Sonis, S.T. Clinical Practice Guidelines for the prevention and treatment of Cancer Therapy-Induced Oral and Gastrointestinal Mucositis. For the Mucositis Section of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer and the International Society for Oral Oncology. 2004.
15. Scully, C.; Sonis, S.; Diz, P.D. Oral mucositis. *Oral Dis.*, 12 (3): 229-41, May 2006.
16. Schubert, M.M.; Eduardo, F.P.; Guthrie, K.A.; Franquin, J.c.; Bensadoun, R.J.J.; Migliorati, C.A.; Lloid, C.M.E.; Eduardo, C.P.; Walter, N.F.; Marques, M.M.; Hamdi, Mohd. A phase III randomized double-blind placebo-controlled clinical trial to determine the efficiency of low level *laser* therapy for the prevention of oral mucositis in patients undergoing hematopoietic cell transplantation. *Support Care Cancer*, 15: 1145-1154, 2007.
17. Sonis, S.T.; Elting, L.S.; Keefe, D.; Peterson, D.E.; Schubert, M.; Jensen, M.H.; Bekele, B.N.; Durlacher, J.R.; Donnelly, J.P.; Rubenstein, E.B. Perspectives on Cancer Therapy - Induced Mucosal Injury. For the Mucositis Section of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer and International Society for Oral Oncology, 2004.
18. Nes, A.G.; Posso, M.B. Patients with moderate chemotherapy-induced mucositis: pain therapy using low intensity *laser*. *Int. Nurs Rev.*, 52 (1): 68-72, 2005.
19. Silverman Jr, S. Diagnosis and management of oral mucositis. *J. Support Oncol.*, 5 (2 suppl 1): 13-21, 2007.
20. Barker, G.J. Current practices in the oral management of the patients undergoing chemotherapy on bone marrow transplantation. *Support Care Center*, 7 (1): 17-20, 1999.
21. Bensadoun, R.J.; Franquin, J.C.; Cias, G.; Darcourt, V.; Schubert, M.M.; Viot, M.; Dejous, J.; Tardieu, C.; Benezery, K.; Nguyen, T.D.; Laudoyer, Y.; Dassonville, O.; Poissonet, G.; Vallicioni, J.; Thyss, A.; Hamdi, M.; Chauvel, P.; Demard, F. Low energy He/Ne in the prevention of radiation/induced mucositis. *Support Care Cancer*, 7:244/252, 1999.
22. Jaguar, G.C.; Prado, J.D.; Nishimoto, I.N.; Castro Jr, D.O.; Cruz Perez, D.E.; Alves, F.A. Low -energy *laser* for prevention of mucositis in hemetopoietic stem cell transplantation. *Oral Diseases*, 538-543, 2007.

23. Maiya, G.A.; Sagar, M.S.; Fernandes. Effect of level helium-neon (He-Ne) *laser* therapy in the prevention & treatment of radiation induced mucositis in head & neck cancer patients. *Indian J. Res.*, 124, p 300-402, October, 2006.
24. França, C.M.; Noborikawa, E., França C.M.; Núñez S.C.; Prates, R.A.; Faria, M.R.; Ribeiro, M.S. Low – intensity red *laser* on the prevention and treatment of induced – oral mucositis in hamsters. *J.Photoch and Photobio: Biology*, v.94 (1), p25-31, 2009.
25. Simões, A.; Eduardo, F.P.; Luiz A.C.; Campos, L.; Sá, P.H.; Cristófaró, M.; Marque, M; Eduardo, C.P. *Laser* phototherapy as topical prophylaxis against head and neck cancer radiotherapy induced oral mucositis: Comparision between low and high/low power *lasers*. *Lasers in Surgery and medicine*, 41:264-270, 2009.
26. Karu, T. Molecular mecanism of the therapeutic effect of low intensity *laser* radiation. *Lasers Life Sci.*, 2(1): 53-74, 1988.
27. Bensadoun, R.J. Low level *laser* therapy: A real hope in the management of Chemo-induced and radiation-induced mucositis? *Cancer J.*, 8(3):236-238, 2002.
28. Garcia, E. R.; Molina, R.B.; Gonzáles, M. T. J. V. Graft-versus-host disease, an eight case report and literature review; *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*, 11: E486-92, 2006.
29. França, C.M.; Martins, M.D.; Volpe, A.; Pallota Filho, R.S.; Araújo, N.S.. Severe oral manifestations of chronic graft-vs-host disease; *J Am Dent Assoc.*, 132;1124-1127, 2001.
30. Schubert, M.M.; Correa, M.E. Oral graft-versus-host disease. *Dent Clin North Am.*, 52(1):79-109, viii-ix, Jan 2008.
31. Schubert, MM; Sullivan, K.M.; Morton, T.H.; Izutsu, K.T.; Peterson, D.E.; Flournoy, N. et al. Oral manifestations of chronic graft-v-host disease. *Arch Intern. Med.*, 144(8):1591-5 Apud, 1984.
32. Shulman, H. M.; Kleiner, D.; Lee, S.J.; Morton, T.; Pavletic, S.Z.; Farmer, E. et al. Histopathologic diagnosis of chronic graft-versus-host disease. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-Versus-Host Disease II. Pathology Working Group Report. *Biol. Blood Marrow Transplant*, 12(1):31-47, 2006.
33. Sato, M.; Tokuda, N.; Fukumoto, T.; Mano, T.; Sato, T.; Ueyana, Y.; Immunohistopathological study of lichenoid lesions of chronic GVHD. *J.Oral Pathol. Med.*, 35(1):33-6, 2006.

34. Soares, A.B.; Faria, P.R.; Magna, I.A.; Correa, M.M.; de Souza, C.A.; Almeida, O.P. et al. Chronic GVHD in minor salivary glands and oral mucosa: histopathological and immunohistochemical evaluation of 25 patients. *J. Oral Pathol. Med.*, 34(6):368-73, 2005.
35. Nicolatou-Galitis, O.; Kitra, V.; Van Vliet – Constantinidou, C.; Peristeri, J.; Goussetis, E.; Petropoulod, D. et al. The oral manifestations of chronic graft-versus-host disease (cGVHD) in pediatric allogeneic bone marrow transplant recipients. *J. Oral Pathol. Med.*, 30(3):148-53, 2001.
36. Elad, S.; Or, R.; Saphira, M.Y.; Haviv, A.; Galili, D.; Garfunkel, A. A.; Bitan, M.; Kaufman, E. CO<sub>2</sub> *laser* in oral graft-versus-host disease: a pilot study. *Bone marrow transplantation*, 32, 1031-1034, 2003.
37. Antunes, H.S.; Azevedo, A. M.; Bouzas, L.F.S.; Adão, C.A.E.; Pinheiro, C.T.; Mayhe, R.; Pinheiro, L.H.; Azevedo, R.; Matos, V.D.A.; Rodrigues, P.C.; Small, I.A.; Zangaro, R.A.; Ferreira, C.G. *blood*, vol109, n.5, March 1, 2007.
38. Eduardo, F.P., Bezinelli, L; Luiz, A.N.; Correa, L.; Vogel, C.; Eduardo, C.P. Severity of oral mucositis in patients undergoing hematopoietic cell transplantation and an oral *laser* phototherapy protocol: A survey of 30 patients. *Photomed and Laser Surgery*, v 26, 2008.
39. Stokman, M.A.; Spijkervet, F.K.L.; Boezen, H.M.; Schouten, J.P.; Roodenburg, J.L.N.; Vries, E.G.E. Preventive intervention possibilities in radiotherapy and chemotherapy-induced oral mucositis. *J. Dent. Res.*, 85(8) 690-700, 2006.
40. Kuhn, A.; Porto, F.A.; Miraglia, P.; Brunetto, A.L. Low-level infrared *laser* therapy in chemotherapy-induced oral mucositis: A randomized placebo-controlled trial in children. *J. Ped. Hemat/Oncol.*, vol. 31(1): 33-37, Jan 2009.
41. Blijlevens, N.; Schwenkglenks, 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.*, 26(9): 1519-25, 2008.
42. Goldberg, J.; Jacobsohn, D.A.; Zahurak, M.L.; Vogelsang, G.B. Gastrointestinal toxicity from the preparative regimen is associated with an increased risk of graft-versus-host disease. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 11:101-107, 2005.

## ANEXO A - Aprovação do Comitê de Ética Hospital Israelita Albert Einstein



**ALBERT EINSTEIN**  
INSTITUTO ISRAELITA DE  
ENSINO E PESQUISA

São Paulo, 18 de junho de 2010.

Processo CEP/Einstein nº. 10/1312

**Título:** "Incidência e severidade de Dech oral em pacientes submetidos ao protocolo de laserterapia para mucosite oral no transplante de medula óssea alogênico." Versão 2, janeiro de 2010, com isenção de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

**Pesquisadora Responsável:** Fernanda de Paula Eduardo

**Instituição:** Hematologia/TMO do Hospital Israelita Albert Einstein

**Projeto de Grupo III**

**Patrocinador:** pesquisadora

### PARECER

O Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Israelita Albert Einstein no cumprimento de suas atribuições, **analisou** e **aprovou** o projeto de pesquisa supracitado, bem como a isenção do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Aproveitamos a oportunidade para orientar a pesquisadora sobre os seguintes itens:

- O sujeito da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (Res. CNS 196/96 – Item IV.1.f) e deve receber uma cópia do Termo de Consentimento Livre Esclarecido, na íntegra, por ele assinado (Item IV.2d).
- O pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado e descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou (Res. CNS 196 Item III. 3z), aguardando seu parecer, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade de regime oferecido a um dos grupos da pesquisa (Item V.3) que requeiram ação imediata.
- O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo (Res. CNS Item V.4). É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro



**ALBERT EINSTEIN**  
INSTITUTO ISRAELITA DE  
ENSINO E PESQUISA

centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.

- Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas.
- Relatórios parciais e finais devem ser apresentados ao CEP, inicialmente em 18 de dezembro de 2010.

Atenciosamente,

**Prof. Dr. José Pinus**  
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa  
do Hospital Israelita Albert Einstein