



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS  
FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE PIRACICABA

Camila Weissheimer

**FOTOBIMODULAÇÃO NA PREVENÇÃO DE MUCOSITE ORAL EM  
PACIENTES SUBMETIDOS A TRANSPLANTE DE CÉLULAS  
PROGENITORAS HEMATOPOIÉTICAS: COMPARAÇÃO DE DOIS  
PROTOCOLOS CLÍNICOS**

**PHOTOBIMODULATION FOR PREVENTION OF ORAL MUCOSITIS  
IN PATIENTS SUBMITTED TO HEMATOPOIETIC STEM CELL  
TRANSPLANTATION: COMPARISON OF TWO CLINICAL  
PROTOCOLS**

Piracicaba

2016

Camila Weissheimer

**FOTOBIMODULAÇÃO NA PREVENÇÃO DE MUCOSITE ORAL EM PACIENTES  
SUBMETIDOS A TRANSPLANTE DE CÉLULAS PROGENITORAS  
HEMATOPOIÉTICAS: COMPARAÇÃO DE DOIS PROTOCOLOS CLÍNICOS**

**PHOTOBIMODULATION FOR PREVENTION OF ORAL MUCOSITIS IN  
PATIENTS SUBMITTED TO HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION:  
COMPARISON OF TWO CLINICAL PROTOCOLS**

Dissertação apresentada à Faculdade de Odontologia de Piracicaba da Universidade Estadual de Campinas como parte dos requisitos exigidos para a obtenção do título de Mestra em Estomatopatologia, na Área de Estomatologia.

Dissertation presented to the Piracicaba Dental School of the University of Campinas in partial fulfilment of the requirements for the degree of Master in Pathology, in Stomatology area.

Orientador: Profa. Dra. Manoela Domingues Martins

ESTE EXEMPLAR CORRESPONDE À  
VERSÃO FINAL DA DISSERTAÇÃO  
DEFENDIDA PELA ALUNA CAMILA  
WEISSHEIMER E ORIENTADA PELA  
PROFA. DRA. MANOELA DOMINGUES  
MARTINS.

Piracicaba

2016

**Agência(s) de fomento e n.º(s) de processo(s):** CAPES

Ficha catalográfica  
Universidade Estadual de Campinas  
Biblioteca da Faculdade de Odontologia de Piracicaba  
Marilene Girello - CRB 8/6159

W438f Weissheimer, Camila, 1991-  
Fotobiomodulação na prevenção de mucosite oral em pacientes submetidos a transplante de células progenitoras hematopoiéticas : comparação de dois protocolos clínicos / Camila Weissheimer. – Piracicaba, SP : [s.n.], 2016.

Orientador: Manoela Domingues Martins.  
Dissertação (mestrado) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Odontologia de Piracicaba.

1. Mucosite. I. Martins, Manoela Domingues. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Odontologia de Piracicaba. III. Título.

Informações para Biblioteca Digital

**Título em outro idioma:** Photobiomodulation for prevention of oral mucositis in patients submitted to hematopoietic stem cell transplantation : comparison of two clinical protocols

**Palavras-chave em inglês:**

Mucositis

**Área de concentração:** Estomatologia

**Titulação:** Mestra em Estomatopatologia

**Banca examinadora:**

Manoela Domingues Martins [Orientador]

Fábio de Abreu Alves

Alan Roger dos Santos Silva

**Data de defesa:** 19-12-2016

**Programa de Pós-Graduação:** Estomatopatologia



**UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS**  
**Faculdade de Odontologia de Piracicaba**



A Comissão Julgadora dos trabalhos de Defesa de Dissertação de Mestrado, em sessão pública realizada em 19 de Dezembro de 2016, considerou a candidata CAMILA WEISSHEIMER aprovada.

PROF<sup>a</sup>. DR<sup>a</sup>. MANOELA DOMINGUES MARTINS

PROF. DR. FÁBIO DE ABREU ALVES

PROF. DR. ALAN ROGER DOS SANTOS SILVA

A Ata da defesa com as respectivas assinaturas dos membros encontra-se no processo de vida acadêmica do aluno.

## **AGRADECIMENTOS**

À Prof<sup>a</sup>. Dra. Manoela Domingues Martins, pela orientação no desenvolvimento e elaboração dessa dissertação durante o período de Mestrado em Estomatopatologia pela Faculdade de Odontologia de Piracicaba.

À Universidade Estadual de Campinas, na pessoa do Magnífico Reitor, Prof. Dr. José Tadeu Jorge.

À Faculdade de Odontologia de Piracicaba, na pessoa do seu diretor, Prof. Dr. Guilherme Elias Pessanha Henriques, e seu Diretor Associado, Prof. Dr. Francisco Haiter Neto.

À Fundação Brasileira de Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pelo apoio financeiro durante o Mestrado.

Ao Hospital de Clínicas de Porto Alegre, em especial à equipe do Transplante de Medula Óssea (TMO), representada pela Prof<sup>a</sup>. Dra. Liane Esteves Daudt, e à equipe de Oncologia Pediátrica, representada pelo Prof. Dr. Lauro José Gregianin, por prestarem todo suporte para realização desse trabalho, e à Prof<sup>a</sup>. Dra. Marina Curra, que também contribuiu para o desenvolvimento do mesmo.

À minha família, colegas e amigos por todo apoio durante o período de realização do Mestrado.

## RESUMO

A mucosite oral (MO) é um dos efeitos adversos de maior impacto para o paciente submetido ao Transplante de Células Progenitoras Hematopoéticas (TCPH). A Fotobiomodulação (FBM) tem sido empregada para prevenção e tratamento de MO em pacientes submetidos ao TCPH, sendo que vários estudos indicam aplicações diárias de irradiação com laser diodo, de forma contínua, com um comprimento de onda em torno de 660 nm e densidade de energia entre 2 e 8 J/cm<sup>2</sup>. No entanto, um dos fatores limitantes associado com os protocolos atuais de FBM é a necessidade de aplicações diárias, o que envolve a disponibilidade de profissionais treinados, gerando um aumento significativo no custo-efetividade para serviços de saúde que oferecem essa terapia. Diante disso, o objetivo do presente estudo foi avaliar o efeito preventivo de dois protocolos de FBM que variavam no número de sessões (três vezes/semana ou diário) na ocorrência de MO e avaliar os fatores de risco relacionados à incidência e severidade de MO em pacientes submetidos ao TCPH. Noventa e nove pacientes submetidos ao TCPH foram divididos em dois grupos de acordo com o protocolo de FBM: Grupo 1 (FBM aplicada 3 vezes/semana usando um laser diodo de onda contínua com comprimento de 660 nm, diâmetro de ponto de 0.04cm<sup>2</sup>, irradiância de 1 W/cm<sup>2</sup>, potência de 100 mW, densidade de energia de 6 J/cm<sup>2</sup>, e tempo de exposição de 2,4 segundos/ponto, resultando em um total de energia de 0,24 J/ponto) e Grupo 2 (FBM aplicada 7 vezes/semana usando um laser diodo de onda contínua com os mesmos parâmetros utilizados para o grupo 1, exceto pela potência que foi de 40 mW e o tempo de exposição que foi de 6 segundos/ponto, resultando também em um total de energia de 0,24 J/ponto). Dados demográficos e clínicos (doença de base, tipo de transplante, tipo de condicionamento e tipo de profilaxia para prevenção da Doença do Enxerto Contra o Hospedeiro (DECH)), o grau de MO de acordo com a classificação da Organização Mundial da Saúde (OMS), contagens de leucócitos totais e plaquetas, níveis de marcadores de função hepática (transaminase glutâmico-oxalacética (TGO), transaminase glutâmico-pirúvica (TGP) e bilirrubina) e de marcadores de função renal (creatinina e ureia) foram coletados dos prontuários médicos. Nossos resultados mostraram que não houve diferença na média de MO entre os dois protocolos de FBM usados (p=0,34) e que o protocolo de

3 vezes/semana foi tão eficaz quanto o protocolo de 7 vezes/semana. Independentemente do protocolo de FBM usado, pacientes que foram submetidos a transplante alogênico, que receberam condicionamento prévio ao TCPH com regimes contendo irradiação corporal total (ICT) (12 Gy), bussulfano + ciclofosfamida (BuCi) e metotrexato (MTX) tiveram maior incidência e severidade de MO. Mielosupressão e função renal comprometida também foram consideradas fatores de risco para MO. Concluindo, nosso estudo indica que um protocolo de FBM de 3 vezes/semana é tão eficaz quanto um protocolo de 7 vezes/semana na prevenção de MO em pacientes submetidos a TCPH.

Palavras-chave: Mucosite. Fotobiomodulação. TCPH.

## ABSTRACT

Oral mucositis (OM) is one of the adverse effects of greater impact for the patient submitted to Hematopoietic Stem Cell Transplantation (HSCT). Photobiomodulation (PBM) has been used as one effective preventive protocol for OM in HSCT patients and several studies indicate daily applications of a continuous-wave diode laser with a wavelength around 660 nm and energy density between 2 and 8J/cm<sup>2</sup>. Nevertheless, one of the main limiting factors associated with the current protocols of PBM is the necessity of daily application of therapy, which involves the availability of trained professionals, generating a significant increase in cost-effectiveness for health services that offer this therapy. Thus, the aim of this study was to evaluate the preventive effect of two PBM protocols that varied in the number of sessions (three times/week or daily) in the occurrence of OM and evaluate the risk factors related to the incidence and severity of OM in patients undergoing HSCT. Ninety-nine patients submitted to HSCT were enrolled. The patients were divided in two groups according to the PBM protocol: Group I (Three PBM sessions weekly using a continuous-wave diode laser at a wavelength of 660 nm, spot size of 0.04 cm<sup>2</sup>, irradiance of 1 W/cm<sup>2</sup>, power output of 100 mW, energy density of 6 J/cm<sup>2</sup>, and exposure time of 2.4 seconds per point, resulting in 0.24 J total radiant energy per point) and Group II (Daily PBM sessions using the same continuous-wave diode laser at the same settings used for Group I except power output was 40 mW and exposure time was 6 seconds, resulting in 0.24 J total radiant energy per point). Demographic and clinical data (baseline disease, type of transplant, type of conditioning and type of prophylaxis against Graft Versus Host Disease (GVHD)), the degrees of OM according to the classification of the World Health Organization (WHO), absolute leukocytes and platelet count, levels of liver function markers (Glutamic-oxalacetic transaminase (GOT), Glutamic-pyruvic transaminase (GPT) and bilirubin) and renal function markers (creatinine and urea) were collected in the medical records. Our results revealed that there were no differences in the OM average between the two PBM protocols used, and that the three times/week protocol was as effective as the daily protocol. Independently of PBM protocol used, patients that received allogeneic transplant, conditioning previous HSCT with regimens containing total body irradiation (TBI) (12Gy), busulfan +



cyclophosphamide (BuCy) and Methotrexate (MTX)-containing regimens have high incidence and severity of OM. Myelosuppression and impaired renal function were also considered risk factors for OM. In conclusion, our study indicates that a three times/week FBM protocol is as effective as a daily protocol for the prevention of OM in patients undergoing HSCT.

Keywords: Mucositis. Photobiomodulation. HSCT.

## SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO .....	11
1.1 Transplante de Células Progenitoras Hematopoiéticas (TCPH) .....	11
1.2 Mucosite Oral .....	15
1.2.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da mucosite oral .....	15
1.2.2 Patobiologia da mucosite oral .....	18
1.2.3 Prevenção e tratamento da mucosite oral .....	19
2 ARTIGO: Photobiomodulation three times a week is effective as daily application in preventing oral mucositis in patients undergoing HSCT .....	24
3 CONCLUSÃO .....	46
REFERENCIAS .....	47
ANEXOS .....	56
Anexo 1 Parecer Consubstanciado do CEP .....	56
Anexo 2 Certificado de submissão ao periódico Blood .....	61
Anexo 3 Certificado de edição do idioma inglês .....	62

## **1 INTRODUÇÃO**

A seguir, será apresentada uma revisão de literatura abordando aspectos relacionados à MO. Primeiramente serão abordados os principais tópicos relacionados ao TCPH, ao condicionamento utilizado para esse procedimento e aos principais efeitos adversos relacionados a esse tipo de tratamento. Posteriormente, serão abordados os aspectos clínicos, epidemiológicos, a patobiologia, formas de prevenção e tratamento da MO.

### **1.1 Transplante de Células Progenitoras Hematopoiéticas**

O TCPH consiste na retirada de células progenitoras hematopoiéticas do doador e infusão na corrente sanguínea do paciente receptor para que ocorra a recuperação da medula óssea. Esta forma de tratamento tem sido utilizada em inúmeras doenças onco-hematológicas, insuficiências medulares ou distúrbios congênitos da hematopoiese (Appelbaum, 2007).

As células progenitoras hematopoiéticas podem ser obtidas da medula óssea, do sangue periférico ou do sangue do cordão umbilical do próprio paciente (transplante autólogo), de doador com antígeno leucocitário humano (ALH) idêntico aparentado ou não (transplante alogênico) ou de gêmeo univitelino (transplante singênico) (Storb, 1994). O TCPH alogênico é um processo altamente complexo, tendo como principal risco de fracasso a mortalidade não relacionada com a recidiva da doença. Já o TCPH autólogo pode ser utilizado em diversas condições neoplásicas e auto-imunes, consistindo em um procedimento menos complexo, porém com alto risco de recidiva (Copelan, 2006; Gratwohl et al., 2009). As principais indicações para o TCPH autólogo e alogênico estão na Tabela 1.

Tabela 1 - Indicações atuais para TCPH autólogo e alogênico.

	Transplante Autólogo	Transplante Alogênico
<b>Malignidades</b>	Mieloma múltiplo Linfoma não-Hodgkin Linfoma de Hodgkin Leucemia mielóide aguda Neuroblastoma Câncer de ovário Tumores de células germinativas	Leucemia mielóide aguda Leucemia linfoblástica aguda Leucemia mielóide crônica Síndrome mielodisplásica Neoplasias mieloproliferativas Linfoma não-Hodgkin Linfoma de Hodgkin Mieloma múltiplo Leucemia mielóide crônica juvenil
<b>Desordens não-malignas</b>	Doenças autoimunes Amiloidose	Anemia aplástica Hemoglobinúria paroxística noturna Anemia de Fanconi Anemia de Diamond-Blackfan Talassemia major Anemia falciforme Imunodeficiência combinada severa Síndrome de Wiskott-Aldrich Erros inatos de metabolismo Síndrome de neutropenia congênita

Fonte: Henig e Zuckerman, 2014.

O regime de condicionamento que antecede o TCPH consiste de quimioterapia (QT) ou associação de QT com radioterapia (RT) e tem um papel na erradicação do tumor residual e na supressão do sistema imunitário do paciente para evitar a rejeição do enxerto (Henig e Zuckerman, 2014). Esse regime é realizado por um período de 3 a 7 dias (D-3 ou D-7) e, posteriormente é feita a infusão das células progenitoras hematopoiéticas no indivíduo receptor (D 0). Para os pacientes que foram submetidos a transplantes autólogos, a recuperação da medula ocorre por volta de 15 dias após a infusão (D+15), enquanto que, em pacientes que foram submetidos a transplantes alogênicos, esse evento ocorre por volta de 21 dias após a infusão. Além disso, os pacientes tratados através de transplantes alogênicos recebem medicamentos imunossupressores para evitar a rejeição das células transplantadas e o desenvolvimento da DECH (Barker e Wagner, 2003).

Durante o acompanhamento dos pacientes, um evento importante relacionado ao tratamento quimioterápico é o período de Nadir, que corresponde ao período de menor contagem de células brancas e plaquetas no sangue. O Nadir ocorre em torno de 7 a 12 dias após a infusão dos quimioterápicos (Wang et al., 2008).

A QT na fase de condicionamento tem como mecanismo fundamental a inibição não-seletiva da proliferação celular, isto porque a maior parte dos alvos moleculares sobre os quais os quimioterápicos atuam estão também presentes em células não-tumorais, de forma que esses agentes apresentam baixa ou nenhuma seletividade, causando diversos efeitos colaterais tóxicos (toxicidade das drogas) (Sonis, 2004; Keefe et al., 2007; Vera-Llonch et al., 2007; Rotea, 2010; Rang et al., 2011). Existem regimes específicos de condicionamento indicados para cada tipo de doença/transplante baseados em dados de ensaios clínicos. A maioria dos protocolos de QT utiliza  $\text{mg}/\text{m}^2$ , sendo necessários a altura e o peso do paciente para se calcular a superfície corpórea (SC) (Rotea, 2010).

Os esquemas de QT pré-TCPH são categorizados por seu nível de intensidade em: mieloablativos (destruição completa da medula óssea do receptor, antes da infusão de células-tronco hematopoéticas obtidas do doador) e com redução de intensidade (RIC)/não-mieloablativos (quando se minimiza a intensidade mieloablativa do tratamento), sendo que quanto mais intenso e mieloablativo é o protocolo, maior é sua toxicidade (Henig e Zuckerman, 2014).

Os regimes de condicionamento incluem um agente alquilante ou uma combinação destes agentes (como bussulfano, etoposide, melfalano, entre outros) combinados ou não com ICT e com outros fármacos. Por algumas décadas, a escolha por regimes mieloablativos para pacientes submetidos ao TCPH alogênico foi essencial para erradicação da doença, assim como pelo efeito imunossupressor necessário para o sucesso do enxerto (Haddad e Rowe, 2004; Gyurkocza e Sandmaier, 2014). Porém, estudos recentes demonstraram que regimes RIC/não-mieloablativos podem ser indicados para alguns pacientes e malignidades específicas, a fim de reduzir os efeitos adversos relacionados à toxicidade não-hematológica. No entanto, o risco de desenvolvimento de DECH torna-se aumentado frente a esses regimes. Dessa forma, as principais indicações para regimes RIC/não-mieloablativos são: tumores em que o efeito da DECH foi equivocadamente demonstrado; leucemias crônicas e desordens linfoproliferativas indolentes (mieloma múltiplo); leucemias agudas apenas em estágios iniciais; e pacientes idosos que não tolerariam a morbidade e mortalidade de um TCPH alogênico com condicionamento mieloablativo (Haddad e Rowe, 2004; Gyurkocza e Sandmaier, 2014).

Juntamente com a QT, a ICT é um dos componentes principais do TCPH. Altas doses de ICT são utilizadas juntamente com drogas citotóxicas para destruir as células leucêmicas antes do transplante (Quast, 2006; Nelligan et al., 2015). O quadro 1 mostra as principais indicações do uso de ICT como condicionamento para TCPH.

Quadro 1 - Indicações de ICT.

- **Algumas indicações:** Leucemias em adultos e crianças:
  - Leucemia linfoblástica aguda (ALL),
  - Leucemia mielóide aguda (LMA),
  - Leucemia mielóide crônica (LMC),
  - Síndrome mielodisplásica (SMD).
- **Indicações opcionais:** Os tumores sólidos na infância:
  - Neuroblastomas,
  - Sarcomas de Ewing,
  - Plasmocitomas / mielomas múltiplos.
- **No teste clínico:**
  - Doença de Hodgkin Morbus (MHD)
  - Linfomas não-Hodgkin (LNH).

Fonte: Quast, 2006.

Devido ao intenso regime de condicionamento antes do transplante e ao fato da recuperação imunológica após o transplante ser lenta, pacientes submetidos ao TCPH são propensos a desenvolver uma série de efeitos adversos que podem levar à modificação ou interrupção do tratamento, resultando na redução da qualidade de vida e/ou na sobrevida (Aversa et al., 2005). Estes efeitos adversos podem envolver diversos órgãos e incluem vômito, diarreia, toxicidade hepática, dermatites, mielossupressão e complicações orais (Csordas et al., 2014; Liu et al., 2014; Tulsyan et al., 2014). As complicações orais mais comuns relacionadas ao regime de condicionamento para o TCPH são: mucosite, infecções orais (causadas por Candida, CMV, VZV, entre outros), DECH e hiperplasia gengival relacionada à medicação (Ciclosporina e outras drogas utilizadas para imunossupressão) (Petti et al., 2013).

## 1.2 Mucosite Oral

### 1.2.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da mucosite oral

Clinicamente, a MO se manifesta como eritema ou ulcerações em vários graus de intensidade, que podem ser exacerbados por fatores locais, e essas lesões podem ser acompanhadas ou não de desconforto oral (Raber-Durlacher et al., 2010). Existem vários sistemas de graduação para sua avaliação clínica, sendo que os mais utilizados são: o sistema da Organização Mundial de Saúde (OMS), o qual considera critérios objetivos e subjetivos, envolvendo o estado funcional do paciente, assim como o aspecto clínico da boca (WHO, 1979); os Critérios de Terminologia Comum para Eventos Adversos (CTCAE) do Instituto Nacional do Câncer (NCI), versão 4.0 (2010) que inclui escalas subjetivas e objetivas separadas para MO; e os critérios do Oral Mucositis Assessment Scale (OMAS), que vêm sendo bastante utilizados em pesquisas na última década pelo fato de ser uma escala objetiva, simples e reproduzível, que leva em consideração graus de eritema e graus de ulceração separadamente (Sonis et al., 1999). A Tabela 2 demonstra os diferentes critérios utilizados por esses três sistemas de graduação para determinar o grau de MO. Na figura 1 estão exemplificados clinicamente os diferentes graus de MO de acordo com a classificação da OMS.

Tabela 2 - Escalas utilizadas para avaliação da mucosite oral de acordo com sua severidade.

<b>Grau mucosite</b>	<b>OMS</b>	<b>NCI</b>	<b>OMAS</b>
<b>0</b>	Sem alterações	Sem alterações	Sem alterações
<b>1</b>	Inflamação e eritema	Úlceras indolores, eritema, dor leve na ausência de lesões	1* Eritema não severo
<b>2</b>	Eritema e ulceração	Eritema doloroso, edema ou úlceras, alimentação possível	2* Eritema severo
<b>3</b>	Ulceração – paciente não consegue ingerir sólidos	Eritema doloroso, edema, ou úlceras que requerem hidratação	1# Úlcera < 1 cm <sup>2</sup>
<b>4</b>	Ulceração – não é possível se alimentar pela boca	Ulceração grave ou com necessidade de suporte nutricional parenteral ou enteral ou intubação profilática	2# Úlcera = 1-3 cm <sup>2</sup>
<b>5</b>	-	Morte relacionada à toxicidade	3# Úlcera > 3 cm <sup>2</sup>

\*OMAS para lesões eritematosas

#OMAS para lesões ulceradas



Figura 1 - Aspecto clínico da mucosite oral de acordo com a classificação da OMS.



Fonte: Imagens cedidas pela Profª Dra. Marina Curra.

A incidência e severidade da MO em pacientes submetidos ao TCPH dependem de uma série de fatores, como o tipo de TCPH (alogênico ou autólogo), o tipo de condicionamento utilizado e a utilização de metotrexato (MTX) para prevenção contra DECH (Stiff, 2001; Vagliano et al., 2011; Legert et al., 2014). Geralmente a incidência de MO varia entre 75-100% em pacientes submetidos ao TCPH, sendo que de 50-75% são classificados nos graus 3 e 4 (Castagna et al., 2007; Vera-Llonch et al., 2007; Blijlevens et al., 2008; Chaudhry et al., 2016).

Conforme o grau, a MO pode ocasionar modificações negativas na qualidade de vida do paciente durante o tratamento, visto que pode comprometer a deglutição, a ingestão de alimentos e a capacidade de comunicação do paciente (Logan et al., 2008; Ryan et al., 2009; Vayne-Bossert et al., 2010). A MO também pode resultar em aumento do tempo de permanência do paciente internado no hospital, necessidades de cuidados especiais (incluindo infusão intravenosa de opióides e outros fármacos) e nutrição parenteral, que juntos levam a um custo econômico mais elevado (Bezinelli et al., 2014; Bezinelli et al., 2016). Além disso, devido à neutropenia causada pelo regime de condicionamento associada à quebra da barreira mucosa, a MO pode predispor o indivíduo à infecção sistêmica e até ao óbito (Ruescher et al., 1998; Bellm et al., 2000).

### 1.2.2 Patobiologia da mucosite oral

A QT assim como a RT, utilizadas na fase de condicionamento para TCPH, não podem diferenciar as células tumorais, que se dividem rapidamente, das células do epitélio basal da mucosa oral, que também estão em freqüente processo de divisão e síntese de DNA. Dessa forma, durante a utilização dessas terapias, a renovação epitelial é comprometida, acarretando em atrofia e posterior ulceração da mucosa oral. Além disso, alguns autores defendem que a leucopenia e neutropenia decorrentes da imunossupressão promovem redução nos mecanismos de defesa celular e humoral, tendo um papel importante em várias complicações infecciosas e podendo agravar diversos processos inflamatórios como a MO (Cheng et al., 2012).

O desenvolvimento da MO tem sido dividido em 5 estágios: 1 – iniciação; 2- resposta inicial ao dano; 3 – amplificação da sinalização; 4 – ulceração; 5 – cura (Sonis et al., 2004; Sonis et al., 2011).

O estágio de iniciação é caracterizado por dano direto ao DNA, causado pela QT ou RT, com subsequente ruptura dos filamentos de DNA, acarretando em morte clonogênica das células do epitélio basal. Nessa fase, também ocorre a liberação de espécies reativas de oxigênio, que contribui significativamente para geração do dano tecidual. Frente a esses danos, inicia-se uma série de eventos biológicos, incluindo a ativação de fatores de transcrição, como o fator nuclear Kappa-B (NF-κB), Wnt, p53 e suas respectivas rotas de sinalização, que caracterizam o segundo estágio de desenvolvimento da MO. Esses fatores controlam a expressão de genes associados à produção de citocinas pró-inflamatórias e de moléculas de adesão celular. Os dois primeiros estágios descritos acima iniciam quase que imediatamente após o paciente iniciar o tratamento QT ou RT, porém a maioria das alterações é detectada apenas no interior dos tecidos submucosos. Do ponto de vista clínico, o impacto desse processo destrutivo é observado cerca de 4 a 5 dias após o início do tratamento. No estágio de amplificação da sinalização, várias moléculas ativadas durante o segundo estágio regulam positiva ou negativamente a resposta local tecidual, podendo amplificar a resposta inflamatória do tecido, como é o caso do fator de necrose tumoral (TNF) que gera um *feedback* positivo para o NF-κB. O estágio mais impactante para o paciente e para o clínico é o estágio 4, caracterizado pela ulceração da mucosa, em que há uma maior sintomatologia dolorosa, risco de infecções e utilização dos

recursos hospitalares. Nessa fase, as úlceras são colonizadas por bactérias do meio oral, cujos produtos acabam estimulando a liberação de mais citocinas pró-inflamatórias. Finalmente, no estágio 5 ocorre a cicatrização das leões ulceradas que, na maioria das vezes, ocorre espontaneamente. Essa cicatrização ocorre através da migração, proliferação e diferenciação de células do epitélio das áreas limítrofes a úlcera, estimuladas por moléculas da matriz extracelular (Sonis et al., 2004; Logan, et al., 2007; Sonis et al., 2011; Suresh et al., 2016).

### 1.2.3 Prevenção e tratamento da mucosite oral

O controle da MO é de extrema importância e o desenvolvimento de intervenções efetivas é visto como de alta prioridade nos protocolos de suporte ao paciente oncológico. A Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC) desenvolveu uma série de guidelines nos últimos anos sobre o tratamento e prevenção da MO e gastrintestinal. O quadro 2 mostra os principais trabalhos e sua evolução até a última atualização, desenvolvida por Lalla e colaboradores em 2014, em relação às práticas clínicas frente à MO em pacientes submetidos ao TCPH.

Quadro 2 - Guidelines para prevenção e tratamento da MO em pacientes submetidos a TCPH de acordo com a MASCC.

GUIDELINE/AUTOR	RECOMENDAÇÕES
Rubenstein et al., 2004	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Cuidados orais e educação do paciente, numa tentativa de reduzir a gravidade de MO associada à quimioterapia ou terapia de radiação;</li> <li>2. Analgesia com morfina para a dor de MO em pacientes submetidos a TCPH;</li> <li>3. Fotobiomodulação (FBM) requer equipamento caro e treinamento especializado. Devido à variabilidade interoperador, ensaios clínicos são difíceis de realizar. No entanto, é incentivada, pelas evidências acumuladas em apoio do FBM. Para os centros capazes de suportar a tecnologia e treinamento necessários, é sugerido o uso de FBM, numa tentativa de reduzir a incidência de MO e a dor associada em pacientes submetidos a quimioterapia de alta dose ou quimioradioterapia pré-TCPH.</li> </ol>

Keefe et al., 2007	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Cuidados de higiene oral e educação do paciente e da equipe multidisciplinar no uso de tais protocolos;</li> <li>2. Analgesia com morfina para a dor de MO em pacientes submetidos a TCPH;</li> <li>3. Em pacientes com malignidades hematológicas que vão receber quimioterapia de altas doses e ICT com transplante autólogo de células tronco é recomendado o uso de fator de crescimento de queratinócitos-1 (palifermina) numa dose de 60 µg / kg por dia durante 3 dias antes do condicionamento e durante 3 dias pós-transplante, para a prevenção de MO;</li> <li>4. Uso de crioterapia para prevenir a MO em pacientes que receberam altas doses de melfalan;</li> <li>5. FBM para reduzir a incidência de MO e a dor associada, em pacientes que receberam quimioterapia de dose elevada ou radioquimioterapia antes de TCPH, se o centro de tratamento for capaz de suportar a tecnologia e formação profissional necessárias, pelo fato de que a FBM requer um equipamento dispendioso e treinamento especializado. Devido à variabilidade interoperador, os ensaios clínicos são difíceis de conduzir, e seus resultados são difíceis de comparar. No entanto, o painel é incentivado pelas evidências acumuladas em apoio a FBM.</li> </ol>
Lalla et al., 2014	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Fator de crescimento recombinante dos queratinócitos humanos-1 (KGF-1 / palifermina) deve ser usado para prevenir a MO (a uma dose de 60 µg / kg por dia durante 3 dias antes do condicionamento e durante 3 dias após o transplante) em pacientes que receberam quimioterapia de dose elevada e ICT, seguido de transplante autólogo de células estaminais, para uma malignidade hematológica;</li> <li>2. FBM (comprimento de onda de 650 nm, potência de 40 mW, e cada centímetro quadrado tratado com o tempo necessário para uma dose de energia de tecido de 2 J / cm<sup>2</sup>), deve ser usada para prevenir a MO em pacientes que recebem TCPH condicionado com quimioterapia de dose elevada, com ou sem ICT;</li> <li>3. Analgesia controlada pelo paciente com morfina para tratar a dor devido à MO em pacientes submetidos ao TCPH;</li> <li>4. Protocolos de cuidados orais;</li> <li>5. Crioterapia oral deve ser usada para prevenir a MO em pacientes que recebem doses elevadas de melfalan, com ou sem ICT, como condicionamento para TCPH.</li> </ol>

A FBM, também conhecida como terapia laser de baixa intensidade ou baixa potência, é utilizada em terapias, ao contrário do laser de alta intensidade, que é usado com finalidade de corte ou cirúrgica. Os lasers de baixa potência mais utilizados são os de Hélio-Neônio e o laser de Diodo, que emitem luz na faixa do visível (vermelho) e na faixa do infravermelho, respectivamente. A onda emitida na faixa do vermelho apresenta um comprimento entre 630 e 690 nanômetros (nm), e o infravermelho está situado na faixa de 760 e 850 nm, sendo o mais utilizado o de 830 nm (Crivello, 2010). O laser vermelho apresenta finalidade de reparação de tecidos mais superficiais, pois seu comprimento de onda não permite uma permeabilidade da luz nos tecidos profundos. Já o laser infravermelho é utilizado

quando há a necessidade de influenciar tecidos mais profundos, ou quando se espera efeito analgésico (Crivello, 2010).

A FBM tem sido amplamente utilizada em processos patológicos como forma de acelerar o processo de cicatrização de feridas, demonstrando ação antiinflamatória. Estes efeitos podem estar relacionados com a ação do laser aumentando o metabolismo celular, o potencial regenerativo dos tecidos, a neovascularização e a formação de tecido cicatricial (Almeida-Lopes et al., 2001; Pereira et al., 2002; Marques et al., 2004; Pavesi et al., 2009; Usumez et al., 2014; Curra et al., 2015; Pandeshwar et al., 2015; Silva et al., 2015). O efeito produzido pela FBM se baseia na capacidade de modulação de diversos processos metabólicos, mediante a conversão da energia luminosa aportada pela FBM através de processos bioquímicos e fotofísicos, os quais transformam a luz laser em energia útil para a célula. Os efeitos biológicos do laser incluem ativação na produção de ATP, auxílio na multiplicação de fibras colágenas, formação de enzimas específicas, auxílio ao sistema linfático, benefícios no desenvolvimento de novos vasos sanguíneos (microcirculação) e aumento significativo na síntese de proteínas e de DNA (Brugnera et al., 2003; Wagner et al., 2013; Wagner et al., 2016). Além disso, os queratinócitos respondem à FBM acelerando a migração epitelial, independente dos mecanismos de proliferação celular, contribuindo para a cicatrização das lesões de MO, sem causar dano ao DNA (Pellicoli et al., 2014). O laser também tem sido associado à ativação da via NF- $\kappa$ B, reduzindo a severidade da MO (Curra et al., 2015).

Investigadores têm realizado estudos para avaliar os efeitos da FBM isoladamente ou em combinação com outras terapêuticas para tratamento e prevenção da MO. Resultados apresentam não somente a diminuição da intensidade da dor, como a diminuição da severidade da MO, sem apresentar efeitos colaterais (Antunes et al., 2007; Schubert et al., 2007; Eduardo et al., 2009; Khouriet al., 2009; Choret al., 2010; Lopez et al., 2013; Migliorati et al., 2013; Oberoi et al., 2014; Bezinelli et al., 2016; Silva et al., 2015; Ferreira et al., 2016).

Protocolos de terapia com FBM com diferentes parâmetros vêm sendo descritos na literatura e mostram-se efetivos quando comparados com o efeito placebo. No Quadro 3 estão relatados alguns estudos que avaliaram os efeitos da FBM na prevenção e tratamento da MO em pacientes submetidos a TCPH, assim

como os protocolos de FBM e o sistema de classificação da MO utilizados em cada um deles.

Quadro 3 - Estudos publicados nos últimos 10 anos que avaliaram o tratamento e prevenção da MO em pacientes submetidos ao TCPH.

<b>Autor</b>	<b>Amostra (N)</b>	<b>Tipo de Transplante</b>	<b>Tipo de Condicionamento</b>	<b>Parâmetros de FBM</b>	<b>Resultados</b>
Ferreira et al., 2016.	35 -17: laser -18: placebo	AU: N=22 AL: N=13	QT: 35	- comprimento de onda: 650 nm; - potência: 100 mW; - energia por ponto: 2 J; - tempo: 20 s por ponto; - densidade de energia: 70 J/cm <sup>2</sup> ; - aplicações diárias.	FBM: diminuição da severidade e dor relacionada à MO (OMS).
Bezinelli et al., 2016.	69 (todos receberam FBM)	AU: N=35 AL: N= 34	QT: 69 QT+TBI: 11	- InGaAIP; - comprimento de onda: 660 nm; - potência: 40 mW; - densidade de energia: 6 J/cm <sup>2</sup> ; - energia por ponto: 0.24 J; - aplicações diárias.	FBM: ausência de grau 4 e apenas 3% de grau 3 de MO (OMS).
Eduardo et al., 2015.	24 (todos receberam FBM)	AU: N=3 AL: N=21	QT: 12 QT+TBI: 12	- InGaAIP; - comprimento de onda: 660 nm; - potência: 100 mW; - densidade de energia: 8 J/cm <sup>2</sup> ; - energia por ponto: 0.24J; - aplicações diárias.	FBM: redução na severidade de MO (ausência de graus 3 e 4) (OMS).
De Paula Eduardo et al., 2015.	104 - 33: controle - 17: laser - 54: laser + crioterapia	AU: N=98 AL: N=6	QT com Melfalano	-InGaAIP; - comprimento de onda: 660 nm; - potência: 40 mW; - densidade de energia: 6 J/cm <sup>2</sup> ; - energia por ponto: 0.24 J; - aplicações diárias.	FBM: redução da severidade de MO (graus 3 e 4) com efeito superior quando associado a crioterapia (OMS).
Silva et al., 2015.	25 - 11: laser - 14: controle	AU: N=14 AL: N=11	QT: 25	- InGaAIP; - comprimento de onda: 660 nm; - potência: 40 mW; - densidade de energia: 4 J/cm <sup>2</sup> ; - energia por ponto: 0.16 J; - aplicações diárias.	FBM: redução da severidade (ausência de graus 3 e 4) e duração das lesões de MO (OMS).
Soto et al., 2015.	24 - 12: laser - 12: controle	AU: N=13 AL: N=11	QT: 21 QT+TBI: 3	-InGaAIP; - comprimento de onda: 685 nm; - potência: 35 mW; - densidade de energia: 6,65 J/cm <sup>2</sup> ; - energia por ponto: 0.35 J; - aplicações 4 vezes por semana.	FBM: redução na severidade da MO(NCI).
Bezinelli et al., 2014.	167 - 91: laser - 76: controle	AU: N=130 AL: N= 37	QT: 155 QT+TBI: 12	- InGaAIP; - comprimento de onda: 660 nm; - potência: 40 mW; - densidade de energia: 8 J/cm <sup>2</sup> ; - energia por ponto: 0.22J; - aplicações diárias.	FBM: redução da morbidade e custos hospitalares relacionados à MO (OMS).

Silva et al., 2011.	42 - 21: laser - 21: controle	AU: N= 11 AL: N= 31	QT: 40 QT+TBI: 2	- InGaAIP; - comprimento de onda: 660 nm; - potência: 40 mW; - densidade de energia: 4 J/cm <sup>2</sup> ; - energia por ponto: 0.22J; - aplicações diárias.	FBM: redução da intensidade e incidência da MO, sendo efetivo para prevenção da MO em pacientes submetidos a TCPH (OMS).
Eduardo et al., 2009.	30	AU: N= 19 AL: N= 11	QT: 26 QT+TBI: 4	- InGaAIP; - comprimento de onda: 660 nm; - potência: 40 mW; - densidade de energia: 4 J/cm <sup>2</sup> (para prevenção) e 6 J/cm <sup>2</sup> (para tratamento); - aplicações diárias.	FBM: efetivo para prevenção e tratamento da MO.
Khoury et al., 2009.	22 - 12: laser - 10: placebo	AL: N=22	QT: 17 QT+TBI: 5	- InGaAIP (comprimento de onda: 660 nm) e GaAlAs (comprimento de onda: 780 nm); - potência: 25 mW; - densidade de energia: 6.3 J/cm <sup>2</sup> ; - aplicações diárias (alternando os dois aparelhos).	FBM: Redução da severidade (ausência de graus 3 e 4) e da duração das lesões de MO (OMS e OMAS).
Antunes et al., 2008.	11 (todos receberam FBM)	AU: N=2 AL: N= 9	QT: 9 QT+TBI: 2	- InGaAIP; - comprimento de onda: 660 nm; - potência: 50 mW; - densidade de energia: 8 J/cm <sup>2</sup> ; - aplicações diárias.	FBM Terapêutica: Cicatrização das lesões de MO em menos de 6 dias (OMS e OMAS).
Antunes et al., 2007.	38 - 19: laser - 19: controle	AU: N=10 AL: N=28	QT: 30 QT+TBI: 8	- InGaAIP; - comprimento de onda: 660 nm; - potência: 50 mW; - densidade de energia: 4 J/cm <sup>2</sup> ; - aplicações diárias.	FBM: redução da severidade e duração das lesões de MO (OMS e OMAS).
Jaguar et al., 2007.	49 - 24: Laser - 25: controle	AU: N=44 AL: N=5	QT: 43 QT+TBI: 6	- GaAlAs; - comprimento de onda: 660 nm; - potência: 10 mW; - densidade de energia: 2,5 J/cm <sup>2</sup> ; - aplicações diárias.	FBM: diminuição da severidade e dor associada à MO (OMS).
Schubert et al., 2007.	70 - 23: Laser com comprimento de onda de 650 nm - 23: Laser com comprimento de onda de 780 nm - 24: placebo	AU: N=8 AL: N=62	QT: 48 QT+TBI: 22	- GaAlAs; - comprimento de onda: 650 nm e 780 nm; - potência: 40 mW e 60 mW, respectivamente; - densidade de energia: 2 J/cm <sup>2</sup> ; - aplicações diárias.	FBM: diminuição da severidade e da dor associada à MO no grupo tratado com laser de comprimento de onda de 650 nm (OMI).

## 2 ARTIGO

Este trabalho foi realizado no formato alternativo, conforme Informação CCPG/001/2015, da Comissão Central de Pós-Graduação (CCPG) da Universidade Estadual de Campinas.

**Artigo: Photobiomodulation three times a week is effective as daily application in preventing oral mucositis in patients undergoing HSCT**

Camila Weissheimer (Weissheimer C), Marina Curra (Curra M), Lauro J. Gregianin (Gregianin LJ), Liane E. Daudt (Daudt LE), Vivian P. Wagner (Wagner VP), Marco Antônio T. Martins (Martins MAT), Manoela Domingues Martins (Martins MD).

Artigo submetido ao periódico: *Blood*



## 2.1 Photobiomodulation three times a week is effective as daily application in preventing oral mucositis in patients undergoing HSCT

Short title for the running head: Preventive PBM protocols for OM related to HSCT

Camila Weissheimer<sup>1</sup>, Marina Curra<sup>2,3</sup>, Lauro J. Gregianin<sup>4</sup>, Liane E. Daudt<sup>5</sup>, Vivian P. Wagner<sup>2</sup>, Marco Antonio T. Martins<sup>2,3</sup>, Manoela D. Martins<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup> Piracicaba Dental School, University of Campinas, Piracicaba, Brazil.

<sup>2</sup> Department of Oral Pathology, School of Dentistry, Federal University of Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil.

<sup>3</sup> Department of Oral Medicine, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA/UFRGS), Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil

<sup>4</sup> Pediatric Oncology Service, Clinical Hospital, Federal University of Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brazil.

<sup>5</sup> Hematopoietic Stem Cell Transplantation Service, Federal University of Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brazil.

Text word count: 3.019

Abstract word count: 249

Number of figures: 4

Number of tables: 1

Number of references: 48

### **Corresponding Author:**

Manoela Domingues Martins  
Universidade Federal do Rio Grande do Sul  
Faculdade de Odontologia  
Rua Ramiro Barcelos, 2492, sala 503  
CEP: 90035-003  
Santana, Porto Alegre RS, Brazil  
Phone: 55-51-33085011  
[manomartins@gmail.com](mailto:manomartins@gmail.com)

**Key Points**

- Photobiomodulation can be used thrice weekly for prevent OM in patients undergoing HSCT.
- Allogeneic transplant, TBI (12Gy), busulfan + cyclophosphamide, or MTX-containing regimens, myelosuppression and impaired renal function are risk factors for OM.

## **Abstract**

Oral mucositis (OM) is an adverse effect of great impact among patients who have undergone hematopoietic stem cell transplantation (HSCT), but photobiomodulation (PBM) is effective in preventing this problem. Nevertheless, a main limiting factor associated with the PBM protocols currently proposed is the necessity of daily application. Thus, the aim of this study was to evaluate the preventive effect of two PBM protocols differing by the number of sessions (3 times per week versus 7) and to evaluate risk factors related to the incidence and severity of OM in patients undergoing HSCT. Ninety-nine patients undergoing HSCT were enrolled and divided in two groups according to PBM protocol. Group I received 3 sessions per week, and Group II received daily treatment. Information about baseline disease, type of transplant, and type of conditioning, as well as prophylaxis against graft-versus-host disease (GVHD), OM grade, absolute leukocyte and platelet counts, and levels of liver function markers (Glutamic-oxalacetic transaminase (GOT), Glutamic-pyruvic transaminase (GPT) and bilirubin) and of renal function markers (creatinine and urea) were collected from medical records. Both PBM protocols were equally efficient in preventing OM, and no significant difference was observed between them. Independent of PBM protocol used, patients who received allogeneic transplant, total body irradiation (TBI-12Gy), busulfan + cyclophosphamide (BuCy), or Methotrexate (MTX)-containing regimens demonstrated higher OM incidence and severity. Myelosuppression and impaired renal function were also considered risk factors for OM. In conclusion, PBM is effective in preventing OM in patients undergoing HSCT even when it is applied thrice weekly.

## Introduction

HSCT has been used to treat a variety of hematopoietic diseases. Because of the intense conditioning regimen prior to transplantation and the fact that immune recovery after ward is slow, patients undergoing HSCT are likely to develop a number of adverse effects, such as vomiting, diarrhea, liver toxicity, and oral complications.<sup>1-4</sup> OM is undoubtedly one of the most debilitating and frequently-occurring toxicities in patients who undergo HSCT. Clinically, it is characterized by a subjective complaint of soreness or a burning sensation followed by erythematous and/or ulcerative lesions with varying degrees of oral discomfort.<sup>5</sup> Severe OM has been associated with negative changes in patient quality of life during treatment, disruptions in eating and speaking, interruption in the delivery of chemotherapy, necessity of IV narcotics, extended hospitalization, increased risk of infections, and greater treatment costs. Thus, OM can be considered a highly significant, and sometimes dose-limiting, toxicity of cancer therapy.<sup>6-9</sup>

In last two decades, several studies have been performed to understand the pathobiology, risk factors, and effective treatment of OM associated with chemo and radiotherapy.<sup>10-13</sup> The latest evidence-based guidelines, published in 2014 by the Mucositis Study Group of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer and International Society of Oral Oncology (MASCC/ISOO), showed evidence for various interventions in preventing or treating OM. It contained an important update, recommending, based on level II evidence, photobiomodulation (PBM) as an OM preventive therapy in patients receiving HSCT conditioning with high-dose chemotherapy.<sup>13</sup>

PBM has been widely used in several oral pathological processes to modulate inflammation, accelerate wound healing, and reduce pain and discomfort.<sup>14-16</sup> It can influence mucosal wound healing by accelerating cell metabolism and epithelial cell migration, promoting the anti-inflammatory effect or stimulating collagen and angiogenesis over the wound site without causing DNA damage.<sup>15;17-20</sup> Studies that evaluated the effect of PBM on OM lesions in HSCT patients revealed that this therapy is capable of reducing pain intensity and OM severity without side effects.<sup>21-30</sup> Most researchers who evaluated the effect of PBM in the treatment and/or prevention of OM in patients undergoing HSCT applied continuous-wave diode laser radiation at around 660 nm wavelength and 2 to 8J/cm<sup>2</sup> energy density on a daily basis.<sup>9;21-24;29-31</sup>

Nevertheless, it is this daily application that became a primary limiting factor associated with current PBM protocols because it involves the availability of professionally-trained providers, generating a significant increase in cost of health services from providers who offer this therapy.<sup>32</sup> Thus, the aim of this study was to evaluate the effect of PBM in reducing the incidence and severity of OM in patients undergoing HSCT, comparing two protocols that differ only in session frequency, either daily or 3 times weekly. Moreover, we aimed to evaluate possible risk factors associated with OM, such as type of HSCT, conditioning regimens, and hematological, hepatic, and renal function modification.

## **Materials and methods**

### *Study design*

This retrospective study was conducted at HSCT Service of Porto Alegre Clinical Hospital (HCPA). We received Human Research Ethics Committee approval (HCPA Protocol 16-0080/CAAE Number: 52651216000005327).

The sample size was calculated using WinPepi software, version 11.65.<sup>23</sup> For this purpose, we considered a pooled standard deviation of 0.4, 90% power and 5% significance level. A sample size of 94 subjects, 47 per group, was estimated to suffice for detecting a mean difference of 0.5 degrees between two groups receiving different protocols.

### *Patients and methods*

Ninety-nine patients receiving HSCT were enrolled in the study between June 2012 and September 2015. Figure 1 illustrates the patient flowchart. All patients received oral care prior to HSCT consisting of: (1) restoration of carious lesions not needing endodontic treatment; (2) correction of ill-fitting restorations and/or prostheses; (3) extraction of teeth with poor prognoses (periodontal involvement, the need for endodontic treatment, residual roots, or major coronary destructions); (4) full-mouth non-surgical periodontal treatment (scaling and root planning); and (5) oral hygiene instructions (tooth brushing with soft brushes, rinsing with 0.12% alcohol free chlorhexidine digluconate). Patients younger than 13 years or who had undergone previous HSCT were excluded.

Conditioning in preparation for HSCT was initiated between 7 (D-7) and 3 (D-3) days before stem cell infusion. To prevent and treat OM, all patients received PBM from the beginning of conditioning until 15 days after infusion (D+15) for autologous transplant or 21 days after infusion (D+21) for allogeneic transplant. Patients were divided in two groups according to PBM protocol. Patients in Group I were attended between 2014 and 2015, when, due to the lack of trained professionals available, PBM could be performed only 3 times a week, while patients in Group II were attended in the period between 2012 and 2013, when PBM was still performed daily. The PBM parameters used for each group are specified below, since the laser device used for each group was different. However, the final energy per point received by the patients of both groups was equal.

**Group I.** Patients received 3 PBM sessions weekly (on Monday, Wednesday, and Friday). PBM was applied using a continuous-wave diode laser (InGaAlP; MM Optics, São Carlos, SP, Brazil) at a wavelength of 660 nm (visible-red), spot size of  $0.04\text{cm}^2$ , irradiance of  $1\text{ W/cm}^2$ , power output of 100 mW, energy density of  $6\text{ J/cm}^2$ , and exposure time of 2.4 seconds per point. This resulted in 0.24 J total radiant energy per point.

**Group II.** Patients received daily PBM sessions. PBM was applied using the same continuous-wave diode laser at the same settings used for Group I except power output was 40mW and exposure time was 6 seconds. This also resulted in 0.24 J total radiant energy per point.

In both groups, patients were irradiated at 33 points: 6 points on the lips (3 in the upper, 3 in the lower), 2 points at the labial commissure (1 on the right, 1 on the left), 8 points in the buccal mucosa (4 on the right, 4 on the left), 8 points at the lateral border of the tongue (4 on the right, 4 on the left), 5 points on the tongue venter, and 4 points on the mouth floor.

Patient demographics and data about baseline disease, type of conditioning for transplantation, type of HSCT (autologous or allogeneic), and type of prophylaxis against GVHD (allogeneic only) were collected. OM was clinically examined by an experienced dentist on D-3 or D-7 (beginning of conditioning), D+3 (onset of neutropenia), D+8 (peak immunosuppression), D+15 (recovery of marrow for autologous HSCT), and D+21 (recovery of marrow for allogeneic HSCT). The World Health Organization (WHO)<sup>33</sup> scale was used (Grade 0 = no mucositis; Grade I = erythema without lesions; Grade II = ulcers, but able to eat; Grade III = painful

ulcers, but able to consume liquid food (nutrition) with analgesia for support; Grade IV = requires parenteral or enteral support and continuous analgesia). At the same time, blood samples were obtained for measurements of absolute leukocyte and platelet counts, liver function (GOT, GPT and bilirubin), and renal function (creatinine and urea).

### *Statistical analysis*

Differences between groups were evaluated using the chi-square test or Fischer's exact test when the data were qualitative and the Mann-Whitney test when the data were quantitative. Receiver operating characteristic (ROC) curves were constructed to analyze the sensitivity and specificity of risk factors in predicting the presence or absence of OM. The SPSS for Windows software package, version 18.0 (IBM Corporation, Armonk, NY), was used to perform these statistical analyses. To compare MO average between groups, two way analysis of variance (ANOVA) was used, and to compare this average at each point in time (D+3, D+8, D+15, and D+21), the *t* test was used. The GraphPad Prism 5 software package (GraphPad Software, San Diego, California) was used to perform these tests.

## **Results**

### *Oral mucositis is associated with HSCT type, conditioning regimens, myelosuppression and renal status*

Patients were aged 13 to 71 years (mean/SD, 40.54 ± 16.45), and 51 (51.5%) were male. About 86 (86.9%) were caucasian. The most frequently-seen baseline diseases were multiple myeloma (33.3%) and acute myeloid leukemia (19.19%). Conditioning was most commonly accomplished in patients receiving autologous HSCT using melphalan (60%), and in patients receiving allogeneic HSCT, it was accomplished using RIC/non-myeloablative regimens (38.6%). GVHD prophylaxis was applied only in patients undergoing allogeneic transplants, and 29 (65.9%) of these patients received regimens with methotrexate (MTX), while 15 (34.1%) went without MTX. Table 1 shows the most relevant characteristics of each group.

OM was observed in 66 patients (66.6%), and in 50 (75.7%) it was Grades 1 or 2 (mild). In 16 patients (24.3%), OM was of Grades 3 or 4 (severe). Lower

frequencies and severities of mucositis was seen among patients undergoing autologous HSCT compared with those undergoing allogeneic HSCT, especially at D+3 ( $p=0.05$ ), D+8 ( $p<0.01$ ) and D+15 ( $p<0.01$ ). Among the 55 patients receiving autologous HSCT, 26 (47.3%) exhibited Grade 0, 27 (49.1%) exhibited Grade 1 or 2, and 2 (3.6%) exhibited Grade 3 or 4 OM. Among those receiving allogeneic HSCT, 10 (22.7%) exhibited Grade 0, 21 (47.7%) exhibited Grades 1 or 2, and 13 (29.6%) exhibited Grades 3 or 4 OM. Independent of HSCT type, OM was observed primarily at D+8.

Patients who underwent autologous HSCT and received conditioning regimens of melphalan only were associated with the absence of OM in D+3 ( $p=0.01$ ) and D+15 ( $p<0.01$ ). Patients with allogeneic transplants receiving TBI (12 Gy) were associated with the development of severe OM at D+3 ( $p=0.01$ ), whereas those receiving BuCy regimens were associated with the occurrence of mucositis at D+15 ( $p<0.01$ ). Evaluating GVHD prophylaxis, we observed that MTX-containing regimens, when compared with those without MTX, were associated with OM development ( $p<0.01$ ).

Leukocyte analysis revealed a gradual decrease in cell counts during HSCT and fewer in those receiving allogeneic HSCT. Mean leukocyte count during conditioning was 9.198 cell/mm<sup>3</sup>, and significant reductions were detected at D+3 (887 cell/mm<sup>3</sup>) and D+8 (209 cell/mm<sup>3</sup>). Patients receiving allogeneic HSCT, compared with those receiving autologous transplants, had significantly lower counts at D+3 ( $p<0.01$ ), D+8 ( $p<0.01$ ), and D+15 ( $p<0.01$ ). It was observed an association between OM severity and leukocyte count. Patients with severe OM revealed significant reductions in leukocytes at D+3 ( $p=0.01$ ), D+8 ( $p<0.01$ ), and D+15 ( $p = 0.01$ ).

Platelet analysis showed a gradual decrease in cell counts starting with the conditioning period and lasting until D+8. Platelets during the conditioning period were 147.464 cell/mm<sup>3</sup>, and significant reductions were detected at D+3 (72.909 cell/mm<sup>3</sup>) and D+8 (22.040 cell/mm<sup>3</sup>). Patients receiving allogeneic HSCT, compared with those receiving autologous HSCT, had significantly lower platelet levels at D+3 ( $p<0.01$ ), D+8 ( $p<0.01$ ), and D+15 ( $p<0.01$ ). A significant association was found between presence of OM and thrombocytopenia at D+3 ( $p=0.01$ ).

Hepatic function was analyzed using GOT, GPT, and direct and indirect bilirubin. However, none of these markers were related to mucositis or type of



transplantation.

Urea and creatinine were checked during HSCT. Both exhibited an association with OM grade. Patients with severe mucositis presented prominent creatinine levels at D+21 ( $p=0.02$ ) and urea levels at D+8 ( $p=0.04$ ).

#### *ROC curves*

Patients undergoing HSCT presented a series of myelosuppression and renal toxicity markers with altered values. Associations between some of these markers and OM severity were found. To analyze the sensitivity and specificity of these associations, an ROC curve was created to evaluate predictive factors for the risk of developing OM.

Figure 2A-B shows that patients with higher leukocyte and platelet levels have 64.2% and 68.7% more chance of not developing OM, respectively.

#### *PBM protocols efficiently prevented OM*

Comparative analysis between the two PBM protocols revealed no significant differences between the groups ( $p=0.34$ ; Figures 3-4). All patients started conditioning at Grade 0, and in both groups, significant increases in OM were seen between conditioning and D+3 ( $p<0.01$ ) and between D+3 and D+8 ( $p<0.01$ ). The worst OM was observed at D+8, but a low grade was presented (Figure 4B). From D+8 to D+15, a significant reduction in OM was observed ( $p<0.01$ ), and during the remainder of the follow-up period, OM grade did not change significantly ( $p>0.05$ ).

## **Discussion**

OM is especially frequent in patients receiving HSCT because of the high oral toxicity of HSCT conditioning.<sup>34-36</sup> Because OM lesions impact patient quality of life, controlling this condition is extremely important, and developing effective interventions is a high priority in protocol support among cancer patients. Several preventive and therapeutic protocols have been developed for the management of OM in patients undergoing HSCT, and PBM is one of the methods recommended by current guidelines.<sup>13</sup> PBM protocols for patients undergoing HSCT is based on daily applications of a continuous-wave diode laser with a wavelength around 660 nm and energy density between 2 and 8J/cm<sup>2</sup>.<sup>9;21-24;29-31</sup>

The necessity of daily application is a chief limitation of PBM because it requires specialized staff, leading to a major increase in costs for health care institutions. In this study, it was evaluated two PBM preventive protocols using parameters similar to those previously described in the literature and maintaining an equivalent dose of energy (0.24 J per point) in both protocols, varying the number of sessions either 3 or 7 weekly. Results demonstrated no difference between protocols in average OM and showed that they are equally effective in preventing OM lesions in patients undergoing HSCT. We also showed that average OM remained quite low throughout the tested period, below Grade 1 using the WHO classification.<sup>33</sup> Grades of 3 or 4 were found only 24.3% of the time. A previous study by Simões et al<sup>32</sup> demonstrated the effectiveness of non-daily PBM protocols in treating OM secondary to radiotherapy. The authors demonstrated that PBM performed 3 days per week was effective in maintaining scores for OM and self-assessed pain.<sup>32</sup> Nevertheless, the preventive value of fractionated PBM as well as its effects on patients receiving HSCT remained unknown until now. This is the first study demonstrating the positive effect of PBM performed 3 days weekly in preventing and treating OM in patients receiving HSCT.

In this clinical study, it was also evaluated various risk factors that could be associated with OM development in patients undergoing HSCT and receiving either PBM protocol. It was observed that the main risk factors for OM development were HSCT type, conditioning regimen, myelosuppression, and renal status. Our results agree with those in the literature postulating that HSCT type (allogeneic or autologous), conditioning regimen, and use of MTX in preventing GVHD are important risk factors for OM.<sup>37-39</sup> It was observed that patients undergoing autologous HSCT had lower incidences and severities of OM than those undergoing allogeneic transplants. This finding was expected because patients receiving allogeneic HSCT are subjected to conditioning regimens that use high doses of chemotherapy (with BuCy in particular), whether or not associated with TBI, which are more myeloablative and have greater oral toxicity.<sup>38;40-42</sup> In addition, patients undergoing allogeneic transplantation require prophylaxis against GVHD, which usually involves use of MTX-based regimens. Use of this strong antiproliferative agent has been associated with OM development and is related to a higher incidence and severity of OM. This can be explained by MTX impairing regeneration of the mucosa after injury during conditioning, prolonging and worsening OM.<sup>43</sup> In addition,

patients submitted to allogeneic HSCT presented higher myelosuppression (lower levels of platelets and leukocytes) at D+3, D+8, and D+15. Some studies have shown that the decrease in leukocyte counts might be related to the worsening of a number of inflammatory disorders, including OM, by promoting reduction of humoral and cellular defense mechanisms.<sup>44</sup> Furthermore, our results demonstrate that low platelet and leukocyte counts are associated with greater frequency and severity of OM, and these two hematological markers have high sensitivities and specificities in predicting whether these lesions will occur. This finding corroborates those of other studies demonstrating an association between platelet count and severe mucositis and establishing that white blood cell count is a risk factor for OM in patients receiving chemoradiotherapy for other malignancies.<sup>45,46</sup> Another important risk factor analyzed was renal function. Here, we demonstrated that increasing levels of creatinine and urea, indicating a decrease in renal function, were associated with increased OM. Decreased renal function during HSCT has been described as a factor that could potentially promote higher concentrations of the chemotherapy drug in the body, thus increasing toxicity. Few studies have found a strong association between OM development and impaired renal function, particularly among patients using melphalan (which is excreted by the kidneys).<sup>47,48</sup>

The results of this study are extremely relevant for health care institutions, professionals involved in HSCT and patients who require this therapy, since the reduction in the number of PBM sessions can significantly reduce the costs to the health institutions that offer this therapy. New studies evaluating the less-frequent treatment protocol are needed because they represent an important and considerable target population that can benefit from reduced PBM frequency. We believe that these patients can adhere more easily to a therapy that involves fewer visits to the dentist's office or a less-frequent need for ambulatory care. Because oncologic patients usually experience economic problems as well as debilitated physical conditions, reducing session frequency can make this therapy more economically feasible and ease displacement issues.

In conclusion, this study indicates that PBM is effective in preventing OM in patients undergoing HSCT even when administered 3 times weekly. Furthermore, patients receiving allogeneic transplant, TBI (12Gy), BuCy, or MTX-containing regimens have higher incidences and severities of OM. Myelosuppression and impaired renal function are risk factors for OM.

## **Acknowledgments**

The authors are grateful to Capes Foundation within the Ministry of Education, Brazil for student scholarship and to Biostatistics Unit of the Postgraduate Research Group of the Porto Alegre University Hospital for performing the statistical analysis. Manoela Domingues Martins are research fellows funded by the Brazilian National Council for Scientific and Technological Development (CNPq). This work was supported by Brazilian Federal Agency for Support and Evaluation of Graduate Education (CAPES) and Postgraduate Research Group of the Hospital de Clínicas de Porto Alegre (GPPG/FIPE: 16–0080).

## **Authorship Contributions**

C.W and M.C contributed to conception, design, data acquisition, analysis, and interpretation, critically revised the manuscript; L.J.G and L.E.D contributed to design and data acquisition, critically revised the manuscript; V.P.analyzed data and critically revised the manuscript; M.A.T.M contributed to conception, design, data acquisition, analysis, and interpretation, M.D.M contributed to conception, design, data acquisition, analysis, and interpretation, drafted and critically revised the manuscript.

## **Conflict of Interest Disclosures**

The authors declare no conflicts of interest.

## References

1. Aversa F, Terenzi A, Tabilio A, Falzetti F, Carotti A, Ballanti S, et al. Full haplotype-mismatched hematopoietic stem-cell transplantation: a phase II study in patients with acute leukemia at high risk of relapse. *J ClinOncol*. 2005;23(15):3447-54.
2. Csordas K, Lautner-Csorba O, Semsei AF, Harnos A, Hegyi M, Erdelyi DJ, et al. Associations of novel genetic variations in the folate-related and ARID5B genes with the pharmacokinetics and toxicity of high-dose methotrexate in paediatric acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol*. 2014;166(3):410-20.
3. Liu Y, Yin Y, Sheng Q, Lu X, Wang F, Lin Z, et al. Association of ABCC2 224C.T Polymorphism with High-Dose Methotrexate Plasma Concentrations and Toxicities in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *PLoS One*. 2014;9(1):e82681.
4. Tulsyan S, Agarwal G, Lal P, Mittal B. Significant role of CYP450 genetic variants in cyclophosphamide based breast cancer treatment outcomes: a multi-analytical strategy. *ClinChimActa*. 2014;434:21-8.
5. Raber-DurlacherJE, Elad S, Barasch A. Oral mucositis. *Oral Oncol*. 2010; 46(6):452-6.
6. Logan RM, Stringer AM, Bowen JM, Gibson RJ, Sonis ST, Keefe DM. Serum levels of NFkappaB and pro-inflammatory cytokines following administration of mucotoxic drugs. *Cancer BiolTher*. 2008; 7(7):1139-45.
7. Ryan AJ, Lin F, Atayee RS. Ketamine mouthwash for mucositis pain. *J Palliat Med*. 2009; 12(11):989-91.
8. Vayne-Bossert P, Escher M, de Vautibault CG, et al. Effect of topical morphine (mouthwash) on oral pain due to chemotherapy- and/or radiotherapy-induced mucositis: a randomized double-blinded study. *J Palliat Med*. 2010; 13(2):125-8.
9. Bezinelli LM, de Paula Eduardo F, da Graça Lopes RM, et al. Cost-effectiveness of the introduction of specialized oral care with laser therapy in hematopoietic stem cell transplantation. *HematolOncol*. 2014; 32(1):31-9.

10. Rubenstein EB, Peterson DE, Schubert M, et al. Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of cancer therapy-induced oral and gastrointestinal mucositis. *Cancer*. 2004; 100(9 Suppl):2026-46.
11. Sonis ST. Pathobiology of mucositis. *Semin Oncol Nurs*. 2004; 20(1):11-5.
12. Keefe DM, Schubert MM, Elting LS, et al. Updated clinical practice guidelines for the prevention and treatment of mucositis. *Cancer*. 2007; 109(5):820-31.
13. Lalla RV, Bowen J, Barasch A, et al. MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy. *Cancer*. 2014; 120(10):1453-61.
14. Martins MA, Martins MD, Lascala CA, et al. Association of laser phototherapy with PRP improves healing of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws in cancer patients: a preliminary study. *Oral Oncol*. 2012; 48(1):79-84.
15. Dillenburg CS, Almeida LO, Martins MD, Squarize CH, Castilho RM. Laser phototherapy triggers the production of reactive oxygen species in oral epithelial cells without inducing DNA damage. *J Biomed Opt*. 2014;19(4):048002.
16. Khalighi HR, Mortazavi H, Mojahedi SM, Azari-Marhabi S, MoradiAbbasabadi F. Low Level Laser Therapy Versus Pharmacotherapy in Improving Myofascial Pain Disorder Syndrome. *J Lasers Med Sci*. 2016; 7(1):45-50.
17. Pereira AN, Eduardo C de P, Matson E, Marques MM. Effect of low-power laser irradiation on cell growth and procollagen synthesis of cultured fibroblasts. *Lasers Surg Med*. 2002; 31(4):263-7.
18. Wagner VP, Meurer L, Martins MA, et al. Influence of different energy densities of laser phototherapy on oral wound healing. *J Biomed Opt*. 2013; 18(12):128002.
19. Pellicoli AC, Martins MD, Dillenburg CS, Marques MM, Squarize CH, Castilho RM. Laser phototherapy accelerates oral keratinocyte migration through the modulation of the mammalian target of rapamycin signaling pathway. *J Biomed Opt*. 2014;19(2):028002.

20. Wagner VP, Curra M, Webber LP, et al. Photobiomodulation regulates cytokine release and new blood vessel formation during oral wound healing in rats. *Lasers Med Sci.* 2016; 31(4):665-71.
21. Antunes HS, de Azevedo AM, da Silva Bouzas LF, et al. Low-power laser in the prevention of induced oral mucositis in bone marrow transplantation patients: a randomized trial. *Blood.* 2007; 109(5):2250-5.
22. Schubert MM, Eduardo FP, Guthrie KA, et al. A phase III randomized double-blind placebo-controlled clinical trial to determine the efficacy of low level laser therapy for the prevention of oral mucositis in patients undergoing hematopoietic cell transplantation. *Support Care Cancer.* 2007;15(10):1145-54.
23. Eduardo FP, Bezinelli L, Luiz AC, Correa L, Vogel C, Eduardo CP. Severity of oral mucositis in patients undergoing hematopoietic cell transplantation and an oral laser phototherapy protocol: a survey of 30 patients. *Photomed Laser Surg.* 2009; 27(1):137-44.
24. Khouri VY, Stracieri AB, Rodrigues MC, et al. Use of therapeutic laser for prevention and treatment of oral mucositis. *Braz Dent J.* 2009; 20(3):215-20.
25. Chor A, Torres SR, Maiolino A, Nucci M. Low-power laser to prevent oral mucositis in autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Eur J Haematol.* 2010; 84(2):178-9.
26. Lopez TC, Martins MD, Pavesi VC, et al. Effect of laser phototherapy in the prevention and treatment of chemo-induced mucositis in hamsters. *Braz Oral Res.* 2013; 27(4):342-8.
27. Migliorati C, Hewson I, Lalla RV, et al. Systematic review of laser and other light therapy for the management of oral mucositis in cancer patients. *Support Care Cancer.* 2013; 21(1):333-41.
28. Oberoi S, Zamperlini-Netto G, Beyene J, Treister NS, Sung L. Effect of prophylactic low level laser therapy on oral mucositis: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2014; 9(9):e107418.

29. Silva GB, Sacono NT, Othon-Leite AF, et al. Effect of low-level laser therapy on inflammatory mediator release during chemotherapy-induced oral mucositis: a randomized preliminary study. *Lasers Med Sci.* 2015; 30(1):117-26.
30. Ferreira B, da Motta Silveira FM, de Orange FA. Low-level laser therapy prevents severe oral mucositis in patients submitted to hematopoietic stem cell transplantation: a randomized clinical trial. *Support Care Cancer.* 2016; 24(3):1035-42.
31. Jaguar GC, Prado JD, Nishimoto IN, et al. Low-energy laser therapy for prevention of oral mucositis in hematopoietic stem cell transplantation. *Oral Dis.* 2007; 13(6):538-43.
32. Simões A, Eduardo FP, Luiz AC, et al. Laser phototherapy as topical prophylaxis against head and neck cancer radiotherapy-induced oral mucositis: comparison between low and high/low power lasers. *Lasers Surg Med.* 2009; 41(4):264-70.
33. World Health, Organization. Handbook for reporting results of cancer treatment. Geneve.: World Health Organization. 1979: 15-22.
34. Blijlevens N, Schwenkglenks M, Bacon P, et al. Prospective oral mucositis audit: oral mucositis in patients receiving high dose melphalan or BEAM conditioning chemotherapy--European Blood and Marrow Transplantation Mucositis Advisory Group. *J ClinOncol.* 2008; 26(9):1519-25.
35. Sonis ST. Oral mucositis. *Anticancer Drugs.* 2011; 22(7):607-12.
36. Chaudhry HM, Bruce AJ, Wolf RC, et al. The Incidence and Severity of Oral Mucositis among Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation Patients: A Systematic Review. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2016; 22(4):605-16.
37. Stiff P. Mucositis associated with stem cell transplantation: current status and innovative approaches to management. *Bone Marrow Transplant.* 2001; 27Suppl 2:S3-S11.



38. Vagliano L, Feraut C, Gobetto G, et al. Incidence and severity of oral mucositis in patients undergoing haematopoietic SCT--results of a multicentre study. *Bone Marrow Transplant.* 2011; 46(5):727-32.
39. Legert KG, Remberger M, Ringdén O, Heimdahl A, Dahllöf G. Reduced intensity conditioning and oral care measures prevent oral mucositis and reduces days of hospitalization in allogeneic stem cell transplantation recipients. *Support Care Cancer.* 2014; 22(8):2133-40.
40. Bolwell BJ, Kalaycio M, Sobecks R, et al. A multivariable analysis of factors influencing mucositis after autologous progenitor cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2002; 30(9):587-91.
41. Shea TC, Bruner R, Wiley JM, et al. An expanded phase I/II trial of cyclophosphamide, etoposide, and carboplatin plus total body irradiation with autologous marrow or stem cell support for patients with hematologic malignancies. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2003; 9(7):443-52.
42. Rambaldi A, Grassi A, Masciulli A, et al. Busulfan plus cyclophosphamide versus busulfan plus fludarabine as a preparative regimen for allogeneic haemopoietic stem-cell transplantation in patients with acute myeloid leukaemia: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2015; 16(15):1525-36.
43. Cutler C, Li S, Kim HT, 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.* 2005; 11(5):383-8.
44. Cheng KK, Lee V, Li CH, Yuen HL, Epstein JB. Oral mucositis in pediatric and adolescent patients undergoing chemotherapy: the impact of symptoms on quality of life. *Support Care Cancer.* 2012; 20(10):2335-42.
45. Suresh AV, Varma PP, Sinha S, et al. Risk-scoring system for predicting mucositis in patients of head and neck cancer receiving concurrent chemoradiotherapy [rasm-hn]. *J Cancer Res Ther.* 2010; 6(4):448-51.

46. Mendonça RM, Araújo Md, Levy CE, et al. Oral Mucositis in Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia Patients: Evaluation of Microbiological and Hematological Factors. *PediatrHematolOncol*. 2015; 32(5):322-30.
47. Carlson K. Melphalan 200 mg/m<sup>2</sup> with blood stem cell support as first-line myeloma therapy: impact of glomerularfiltration rate on engraftment, transplantation-related toxicity and survival. *Bone Marrow Transplant*.2005; 35(10):985-90.
48. Grazziutti ML, Dong L, Miceli MH, et al. Oral mucositis in myeloma patients undergoing melphalan-based autologous stem cell transplantation: incidence, risk factors and a severity predictive model. *Bone Marrow Transplant*. 2006; 38(7):501-6.

## Tables

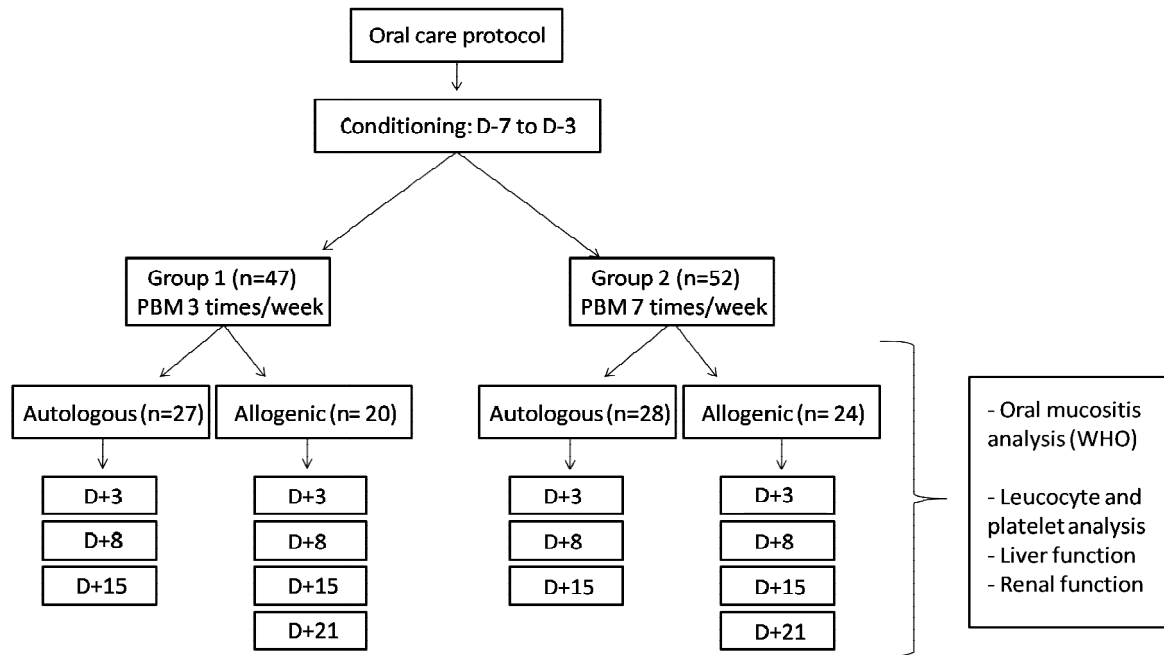
**Table 1.** Distribution of patients by demographic characteristics, diagnosis, type of HSCT, and conditioning regimen.

Variable	Group 1	Group 2
Number of patients	47(100%)	52 (100%)
Sex		
Male (%)	25 (53.2%)	26 (50%)
Female (%)	22 (46.8%)	26 (50%)
Average Age	41.26	39.74
Ethnic		
Caucasian	41 (87.2%)	45 (86.5%)
Non-Caucasian	6 (12.8%)	7 (13.5%)
Diagnosis		
Multiple myeloma	15 (31.9%)	18 (34.6%)
Acute myeloid leukemia	9 (19.1%)	10 (19.2%)
Non-Hodgkin lymphoma	7 (14.9%)	7 (13.5%)
Acute lymphoblastic leukemia	6 (12.8%)	6 (11.6%)
Hodgkin lymphoma	5 (10.6%)	8 (15.4%)
Marrow aplasia	4 (8.5%)	0 (0%)
Chronic myeloid leukemia	1 (2.2%)	2 (3.8%)
Myelodysplastic syndrome	0 (0%)	1 (1.9%)
Donor type		
Autologous	27 (57.4%)	28 (53.8%)
Allogeneic	20 (42.6%)	24 (46.2%)
Conditioning regimen		
<i>Autologous</i>		
With only melphalan	15 (55.6%)	18 (64.3%)
Others	12 (44.4%)	10 (35.7%)
<i>Allogeneic</i>		
With BuCy	4 (20.0%)	9 (37.5%)
With TBI (12 Gy)	6 (30.0%)	5 (20.8%)
With TBI (2 Gy)	2 (10.0%)	1 (4.2%)
RIC/non-myeloablative	8 (40.0%)	9 (37.5%)
GVHD prophylaxis (only allogeneic)		
With MTX	15 (75.0%)	14 (58.3%)
Without MTX	5 (25.0%)	10 (41.7%)

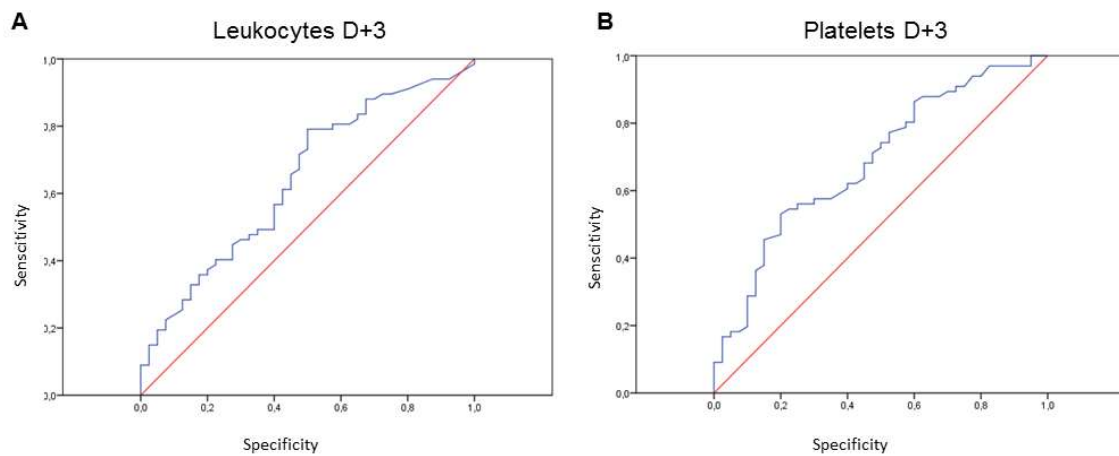
BuCy indicates busulfan + cyclophosphamide; TBI, total body irradiation; and GVHD, graft versus host diseases.

## Figures

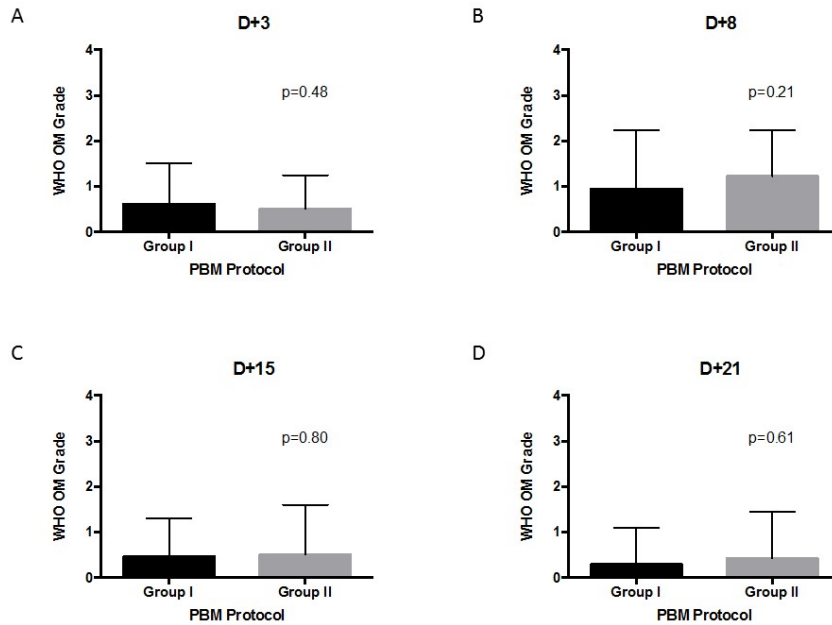
**Figure 1.** Flowchart illustrating patient distribution according to the PBM protocol. Oral mucositis, leukocyte and platelet counts, and liver and renal function were evaluated at various points during HSCT.



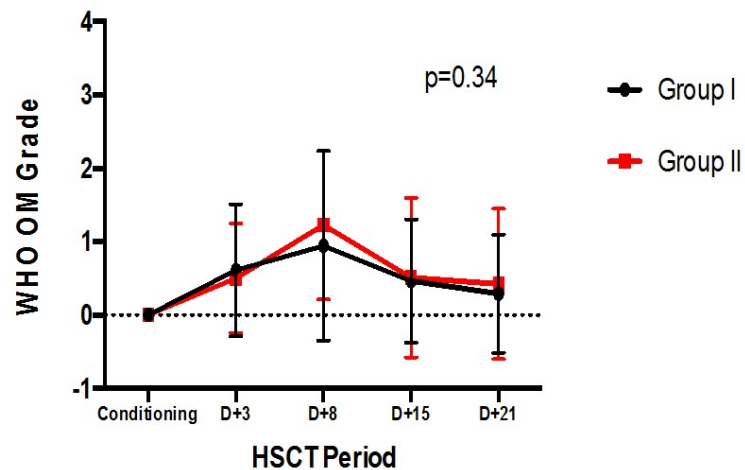
**Figure 2.** ROC curve demonstrating the sensitivity and specificity of myelosuppression markers in predicting the risk of not suffering from OM.



**Figure 3.** Comparison of OM between PBM protocols using the WHO grading scale. Mean OM grade did not differ between the groups at any evaluated point in time and was very low in both groups at each point. (A) D+3. (B) D+8. (C) D+15. (D) D+21.



**Figure 4.** Comparative analysis between PBM protocols at each point of evaluation. No statistical difference was observed between the groups at any point of examination.



### 3 CONCLUSÃO

Os resultados apresentados permitem concluir que:

- Não há diferença entre o Grupo 1 (protocolo de FBM com frequência de 3 aplicações/semana) e o Grupo 2 (protocolo de FBM com aplicações diárias) na média de MO dos pacientes submetidos a TCPH, e que o protocolo de 3 aplicações/semana é tão eficiente quanto o protocolo com aplicações diárias;
- Pacientes submetidos a TCPH que recebem transplante alogênico, regime de condicionamento contendo BuCi ou TBI (12 Gy), profilaxia contra DECH com regimes contendo MTX, e que apresentam baixas contagens de plaquetas e leucócitos totais, ou marcadores de função renal (creatinina e uréia) aumentados estão associados à maior incidência e severidade de MO.

## REFERÊNCIAS<sup>1</sup>

Almeida-Lopes L, Rigau J, Zângaro RA, Guidugli-Neto J, Jaeger MM. Comparison of the low level laser therapy effects on cultured human gingival fibroblasts proliferation using different irradiance and same fluence. *Lasers Surg Med.* 2001;29(2):179-84.

Antunes HS, de Azevedo AM, da Silva Bouzas LF, Adão CA, Pinheiro CT, Mayhe R, et al. Low-power laser in the prevention of induced oral mucositis in bone marrow transplantation patients: a randomized trial. *Blood.* 2007 Mar 1;109(5):2250-5.

Antunes HS, Ferreira EM, de Matos VD, Pinheiro CT, Ferreira CG. The Impact of low power laser in the treatment of conditioning-induced oral mucositis: a report of 11 clinical cases and their review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2008 Mar;13(3):E189-92.

Appelbaum FR. Hematopoietic Stem Cell Transplantation—50 Years of Evolution and Future Perspectives. *RambamMaimonidesMed J.* 2014 Oct; 5(4): e0028.

Aversa F, Terenzi A, Tabilio A, Falzetti F, Carotti A, Ballanti S, et al. Full haplotype-mismatched hematopoietic stem-cell transplantation: a phase II study in patients with acute leukemia at high risk of relapse. *J ClinOncol.* 2005 May 20;23(15):3447-54.

Barker JN, Wagner JE. Umbilical-cord blood transplantation for the treatment of cancer. *Nat Rev Cancer.* 2003 Jul; 3(7):526-32.

Bellm LA, Epstein JB, Rose-Ped A, Martin P, Fuchs HJ. Patient reports of complications of bone marrow transplantation. *SupportCareCancer.* 2000 Jan; 8(1):33-9.

---

<sup>1</sup>\*De acordo com as normas da UNICAMP/FOP, baseadas na padronização do International Committee of Medical Journal Editors – Vancouver Group. Abreviatura dos periódicos em conformidade com o PubMed.

Bezinelli LM, de Paula Eduardo F, da Graça Lopes RM, Biazevic MG, de Paula Eduardo C, Correa L, et al. Cost-effectiveness of the introduction of specialized oral care with laser therapy in hematopoietic stem cell transplantation. *Hematol Oncol*. 2014 Mar;32(1):31-9. doi: 10.1002/hon.2050.

Bezinelli LM, Eduardo FP, Neves VD, Correa L, Lopes RM, Michel-Crosato E, et al. Quality of life related to oral mucositis of patients undergoing haematopoietic stem cell transplantation and receiving specialised oral care with low-level laser therapy: a prospective observational study. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2016 Jul;25(4):668-74. doi: 10.1111/ecc.12344.

Blijlevens N, Schwenkglenks M, Bacon P, D'Addio A, Einsele H, Maertens J, et al. Prospective oral mucositis audit: oral mucositis in patients receiving high dose melphalan or BEAM conditioning chemotherapy--European Blood and Marrow Transplantation Mucositis Advisory Group. *J Clin Oncol*. 2008 Mar 20;26(9):1519-25. doi: 10.1200/JCO.2007.13.6028.

Brugnera A Jr, Zanin F, Barbin EL, Spanó JC, Santana R, Pécora JD. Effects of Er:YAG and Nd:YAG laser irradiation on radicular dentine permeability using different irrigating solutions. *Lasers Surg Med*. 2003;33(4):256-9.

Castagna L, Magagnoli M, Balzarotti M, Sarina B, Siracusano L, Nozza A, et al. Tandem high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation in refractory/relapsed Hodgkin's lymphoma: a monocenter prospective study. *Am J Hematol*. 2007 Feb;82(2):122-7.

Chaudhry HM, Bruce AJ, Wolf RC, Litzow MR, Hogan WJ, Patnaik MS, et al. The Incidence and Severity of Oral Mucositis among Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation Patients: A Systematic Review. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2016 Apr;22(4):605-16. doi: 10.1016/j.bbmt.2015.09.014.

Cheng KK, Lee V, Li CH, Yuen HL, Epstein JB. Oral mucositis in pediatric and adolescent patients undergoing chemotherapy: the impact of symptoms on quality of life. *Support Care Cancer*. 2012 Oct;20(10):2335-42. doi:10.1007/s00520-011-1343-1.



Chor A, Torres SR, Maiolino A, Nucci M. Low-power laser to prevent oral mucositis in autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Eur J Haematol.* 2010 Feb 1;84(2):178-9. doi: 10.1111/j.1600-0609.2009.01336.x.

Copelan EA, Hamilton BK, Avalos B, Ahn KW, Bolwell BJ, Zhu X, et al. Better leukemia-free and overall survival in AML in first remission following cyclophosphamide in combination with busulfan compared with TBI. *Blood.* 2013 Dec;122(24):3863-70.

Crivello JO. *Fundamentos de Odontologia: Laseres em Odontologia.* 1.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2010. p.52 e 53.

Csordas K, Lautner-Csorba O, Semsei AF, Harnos A, Hegyi M, Erdelyi DJ, et al. Associations of novel genetic variations in the folate-related and ARID5B genes with the pharmacokinetics and toxicity of high-dose methotrexate in paediatric acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol.* 2014 Aug;166(3):410-20. doi:10.1111/bjh.12886.

Curra M, Pellicoli AC, Filho NA, Ochs G, Matte Ú, Filho MS, et al. Photobiomodulation reduces oral mucositis by modulating NF-κB. *J Biomed Opt.* 2015;20(12):125008. doi: 10.1117/1.JBO.20.12.125008.

Eduardo FP, Bezinelli L, Luiz AC, Correa L, Vogel C, Eduardo CP. Severity of oral mucositis in patients undergoing hematopoietic cell transplantation and an oral laser phototherapy protocol: a survey of 30 patients. *Photomed Laser Surg.* 2009 Feb;27(1):137-44. doi: 10.1089/pho.2008.2225.

Eduardo F de P, Bezinelli LM, de Carvalho DL, Lopes RM, Fernandes JF, Brumatti M, et al. Oral mucositis in pediatric patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation: clinical outcomes in a context of specialized oral care using low-level laser therapy. *PediatrTransplant.* 2015 May;19(3):316-25. doi: 10.1111/petr.12440.

Ferreira B, da Motta Silveira FM, de Orange FA. Low-level laser therapy prevents severe oral mucositis in patients submitted to hematopoietic stem cell transplantation: a randomized clinical trial. *SupportCareCancer.* 2016 Mar;24(3):1035-42. doi: 10.1007/s00520-015-2881-8.

Gratwohl A, Stern M, Brand R, Apperley J, Baldomero H, de Witte T, et al. Risk score for outcome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a retrospective analysis. *Cancer*. 2009 Oct 15;115(20):4715-26.

Gyurkocza B, Sandmaier BM. Conditioning regimens for hematopoietic cell transplantation: one size does not fit all. *Blood*. 2014 Jul 17;124(3):344-53. doi: 10.1182/blood-2014-02-514778.

Haddad N, Rowe JM. Current indications for reduced-intensity allogeneic stem cell transplantation. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2004 Sep;17(3):377-86.

Henig I, Zuckerman T. Hematopoietic stem cell transplantation-50 years of evolution and future perspectives. *RambamMaimonidesMed J*. 2014 Oct 29;5(4):e0028.

Jaguar GC, Prado JD, Nishimoto IN, Pinheiro MC, de Castro DO Jr, da Cruz Perez DE, et al. Low-energy laser therapy for prevention of oral mucositis in hematopoietic stem cell transplantation. *Oral Dis*. 2007 Nov;13(6):538-43.

Keefe DM, Schubert MM, Elting LS, Sonis ST, Epstein JB, Raber-Durlacher, et al. Updated clinical practice guidelines for the prevention and treatment of mucositis. *Cancer*. 2007 Mar 1;109(5):820-31.

Khouri VY, Stracieri AB, Rodrigues MC, Moraes DA, Pieroni F, Simões BP, et al. Use of therapeutic laser for prevention and treatment of oral mucositis. *Braz Dent J*. 2009;20(3):215-20.

Lalla RV, Bowen J, Barasch A, Elting L, Epstein J, Keefe DM, et al. MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy. *Cancer*. 2014 May 15;120(10):1453-61. doi: 10.1002/cncr.28592.

Legert KG, Remberger M, Ringdén O, Heimdahl A, Dahllöf G. Reduced intensity conditioning and oral care measures prevent oral mucositis and reduces days of hospitalization in allogeneic stem cell transplantation recipients. *Support Care Cancer*. 2014 Aug;22(8):2133-40. doi: 10.1007/s00520-014-2190-7.

Liu Y, Yin Y, Sheng Q, Lu X, Wang F, Lin Z, et al. Association of ABCC2 224C.T Polymorphism with High-Dose Methotrexate Plasma Concentrations and Toxicities in

Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *PLoS One*. 2014 Jan 3;9(1):e82681. doi: 10.1371/journal.pone.0082681.

Logan RM, Stringer AM, Bowen JM, Gibson RJ, Sonis ST, Keefe DM. Serum levels of NFkappaB and pro-inflammatory cytokines following administration of mucotoxic drugs. *CancerBiolTher*. 2008 Jul;7(7):1139-45.

Lopez TC, Martins MD, Pavesi VC, Ferreira LS, Bussadori SK, Moreira MS, et al. Effect of laser phototherapy in the prevention and treatment of chemo-induced mucositis in hamsters. *Braz Oral Res*. 2013 Jul-Aug;27(4):342-8. doi: 10.1590/S1806-83242013005000019.

Marques MM, Pereira AN, Fujihara NA, Nogueira FN, Eduardo CP. Effect of low-power laser irradiation on protein synthesis and ultrastructure of human gingival fibroblasts. *Lasers Surg Med*. 2004;34(3):260-5.

Migliorati C, Hewson I, Lalla RV, Antunes HS, Estilo CL, Hodgson B, et al. Systematic review of laser and other light therapy for the management of oral mucositis in cancer patients. *Support Care Cancer*. 2013 Jan;21(1):333-41. doi: 10.1007/s00520-012-1605-6.

Nelligan R, Bailey M, Tran T, Baldwin Z. ACPSEM ROSG TBI working group recommendations for quality assurance in total body irradiation. *AustralasPhysEngSci Med*. 2015 Jun;38(2):205-15. doi: 10.1007/s13246-015-0344-7.

Oberoi S, Zamperlini-Netto G, Beyene J, Treister NS, Sung L. Effect of prophylactic low level laser therapy on oral mucositis: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2014 Sep 8;9(9):e107418. doi:10.1371/journal.pone.0107418.

Pandeshwar P, Roa MD, Das R, Shastry SP, Kaul R, Srinivasreddy MB. Photobiomodulation in oral medicine: a review. *J InvestigClin Dent*. 2016 May;7(2):114-26. doi: 10.1111/jicd.12148.

De Paula Eduardo F, Bezinelli LM, da Graça Lopes RM, NascimentoSobrinho JJ, Hamerschlak N, Correa L. Efficacy of cryotherapy associated with laser therapy for decreasing severity of melphalan-induced oral mucositis during hematological stem-

cell transplantation: a prospective clinical study. *HematolOncol.* 2015 Sep;33(3):152-8. doi: 10.1002/hon.2133.

Pavesi VC, Martins MA, Seneda LM, Massumoto C, Fernandes KP, Bussadori SK, et al. Rehabilitation of exacerbated case of oral mucositis associated with renal failure following bone marrow transplantation. *Indian J Dent Res.* 2009 Jul-Sep;20(3):365-9. doi: 10.4103/0970-9290.57373.

Pelliccioli AC, Martins MD, Dillenburg CS, Marques MM, Squarize CH, Castilho RM. Laser phototherapy accelerates oral keratinocyte migration through the modulation of the mammalian target of rapamycin signaling pathway. *J BiomedOpt.* 2014 Feb;19(2):028002. doi: 10.1117/1.JBO.19.2.028002.

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

Petti S, Polimeni A, Berloco PB, Scully C. Orofacial diseases in solid organ and hematopoietic stem cell transplant recipients. *Oral Dis.* 2013 Jan;19(1):18-36. doi: 10.1111/j.1601-0825.2012.01925.x.

Quast U. Whole body radiotherapy: A TBI-guideline. *J Med Phys.* 2006 Jan;31(1):5-12. doi: 10.4103/0971-6203.25664.

Raber-Durlacher JE, Elad S, Barasch A. Oral mucositis. *Oral Oncol.* 2010 Jun;46(6):452-6. doi: 10.1016/j.oraloncology.2010.03.012.

Rotea W Jr. Toxicidade dos Antineoplásicos. In: Almeida JRC. *Farmacêuticos em Oncologia.* 2. Ed. São Paulo: Atheneu; 2010. p. 137-151.

Rang HP, Dale MM. Fármacos anticâncer. In: Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Flower RJ, Henderson G. *Farmacologia.* 7. Ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2011. p. 673-688.

Ruescher TJ, Sodeifi A, Scrivani SJ, Kaban LB, Sonis ST. The impact of mucositis in alpha-hemolytic streptococcal infection in patients undergoing autologous bone marrow transplantation for hematologic malignancies. *Cancer.* 1998 Jun 1;82(11):2275-81.

- Rubenstein EB, Peterson DE, Schubert M, Keefe D, McGuire D, Epstein J, et al. Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of cancer therapy-induced oral and gastrointestinal mucositis. *Cancer*. 2004 May 1;100(9 Suppl):2026-46.
- Ryan AJ, Lin F, Atayee RS. Ketamine mouthwash for mucositis pain. *J Palliat Med*. 2009 Nov;12(11):989-91. doi: 10.1089/jpm.2009.0198.
- Schubert MM, Eduardo FP, Guthrie KA, Franquin JC, Bensadoun RJ, Migliorati CA, et al. A phase III randomized double-blind placebo-controlled clinical trial to determine the efficacy of low level laser therapy for the prevention of oral mucositis in patients undergoing hematopoietic cell transplantation. *Support Care Cancer*. 2007 Oct;15(10):1145-54.
- Silva GB, Mendonça EF, Bariani C, Antunes HS, Silva MA. The prevention of induced oral mucositis with low-level laser therapy in bone marrow transplantation patients: a randomized clinical trial. *Photomed Laser Surg*. 2011 Jan;29(1):27-31. doi: 10.1089/pho.2009.2699.
- Silva GB, Sacono NT, Othon-Leite AF, Mendonça EF, Arantes AM, Bariani C, et al. Effect of low-level laser therapy on inflammatory mediator release during chemotherapy-induced oral mucositis: a randomized preliminary study. *Lasers Med Sci*. 2015 Jan;30(1):117-26. doi: 10.1007/s10103-014-1624-2.
- Silva LC, Sacono NT, Freire Mdo C, Costa LR, Batista AC, Silva GB. The Impact of Low-Level Laser Therapy on Oral Mucositis and Quality of Life in Patients Undergoing Hematopoietic Stem Cell Transplantation Using the Oral Health Impact Profile and the Functional Assessment of Cancer Therapy-Bone Marrow Transplantation Questionnaires. *Photomed Laser Surg*. 2015 Jul; 33(7):357-63. doi: 10.1089/pho.2015.3911.
- Sonis ST. Pathobiology of mucositis. *Semin Oncol Nurs*. 2004 Feb;20(1):11-5.
- Sonis ST. Oral mucositis. *Anticancer Drugs*. 2011 Aug;22(7):607-12. doi: 10.1097/CAD.0b013e3283462086.
- Sonis ST, Eilers JP, Epstein JB, LeVeque FG, Liggett WH Jr., Mulagh MT, et al. Validation of a new scoring system for the assessment of clinical trial research of

oral mucositis induced by radiation or chemotherapy. Mucositis Study Group. *Cancer*. 1999 May; 85(10): 2103–2113.

Soto M, Lalla RV, Gouveia RV, Zecchin VG, Seber A, Lopes NN. Pilot study on the efficacy of combined intraoral and extraoral low-level laser therapy for prevention of oral mucositis in pediatric patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Photomed Laser Surg*. 2015 Nov;33(11):540-6. doi: 10.1089/pho.2015.3954.

Stiff P. Mucositis associated with stem cell transplantation: current status and innovative approaches to management. *Bone Marrow Transplant*. 2001 May;27Suppl 2:S3-S11.

Storb R. Preparative regimens for patients with leukemias and severe aplastic anemia (overview): biological basis, experimental animal studies and clinical trials at the Fred Hutchinson Cancer Research Center. *Bone Marrow Transplant*. 1994; 14Suppl 4:S1-3.

Suresh AV, Varma PP, Sinha S, Deepika S, Raman R, Srinivasan M, et al. Risk-scoring system for predicting mucositis in patients of head and neck cancer receiving concurrent chemoradio-therapy [rasm-hn]. *J Cancer Res Ther*. 2010 Oct-Dec;6(4):448-51. doi: 10.4103/0973-1482.77100.

Tulsyan S, Agarwal G, Lal P, Mittal B. Significant role of CYP450 genetic variants in cyclophosphamide based breast cancer treatment outcomes: a multi-analytical strategy. *ClinChimActa*. 2014 Jul 1;434:21-8. doi:10.1016/j.cca.2014.04.009.

Usumez A, Cengiz B, Oztuzcu S, Demir T, Aras MH, Gutknecht N. Effects of laser irradiation at different wavelengths (660, 810, 980, and 1,064 nm) on mucositis in an animal model of wound healing. *Lasers Med Sci*. 2014 Nov;29(6):1807-13. doi: 10.1007/s10103-013-1336-z.

Vagliano L, Feraut C, Gobetto G, Trunfio A, Errico A, Campani V, et al. Incidence and severity of oral mucositis in patients undergoing haematopoietic SCT--results of a multicentre study. *BoneMarrowTransplant*. 2011 May;46(5):727-32. doi: 10.1038/bmt.2010.184.

Vayne-Bossert P, Escher M, de Vautibault CG, Dulguerov P, Allal A, Desmeules J, et al. Effect of topical morphine (mouthwash) on oral pain due to chemotherapy- and/or radiotherapy-induced mucositis: a randomized double-blinded study. *J Palliat Med.* 2010 Feb;13(2):125-8. doi:10.1089/jpm.2009.0195.

Vera-Llonch M, Oster G, Ford CM, Lu J, Sonis S. Oral mucositis and outcomes of autologous hematopoietic stem-cell transplantation following high-dose melphalan conditioning for multiple myeloma. *J Support Oncol.* 2007;5:231-235.

Wagner VP, Meurer L, Martins MA, Danilevicz CK, Magnusson AS, Marques MM, et al. Influence of different energy densities of laser phototherapy on oral wound healing. *J Biomed Opt.* 2013 Dec;18(12):128002. doi:10.1117/1.JBO.18.12.128002.

Wagner VP, Curra M, Webber LP, Nör C, Matte U, Meurer L, et al. Photobiomodulation regulates cytokine release and new blood vessel formation during oral wound healing in rats. *Lasers Med Sci.* 2016 May;31(4):665-71. doi: 10.1007/s10103-016-1904-0.

Wang XS, Shi Q, Williams LA, Cleeland CS, Mobley GM, Reuben JM, et al. Serum interleukin-6 predicts the development of multiple symptoms at nadir of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Cancer.* 2008 Oct 15;113(8):2102-9. doi: 10.1002/cncr.23820.

World Health Organization. Handbook for reporting results of cancer treatment. Geneva.: World Health Organization. 1979: 15-22.

## ANEXOS

### Anexo 1 – Parecer Consubstanciado do CEP

HOSPITAL DE CLÍNICAS DE  
PORTO ALEGRE - HCPA /  
UFRGS



#### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

##### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** EFEITO DE DOIS DIFERENTES PROTOCOLOS PREVENTIVOS DE FOTOBIMODULAÇÃO (FBM) NA INCIDÊNCIA E SEVERIDADE DE MUCOSITE BUCAL EM PACIENTES SUBMETIDOS AO TRANSPLANTE DE CÉLULAS PROGENITORAS HEMATOPOIÉTICAS (TCPH)

**Pesquisador:** Manoela Domingues Martins

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 52651216.0.0000.5327

**Instituição Proponente:** Hospital de Clínicas de Porto Alegre

**Patrocinador Principal:** Hospital de Clínicas de Porto Alegre

##### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 1.488.951

##### Apresentação do Projeto:

Trata-se de projeto de mestrado acadêmico que visa analisar os dados de diferentes protocolos de aplicação de fotobimodulador sobre a incidência e severidade da mucosite bucal em pacientes submetidos a transplante de células progenitoras hematopoiéticas. O transplante de células progenitoras hematopoiéticas (TCPH) tem sido utilizado no tratamento de inúmeras doenças onco-hematológicas, insuficiências medulares ou distúrbios congênitos da hematopoiese. O TCPH consiste na retirada de células progenitoras hematopoiéticas do doador e infusão na corrente sanguínea do paciente receptor para posterior implantação na medula óssea iniciando a reconstituição hematopoiética, após regime de condicionamento. As células progenitoras hematopoiéticas podem ser obtidas da medula óssea, do sangue periférico ou do sangue de cordão umbilical do próprio paciente (transplante autogênico), de doador HLA idêntico aparentado ou não (alogênico) ou de gêmeo univitelino (singênico). O regime de condicionamento que antecede o TCPH consiste de quimioterapia (QT), radioterapia (RT) ou associação de ambas com o objetivo de destruir células neoplásicas residuais do receptor, provocar mieloablação e imunossupressão para permitir a enxertia e sobrevivência das células transplantadas. Estes condicionamentos têm como mecanismo fundamental a inibição não-seletiva da proliferação

**Endereço:** Rua Ramiro Barcelos 2.350 sala 2227 F  
**Bairro:** Bom Fim **CEP:** 90.035-903  
**UF:** RS **Município:** PORTO ALEGRE  
**Telefone:** (51)3359-7640 **Fax:** (51)3359-7640 **E-mail:** cephcpa@hcpa.edu.br



HOSPITAL DE CLÍNICAS DE  
PORTO ALEGRE - HCPA /  
UFRGS



Continuação do Parecer: 1.488.951

celular, isto porque a maior parte dos alvos moleculares sobre os quais os quimioterápicos atuam estão também presentes em células não-tumorais, de forma que esses agentes apresentam baixa ou nenhuma seletividade. Assim sendo, pacientes submetidos ao TCPH comumente são acometidos por uma série de efeitos adversos que incluem vômito, diarreia, toxicidade hepática, dermatites, mielossupressão e mucosite bucal. A mucosite é especialmente comum em pacientes que recebem QT mieloblástica agressiva como, por exemplo, durante o condicionamento para TCPH. Destes pacientes, cerca de 30 a 50% desenvolvem a mucosite bucal como a toxicidade mais significativa. Clinicamente, a mucosite bucal se manifesta como eritema ou ulcerações em vários graus de intensidade, acompanhadas ou não de desconforto bucal. O sistema de graduação mais utilizado para a sua avaliação clínica é o da Organização Mundial de Saúde (OMS) e de acordo com esta classificação, a mucosite varia de grau 0 a 4, como descrito a seguir: 0 - ausência de alterações na mucosa; 1 - inflamação e eritema; 2 - eritema e ulceração (o paciente consegue engolir sólidos); 3 - ulceração (o paciente pode apenas ingerir líquidos) e 4 - não é possível se alimentar pela boca. Conforme o grau, a mucosite bucal pode ocasionar modificações negativas da qualidade de vida do paciente durante o tratamento, visto que pode comprometer a deglutição, a ingestão de alimentos e a capacidade de comunicação do paciente. A terapia utilizando fotobiomodulação (FBM) tem sido amplamente utilizada em processos patológicos como forma de acelerar o processo de cicatrização de feridas, demonstrando ação antiinflamatória. Estes efeitos podem estar relacionados com a ação do laser aumentando o metabolismo celular, o potencial regenerativo dos tecidos, a neovascularização e a formação de tecido cicatricial. Protocolos de terapia com FBM com diferentes parâmetros vem sendo descritos na literatura e mostram-se efetivos quando comparados com o efeito placebo. Os principais resultados são a redução da incidência e severidade da mucosite e controle da dor. Serão comparados os prontuários de dois grupos de 40 pacientes que fizeram TCPH e foram submetidos a FBM. Os padrões de energia (0,24 J/ponto), Densidade de Potencia ou Irradiância (1 W/cm<sup>2</sup>) e densidade de Energia (6,0 J/cm<sup>2</sup>) foram os mesmos para os dois grupos. No grupo 1 os pacientes receberam FBM com Potência de 100 mW, Tempo: 2,5 segundos por ponto e 3 aplicações por semana. No grupo 2 a Potência foi de 40 mW, o tempo de 6 segundos por ponto e 5 aplicações por semana.

Endereço: Rua Ramiro Barcelos 2.350 sala 2227 F  
Bairro: Bom Fim CEP: 90.035-903  
UF: RS Município: PORTO ALEGRE  
Telefone: (51)3359-7640 Fax: (51)3359-7640 E-mail: cephcpa@hcpa.edu.br

HOSPITAL DE CLÍNICAS DE  
PORTO ALEGRE - HCPA /  
UFRGS



Continuação do Parecer: 1.488.951

**Objetivo da Pesquisa:**

**OBJETIVO GERAL**

Avaliar o efeito de diferentes protocolos preventivos utilizando fotobiomodulação (FBM) na incidência e severidade de mucosite bucal em pacientes submetidos ao transplante de células progenitoras hematopoiéticas (TCPH).

**OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Avaliar a relação dos diferentes tipos de protocolos quimioterápicos com a incidência de mucosite em dois diferentes protocolos preventivos de fotobiomodulação (FBM) na incidência e severidade de mucosite bucal em pacientes submetidos ao transplante de células progenitoras hematopoiéticas (TCPH).
- Avaliar os níveis de leucócitos e plaquetas com a incidência e severidade de mucosite em pacientes submetidos a TCPH e diferentes protocolos preventivos de FBM.
- Avaliar a relação entre função hepática (TGO, TGP e bilirrubina) e renal (creatinina e ureia) com a incidência e severidade de mucosite em pacientes submetidos a TCPH e diferentes protocolos preventivos de FBM.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Os riscos associam-se à quebra de sigilo acerca do diagnóstico ou identidade dos pacientes.

Os benefícios estão relacionados à geração de conhecimento acerca do tema.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Projeto simples e exequível, que será possível por já ter havido um projeto de pesquisa em que houve uma proposta de mudança de protocolo em relação à rotina assistencial (GPPG n.12-0173 intitulado "ASSOCIAÇÃO ENTRE POLIMORFISMOS GENÉTICOS E NÍVEIS DE IL-1B COM A SEVERIDADE DA MUCOSITE BUCAL EM PACIENTES SOB PROTOCOLO DE LASER PREVENTIVO E SUBMETIDOS À TRANSPLANTE DE CÉLULAS PROGENITORAS HEMATOPOIÉTICAS (TCHP)).

Tratar-se-á de um estudo observacional retrospectivo. O cálculo amostral for realizado no software WinPepi com base no artigo científico de FallDickson et al. 2007. Este apresenta um nível de confiança de 95%. De acordo com o cálculo amostral, será necessária a consulta de 80 prontuários, sendo 40 em cada grupo experimental. Serão incluídos no estudo pacientes que realizaram TCPH no Serviço de TCPH do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) no período de 2010 a 2015. Todos os pacientes devem ter recebido FBM para prevenção de mucosite bucal

Endereço: Rua Ramiro Barcelos 2.350 sala 2227 F  
Bairro: Bom Fim CEP: 90.035-903  
UF: RS Município: PORTO ALEGRE  
Telefone: (51)3359-7640 Fax: (51)3359-7640 E-mail: cephcpa@hcpa.edu.br

HOSPITAL DE CLÍNICAS DE  
PORTO ALEGRE - HCPA /  
UFRGS



Continuação do Parecer: 1.488.951

utilizando protocolo diário de aplicação de laser totalizando 3 sessões por semana (Grupo I) ou que receberam aplicação de laser 5 sessões por semana (Grupo II). Todos os pacientes devem ter sido submetidos a uma avaliação odontológica e estomatológica inicial. Serão coletados nos prontuários os dados demográficos dos pacientes, assim como doença de base, tipo de condicionamento para o transplante, tipo de TCPH (autólogo ou alogênico), aspecto clínico da mucosa bucal durante o período de TCPH D-5 (condicionamento), D+3 (início da neutropenia), D+8 (início da imunossupressão), D+15 ("pega da medula"), D+21 (para pacientes que fizeram transplante alogênico).

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Por se tratar de estudo de análise de prontuário, não está previsto TCLE. Os pesquisadores participantes assinaram termo de compromisso para utilização de dados.

**Recomendações:**

Nada a recomendar.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

As pendências emitidas para o projeto no parecer 1.404.797 foram adequadamente respondidas pelos pesquisadores, conforme carta de respostas e nova versão de projeto adicionadas em 30/03/2016. Não apresenta novas pendências.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Lembramos que a presente aprovação (versão do projeto de 30/03/2016 e demais documentos submetidos até a presente data, que atendem às solicitações do CEP) refere-se apenas aos aspectos éticos e metodológicos do projeto. Para que possa ser realizado o mesmo deverá estar cadastrado no sistema WebGPPG em razão das questões logísticas e financeiras.

O projeto somente poderá ser iniciado após aprovação final da Comissão Científica, através do Sistema WebGPPG.

Qualquer alteração nestes documentos deverá ser encaminhada para avaliação do CEP. Informamos que obrigatoriamente a versão do TCLE a ser utilizada deverá corresponder na íntegra à versão vigente aprovada. A comunicação de eventos adversos classificados como sérios e inesperados, ocorridos com pacientes incluídos no centro HCPA, assim como os desvios de protocolo quando envolver diretamente estes pacientes, deverá ser realizada através do Sistema GEO (Gestão Estratégica Operacional) disponível na intranet do HCPA.

Endereço: Rua Ramiro Barcelos 2.350 sala 2227 F  
Bairro: Bom Fim CEP: 90.035-903  
UF: RS Município: PORTO ALEGRE  
Telefone: (51)3350-7640 Fax: (51)3350-7640 E-mail: cephcpa@hcpa.edu.br

HOSPITAL DE CLÍNICAS DE  
PORTO ALEGRE - HCPA /  
UFRGS



Continuação do Parecer: 1.488.951

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_654181.pdf	30/03/2016 17:36:10		Aceito
Outros	repostapendencias.docx	30/03/2016 17:35:13	Manoela Domingues Martins	Aceito
Outros	projetonovo.docx	30/03/2016 17:34:11	Manoela Domingues Martins	Aceito
Folha de Rosto	folhaderostoHCPAPlataforma.pdf	21/01/2016 13:31:38	Manoela Domingues Martins	Aceito
Declaração de Manuseio Material Biológico / Biorepositório / Biobanco	termodeusodedadosHCPA.docx	21/01/2016 13:30:25	Manoela Domingues Martins	Aceito
Outros	delegacaodefuncoes.pdf	21/01/2016 13:29:34	Manoela Domingues Martins	Aceito
Orçamento	orcamento.doc	21/01/2016 12:53:47	Manoela Domingues Martins	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projetocamila.docx	21/01/2016 11:22:51	Manoela Domingues Martins	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

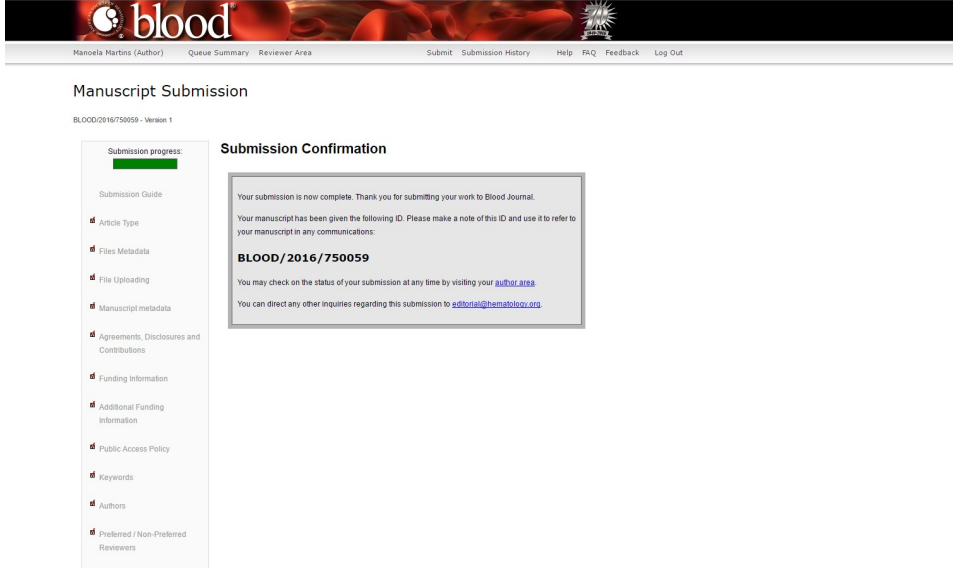
Não

PORTO ALEGRE, 08 de Abril de 2016

Assinado por:  
José Roberto Goldim  
(Coordenador)

Endereço: Rua Ramiro Barcelos 2.350 sala 2227 F  
Bairro: Bom Fim CEP: 90.035-903  
UF: RS Município: PORTO ALEGRE  
Telefone: (51)3359-7640 Fax: (51)3359-7640 E-mail: cephcpa@hcpa.edu.br

## Anexo 2 - Certificado de submissão ao periódico Blood



**Manuscript Submission**

BLOOD/2016/750059 - Versão 1

**Submission Confirmation**

Your submission is now complete. Thank you for submitting your work to Blood Journal.

Your manuscript has been given the following ID. Please make a note of this ID and use it to refer to your manuscript in any communications.

**BLOOD/2016/750059**

You may check on the status of your submission at any time by visiting your [author site](#).

You can direct any other inquiries regarding this submission to [editorial@hematology.org](mailto:editorial@hematology.org).

**Submission progress:**

Submission Guide

- Article Type
- Files Metadata
- File Uploading
- Manuscript metadata
- Agreements, Disclosures and Contributions
- Funding Information
- Additional Funding Information
- Public Access Policy
- Keywords
- Authors
- Preferred / Non-Preferred Reviewers

Blood -- Submission of Manuscript #BLOOD/2016/750059 confirmed

Entrada x



**Blood Journal Editorial Office** <editorial@hematology.org>

para mim, mim

MS #BLOOD/2016/750059

Title: Photobiomodulation three times a week is effective as daily application in preventing oral mucositis in patients undergoing HSCT

Dear Dr. Martins:

Thank you for submitting to Blood! As part of an effort to improve the submission process for authors, could you please complete a quick survey <http://questionpro.com/t/AlkviZS8Rv>. We look forward to hearing about your experience.

Your Regular Article has been uploaded successfully to Blood Bench>Press. As the individual making this submission, you will receive all future of your submission or any revision thereof is accepted, you can designate a different contact person for reprints.

Please note your manuscript ID number, BLOOD/2016/750059, and refer to it in all correspondence with Blood's editorial office regarding this submission.

You can track the progress of your submission through the peer review and decision process by periodically logging on to Blood Bench>Press at the queue "Under Review - Check Status."

Please consult the Journal's online Frequently Asked Questions for authors, available at <http://www.bloodjournal.org/page/authors/authors-fags-r> free to let us know. We thank you for your interest in submitting to Blood.

Sincerely,

Editorial Office Staff  
 Blood, Journal of the American Society of Hematology  
 2021 L St. NW, Suite 900  
 Washington, DC 20036  
 202-776-0548 (tel.)  
 202-776-0549 (fax)  
[editorial@hematology.org](mailto:editorial@hematology.org) (e-mail)

## Anexo 3 - Certificado de edição do idioma inglês



AMERICAN MANUSCRIPT EDITORS

# English Editing Certificate

This document certifies that the manuscript listed below was edited for proper English language, grammar, punctuation, and spelling by the expert staff at American Manuscript Editors.

### Manuscript Title:

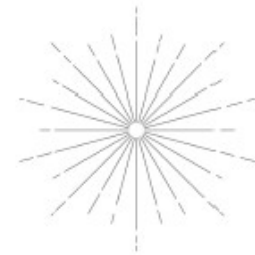
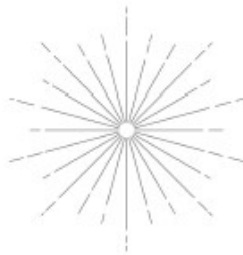
**Photobiomodulation carried out three times a week is as effective as daily application in preventing oral mucositis in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation**

### Authors:

Camila Weissheimer, Marina Curra, Lauro J. Gregianin, Liane D. esteves, Vivian P. Wagner, Marco Antonio T. Martins, Manoela D. Martins

### Date Issued:

November 02, 2016



### Certificate Verification Key:

082-306-634-899-047

### Project Number:

15441

This certificate may be verified by emailing [info@americanmanuscripteditors.com](mailto:info@americanmanuscripteditors.com). Documents receiving this certificate should be prepared for publication. However, please note that the author has the ability to accept or reject our suggestions for changes and can make changes after the editing process is complete, all of which can adversely affect the quality of the text after the editing process.

---

American Manuscript Editors is committed to providing high quality editing services to the world's research community. To learn more about our services, please visit our website at [www.americanmanuscripteditors.com](http://www.americanmanuscripteditors.com).