

SANDRA BASTOS REZENDE

**Fatores preditivos para mucosite oral severa em pacientes submetidos ao transplante
de células tronco hematopoiéticas e a fotobiomodulação no
Instituto Brasileiro de Controle do Câncer**

São Paulo

2020

SANDRA BASTOS REZENDE

**Fatores preditivos para mucosite oral severa em pacientes submetidos ao transplante
de células tronco hematopoiéticas e a fotobiomodulação no
Instituto Brasileiro de Controle do Câncer**

Versão Original

Tese apresentada à Faculdade de Odontologia
da Universidade de São Paulo, pelo Programa
de Pós-Graduação em Odontologia para obter
o título de Doutor em Ciências.

Área de Concentração: Laser em Odontologia

Orientador: Prof.^a Dr.^a Alyne Simões
Gonçalves

São Paulo

2020

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

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

Rezende, Sandra Bastos.

Fatores preditivos para mucosite oral severa em pacientes submetidos ao transplante de células tronco hematopoiéticas e a fotobiomodulação no Instituto Brasileiro de Controle do Câncer / Sandra Bastos Rezende; orientador Alyne Simões Gonçalves. -- São Paulo, 2020.

108 p. : fig., tab., graf. ; 30 cm.

Tese (Doutorado) -- Programa de Pós-Graduação em Odontologia. Área de concentração: Laser em Odontologia. -- Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo.

Versão original.

1. Estomatite. 2. Proteína C-reativa. 3. Fotobiomodulação. 4. Neoplasias. I. Gonçalves, Alyne Simões. II. Título.

Rezende SB. Fatores preditivos para mucosite oral severa em pacientes submetidos ao transplante de células tronco hematopoiéticas e a fotobiomodulação no Instituto Brasileiro de Controle do Câncer. Tese apresentada à Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor em Ciências.

Aprovado em: 15 / 09 /2020

Banca Examinadora

Profa. Dra. Maria Cristina Martins de Almeida Macedo

Instituição: Instituto Brasileiro de Controle do Câncer Julgamento: Aprovada

Profa. Dra. Cláudia Carrara Cotomacio

Instituição: Universidade Paulista Julgamento: Aprovada

Profa. Dra. Karem Lopez Ortega

Instituição: Universidade de São Paulo Julgamento: Aprovada

Respeito e amor aos meus pacientes queridos, que me ensinam a ser uma pessoa melhor a cada dia e para os quais dedico esta pesquisa.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus por ter me abençoado com coragem, disposição e amor para realização desta pesquisa.

Agradeço a minha amiga e orientadora Alyne Simões, a quem devo todo respeito e admiração!

Agradeço a minha amiga e colega de trabalho Luana Campos pelo apoio e incentivo nesta trajetória!

Agradeço a minha família pela paciência e compreensão.

O sábio não se exhibe, por isso brilha. Ele não se faz notar, e por isso é notado. Ele não se elogia, e por isso tem mérito. E, porque não está competindo, ninguém no mundo pode competir com ele.

Lao-Tsé

RESUMO

Rezende SB. Fatores preditivos para mucosite oral severa em pacientes submetidos ao transplante de células tronco hematopoiéticas e a fotobiomodulação no Instituto Brasileiro de Controle do Câncer [tese]. São Paulo: Universidade de São Paulo, Faculdade de Odontologia; 2020. Versão Original.

A mucosite oral (MO) é uma reação tóxica inflamatória decorrente do tratamento antineoplásico, sendo encontrada em 80% dos pacientes submetidos a transplantes alogênicos e autólogos de medula óssea. A laserterapia preventiva/curativa em pacientes de transplante de medula óssea/transplante de células tronco hematopoiéticas (TMO/TCTH) é preconizada a partir do primeiro dia do condicionamento com altas doses de quimioterapia associados ou não à radioterapia até a recuperação medular. No Instituto Brasileiro de Controle do Câncer (IBCC), a laserterapia é aplicada diariamente em pacientes submetidos ao TMO/TCTH. A MO é considerada uma condição clínica de alta morbidade nos pacientes onco-hematológicos e, apesar dos resultados positivos e promissores da terapia de fotobiomodulação com laser de baixa potência, em determinados momentos, sua incidência e severidade podem sofrer alterações quando associada a fatores de risco. Portanto, dado o impacto negativo que a MO acarreta a qualidade de vida dos pacientes oncológicos, mais investigações, dos fatores que podem interferir na sua progressão, aumentando o risco da sua forma mais severa, são necessárias. Esta pesquisa teve o propósito de avaliar a severidade da MO e a sua relação com parâmetros clínicos e laboratoriais, tais como índice sérico da proteína C reativa (PCR), tipo de microrganismo patogênico e sintomatologia dolorosa. Foi realizada análise retrospectiva de 171 prontuários de pacientes submetidos ao TMO/TCTH no IBCC e que receberam PBMT para a prevenção e tratamento da MO, durante o período de janeiro de 2017 a março de 2019. Os valores dos índices de PCR sérico, creatinina, ureia, transaminase glutâmica oxalacética (TGO), transaminase glutâmica pirúvica (TGP) e tipo de microrganismo patogênico foram coletados dos prontuários dos pacientes em dois momentos: no primeiro dia de condicionamento para o transplante e no dia referente ao grau mais alto de MO de cada paciente. Os dados coletados foram digitalizados em planilhas do Excel para posterior análise. Para caracterização da amostra, foi realizada a estatística descritiva por meio de frequências absolutas e relativas, medidas de tendência central (média e mediana) e dispersão (desvio-padrão). Os resultados foram considerados estatisticamente significantes quando $p < 0,05$.

Transplantes alogênicos com uso de metotrexato, presença de microrganismos em culturas e valores de PCR acima de 11,00 mg/dL podem ser considerados preditivos para MO severa.

Palavras-chave: Mucosite oral. Proteína C reativa. Fotobiomodulação. Câncer.

ABSTRACT

Rezende SB. Predictive factors for severe oral mucositis in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation at the Brazilian Cancer Control Institute [thesis]. São Paulo: Universidade de São Paulo, Faculdade de Odontologia; 2020. Versão Original.

Oral mucositis (OM) is a toxic inflammatory reaction resulting from antineoplastic treatment, present in 80% of patients undergoing allogeneic and autologous bone marrow transplants. Preventive / curative laser therapy in patients with bone marrow transplantation / hematopoietic stem cell transplantation (BMT / HSCT) is recommended from the first day of conditioning with high-dose chemotherapy associated or not with radiotherapy until medullary recovery. At the Brazilian Institute of Cancer Control (IBCC), laser therapy is applied daily in patients undergoing BMT / HSCT. OM is considered a clinical condition of high morbidity in onco-hematological patients and, despite the positive and promising results of low-power laser photobiomodulation therapy (PBMT), at certain times, its incidence and severity may change when associated with risk factors. Therefore, given the negative impact that OM has on the quality of life of cancer patients, further investigations of the factors that may interfere with their progression, increasing the risk of its severity, are necessary. This research aims to evaluate the severity of OM and its relationship with clinical and laboratory parameters, such as serum C-reactive protein (CRP) index, type of pathogenic microorganism and painful symptomatology. A retrospective analysis of 171 medical records of patients undergoing BMT / BMCT at IBCC who received PBMT for the prevention and treatment of OM during the period from January 2017 to March 2019. Serum CRP, creatinine, urea, oxalacetic glutamic transaminase (TGO), pyruvic glutamic transaminase (TGP), and pathogenic microorganism type values were collected from patient records at two time points: on the first day of transplantation conditioning and on the day referring to the highest degree of OM of each patient. The collected data were digitized in Excel spreadsheets for further analysis. To characterize the sample, descriptive statistics were performed using absolute and relative frequencies, measures of central tendency (mean and median) and dispersion (standard deviation). Results were considered statistically significant when $p < 0.05$. Allogeneic transplants using methotrexate, presence of microorganisms in cultures and CRP values above 11.00 mg / dL may be considered predictive for severe OM.

Keywords: Oral mucositis. C-reactive protein. Photobiomodulation. Cancer.

LISTA DE FIGURAS

Figura 2.1 – Mecanismo de ação envolvido na PBMT. Na, sódio. K, potássio. DNA, ácido desoxirribonucleico. RNA, ácido ribonucleico. H, hidrogênio. ATP, adenosina trifosfato. NAD, nicotinamida-adenina-dinucleotídeo. NADH, nicotinamida adenina dinucleótido hidreto.....	28
Figura 4.1 - Ficha elaborada para este estudo	44
Figura 5.1 - Grau WHO x PCR (grau máx MO)	48
Figura 5.2 – PCR (grau máx MO) x Graus WHO	49
Figura 5.3 – PCR inicial, 3dias antes grau máx MO, no grau máx MO x graus WHO	50
Figura 5.4 – PCR (grau máx MO) x WHO < ou > 3	51
Figura 5.5 – Grau WHO x Ausência e presença microrganismos.....	52
Figura 5.6 – Grau WHO x Negativos, colonizados ou hemoculturas positivas	53
Figura 5.7 – PCR grau máx MO x Negativos, colonizados ou hemoculturas positivas.....	54
Figura 5.8 –Tempo para pega da medula x Microrganismos	55
Figura 5.9 – Grau WHO x Pacientes com hemoculturas positivas	56
Figura 5.10 – Grau WHO x Pacientes colonizados por microrganismos.....	57
Figura 5.11 – Grau WHO x Pacientes negativos para microrganismos	57
Figura 5.12 – Grau WHO x Frequência de microrganismos no sangue.....	58
Figura 5.13 – Frequência de microrganismos em amostras swab x WHO.....	59
Figura 5.14 – Grau WHO x Protocolo de medicações e Porcentagem de Uso de MTX por protocolo	60
Figura 5.15 – Who x Uso de Metotrexato	61
Figura 5.16 – Porcentagem de pacientes que fizeram uso de metotrexato x Grau WHO	62
Figura 5.17 – Tempo para a pega x uso e não uso de metotrexato.....	63
Figura 5.18 – Grau Who x Uso de Bussulfano.....	64
Figura 5.19 – Uso de Bussulfano, MTX e MTX+Bussulfano x Grau WHO	65
Figura 5.20 – Grau WHO X Uso de Melfalana.....	66
Figura 5.21 – Idade x Grau WHO	67
Figura 5.22 – Grau Who x Tipo de transplante	68
Figura 5.23 – Idade x Tipo de transplante	69
Figura 5.24 – PCR (grau máx MO) x Tipo de transplante	70
Figura 5.25 – VAS -A x Grau WHO	71
Figura 5.26 – VAS-A x Presença de microrganismos.....	72
Figura 5.27 – VAS -D x Grau WHO	73

Figura 5.28 – VAS-D x Presença de microrganismos	74
Figura 5.29 – Melhora da dor após laser x WHO < 3 ou >=3	75
Figura 5.30 – TGP inicial x Grau WHO	76
Figura 5.31 – TGP (grau máx MO) x Grau WHO	77
Figura 5.32 – Ureia (grau máx MO) x Grau WHO.....	78
Figura 5.33 – Modelo de análise multivariada.....	79

LISTA DE TABELAS

Tabela 4.1 – Classificação das lesões de Mucosite Oral	39
Tabela 4.2 – Protocolos de condicionamento e imunossupressores	40

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ATP	Adenosina trifosfato
BMT	Bone marrow transplantation
C1q	Complemento 1q
Ca ⁺⁺	Cálcio
CAAE	Certificado de Apresentação para Apreciação Ética
CIBMTR	Center for International Blood & Marrow Transplant Research
CMV	Citomegalovirus
CRP	C-reactive protein
DECH	Doença do enxerto contra a hospedeiro
DNA	Ácido desoxirribonucleico
ESBL	Beta-lactamase de espectro estendido /extended-spectrum beta-lactamase
grau máx MO	Grau máximo da mucosite oral
GVHD	Graft versus host disease
HSCT	Hematopoietic stem cell transplantation
IBCC	Instituto Brasileiro de Controle do Câncer / Brazilian Institute of Cancer Control
IL-1	Interleucinas 1
IL-1 β	Interleucinas 1
IL-6	Interleucinas 6
InGaAlP	Índio, Gálio, Alumínio e Fósforo
ISOO	Internacional Society of Oral Oncology
KPC	Bacilos Gram-negativos produtores de carbapenemase
MALDI-TOF MS	Matrix-assisted laser desorption/ionization time of flight mass spectrometry
MASCC	Multinational Association of Supportive Care in Cancer
MO	Mucosite oral
MTX	Metotrexato
NAD	Nicotinamida-adenina-dinucleotídeo
NADH	Nicotinamida adenina dinucleótido hidreto
NCI	National Cancer Institute
Nd:Yag	Neodymium-doped yttrium aluminium garnet
NF-kB	Fatores de transcrição
OM	Oral mucositis
OMS	Organização Mundial da Saúde
PBMT	photobiomodulation therapy
PCR	Proteína C reativa
QT	Quimioterapia
RIC	Reduced Intensity Conditioning
RNA	Ácido ribonucleico
ROS	Reactive oxygen species

RT	Radioterapia
TBI	Total body irradiation
TCTH	Transplante de células tronco hematopoiéticas
TGO	Transaminase glutâmica oxalacética
TGO	Oxalacetic glutamic transaminase
TGP	Transaminase glutâmica pirúvica
TGP	Pyruvic glutamic transaminase
TMO	Transplante de medula óssea
TNF	Tumor Necrosis Factor
TNF- α	Tumor Necrosis Factor-alpha
VAS	Escala Visual Analógica
WHO	World Health Organization

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	23
2	REVISÃO DE LITERATURA	25
2.1	Transplante de Células Tronco Hematopoiéticas	25
2.2	Mucosite Oral	26
2.3	Fotobiomodulação e Mucosite Oral	27
2.4	O Manejo da Infecção no Transplante de Células Tronco Hematopoiéticas	29
2.5	Exames de rotina realizados no TCTH	30
2.5.1	Hemoculturas.....	30
2.5.2	Reação em Cadeia de Polimerase em Tempo Real.....	30
2.5.3	Proteína C Reativa.....	31
2.5.4	Cultura para Enterobactérias Produtoras de Betalactamases de Espectro Estendido.....	32
2.5.5	Cultura para Enterococos sp Resistentes à Vancomicina.....	32
3	OBJETIVOS	35
3.1	Geral	35
3.2	Específicos	35
4	CASUÍSTICA E MÉTODOS	37
4.1	Casuística	37
4.1.1	Ética.....	37
4.1.2	Desenho do estudo.....	37
4.1.3	População amostral.....	37
4.1.4	Protocolo do IBCC da terapia de fotobiomodulação com laser de baixa potência (PBMT).....	37
4.1.5	Protocolo IBCC para avaliação da mucosite oral e dor.....	38
4.1.6	Protocolos de esquemas de condicionamento no TCTH.....	39
4.1.7	Critérios de inclusão.....	42
4.1.8	Critérios de exclusão.....	43
4.2	Métodos	43
4.2.1	Dados coletados dos prontuários disponíveis no IBCC.....	43
4.2.2	Dados coletados do prontuário físico.....	43
4.2.3	Análise dos dados.....	44
5	RESULTADOS	47

5.1	Seleção da população amostral	47
5.2	Grau WHO x Proteína C reativa (grau máx MO)	48
5.3	PCR (grau máx MO) x Graus WHO boxplot	49
5.4	PCR inicial, 3 dias antes do grau máx MO, grau máx MO x Graus WHO	50
5.5	PCR (grau máx MO) x WHO < ou > =3	50
5.6	Grau WHO x Negativos e positivos para microrganismos.....	51
5.7	Grau WHO x Negativos e positivos para microrganismos (Boxplot).....	52
5.8	PCR (grau máx MO) x Negativos e positivos para microrganismos (Boxplot)....	53
5.9	Tempo de pega da medula x Microrganismos	54
5.10	Distribuição de WHO x Microrganismos.....	55
5.11	Grau WHO x Frequência de microrganismos no sangue.....	58
5.12	Grau WHO x Frequência de microrganismos em amostras de swab	59
5.13	Grau WHO x Protocolos de medicações	60
5.14	Grau WHO x Uso de Metotrexato	61
5.15	Tempo para pega medular X Uso de metotrexato	63
5.16	Grau Who x Uso de Bussulfano	63
5.17	Grau Who X MTX+Bussulfano X MTX X Bussulfano	64
5.18	Grau WHO X Uso de Melfalana	65
5.19	Grau WHO x Idade.....	66
5.20	Grau WHO x Tipo de transplante	67
5.21	Idade x Tipo de transplante.....	68
5.22	PCR (grau máx MO) x Tipo de transplante	69
5.23	VAS -A x Grau WHO	70
5.24	VAS-A x Presença de microrganismos.....	71
5.25	VAS-D x Grau WHO	72
5.26	VAS-D x Presença de microrganismos.....	73
5.27	Melhora de dor após laser x WHO < 3 ou >=3	74
5.28	TGP inicial x Grau WHO < ou > =3.....	75
5.29	TGP final x Grau WHO < ou > =3	76
5.30	Ureia (grau máx MO) x Grau WHO < ou > =3	77
5.31	Modelo de análise Multivariada	78
6	DISCUSSÃO	81
7	CONCLUSÃO	85
	REFERÊNCIAS	87

1 INTRODUÇÃO

O Transplante de Células Tronco Hematopoiéticas (TCTH) têm aumentado de forma significativa em todo o mundo. Os dados são do Centro de Pesquisas Internacionais em Sangue e Transplante de Medula (*Center for International Blood & Marrow Transplant Research – CIBMTR*), órgão que tem cadastrado mais de 500 centros transplantadores distribuídos em 54 países (1).

O TCTH tem como objetivo substituir a medula óssea doente por células normais, que podem ser do próprio paciente (autólogo) ou células retiradas de um doador compatível aparentado ou não aparentado (alogênico). Nos dias que antecedem a infusão de células tronco, são utilizadas altas doses de quimioterápicos que tem como objetivo erradicar a doença residual ou reduzir a carga tumoral (2).

De todos os efeitos colaterais orais decorrentes do TCTH, a mucosite oral (MO) é a mais temida pelos pacientes, devido ao estigma de intensa dor associada (3). Tal sintomatologia dolorosa é presente mais comumente na fase ulcerativa e interfere não só na qualidade de vida e nutrição do indivíduo acometido, promovendo a perda significativa de peso, como também nas funções orais básicas do paciente, tais como a fala, mastigação e deglutição (4-5).

Os tratamentos para mucosite oral são, em sua maioria, apenas paliativos (6). As terapias farmacológicas utilizadas incluem citoprotetores, fatores de crescimento, vitamina E, suplementos metabólicos, antimicrobianos, agentes lubrificantes, anti-inflamatórios, terapia gênica e a fotobiomodulação com o laser de baixa potência (do inglês, *Photobiomodulation Therapy – PBMT*), que tem efeito na modulação do processo inflamatório, na reparação das lesões e no alívio da sintomatologia dolorosa (5, 7-9), sendo recomendada pela *Multinational Association of Supportive Care in Cancer* (MASCC).

Desde a década de 90, muitos trabalhos científicos demonstram os efeitos benéficos da PBMT no tratamento da MO em pacientes submetidos à radioterapia (RT), na região de cabeça e pescoço, ou à altas doses de quimioterapia (QT) (10), demonstrando a redução não somente da severidade da MO, como também significativa analgesia (4-5, 11-20).

Apesar dos resultados positivos, são necessários mais estudos que analisem potenciais fatores de risco para severidade da MO, que possam servir de elementos norteadores para ações estratégicas de prevenção e controle da evolução da MO, cujo manejo é de responsabilidade da equipe de odontologia.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Transplante de Células Tronco Hematopoiéticas

O transplante de células tronco hematopoiéticas (TCTH) era originalmente considerado o último recurso para o tratamento de pacientes com doenças onco-hematológicas em estágio avançado (21) ou ainda como uma abordagem para resgatar os pacientes dos efeitos secundários tóxicos de tratamentos em altas doses de radioterapia e quimioterapia (22-23).

Após a segunda guerra mundial, o medo de subseqüentes guerras nucleares estimulou o interesse maior nos efeitos da radiação ionizante (21). Através de uma série de descobertas em meados do século 20, a medula óssea foi reconhecida como um órgão sensível aos efeitos da radiação ionizante, assim como sua capacidade de recuperação do sistema hematopoiético humano (21).

Ao mesmo tempo que se descobriu que a infusão de células autólogas ou singênicas (derivadas de gêmeos idênticos), após uso de doses subletais de irradiação corpórea total em ratos, promovia a recuperação celular hematológica e que a sobrevivência dos animais era diretamente relacionada com esta recuperação medular (24), descobriu-se também que a radiação ionizante era capaz de tratar casos de leucemia (25). Neste contexto, foram realizados os primeiros transplantes de medula óssea autólogos e, desde então, muitos esforços foram dirigidos no desenvolvimento de estratégias para melhorar este tipo de tratamento.

A evolução significativa do TCTH nas últimas décadas deve-se aos avanços nos meios de seleção de receptores e doadores, a maior disponibilidade de fonte de células tronco, aos regimes de toxicidade reduzidas, do inglês, *Reduced Intensity Conditioning* - (RIC), e à prevenção e ao controle das complicações relacionadas com o tratamento (22). Atualmente o TCTH é tido como um procedimento potencialmente curativo para uma variedade de doenças onco-hematológicas, alguns tipos de tumores sólidos e, mais recentemente, mostra-se promissor no tratamento de doenças auto-imunes (26-28).

São muitas as complicações sistêmicas que podem acometer o indivíduo submetido ao TCTH, mas que resumidamente são agrupadas em dois grandes grupos: as relacionadas à toxicidade quimioterápica (que inclui náusea, vômito, diarreia, constipação, mucosite, colite, anemia, fadiga, reações de hipersensibilidade, toxicidade de todos os sistemas – hepática, renal, cardíaca e neurológica; e as relacionadas à imunossupressão, que englobam as

infecções bacterianas, fúngicas, virais e parasitárias, assim como outras não infecciosas, tais como a doença do enxerto contra a hospedeiro (DECH) e neoplasias (29-31).

A boca também é alvo importante das complicações do TCTH. Dentre estas complicações, são destacadas, mais especificamente, a xerostomia, disgeusia, disfagia, infecções oportunistas, DECH e mucosite (3, 32-35).

2.2 Mucosite Oral

O termo mucosite oral (MO) surgiu em 1980 para descrever a inflamação da mucosa bucal, induzida pela quimioterapia e radioterapia, representando uma entidade distinta das lesões orais chamadas genericamente de estomatite (36).

A incidência da MO é de 80% para os pacientes em tratamento de TCTH. Toda a mucosa oral pode ser acometida pela mucosite, no entanto tecidos não queratinizados, como mucosa labial, mucosa jugal, assoalho bucal, ventre de língua e palato mole, são os mais afetados pela enfermidade (3).

Os primeiros sinais da MO incluem edema e eritema da mucosa, que podem evoluir para áreas de ulceração, aumentando a dor, limitação das funções orais normais e morbidade do paciente oncológico. Em casos mais severos pode ocorrer sangramento, infecção local e sistêmica, dor intensa, necessidade de alimentação parenteral, administração de analgésicos, prolongamento do tempo de internação e aumento da mortalidade (37-38). Diversas escalas para avaliação das manifestações clínicas da mucosite oral são descritas na literatura, sendo as mais utilizadas, para as lesões induzidas por quimioterapia em altas doses, a proposta pela Organização Mundial da Saúde (OMS) e a do *National Cancer Institute* (NCI) (39).

Conforme o grau, a MO 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 (3, 13-14, 40-42). Devido à neutropenia causada pelo regime antineoplásico associada à quebra da barreira da mucosa, a MO pode predispor o indivíduo à infecção sistêmica e pode, inclusive, levá-lo ao óbito (34, 43). Além disso, também pode resultar em aumento do tempo de internação do paciente, necessidades de cuidados especiais, incluindo infusão intravenosa de barbitúricos, outros fármacos e nutrição parenteral; o que juntos levam a um custo mais elevado de todo o tratamento (13, 44).

Dados da literatura revelam considerável progresso no entendimento da patobiologia da MO, sendo atualmente esclarecida em 5 fases sucessivas: fase de iniciação, resposta ao dano primário, de amplificação, de ulceração e de cura (45). Na fase de iniciação, a

quimioterapia (QT) e/ou radioterapia (RT) promovem danos ao DNA celular através da produção de espécies reativas de oxigênio (do inglês, *reactive oxygen species* - ROS) e consequente estresse oxidativo. As ROS, por sua vez, induzem a transcrição de dois fatores importantes, os quais promovem a ativação de genes associados aos danos celulares pela mediação de citocinas. Como resultados, ocorre a apoptose, necrose celular, alteração do epitélio e nos vasos sanguíneos. A mucosa ainda apresenta-se clinicamente normal e saudável, onde as alterações podem ser vistas somente microscopicamente (45).

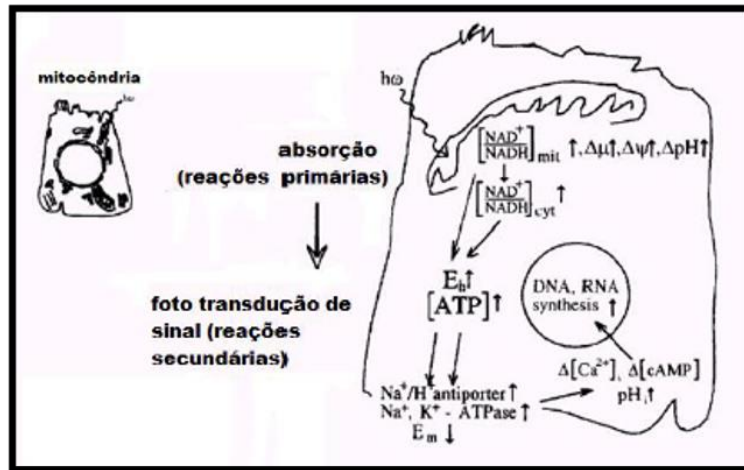
A fase de resposta ao dano primário, consiste na continuação da ativação dos fatores de transcrição (NF- κ B) e produção de citocinas pró-inflamatórias, como as interleucinas 1 e 6 (IL-1 β e IL-6) e o fator de necrose tumoral do epitélio (TNF- α) por produtos da fase anterior. As interleucinas estimulam a resposta inflamatória, resultando em aumento da vascularização sub-epitelial e da concentração de agentes citotóxicos no local, enquanto o TNF promove danos ao epitélio e pode acelerar o processo de formação da mucosite. Tais danos ao tecido conjuntivo reduzem a oxigenação epitelial, resultando em dano e morte dessas células. Clinicamente, o paciente apresenta quadro de ardência bucal (30, 45).

A fase seguinte, de amplificação de sinal, ocorre um *feedback* positivo das citocinas inflamatórias, amplificando-se o dano. Segue então a fase ulcerativa, quando há perda da integridade da mucosa. Estas lesões extremamente dolorosas são de grande importância, pois funcionam como porta de entrada para bactérias, principalmente em pacientes com neutropenia, os quais têm maior probabilidade de desenvolver septicemia nesta fase. Sendo assim, o paciente apresenta úlceras, eritemas mais intensos e dor (45-47). Finalmente, na fase de cura, com o fim dos agentes agressores, iniciam-se os processos de migração, proliferação e diferenciação de células epiteliais, caracterizando a resolução das lesões na mucosa bucal (45-47).

2.3 Fotobiomodulação e Mucosite Oral

Muitos trabalhos demonstram que a PBMT é eficaz na prevenção e tratamento da MO em pacientes submetidos ao TCTH (11, 20, 44, 48-52). Ao ser absorvida por fotorreceptores endógenos, a luz emitida pelo laser é capaz de promover efeitos fotoquímicos, fotofísicos e fotobiológicos em células e tecidos, ativando ou inibindo o metabolismo celular (53). Na tentativa de demonstrar a ação da PBMT nas células, foi desenvolvido um modelo que evidenciou a absorção da luz pelas mitocôndrias através da ativação da citocromo c oxidase, promovendo aumento do ATP e Ca⁺⁺ intracelular (54-55) (Figura 2.1).

Figura 2.1 – Mecanismo de ação envolvido na PBMT. Na, sódio. K, potássio. DNA, ácido desoxirribonucleico. RNA, ácido ribonucleico. H, hidrogênio. ATP, adenosina trifosfato. NAD, nicotinamida-adenina-dinucleotídeo. NADH, nicotinamida adenina dinucleótido hidreto



Fonte: Karu (54)

Em um estudo foi utilizado o laser de 830 nm de comprimento de onda e dose de $35\text{J}/\text{cm}^2$ em pacientes com MO induzida por quimioterapia e foi obtido um efeito analgésico imediato (56); Em outro estudo randomizado com pacientes transplantados de medula, que receberam dose de $2\text{J}/\text{cm}^2$ em toda cavidade oral foram comparados dois comprimentos de onda distintos 660 nm x 780 nm e um grupo placebo; constatou-se que o comprimento de onda de 660 nm reduziu a severidade das lesões e promoveu analgesia (11); uma pesquisa avaliou a incidência e severidade das lesões de MO em pacientes submetidos ao TCTH que receberam laser diariamente com potência de 40mW e comprimento de onda de 660 nm e o resultado foi um efeito positivo no tratamento das lesões de MO (57); Em outra pesquisa foi comparado o laser de alta potência (1W) x o de baixa potência (660 nm e $6\text{J}/\text{cm}^2$) para tratamento da MO decorrente da radiação e o resultado foi o menor tempo de reparação no grupo tratado com laser de baixa potência e maior efeito analgésico para o grupo tratado com laser de alta potência (5); Em outro estudo foram avaliados 79 pacientes com diagnóstico de mieloma múltiplo submetidos ao TCTH que fizeram uso de altas doses de melfalana e receberam protocolo preventivo com laser de baixa potência (660nm, 15 mW, $35\text{J}/\text{cm}^2$) desde o início do condicionamento até 2 dias pós transplante e verificou-se relação da severidade da MO com altas níveis de creatinina, assim como pacientes mais velhos e com doença renal prévia apresentaram graus mais severos de MO apesar da PBMT (51).

A literatura atual evidencia que a PBMT é capaz de melhorar a capacidade de reparação tecidual, principalmente como resultado do aumento dos níveis de fatores de crescimento, ativação de fibroblastos, células endoteliais e proliferação de queratinócitos (58-64). Além disso, a PBMT exerce efeito analgésico (65-66), características importantes para o tratamento da MO.

Desde 2004 a PBMT tem sido sugerida (21) e, mais recentemente, recomendada pela *Multinational Association of Supportive Care in Cancer* (MASCC) e *Internacional Society of Oral Oncology* (ISOO), como uma das medidas de prevenção e tratamento da MO (3, 20, 67).

No entanto, apesar dos resultados positivos e promissores da PBMT, em determinados momentos, a incidência e o grau de severidade da MO, podem sofrer alterações quando associada a fatores de risco (19, 51). Alguns desses fatores já estão bem relatados na literatura, outros ainda precisam ser mais estudados. Dentre esses fatores, podemos citar o estado nutricional do paciente (refletido por níveis de albumina), histórico de consumo de tabaco, taxas de leucócitos e plaquetas, infecções oportunistas, creatinina e ureia (68).

2.4 O Manejo da Infecção no Transplante de Células Tronco Hematopoiéticas

Os guidelines internacionais de manejo da infecção recomendam a realização de culturas de vigilância para identificação precoce e controle de bactérias multi-resistentes, especialmente em unidades com altas taxas de infecção por bacilos Gram-negativos produtores de carbapenemase (KPC) ou *Enterococcus* sp resistentes à vancomicina (69-71).

A detecção de pacientes colonizados, ou seja, que apresentam microrganismos aderidos à pele ou às membranas mucosas, mas não possuem sinais ou sintomas, permite a prevenção da transmissão para outros pacientes; suscetíveis à infecção (72-73).

As principais bactérias multi-resistentes que colonizam e infectam os receptores de TCTH são as enterobactérias produtoras de beta-lactamase de espectro estendido (do inglês, extended-spectrum beta-lactamase - ESBL), tais como *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* resistentes aos carbapenêmicos, *Stenotrophomonas maltophilia*, que é intrinsecamente resistente aos beta-lactâmicos e os *Enterococcus* resistentes à vancomicina (74-76).

Hemoculturas e swabs retais de vigilância são realizados para monitorar a infecção, que representa uma importante complicação do TCTH e está associada a altas taxas de morbidade e mortalidade (69).

2.5 Exames de rotina realizados no TCTH

2.5.1 Hemoculturas

Os equipamentos automatizados para a realização de hemoculturas apresentam vantagens em relação às metodologias manuais, principalmente pela rapidez na detecção de bactérias e fungos (77). As metodologias utilizadas pelos equipamentos automatizados, BACTEC® modelos FX, série 9000 são baseadas na detecção da produção de CO₂ através de luz fluorescente, indicando metabolismo microbiano. Este equipamento fornece alarmes tanto visuais quanto sonoros, no caso de amostras positivas.

Os frascos com meio de cultura BD BACTEC™ aeróbio, anaeróbio e pediátrico, contêm resinas inibidoras de antibióticos (meios PLUS). O sistema também oferece frasco com meio de cultura para recuperação de micobactérias e fungos em amostras de sangue e de outros líquidos corporais estéreis (BD BACTEC™ Myco F Lytic) (78).

Para as amostras positivas é realizada a espectrometria de massa MALDI-TOF MS, do inglês, *Matrix-assisted laser desorption/ionization time of flight mass spectrometry*. Esta tecnologia utiliza o laser, com comprimento de onda na região do ultravioleta, Nd:Yag pulsado, com frequência de repetição de pulsos de 10Hz para vaporizar as amostras. Após a ionização, as moléculas são aspiradas num tubo à vácuo e levadas a um detector. O tempo de chegada ao detector; *time of flight*; é específico para cada espécie bacteriana ou fúngica e permite identificar o microrganismo através de uma base de dados computadorizada que interpreta e fornece o resultado (79-80).

2.5.2 Reação em Cadeia de Polimerase em Tempo Real

A infecção por citomegalovirus (CMV) no TCTH, aumenta o risco de infecções secundárias fúngicas e bacterianas e está relacionada a morbidade e mortalidade (81-82). Esta infecção pode ocorrer pela reativação de vírus latente ou pela transmissão por meio da medula óssea ou de hemoderivados do doador (83-84).

A técnica de reação em cadeia de polimerase em tempo real, do inglês, *polymerase chain reaction real time*, permite a quantificação do número de cópias de CMV e se destina a monitoração de indivíduos imunossuprimidos (85-87).

Este exame laboratorial promove a amplificação seletiva de sequências específicas de ácido nucleico, permitindo a detecção do ácido desoxirribonucleico (DNA), mesmo em

amostras com pequeno número de cópias virais. Este método não depende do isolamento ou crescimento do patógeno ou da detecção de uma resposta imune contra o agente (85). É uma técnica rápida e específica que possibilita quantificar os vírus em circulação no paciente.

2.5.3 Proteína C Reativa

A proteína C reativa (PCR), é uma proteína de fase aguda, sintetizada principalmente pelo fígado e regulada por citocinas, predominantemente a interleucina-6 (IL-6), o fator de necrose tumoral- α (do inglês, Tumor Necrosis Factor-alpha - TNF- α) e a interleucina-1 (IL-1) (88). O principal fator de estímulo para a produção da PCR é a IL-6 (89-90). O TNF- α e a IL-1, atuam sinergicamente com a IL-6, exacerbando esse estímulo (88-89).

Uma das principais características observadas é o aumento importante nos níveis séricos da PCR na presença de um processo inflamatório ou infeccioso que começam a elevar-se de 6 a 8 horas após o estímulo (91) e atingem valores de pico entre 30 e 50 horas de até 1.000 vezes em relação a sua concentração inicial (88) e retornam rapidamente a valores basais após a resolução do processo infeccioso (92-93).

Estudos mostram que os níveis séricos da PCR se encontram elevados na mucosite induzida por radiação em pacientes com câncer na região de cabeça e pescoço (94-95). O aumento do valor do nível sérico da PCR está relacionado com a progressão do grau de severidade da mucosite (94).

Um dos mecanismos de ação da PCR se relaciona à sua capacidade de se ligar à fosfocolina, um constituinte dos polissacarídeos da parede de várias bactérias e fungos, numa ligação dependente de cálcio. O complexo fosfocolina-PCR pode fixar o componente complemento 1q (C1q), levando à ativação do complemento pela via clássica e a fagocitose do microrganismo (89, 96).

No transplante de células tronco hematopoiéticas (TCTH), o monitoramento do nível sérico de biomarcadores de infecção, como a PCR, é útil nos períodos de neutropenia para identificar, precocemente, inflamação e infecções severas e acompanhar a efetividade do tratamento antibiótico ou anti-inflamatório (73).

Os exames laboratoriais dos níveis séricos da PCR são realizados pelo método da turbidimetria que é uma técnica analítica que se baseia no método de espectrofotometria, capaz de medir a turbidez de uma amostra.

2.5.4 Cultura para Enterobactérias Produtoras de Betalactamases de Espectro Estendido

A cultura é realizada em meios cromogênicos seletivos para enterobactérias produtoras de ESBL e são validados para uma variedade de microrganismos. O substrato se hidrolisa quando entra em contato com as bactérias o que resulta na coloração específica e identificação clara. A intensidade e especificidade das cores fazem com que os resultados sejam visíveis. O substrato e a combinação de antibióticos permitem a identificação direta (97).

Colônias de *Escherichia coli* são identificadas através da coloração rosa a Borgonha; enquanto colônias de *Klebsiella*, *Enterobacter* e *Citrobacter* são identificadas pela coloração verde, azul e marrom esverdeado (97, 98).

O Teste de sensibilidade aos antimicrobianos é realizado pelo método do sistema automatizado Vitek e ou método de difusão de disco por meio de antibiograma com discos de cefalosporinas de terceira geração e carbapenêmicos.

As enzimas betalactamases produzidas por algumas bactérias são responsáveis pela resistência a antibióticos beta-lactâmicos como as penicilinas, cefalosporinas, cefamicinas e carbapenêmicos (99).

As betalactamases são capazes de hidrolisar a maioria dos beta-lactâmicos, porque têm como elemento comum em suas estruturas moleculares um anel de quatro átomos conhecido como beta-lactama. A enzima lactamase quebra este anel, desativando as propriedades destes antibióticos. As cepas produtoras de β -lactamases de espectro estendido (ESBL) possuem ação hidrolítica ampliada a todos os betalactâmicos, incluindo cefalosporinas de quarta geração e os monobactâmicos (100).

As bactérias que merecem destaque são os bacilos Gram-negativos como a *Klebsiella pneumoniae* produtora de carbapenemase (KPC) e *Escherichia coli* (101), porém a resistência tem sido observada em outras enterobactérias, incluindo *Enterobacter*, *Salmonella*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Citrobacter* spp (102-104).

2.5.5 Cultura para Enterococos sp Resistentes à Vancomicina

A cultura é realizada em meio cromogênico para o rastreamento de Enterococos resistentes à vancomicina com coloração específica de colônias de *Enterococos faecalis* identificadas pela coloração azul-verde e *Enterococos faecium* pela coloração violeta (97).

Vários fatores de risco tem sido relacionados à infecções por enterococos sp resistentes à vancomicina; como o tempo de internação, realização de procedimentos invasivos (cirurgias, transplantes, cateter venoso, sonda vesical, ventilação mecânica); uso prévio de antimicrobianos (vancomicina, cefalosporinas de terceira e quarta gerações, carbapenêmicos, metronidazol e clindamicina), gravidade do quadro clínico e proximidade com pacientes infectados (98, 105).

3 OBJETIVOS

3.1 Geral

Avaliar os fatores preditivos para mucosite oral severa em pacientes submetidos ao transplante de células tronco hematopoiéticas e à fotobiomodulação.

3.2 Específicos

- Avaliar a relação da severidade da MO com os tipos de protocolos de condicionamento quimioterápico, idade do paciente, tipo de transplante e parâmetros bioquímicos laboratoriais de exames de sangue, tais como; índices de PCR sérico, creatinina, ureia, transaminase glutâmica oxalacética (TGO), transaminase glutâmica pirúvica (TGP), presença de microrganismos em culturas.
- Verificar associação com a sintomatologia dolorosa referida mensurada de acordo com a Escala Visual Analógica (VAS).

4 CASUÍSTICA E MÉTODOS

4.1 Casuística

4.1.1 Ética

O presente projeto foi aprovado pelos Comitês de Ética em Pesquisa da Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo (Anexo A) e da instituição co-participante, o Instituto Brasileiro de Controle do Câncer (IBCC) (Anexo B). CAAE de números: 89774718.7.3001.0072 e 89774718.7.0000.0075.

4.1.2 Desenho do estudo

Estudo clínico retrospectivo, observacional, descritivo e de corte transversal.

4.1.3 População amostral

O estudo avaliou a severidade da mucosite oral e sua relação com parâmetros clínicos e laboratoriais, através da consulta a prontuários eletrônicos e físicos de pacientes internados no setor de onco-hematologia do IBCC, durante o período aproximado de dois anos; os quais foram submetidos ao TCTH (autólogo ou alogênico) e que receberam o protocolo do IBCC de prevenção e tratamento de mucosite oral com a PBMT.

4.1.4 Protocolo do IBCC da terapia de fotobiomodulação com laser de baixa potência (PBMT)

A aplicação do laser, independentemente do tipo de transplante, tem início no primeiro dia do condicionamento do transplante até o dia da pega da medula ou até remissão completa de todas as lesões de MO, sendo realizada pela equipe de odontologia atuante no IBCC.

O protocolo utilizado segue parâmetros já descritos na literatura (5), sendo realizado com laser do tipo InGaAlP da DMC Ltda (Therapy EC, São Carlos, SP, Brasil) com ponteiros de diodo com a área do spot de 0,028 cm², no comprimento de onda vermelho (660 nm), potência de 100 mW e energia de 0,2 J por ponto.

As aplicações são realizadas de forma pontual, em toda a cavidade oral do paciente, totalizando 78 pontos distribuídos nas seguintes regiões anatômicas: lábio superior/inferior, fundo de vestibulo superior/inferior bilateral, mucosa jugal bilateral, palato mole, soalho bucal, dorso, ventre e borda lateral de língua bilateral. Todos os princípios de segurança são rigorosamente seguidos, onde o cirurgião-dentista e pacientes utilizam óculos de proteção específicos para cada comprimento de onda emitido pelo aparelho, durante todo o tempo em que o laser estiver ligado.

Além disso, os procedimentos de controle de infecção também são seguidos para proteção do cirurgião-dentista e pacientes, através do uso de luva de látex e ponta do laser devidamente recobertas por filme de PVC. Após cada utilização, as peças de mão, mangueiras e o corpo do equipamento são desinfetados com lenços próprios umedecidos em solução de álcool (70%).

4.1.5 Protocolo IBCC para avaliação da mucosite oral e dor

A severidade da MO é avaliada diariamente pela equipe de odontologia do IBCC, de acordo com duas escalas, a proposta pela Organização Mundial da Saúde (WHO), a do National Cancer Institute (NCI) (Tabela 4.1) (39). A dor reportada em cavidade oral também é avaliada diariamente, de acordo com a Escala Visual Analógica (VAS).

Tabela 4.1 – Classificação das lesões de Mucosite Oral

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

Fonte: Jaroneski (39).

4.1.6 Protocolos de esquemas de condicionamento no TCTH

A escolha médica do melhor regime de condicionamento considera fatores relacionados à doença, tais como diagnóstico e status e fatores relacionados ao paciente, como idade, comorbidades e disponibilidade de doadores (106).

Os regimes mieloablativos associam agentes alquilantes e ou irradiação de corpo total, do inglês, *total body irradiation -TBI* em altas doses que são letais para a medula óssea, ou seja, se não houver pega medular, não haverá a recuperação medular. Enquanto no regime RIC, a dose dos agentes alquilantes e ou da TBI são reduzidas em pelo menos 30%, doses não letais para a medula óssea (Tabela 4.2) (106).

A classificação dos protocolos quimioterápicos e imunossupressores utilizados para o manejo da DECH estão listadas na Tabela 4.2 (106).

Tabela 4.2 – Protocolos de condicionamento e imunossupressores

TCTH AUTÓLOGO ESQUEMAS MIELOABLATIVOS	
Protocolo	Indicação
BEAM Carmustina 300-400 mg/m ² IV no D-6 Etoposídeo 100-200 mg/m ² IV 12/12h D-5 ao D-2 Citarabina 200-400 mg/m ² IV 12/12h D-5 ao D-2 Melfalana 140 mg/m ² no D-1	Linfoma difuso de células B grandes, Linfoma de Hodgkin, Linfoma do manto (pacientes jovens), Linfomas de células T periféricas
BEAC Carmustina 300-400 mg/m ² IV no D-6 Etoposídeo 100-200 mg/m ² IV 12/12h D-5 ao D-2 Citarabina 100-400 mg/m ² IV em 3h 12/12h D-5 ao D-2 Ciclofosfamida 35 mg/kg/dia IV D-5 a D-2	Linfoma difuso de células B grandes, Linfoma de Hodgkin, Linfoma do manto (pacientes jovens), Linfomas de células T periféricas
BuMel Bussulfano 130 mg/m ² IV D-7 a D-4 Melfalana 70 mg/m ² IV D-2 a D-1	Linfoma difuso de células B grandes, Leucemia mieloide aguda
Melfalana Melfalana 200 mg/m ² D-1 IV ou Melfalana 140 mg/m ² IV com ou sem TBI (800cGy)	Mieloma múltiplo, Amiloidose
TCTH ALOGÊNICO ESQUEMAS MIELOABLATIVOS	
Protocolo	Indicação e Observações
Bu-Cy Bussulfano 3,2 mg/kg/dia IV em D-7 a D-4 Ciclofosfamida 50 mg/kg/dia IV em D-3 e D-2	Síndrome mielodisplásica; Síndromes Mieloproliferativas; Leucemia mieloide aguda; Leucemia linfoblástica aguda
Bu-Flu Bussulfano 3,2 mg/kg/dia IV por 4 dias em D-6 a D-3 Fludarabina 40 mg/m ² /dia IV por 4 dias D-6 a D-3 ou 30mg/m ² /dia IV por 5 dias. *Importante: existem variações para este esquema	Leucemia mieloide aguda; Síndromes Mieloproliferativas; Síndrome mielodisplásica; Leucemia mieloide crônica

<p>Cy-TBI</p> <p>Ciclofosfamida 60mg/kg/dia IV em D-6 e D-5* TBI fracionada 10-12Gy em D-3, D-2 e D-1** *dias de aplicação variáveis **doses e dias de aplicação de TBI variáveis de acordo com a doença</p>	<p>Síndrome mielodisplásica; Síndromes Mieloproliferativas; Leucemia mieloide aguda; Leucemia linfoblástica aguda; Linfoma de Hodgkin (recidiva pós-TCTH autólogo)</p>
<p>Flu-Cy-TBI com Cy pós-TCTH</p> <p>Ciclofosfamida 14,5mg/kg IV em D-6 e D-5 Fludarabina 30mg/m² IV em D-6 a D-2 TBI 200cGy em D-1 Ciclofosfamida 50mg/kg IV em D+3 e D+4 (pós infusão das células)</p>	<p>Transplante haploidêmico em Leucemia linfoblástica aguda; Leucemia mieloide crônica refratária a imatinibe; Síndrome mielodisplásica; Linfomas; Mieloma múltiplo resistentes ou em recaída após terapia convencional.</p>
<p>Flu-Bu-Cy com Cy pós-TCTH</p> <p>Fludarabina 25mg/m² IV em D-6 a D-2 Bussulfano 110-130 mg/m² IV em D-7 a D-4 Ciclofosfamida 14,5mg/kg IV em D-3 e D-2 Ciclofosfamida 50mg/kg IV em D+3 e D+4 (pós infusão das células)</p>	<p>Transplante haploidêmico em Leucemia linfoblástica aguda, Leucemia mieloide aguda, Linfoma de Hodgkin, Linfoma não-Hodgkin, Leucemia linfocítica crônica, Síndrome mielodisplásica, Mieloma múltiplo</p>

continua

TCTH ALOGÊNICO ESQUEMAS RIC

Protocolo	Indicação
Flu-Cy	Síndromes Mieloproliferativas,
Fludarabina 25mg/m ² /dia IV por 5 dias Ciclofosfamida 60mg/kg/dia IV por 2 dias	
Flu-Melfalana	Síndrome mielodisplásica, Síndromes Mieloproliferativas, Leucemia mieloide aguda
Fludarabina 25mg ou 30mg/m ² /dia IV por 5 dias ou 30 mg/m ² /dia IV por 4 dias Melfalana 140 mg/m ² IV por 1 dia	

IMUNOSSUPRESSORES UTILIZADOS NO MANEJO DA DOENÇA DO ENXERTO CONTRA HOSPEDEIRO

Fármaco	Doses e Posologia
Ciclosporina (CSA)	Início geralmente no D-1, dose IV de 3mg/kg dividida em 2 aplicações. 200-300 mg/L nas 3 ou 4 primeiras semanas e 100-200 mg/L após esse período
Tacrolimo (FK506)	Início no D-3, dose IV de 0,02mg/kg em infusão contínua. Nível sérico desejado: 5 a 10 ng/mL
Metotrexato (MTX)	Dose de 5-10 mg/m ² nos dias +1, +3, +6 e +11
Micofelanato de Mofetila (MMF)	Dose 30-45 mg/kg do D+5 até D+35
Ciclofosfamida (CTX)	Dose 50 mg/kg no D+3 e D+4

Fonte: Reis et al. (106).

4.1.7 Critérios de inclusão

Para a pesquisa foram selecionados todos os prontuários de pacientes submetidos ao TCTH (autólogo ou alogênico) e à PBMT, no IBCC durante o período aproximado de dois anos.

4.1.8 Critérios de exclusão

Prontuários que não apresentarem informações necessárias para o estudo.

4.2 Métodos

4.2.1 Dados coletados dos prontuários disponíveis no IBCC

- a) Os exames de sangue complementares como creatinina, ureia, TGO, TGP, PCR foram pesquisados no primeiro dia do condicionamento, denominado inicial e no grau máximo da MO (grau máx MO).
- b) Culturas positivas de microrganismos das amostras coletadas dos swabs retais de vigilância.
- c) Pesquisa de hemoculturas positivas realizadas no grau máx MO.
- d) O tipo de protocolo das medicações (Tabela 4.2) (106).

4.2.2 Dados coletados do prontuário físico (ficha clínica elaborada pela equipe de odontologia do IBCC - Figura 4.1)

Figura 4.1 - Ficha elaborada para este estudo

Tipo de neoplasia:																				
Tipo de transplante:																				
Tipo de condicionamento:																				
Idade:																				
Sexo:																				
Data transplante	Data início	Data pega	Características Clínicas								VAS		Classificação da Mucosite			VAS		Avaliador		
preencher	01/jan		N	H	E	P	U	S	D	DD	A	D	WHO	NCl-F	NCl-E	PD	X	NP	V	Nome
#VALUE!	13/jan	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>								<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
#VALUE!	14/jan	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>								<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
#VALUE!	15/jan	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>								<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
#VALUE!	16/jan	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>								<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
#VALUE!	17/jan	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>								<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
#VALUE!	18/jan	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>								<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
#VALUE!	19/jan	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>								<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
#VALUE!	20/jan	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>								<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
#VALUE!	21/jan	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>								<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
#VALUE!	22/jan	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>								<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
#VALUE!	23/jan	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>								<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
#VALUE!	24/jan	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>								<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
#VALUE!	25/jan	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>								<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
#VALUE!	26/jan	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>								<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
#VALUE!	27/jan	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>								<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
#VALUE!	28/jan	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>								<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
#VALUE!	29/jan	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>								<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
#VALUE!	30/jan	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>								<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
#VALUE!	31/jan	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>								<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
#VALUE!	01/fev	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>								<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
#VALUE!	02/fev	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>								<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
#VALUE!	03/fev	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>								<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
#VALUE!	04/fev	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>								<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
#VALUE!	05/fev	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>								<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
#VALUE!	06/fev	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>								<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
#VALUE!	07/fev	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>								<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
#VALUE!	08/fev	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>								<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
#VALUE!	09/fev	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>								<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
#VALUE!	10/fev	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>								<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
#VALUE!	11/fev	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>								<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
#VALUE!	12/fev	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>								<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
#VALUE!	13/fev	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>								<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
#VALUE!	14/fev	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>								<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
#VALUE!	15/fev	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>								<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
											MÉDIA	####	####	####	####	####	####			
			N: Normal	H: Hiperemiada	E: Esbranquiçada													PD = paladar / X = xerostomia		NP: Nutrição Parenteral
			P: Pseudomembrana	U: Úlcera	D: Dor em Cavidade Oral															V: Vômito
			S: Sangramento	DD: Dor ao Deglutar																

Fonte: a autora.

- a) Anamnese (sexo, idade, tipo de neoplasia).
- b) Escala de classificação da mucosite (grau máx MO).
- c) O tipo de transplante (autólogo ou alogênico) e dia da pega medular.
- d) Os índices de dor mensurados pela escala VAS no grau máx MO.

4.2.3 Análise dos dados

Todas as variáveis foram verificadas quanto a normalidade utilizando o teste de Shapiro-Wilk. Devido ao resultado não paramétrico, utilizou-se o teste de Mann-Whitney, Teste de Wilcoxon Pareado, Teste de Kruskal-Wallis e o Coeficiente de Spearman para Correlação.

O coeficiente de correlação foi calculado para se medir o grau de associação entre todas as variáveis. Para o estudo, as variáveis também foram segmentadas por gênero, presença de microrganismos, grau de mucosite, protocolos de medicações oncológicas, tipo de transplante e óbito, de forma a encontrar diferenças estatisticamente significativas. As variáveis laboratoriais foram também analisadas separadamente no início da laserterapia e no momento do maior grau de mucosite WHO (grau máx MO). As variáveis de dor mensuradas

pela escala VAS foram registradas antes e depois da laserterapia no momento do grau máximo.

A análise descritiva dos dados foi apresentada em gráficos boxplot de frequência e de dispersão. As variáveis estão descritas por meio de estatísticas de posição (média, mediana) e escala (intervalos interquartis). Variáveis categóricas foram apresentadas por frequências absolutas e relativas.

O banco de dados foi desenvolvido com o Microsoft Access, as análises e gráficos foram realizadas com auxílio do software IBM SPSS Statistics e Microsoft Excel e para o cálculo do poder da amostra utilizamos o G*Power 3.1.9.2.

5 RESULTADOS

5.1 Seleção da população amostral

O banco de dados desta pesquisa é composto por 171 pacientes adultos, sendo que 6 prontuários não apresentaram as informações necessárias para este estudo. Dos 165 pacientes restantes, 24 apresentaram mucosite grau 0 em todas as escalas; portanto para o cálculo amostral foram considerados 141 pacientes que apresentaram mucosite, em pelo menos uma das escalas.

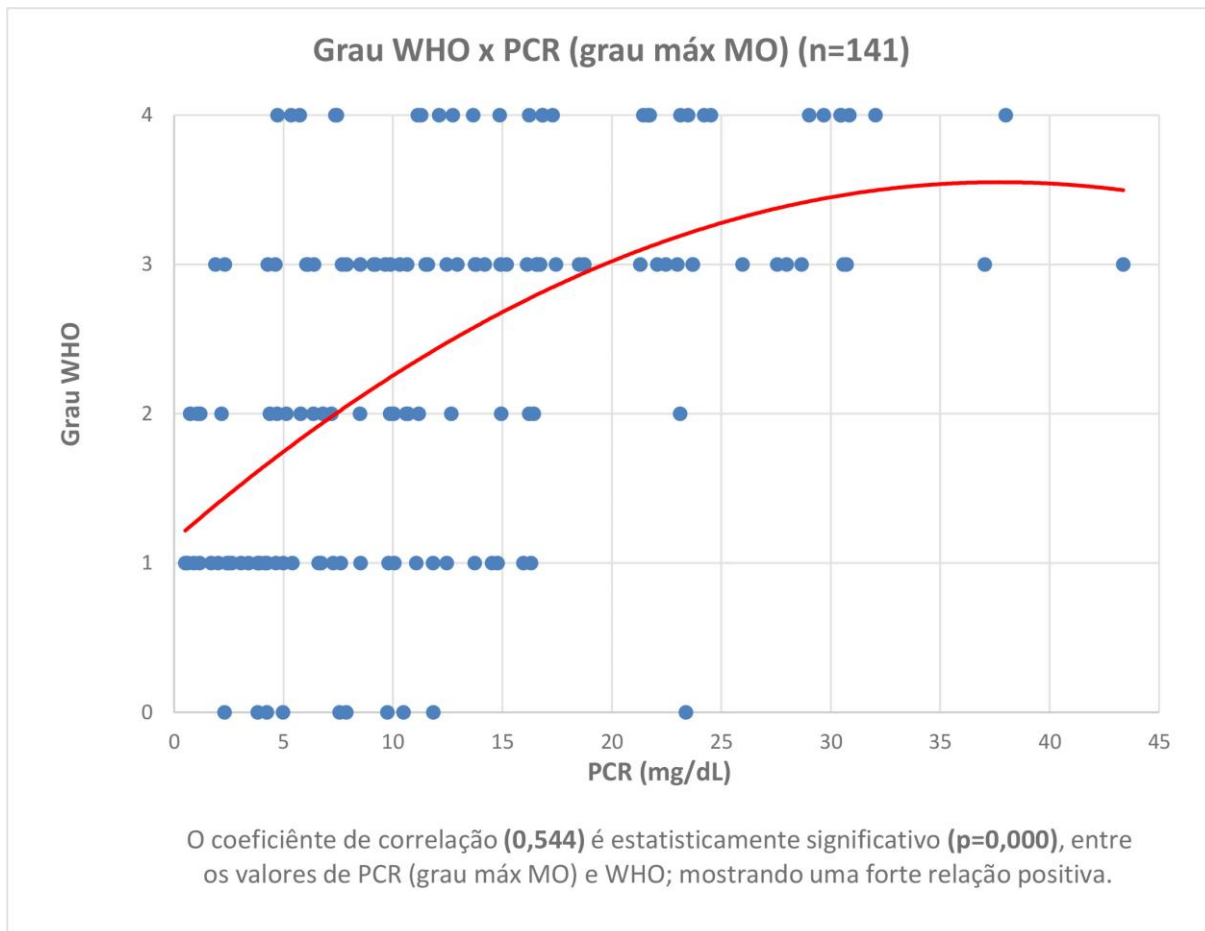
Dos 141 pacientes que entraram na pesquisa, 101 foram submetidos a transplantes alogênicos sendo realizados os seguintes protocolos: 1 BEAC, 12 Bu-Cy, 26 Bu-Flu, 7 Bu-Mel, 14 Cy-TBI, 18 Flu-Bu-Cy; 3 Flu-Cy, 11 Flu-Cy-TBI e 9 Flu-Melfalana. Quarenta pacientes foram submetidos a transplantes autólogos sendo realizados: 7 BEAC, 5 BEAM, 1 Bu-Cy, 2 Bu-Mel e 25 Melfalana.

O poder da amostra alcançado foi de 96% para os estudos de correlação, 99% para os estudos de amostras pareadas e de 82% para os estudos de amostras independentes. Foi considerado um nível de significância de 5% para os testes de hipótese.

5.2 Grau WHO x Proteína C reativa (grau máx MO)

Ao relacionar as variáveis Grau WHO e PCR (grau máx MO), verifica -se uma relação positiva, utilizamos o coeficiente de Spearman para correlação. O coeficiente de correlação foi estatisticamente significativo ($p=0,000$) (Figura 5.1).

Figura 5.1 - Grau WHO x PCR (grau máx MO)



Indicador de processos infecciosos e/ou inflamatórios

De 1,0 e 5,0 mg/dL: encontrado em infecções virais e processos inflamatórios leves

De 5,1 e 20,0 mg/dL - encontrado em infecções bacterianas e processos inflamatórios sistêmicos

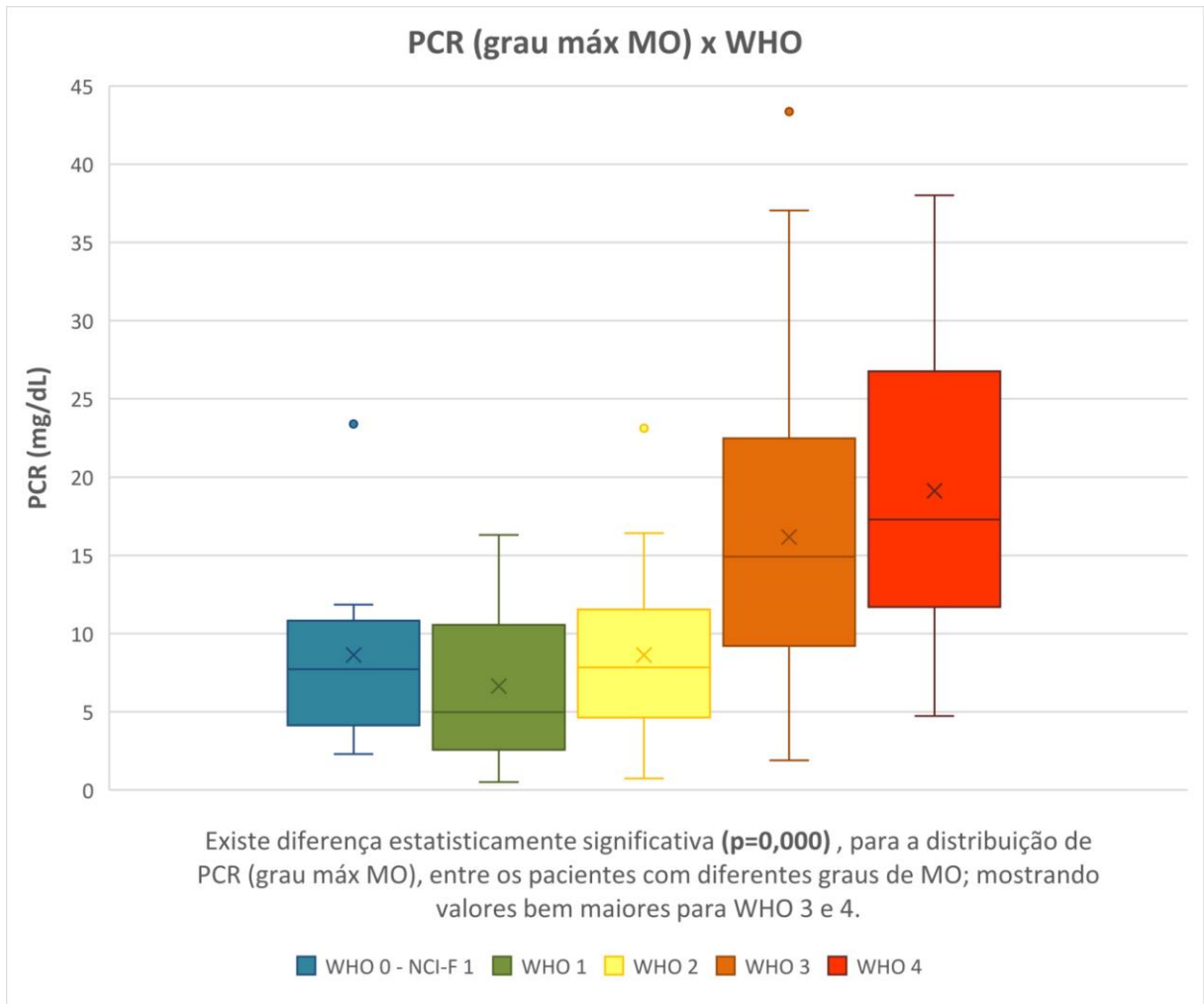
Acima de 20,0 mg/dL - encontrado em infecções graves, grandes queimados e em politraumatismo

Fonte: a autora.

5.3 PCR (grau máx MO) x Graus WHO boxplot

Ao relacionar o PCR (grau máx MO) com graus WHO, verifica-se valores aumentados de PCR para os graus 3 e 4. O Teste de Kruskal-Wallis para amostras independentes foi utilizado e a diferença entre os grupos foi estatisticamente significativa ($p=0,000$) (Figura 5.2 **Error! Reference source not found.**).

Figura 5.2 – PCR (grau máx MO) x Graus WHO



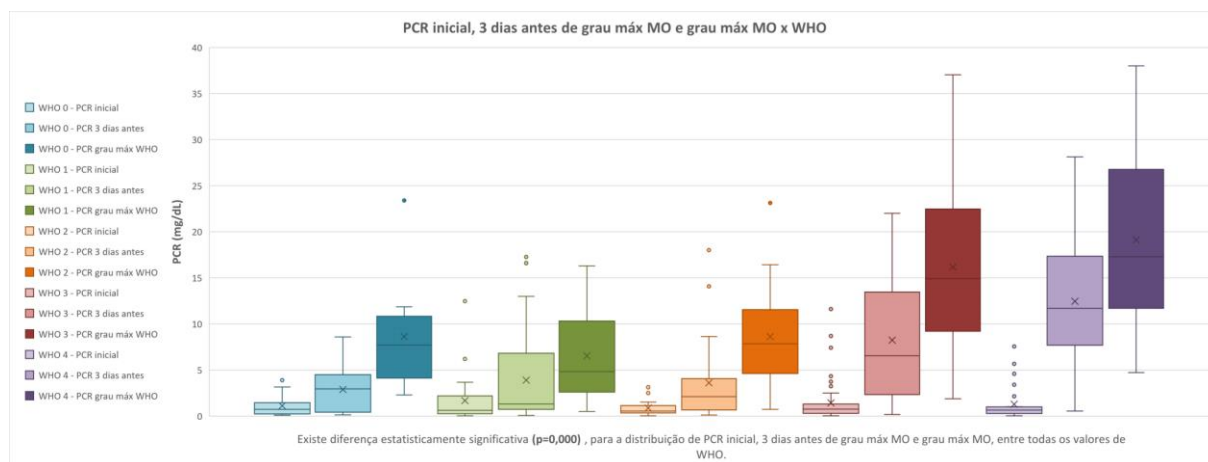
Indicador de processos infecciosos e/ou inflamatórios
 De 1,0 e 5,0 mg/dL: encontrado em infecções virais e processos inflamatórios leves
 De 5,1 e 20,0 mg/dL - encontrado em infecções bacterianas e processos inflamatórios sistêmicos
 Acima de 20,0 mg/dL - encontrado em infecções graves, grandes queimados e em politraumatismo

Fonte: a autora.

5.4 PCR inicial, 3 dias antes do grau máx MO, grau máx MO x Graus WHO

Devido a forte correlação da severidade da MO com a PCR, coletamos nos prontuários mais uma medida desta proteína 3 dias antes do grau máx MO. Ao relacionar o PCR grau máx MO e 3 dias antes do grau máx MO, com graus WHO, verifica-se valores aumentados de PCR para os graus 3 e 4. O Teste de Kruskal-Wallis para amostras independentes foi utilizado e a diferença entre os grupos foi estatisticamente significativa ($p=0,000$) (Figura 5.3).

Figura 5.3 – PCR inicial, 3 dias antes grau máx MO, no grau máx MO x graus WHO

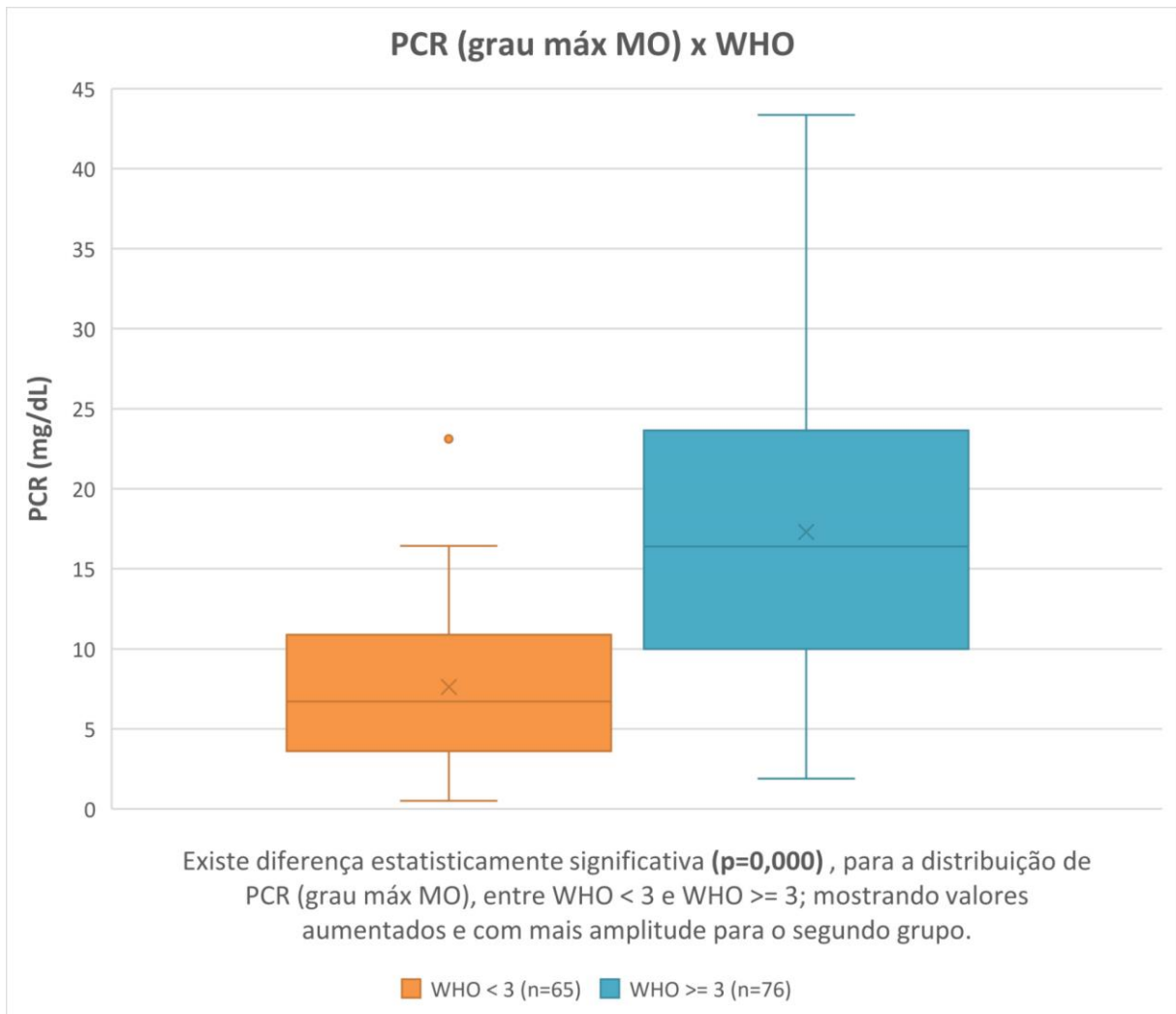


Fonte: a autora.

5.5 PCR (grau máx MO) x WHO < ou >= 3

Ao relacionar o PCR (grau máx MO) com WHO < ou >= 3, verifica-se valores aumentados e com mais amplitude para o segundo grupo. O Teste de Mann-Whitney para amostras independentes foi utilizado e a diferença entre os grupos foi estatisticamente significativa ($p=0,000$) (Figura 5.4).

Figura 5.4 – PCR (grau máx MO) x WHO < ou > 3



Indicador de processos infecciosos e/ou inflamatórios

De 1,0 e 5,0 mg/dL: encontrado em infecções virais e processos inflamatórios leves

De 5,1 e 20,0 mg/dL - encontrado em infecções bacterianas e processos inflamatórios sistêmicos

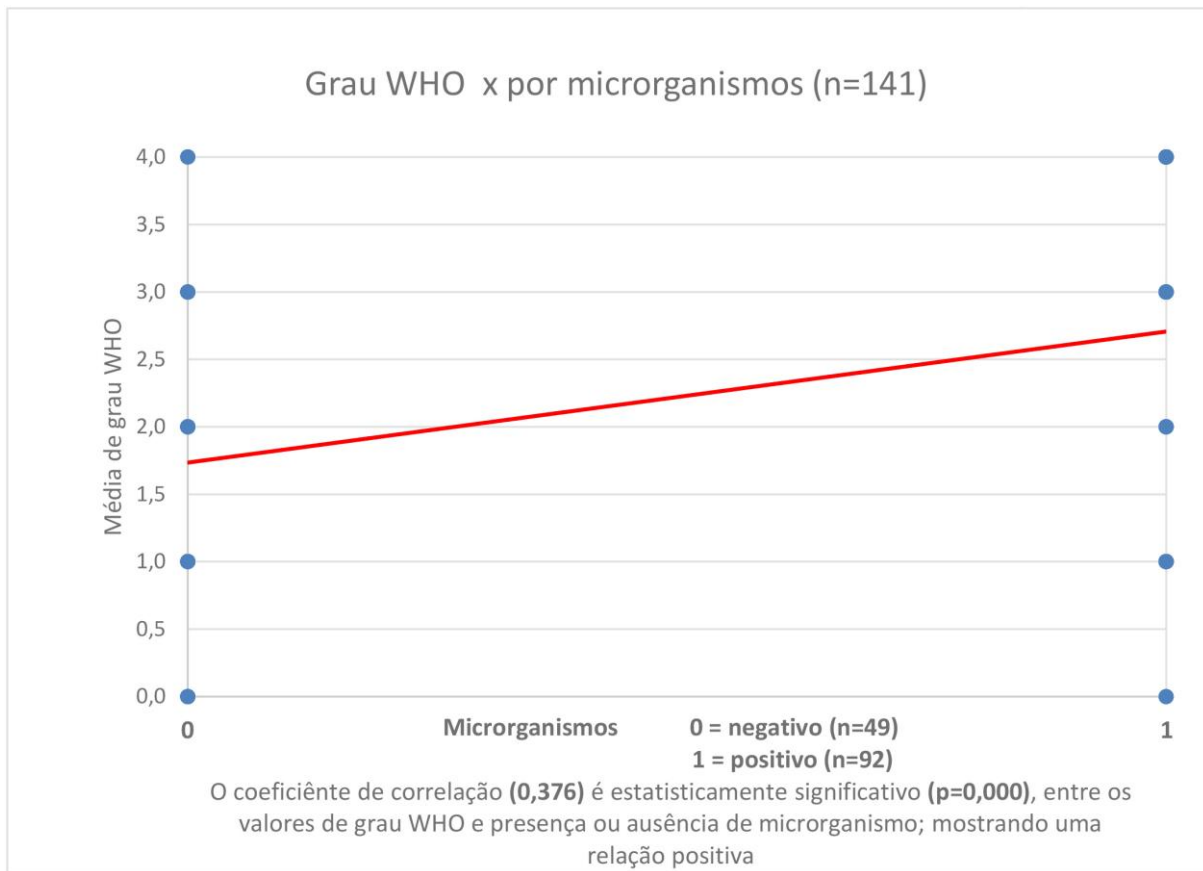
Acima de 20,0 mg/dL - encontrado em infecções graves, grandes queimados e em politraumatismo

Fonte: a autora.

5.6 Grau WHO x Negativos e positivos para microrganismos

Ao relacionar as variáveis Grau WHO com ausência e presença de microrganismos, verifica-se valores maiores de WHO para pacientes com presença de microrganismos; utilizamos o coeficiente de Spearman para correlação. O coeficiente de correlação foi estatisticamente significativo ($p=0,000$) (Figura 5.5).

Figura 5.5 – Grau WHO x Ausência e presença microrganismos

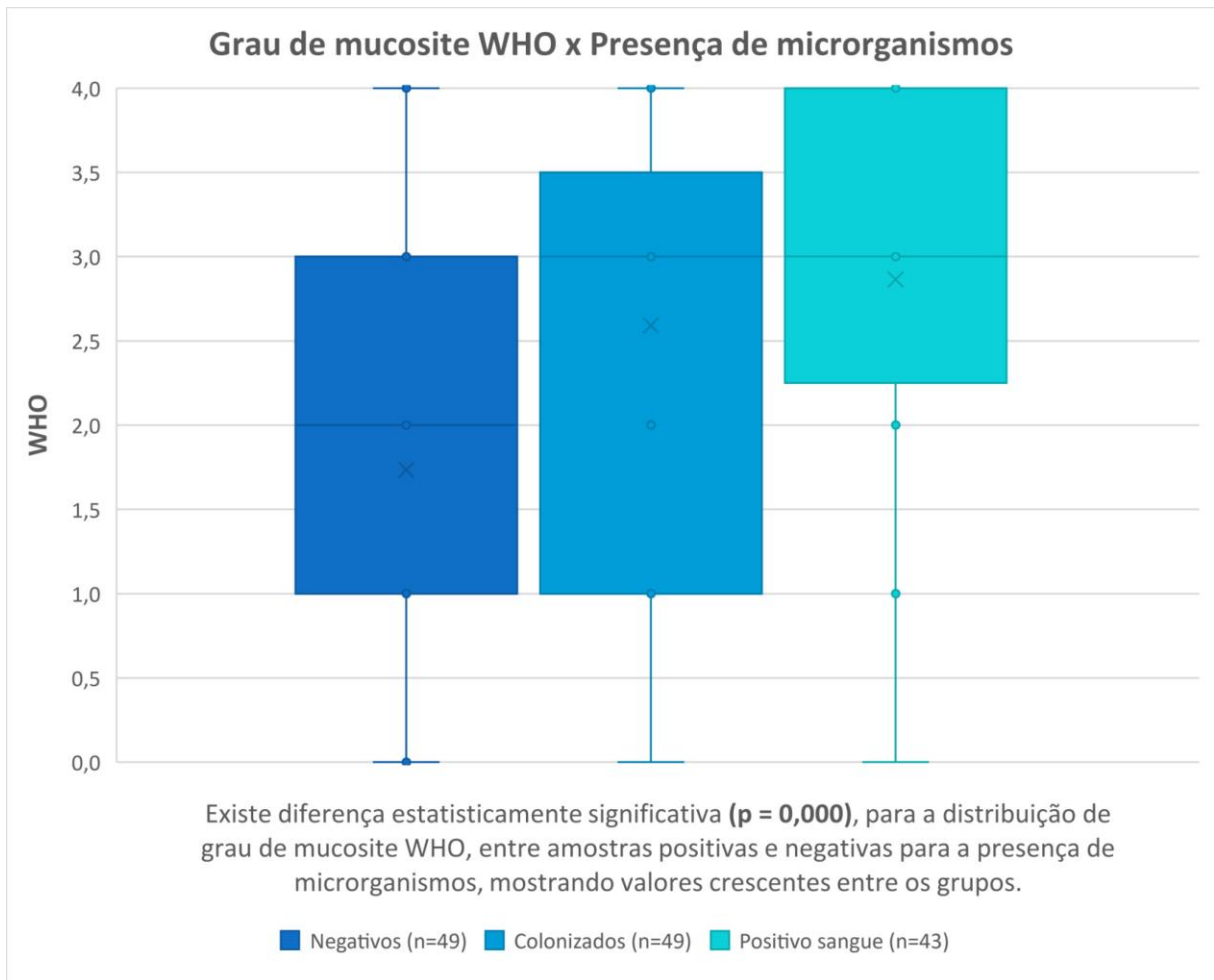


Fonte: a autora.

5.7 Grau WHO x Negativos e positivos para microrganismos (Boxplot)

Ao relacionar as variáveis grau WHO com pacientes negativos e positivos para microrganismos em culturas, verifica-se valores maiores de WHO para pacientes com presença de microrganismos. O Teste de Kruskal-Wallis para amostras independentes foi utilizado e a diferença entre os grupos foi estatisticamente significativa ($p=0,000$) (Figura 5.6).

Figura 5.6 – Grau WHO x Negativos, colonizados ou hemoculturas positivas

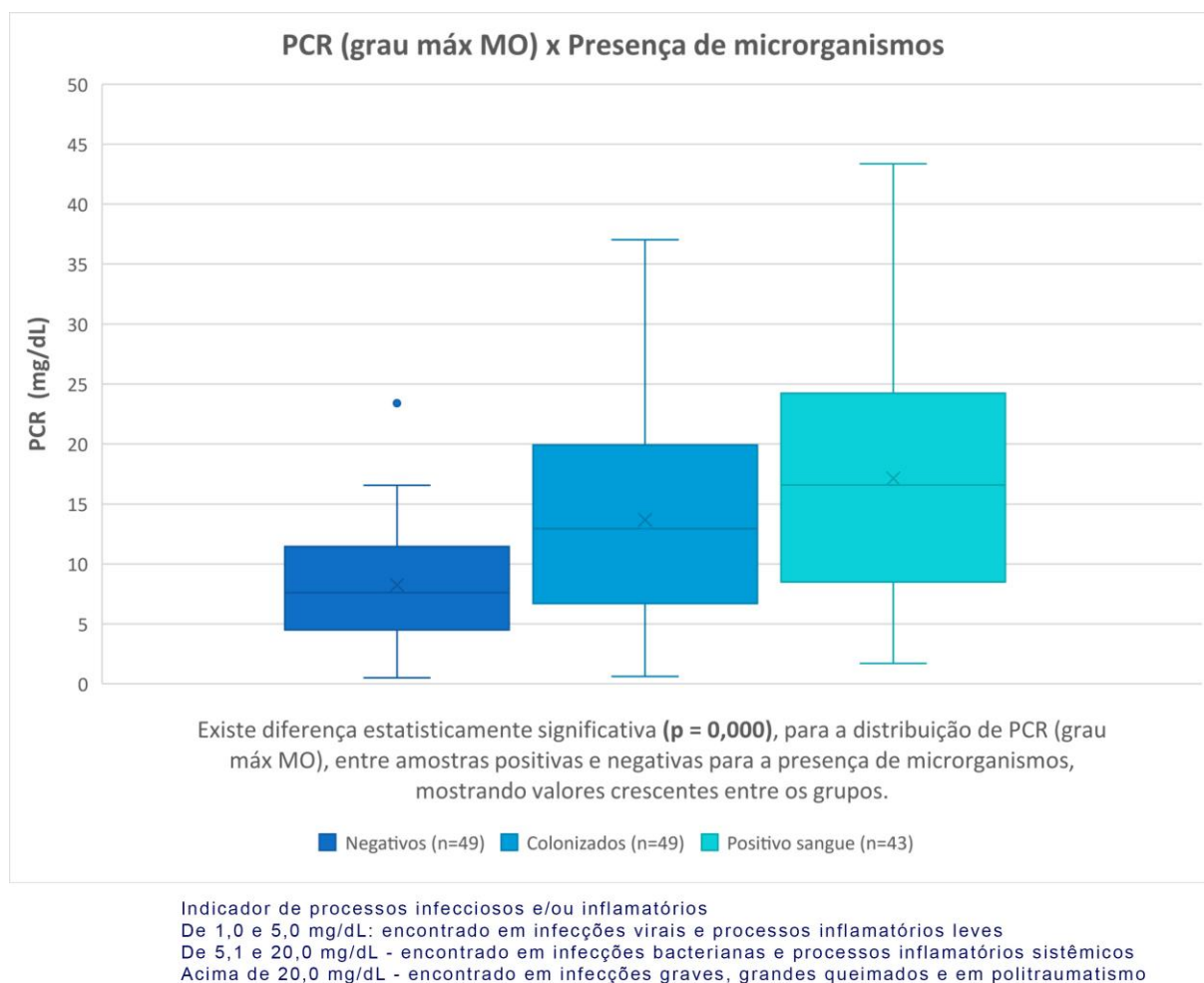


Fonte: a autora.

5.8 PCR (grau máx MO) x Negativos e positivos para microrganismos (Boxplot)

Ao relacionar as variáveis PCR (grau máx MO) com pacientes negativos e positivos para microrganismos, verifica-se maiores valores de PCR para pacientes com hemoculturas positivas e colonizados quando comparados aos pacientes negativos para microrganismos. O Teste de Kruskal-Wallis para amostras independentes foi utilizado e a diferença entre os grupos foi estatisticamente significativa ($p=0,000$) (Figura 5.7).

Figura 5.7 – PCR grau máx MO x Negativos, colonizados ou hemoculturas positivas

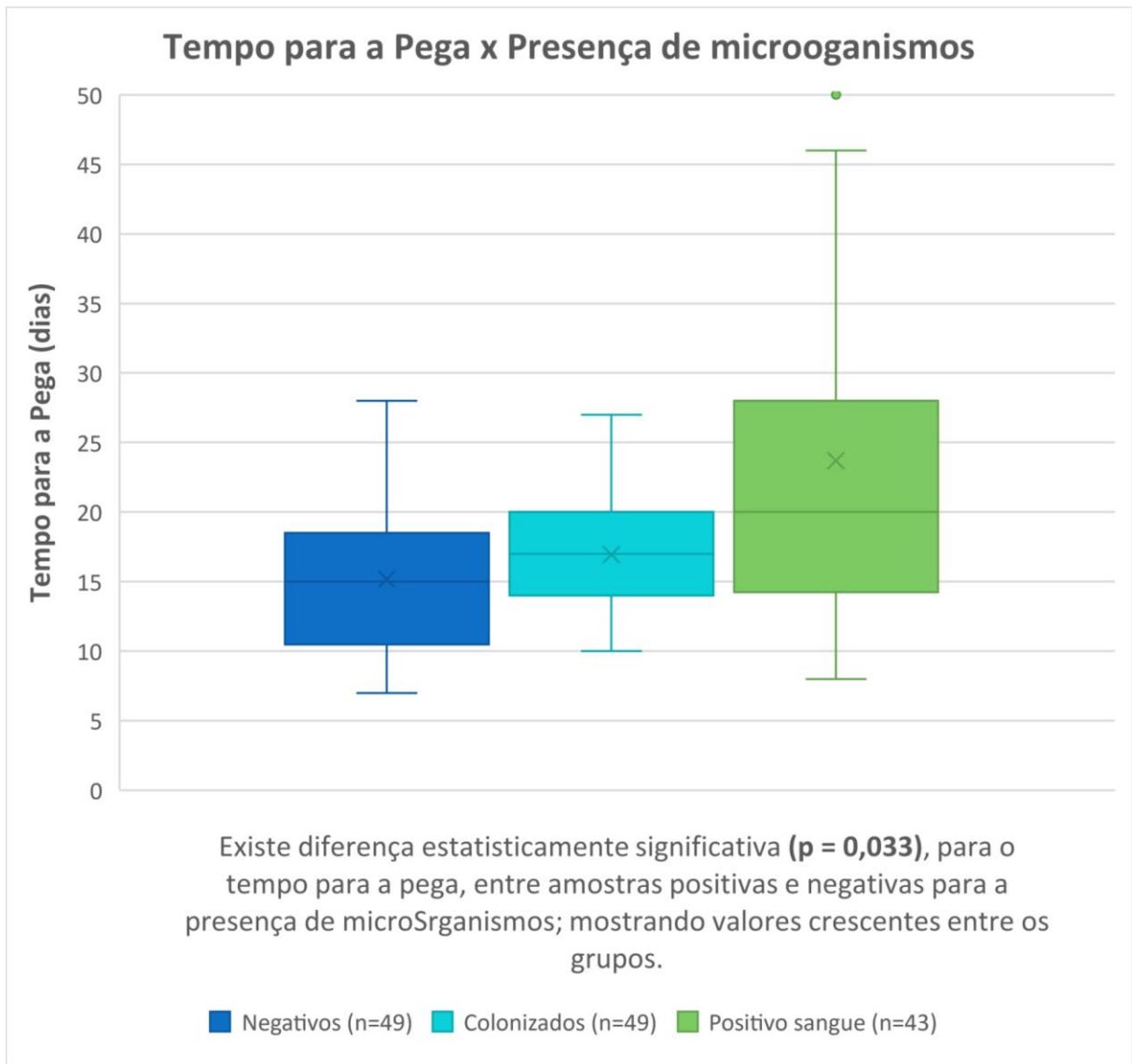


Fonte: a autora.

5.9 Tempo de pega da medula x Microrganismos

Ao relacionar as variáveis tempo para pega da medula com pacientes negativos e positivos para microrganismos, verifica-se maiores valores de tempo para pacientes com hemoculturas positivas e colonizados quando comparados aos pacientes negativos para microrganismos. O Teste de Kruskal-Wallis para amostras independentes foi utilizado e a diferença entre os grupos foi estatisticamente significativa ($p=0,033$) (Figura 5.8).

Figura 5.8 –Tempo para pega da medula x Microrganismos

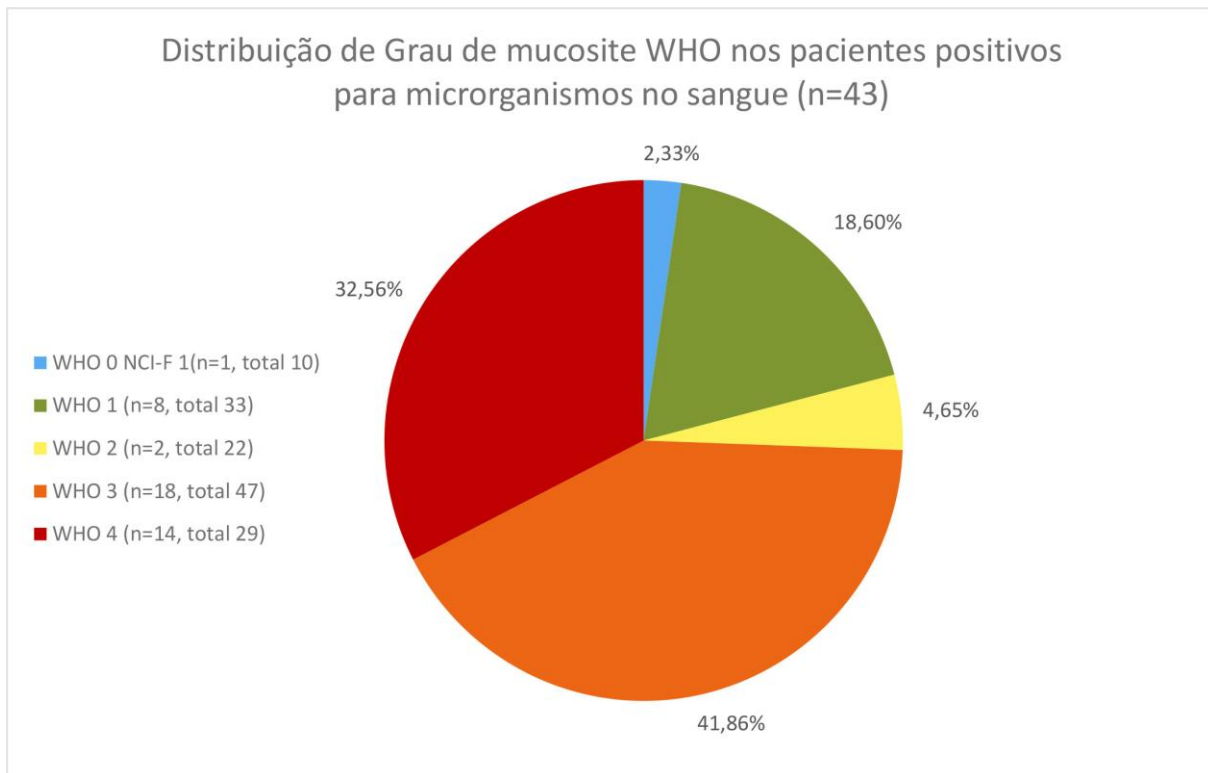


Fonte: a autora.

5.10 Distribuição de WHO x Microrganismos

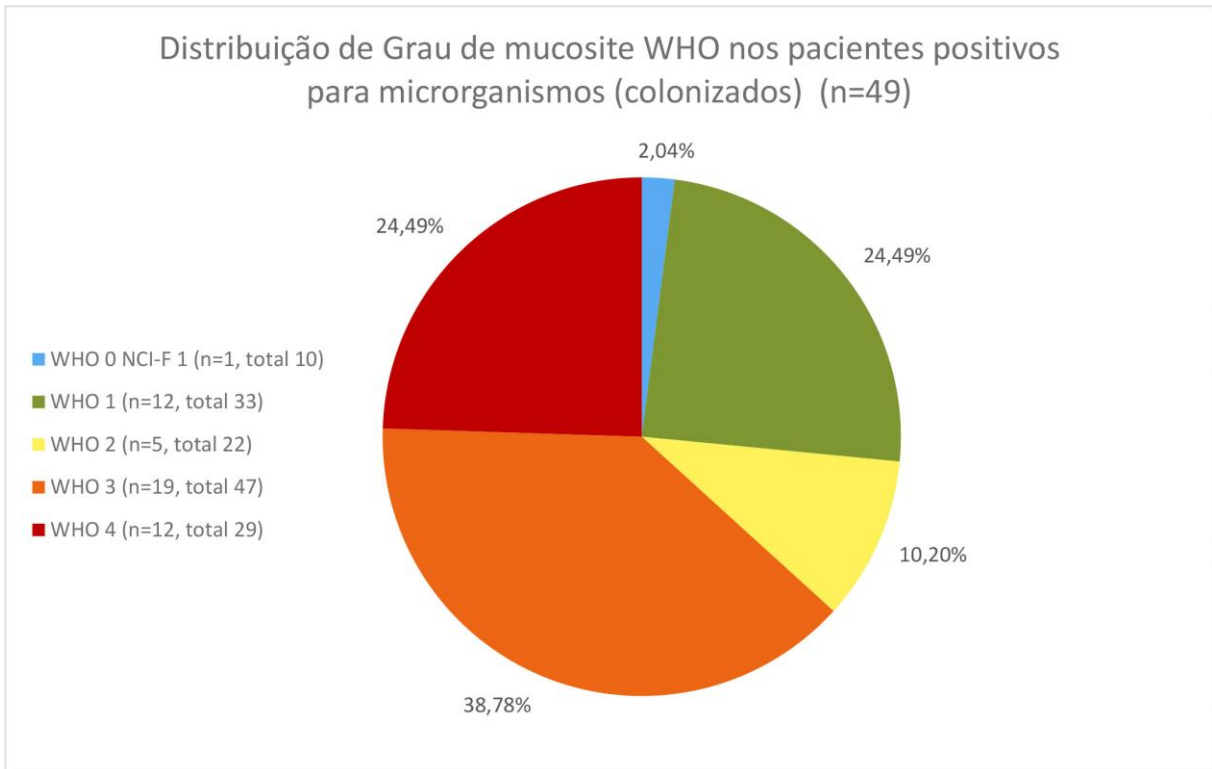
Quanto a distribuição de grau WHO para pacientes com hemoculturas positivas (Figura 5.9), pacientes colonizados (Figura 5.10) e negativos para microrganismos (Figura 5.11); podemos observar maior porcentagem de pacientes com MO severa nos pacientes com hemoculturas positivas e colonizados quando comparados aos pacientes negativos.

Figura 5.9 – Grau WHO x Pacientes com hemoculturas positivas



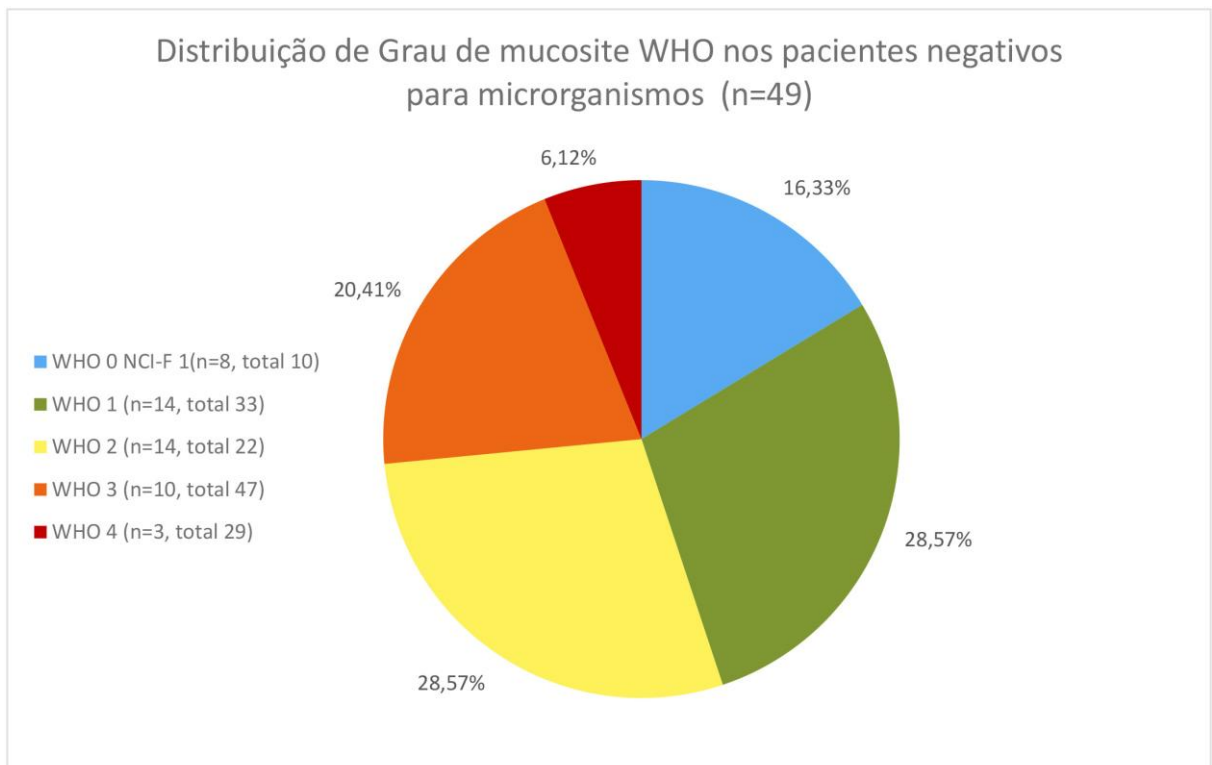
Fonte: a autora.

Figura 5.10 – Grau WHO x Pacientes colonizados por microrganismos



Fonte: a autora.

Figura 5.11 – Grau WHO x Pacientes negativos para microrganismos

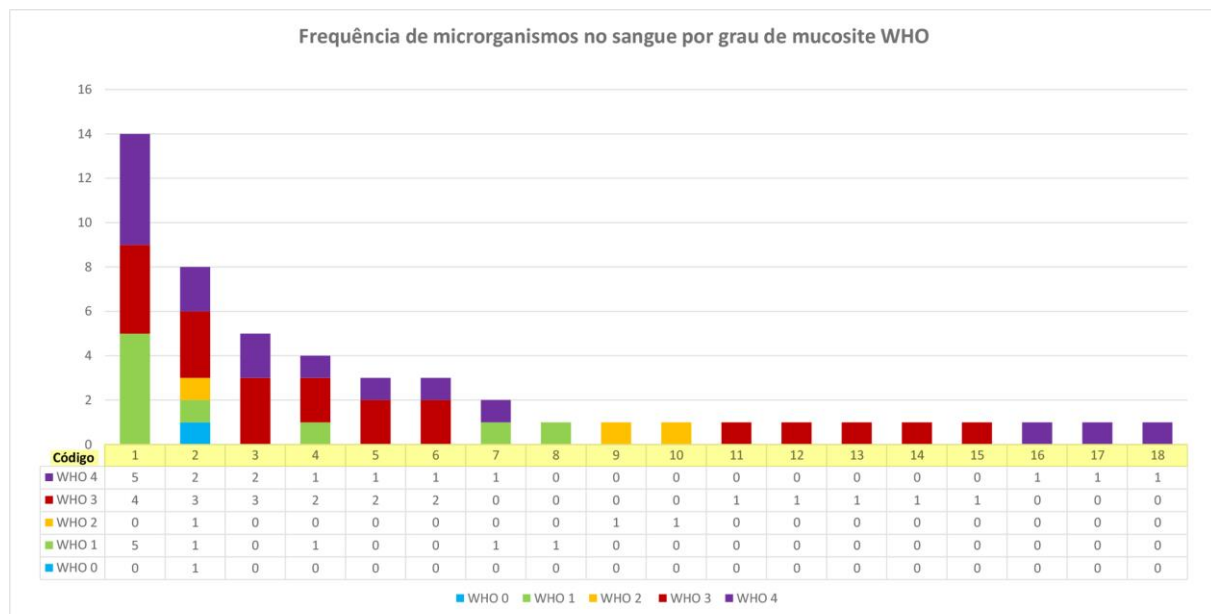


Fonte: a autora.

5.11 Grau WHO x Frequência de microrganismos no sangue

A relação entre a frequência dos microrganismos identificados nas hemoculturas por Grau WHO, está listada na Figura 5.12.

Figura 5.12 – Grau WHO x Frequência de microrganismos no sangue



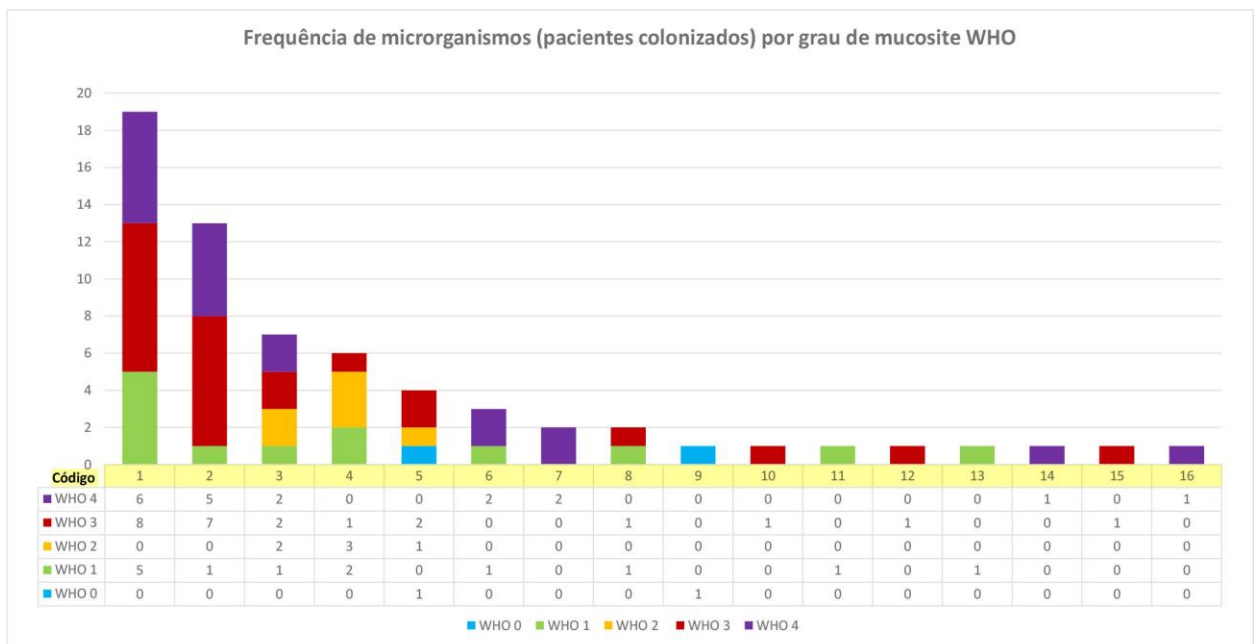
Código	Microrganismo
1	Citomegalovírus
2	Staphylococcus epidermidis
3	Stenotrophomonas maltophilia
4	Escherichia coli
5	Streptococcus grupo viridans
6	Klebsiella pneumoniae
7	Staphylococcus haemolyticus
8	Staphylococcus aureus
9	Corynebacterium sp
10	Trichosporon sp
11	Bradyrhizobium sp
12	Candida krusei
13	Aspergillus
14	Staphylococcus hominis
15	Weissella confusa
16	Enterococcus faecium VRE
17	Micrococcus luteus
18	Pseudomonas Aeruginosa

Fonte: a autora.

5.12 Grau WHO x Frequência de microrganismos em amostras de swab

A relação entre a frequência dos microrganismos identificados nas culturas realizadas com as amostras de swab por Grau WHO, está listada na **Error! Reference source not found.** Figura 5.13.

Figura 5.13 – Frequência de microrganismos em amostras swab x WHO



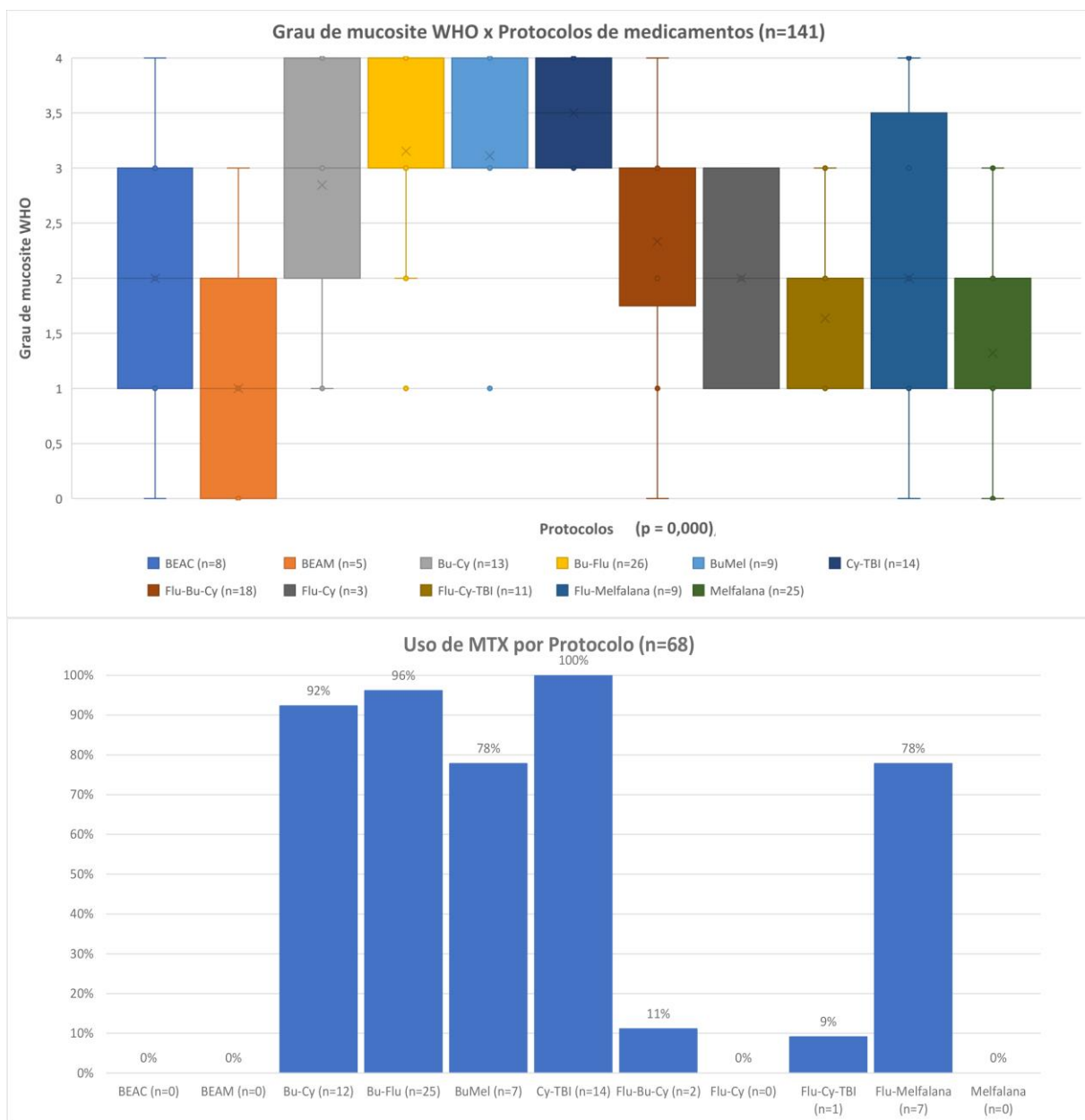
Código	Microrganismo
1	Escherichia coli
2	Klebsiella pneumoniae
3	Enterobacter cloacae complexo
4	Enterococcus faecium
5	Enterococcus faecalis
6	Citrobacter freundii
7	Pseudomonas aeruginosa
8	Staphylococcus epidermidis
9	Acinetobacter baumannii complexo
10	Clostridium difficile
11	Cryptosporidium
12	Elizabethkingia meningoseptica
13	Isospora Belli
14	Lactobacillus paracasei
15	Stenotrophomonas maltophilia
16	Streptococcus thermophilus

Fonte: a autora.

5.13 Grau WHO x Protocolos de medicações

Ao relacionar as variáveis Grau WHO com protocolos de medicações; utilizamos o Teste de Kruskal-Wallis para amostras independentes. Encontrou-se diferença estatisticamente significativa dos protocolos com o grau WHO observado ($p=0,000$) (Figura 5.14).

Figura 5.14 – Grau WHO x Protocolo de medicações e Porcentagem de Uso de MTX por protocolo

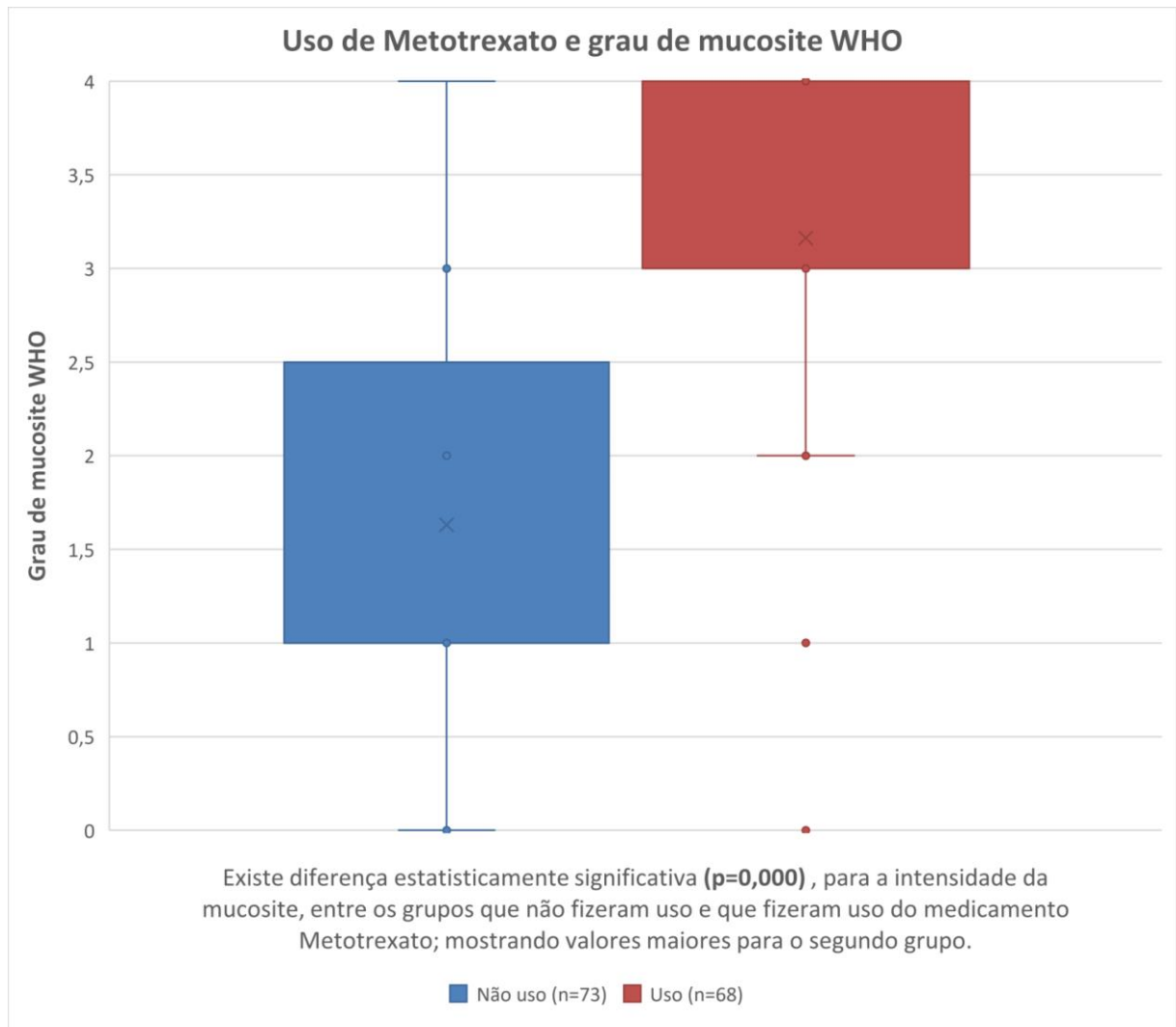


Fonte: a autora.

5.14 Grau WHO x Uso de Metotrexato

Uma relação forte entre o uso de MTX e os graus mais severos de mucosite foi observada, sendo o fármaco que mais influenciou a MO dentre todas as outras estudadas nesta pesquisa (Figura 5.15). Os protocolos que tiveram as MO mais severas coincidiram também com o uso do MTX (Figura 5.14). O Teste de Mann-Whitney para amostras independentes foi utilizado e a diferença entre os grupos foi estatisticamente significativa ($p=0,000$) (Figura 5.15).

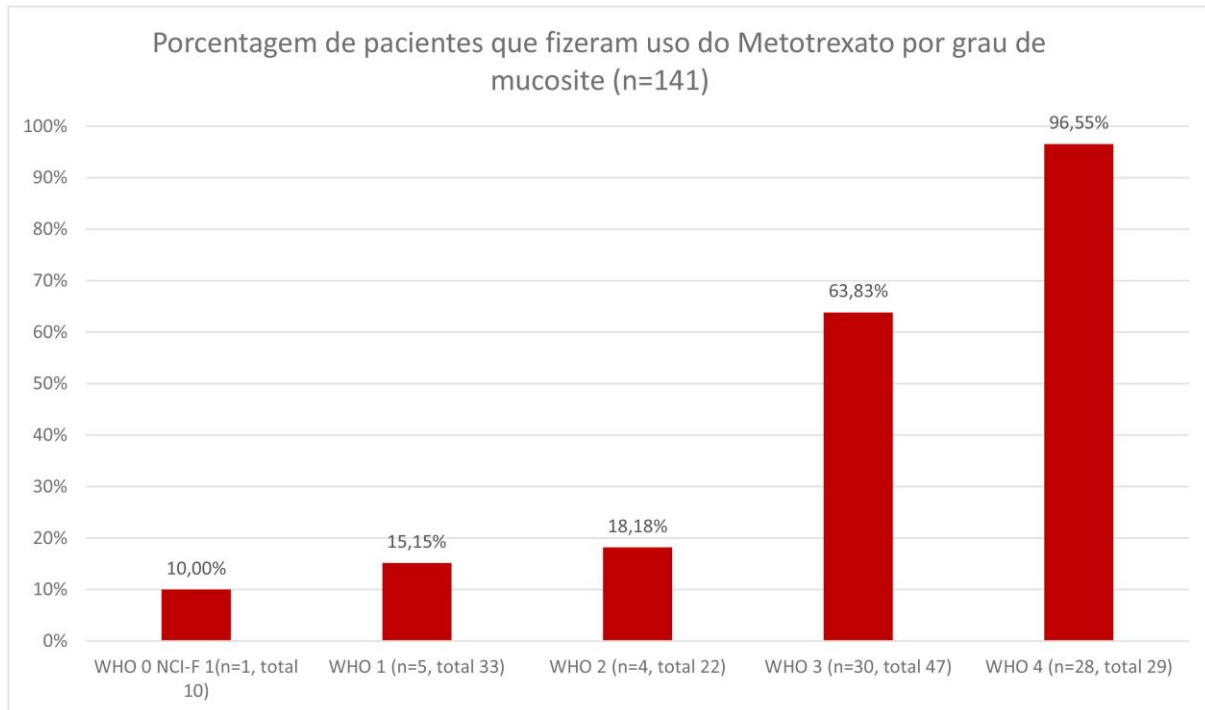
Figura 5.15 – Who x Uso de Metotrexato



Fonte: a autora.

A Figura 5.16 mostra a relação da porcentagem de pacientes que fizeram uso de metotrexato com o grau WHO.

Figura 5.16 – Porcentagem de pacientes que fizeram uso de metotrexato x Grau WHO

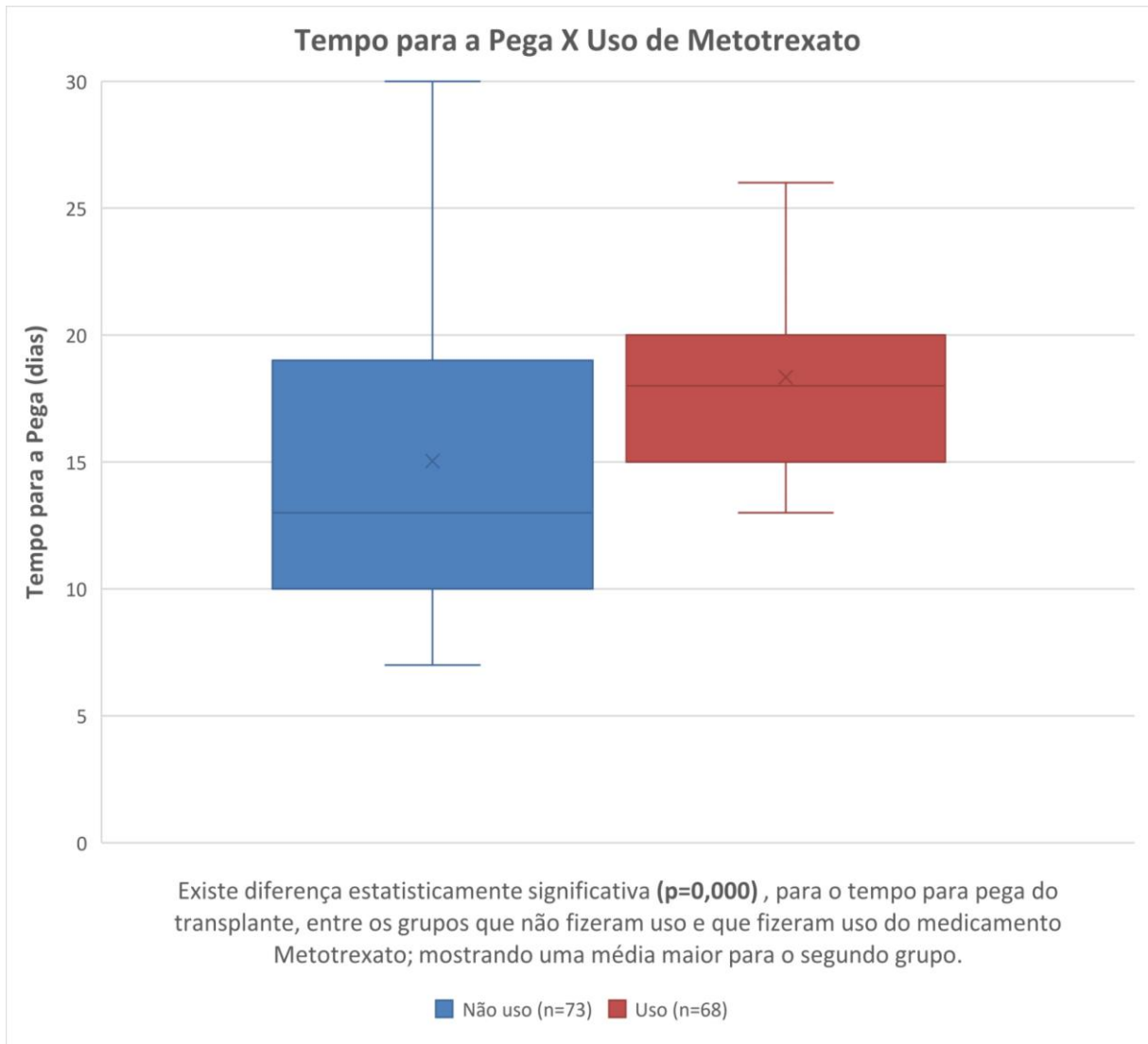


Fonte: a autora.

5.15 Tempo para pega medular X Uso de metotrexato

A Figura 5.17 mostra a relação entre o tempo para pega medular e uso de metotrexato:

Figura 5.17 – Tempo para a pega x uso e não uso de metotrexato



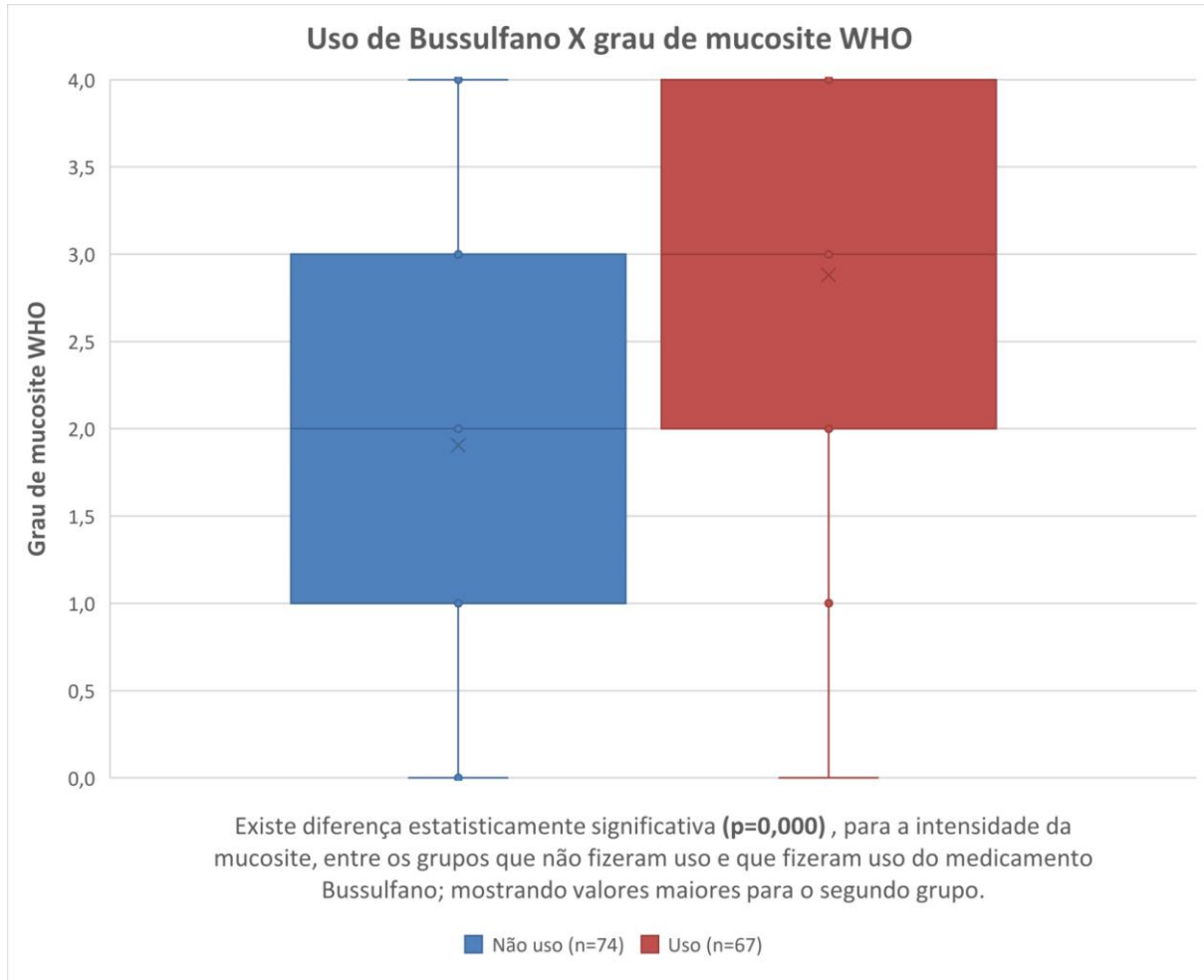
Fonte: a autora.

5.16 Grau Who x Uso de Bussulfano

Ao relacionar Grau WHO com não uso ou uso de Bussulfano verifica-se valores aumentados e com mais amplitude para o segundo grupo. O Teste de Mann-Whitney para

amostras independentes foi utilizado e a diferença entre os grupos foi estatisticamente significativa ($p=0,000$) (Figura 5.18).

Figura 5.18 – Grau Who x Uso de Bussulfano

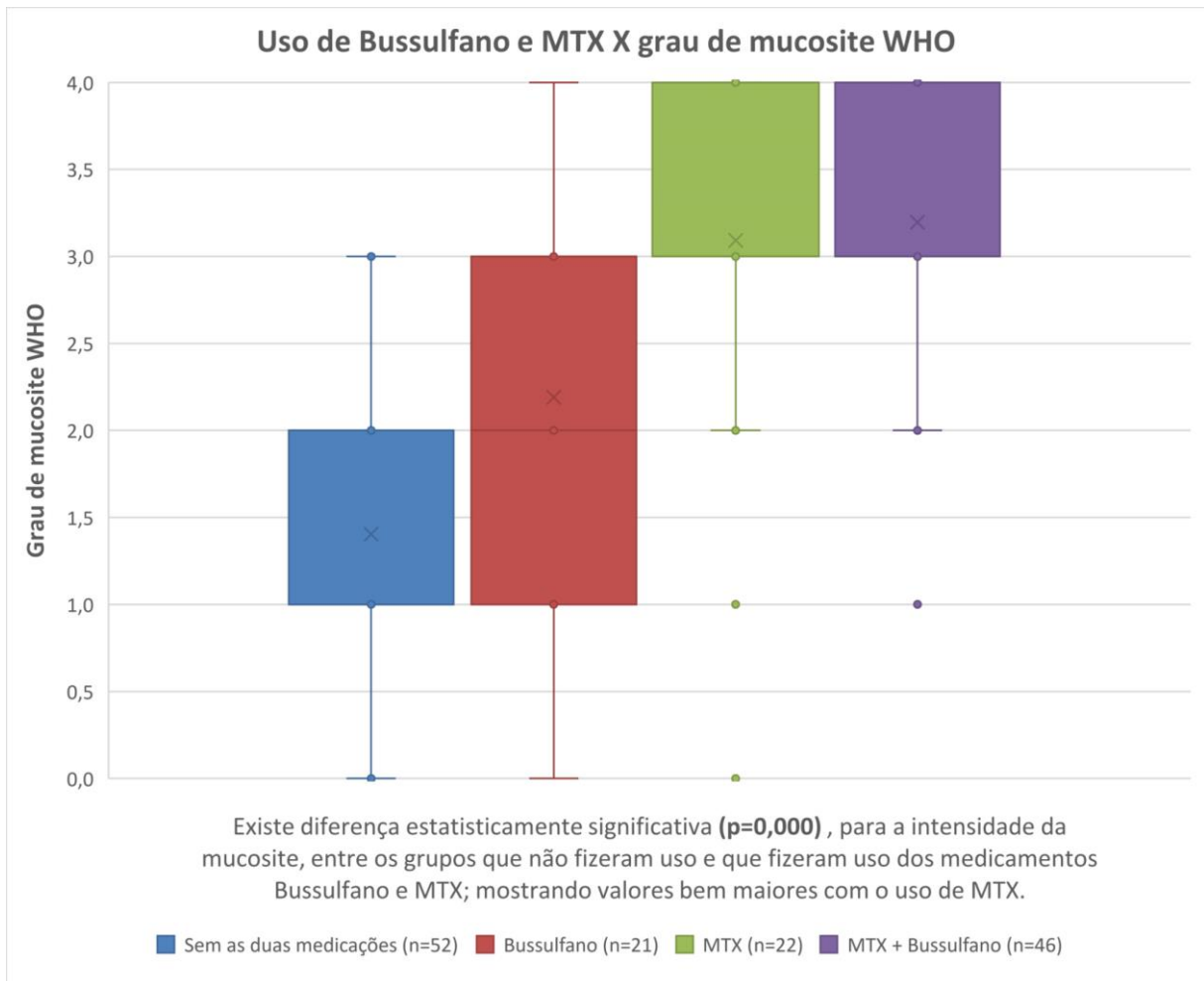


Fonte: a autora.

5.17 Grau Who X MTX+Bussulfano X MTX X Bussulfano

A Figura 5.19 mostra a relação do uso de Bussulfano, MTX, ou associação MTX+Bussulfano com o grau WHO.

Figura 5.19 – Uso de Bussulfano, MTX e MTX+Bussulfano x Grau WHO

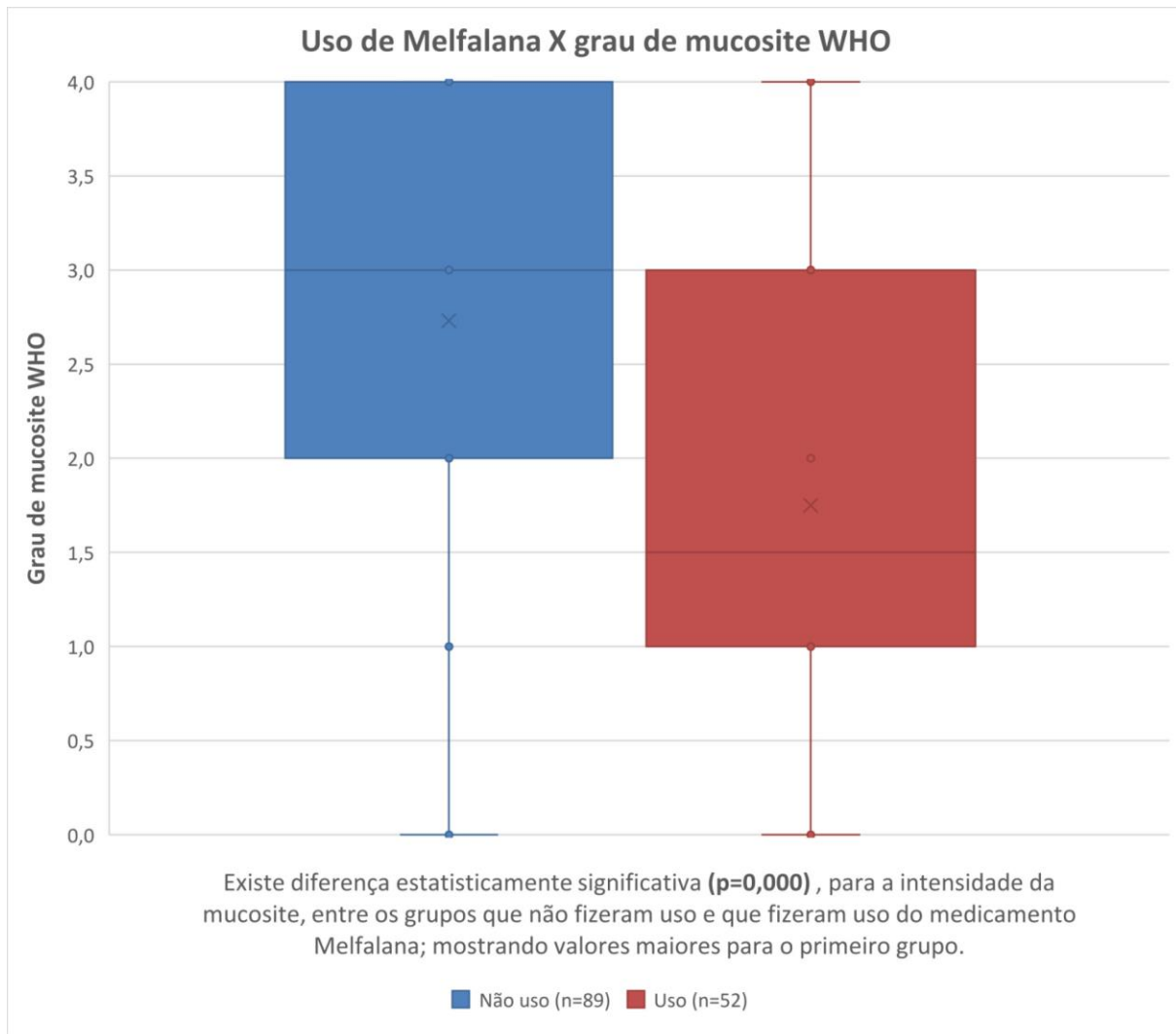


Fonte: a autora.

5.18 Grau WHO X Uso de Melfalana

Ao relacionar Grau WHO com não uso ou uso de Melfalana verifica-se valores aumentados para o primeiro grupo. O Teste de Mann-Whitney para amostras independentes foi utilizado e a diferença entre os grupos foi estatisticamente significativa ($p=0,000$) (Figura 5.20 **Error! Reference source not found.**).

Figura 5.20 – Grau WHO X Uso de Melfalana

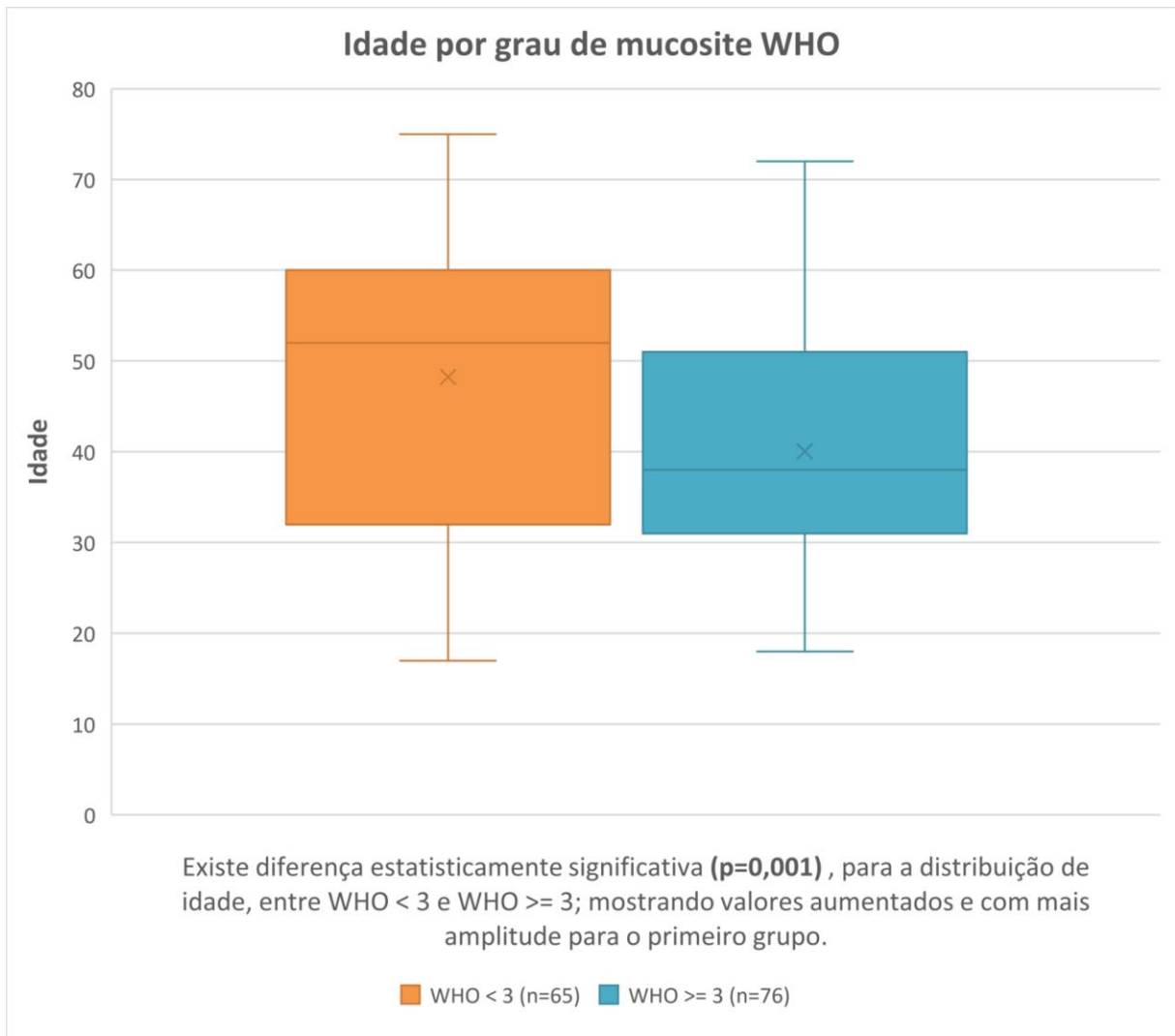


Fonte: a autora.

5.19 Grau WHO x Idade

Ao relacionar Idade com WHO $<$ ou $>$ $=3$, verifica-se valores maiores e com mais amplitude para o primeiro grupo. Pacientes mais jovens tiveram mucosite mais severa. O Teste de Mann-Whitney para amostras independentes foi utilizado e a diferença entre os grupos foi estatisticamente significativa ($p=0,001$) (Figura 5.21 **Error! Reference source not found.**).

Figura 5.21 – Idade x Grau WHO

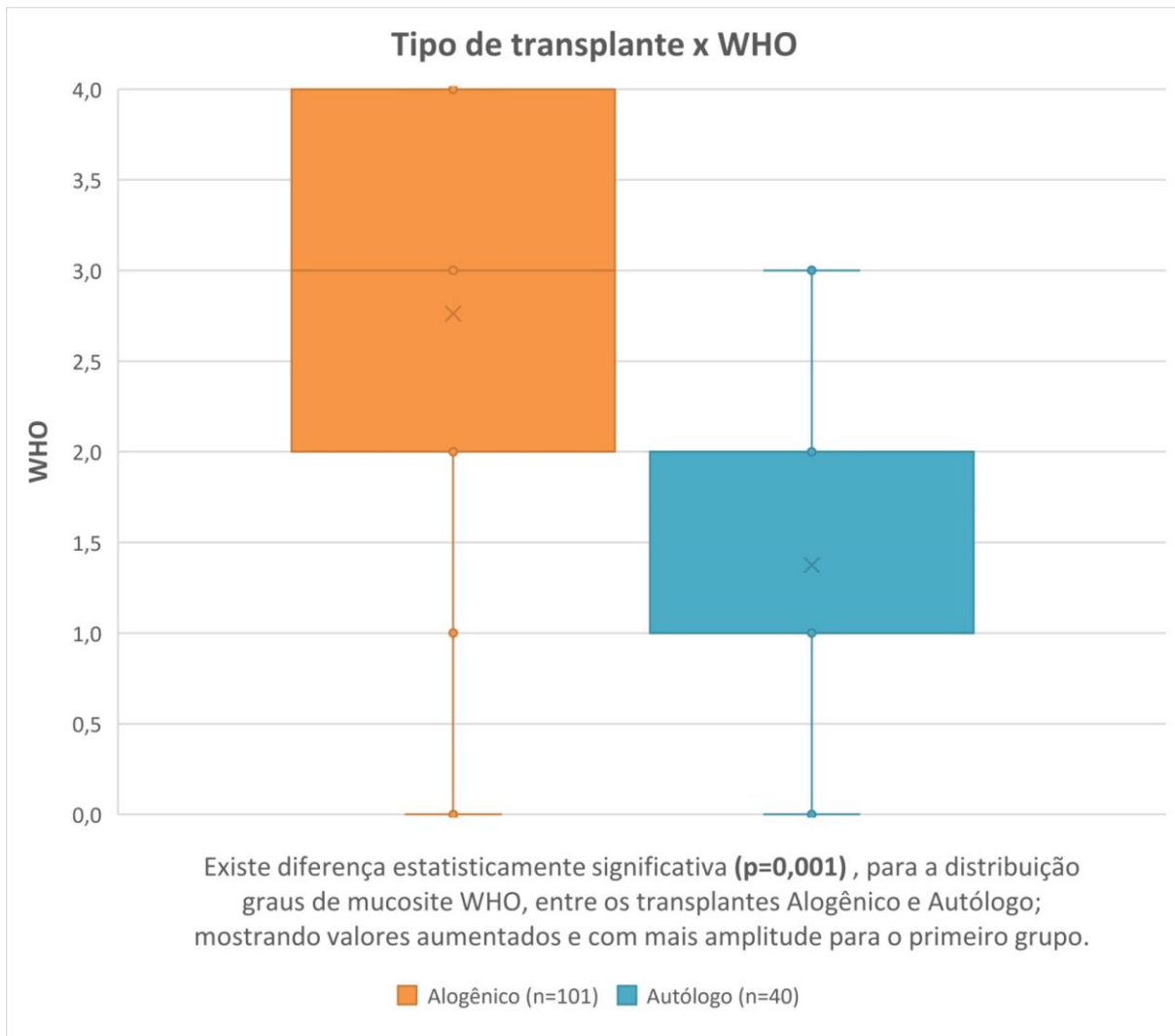


Fonte: a autora.

5.20 Grau WHO x Tipo de transplante

Ao relacionar Grau WHO com o tipo de transplante alogênico e autólogo, verifica-se valores aumentados e com maior amplitude para o primeiro grupo. O Teste de Mann-Whitney para amostras independentes foi realizado e a diferença entre os grupos foi estatisticamente significativa ($p=0,001$) (Figura 5.22).

Figura 5.22 – Grau Who x Tipo de transplante

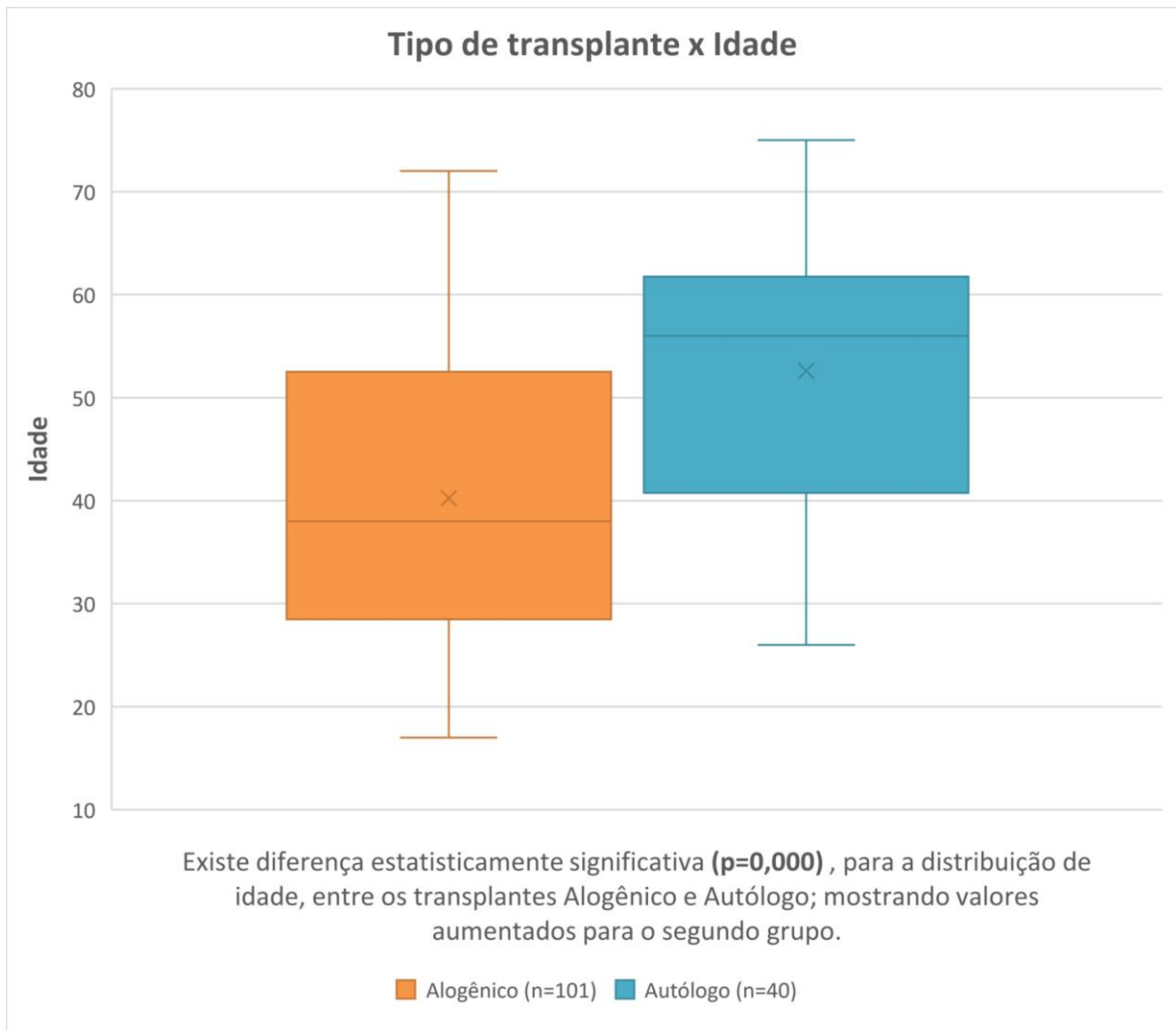


Fonte: a autora.

5.21 Idade x Tipo de transplante

Ao relacionar idade com o tipo de transplante alogênico ou autólogo, verifica-se valores aumentados e com maior amplitude para o segundo grupo. O Teste de Mann-Whitney para amostras independentes foi realizado e a diferença entre os grupos foi estatisticamente significativa ($p=0,000$) (Figura 5.23).

Figura 5.23 – Idade x Tipo de transplante

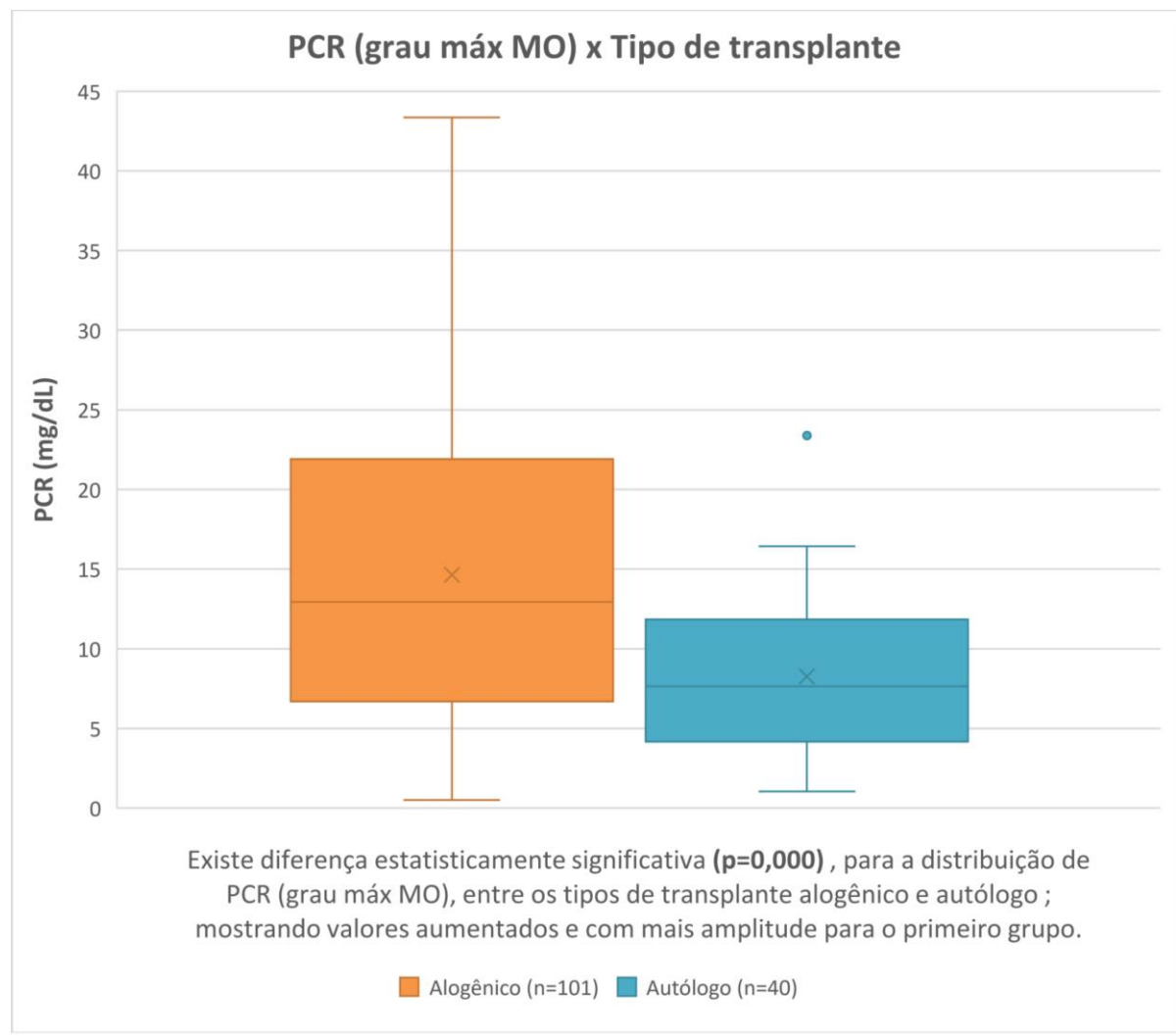


Fonte: a autora.

5.22 PCR (grau máx MO) x Tipo de transplante

Ao relacionar PCR (grau máx MO) com o tipo de transplante alogênico ou autólogo, verifica-se valores aumentados e com maior amplitude para o primeiro grupo. O Teste de Mann-Whitney para amostras independentes foi realizado e a diferença entre os grupos foi estatisticamente significativa ($p=0,000$) (Figura 5.24).

Figura 5.24 – PCR (grau máx MO) x Tipo de transplante



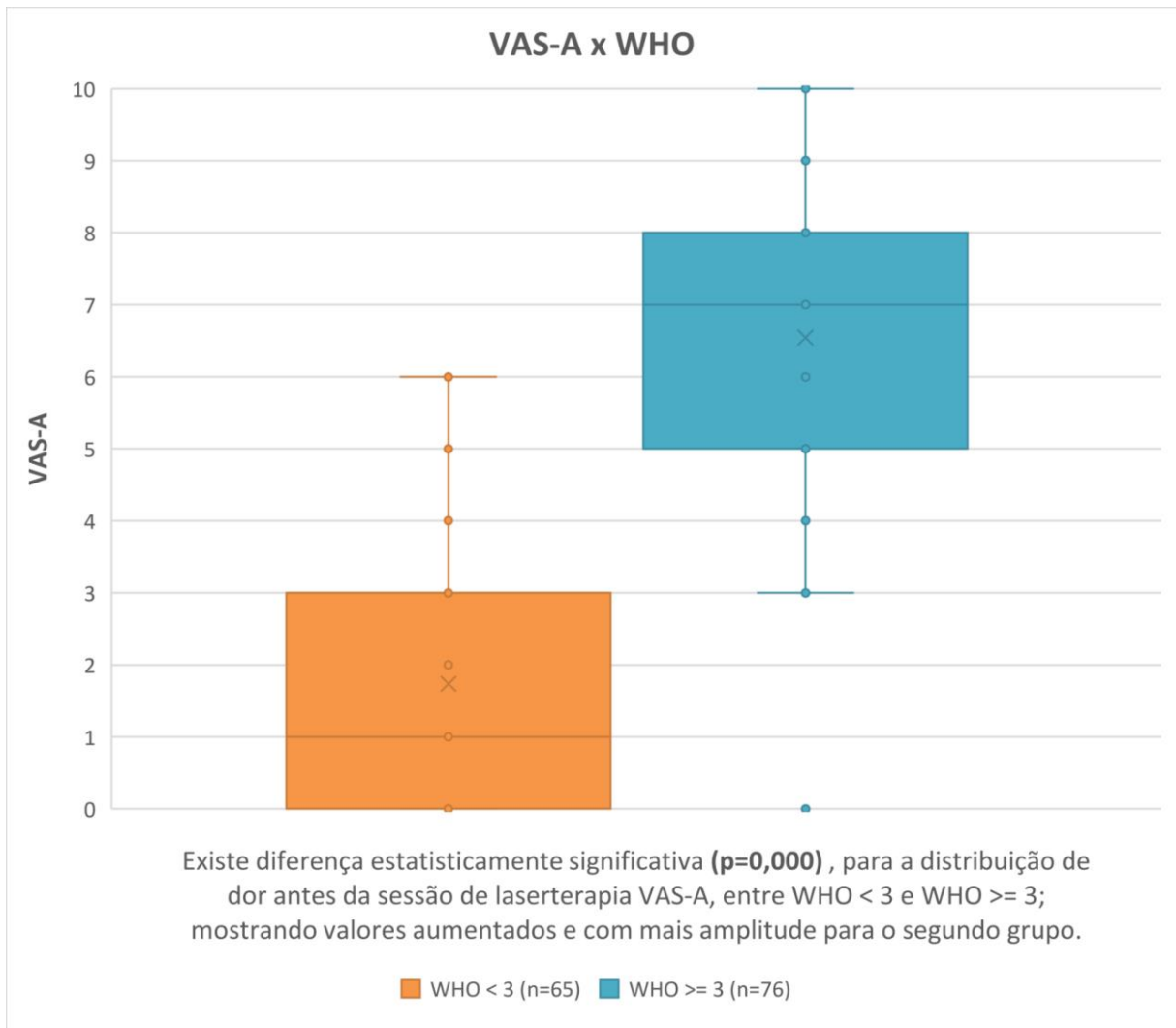
Indicador de processos infecciosos e/ou inflamatórios
De 1,0 e 5,0 mg/dL: encontrado em infecções virais e processos inflamatórios leves
De 5,1 e 20,0 mg/dL - encontrado em infecções bacterianas e processos inflamatórios sistêmicos
Acima de 20,0 mg/dL - encontrado em infecções graves, grandes queimados e em politraumatismo

Fonte: a autora.

5.23 VAS -A x Grau WHO

Ao relacionar a dor pela escala VAS antes da laserterapia (VAS-A) com WHO < ou > =3, verifica-se valores aumentados e com mais amplitude para o segundo grupo. Pacientes com WHO > =3 tiveram dor mais severa. O Teste de Mann-Whitney para amostras independentes foi realizado e a diferença entre os grupos foi estatisticamente significativa ($p=0,000$) (Figura 5.25).

Figura 5.25 – VAS -A x Grau WHO

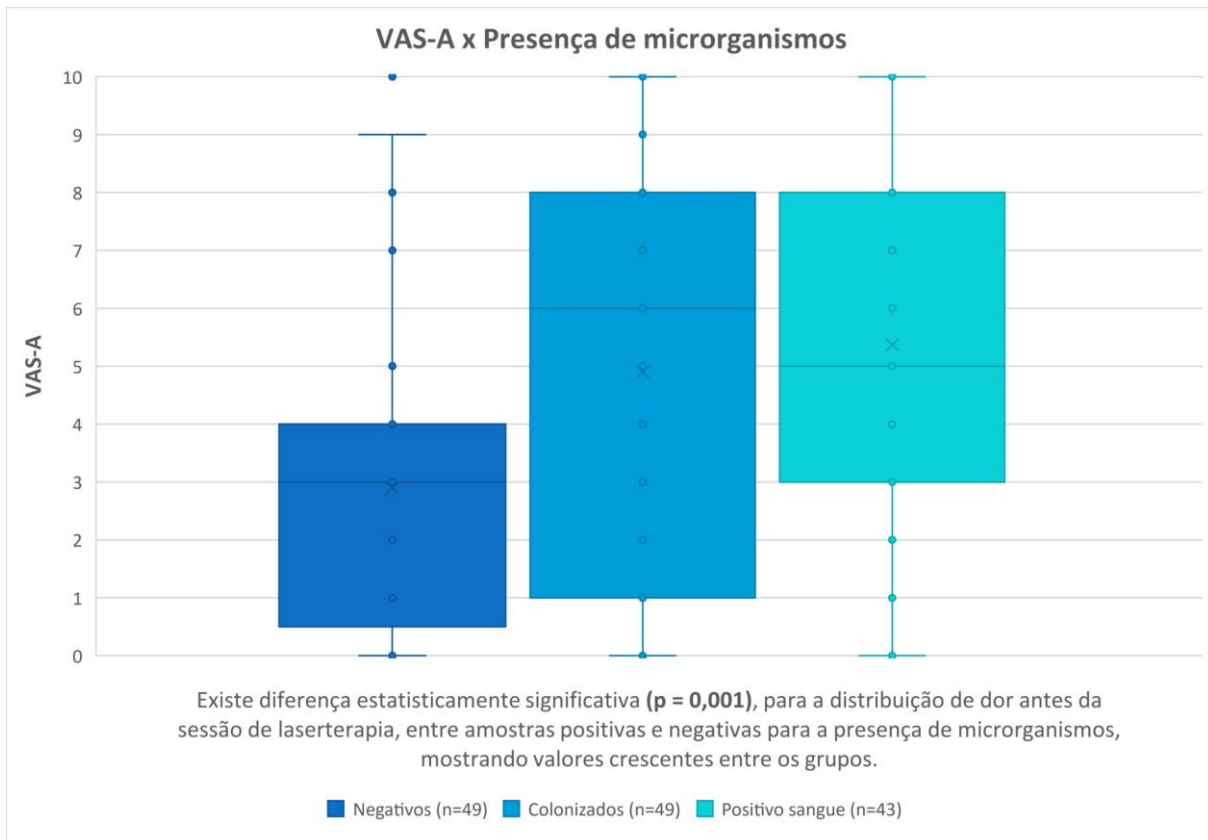


Fonte: a autora.

5.24 VAS-A x Presença de microrganismos

Ao relacionar as variáveis VAS antes da laserterapia (VAS-A) com ausência e presença de microrganismos, verifica-se maiores valores de VAS-A para pacientes com hemoculturas positivas e colonizados quando comparados aos pacientes negativos para microrganismos. O Teste de Kruskal-Wallis para amostras independentes foi utilizado e a diferença entre os grupos foi estatisticamente significativa ($p=0,001$) (Figura 5.26).

Figura 5.26 – VAS-A x Presença de microrganismos

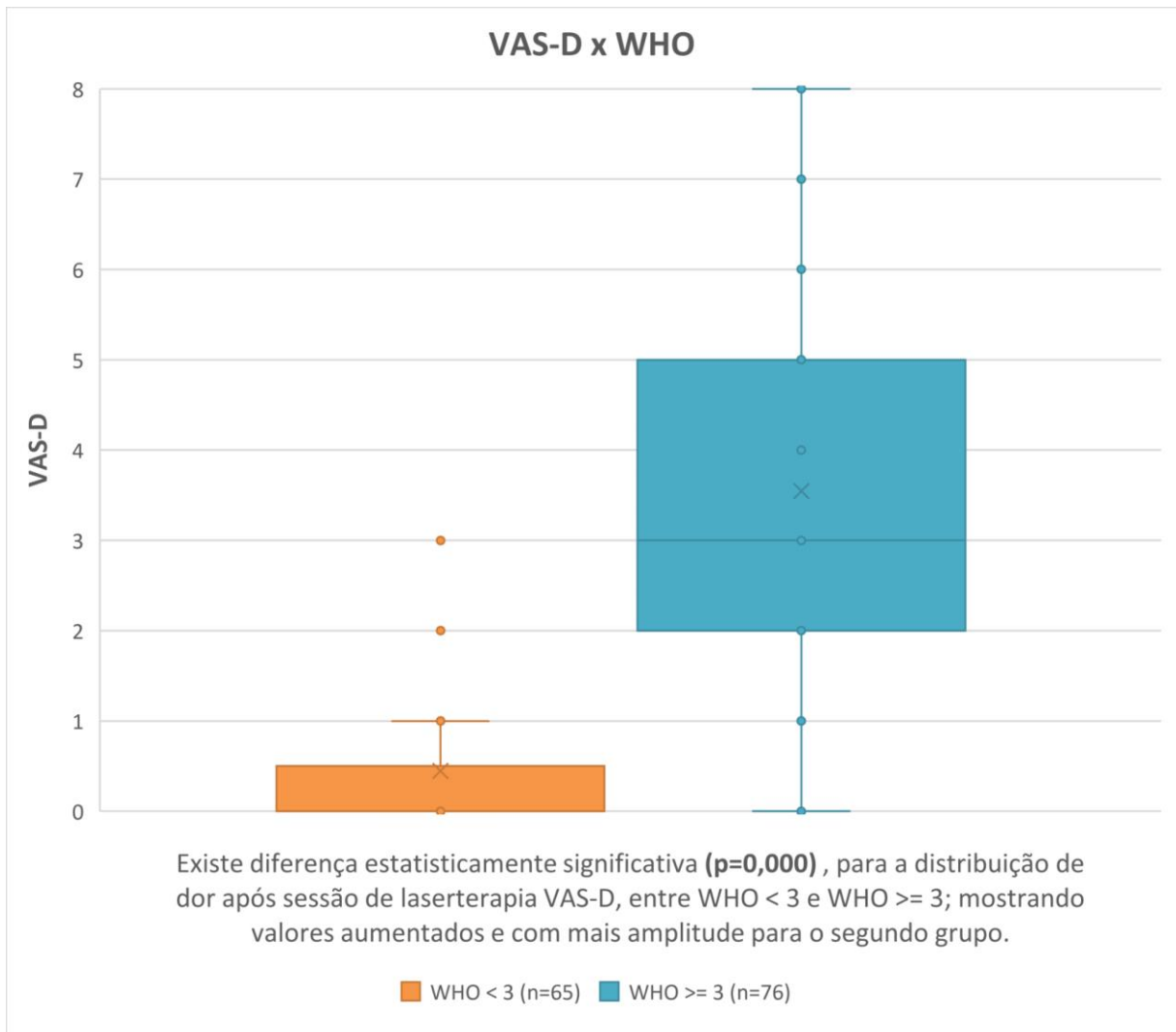


Fonte: a autora.

5.25 VAS-D x Grau WHO

Ao relacionar a dor medida pela escala VAS depois da laserterapia (VAS-D) com WHO $< \text{ou} > = 3$, verifica-se valores aumentados e com mais amplitude para o segundo grupo. Pacientes com WHO $> = 3$ tiveram dor mais severa. O Teste de Mann-Whitney para amostras independentes foi realizado e a diferença entre os grupos foi estatisticamente significativa ($p=0,000$) (Figura 5.27).

Figura 5.27 – VAS -D x Grau WHO

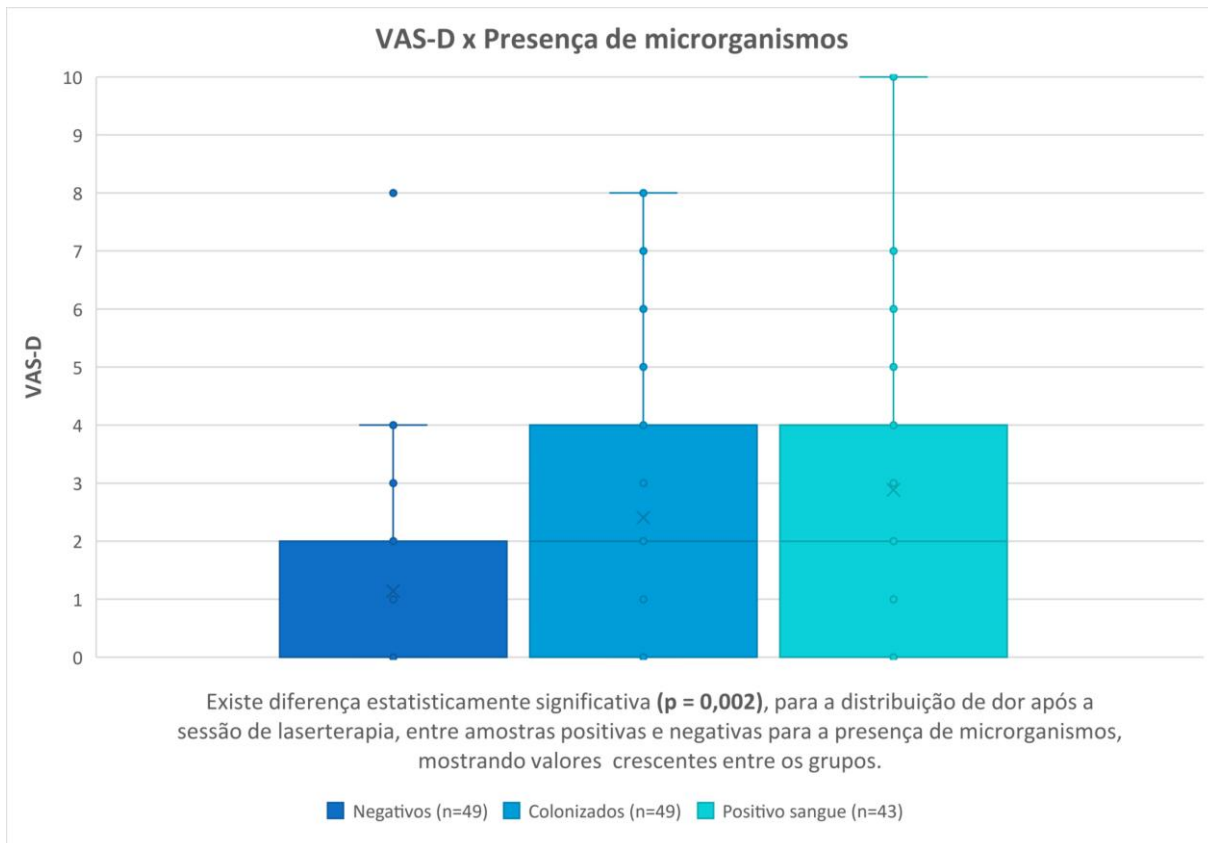


Fonte: a autora.

5.26 VAS-D x Presença de microrganismos

Ao relacionar as variáveis VAS depois da laserterapia (VAS-D) com ausência e presença de microrganismos, verifica-se maiores valores de VAS-D para pacientes com hemoculturas positivas e colonizados quando comparados aos pacientes negativos para microrganismos. O Teste de Kruskal-Wallis para amostras independentes foi utilizado e a diferença entre os grupos foi estatisticamente significativa ($p=0,002$) (Figura 5.28).

Figura 5.28 – VAS-D x Presença de microrganismos

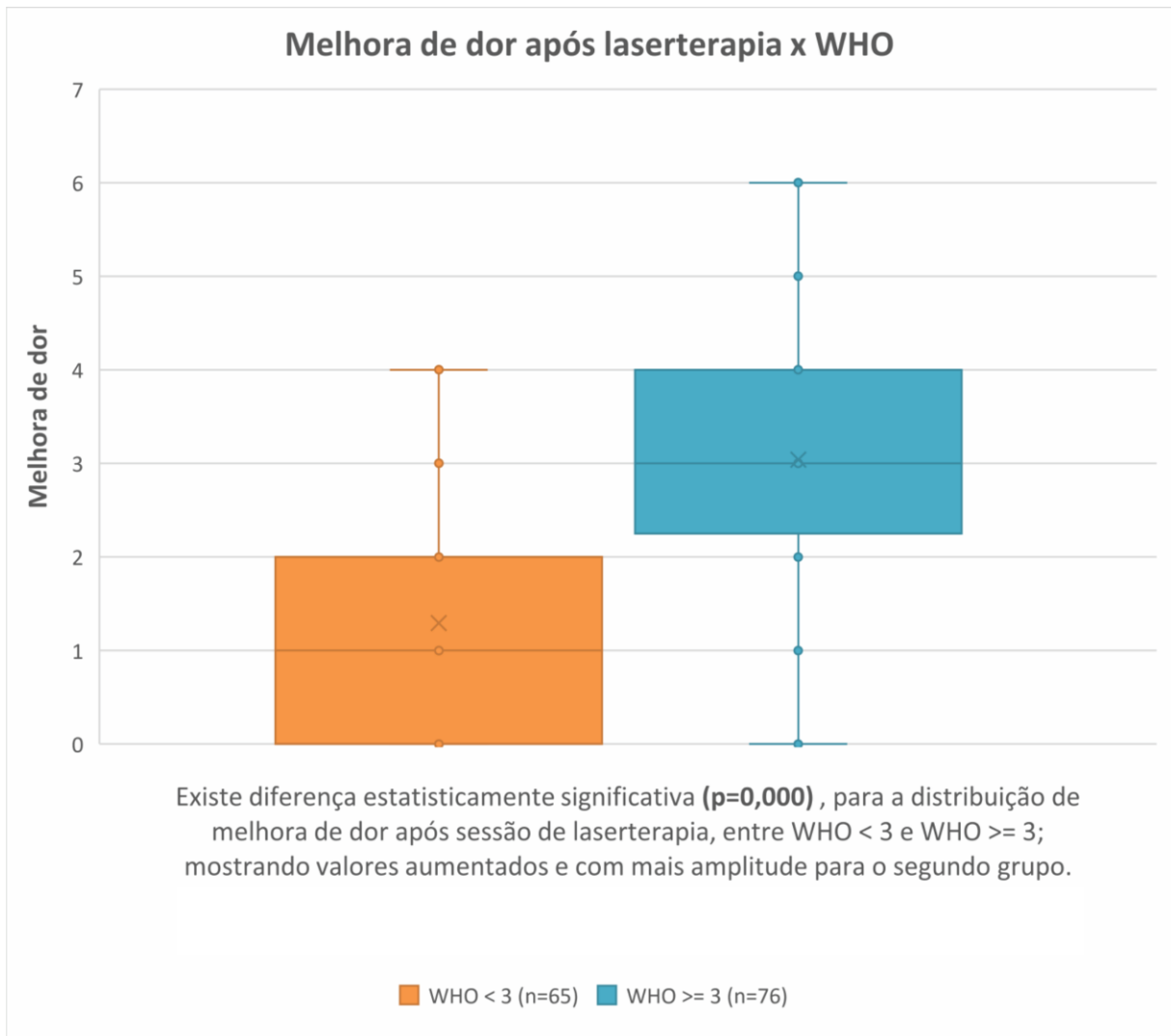


Fonte: a autora.

5.27 Melhora de dor após laser x WHO < 3 ou >=3

Ao relacionar a melhora de dor após a laserterapia com WHO < ou >=3, verifica-se valores aumentados para o segundo grupo. Pacientes com WHO >=3 tiveram uma melhora de dor mais significativa. O Teste de Mann-Whitney para amostras independentes foi realizado e a diferença entre os grupos foi estatisticamente significativa ($p=0,000$) (Figura 5.29).

Figura 5.29 – Melhora da dor após laser x WHO < 3 ou >=3

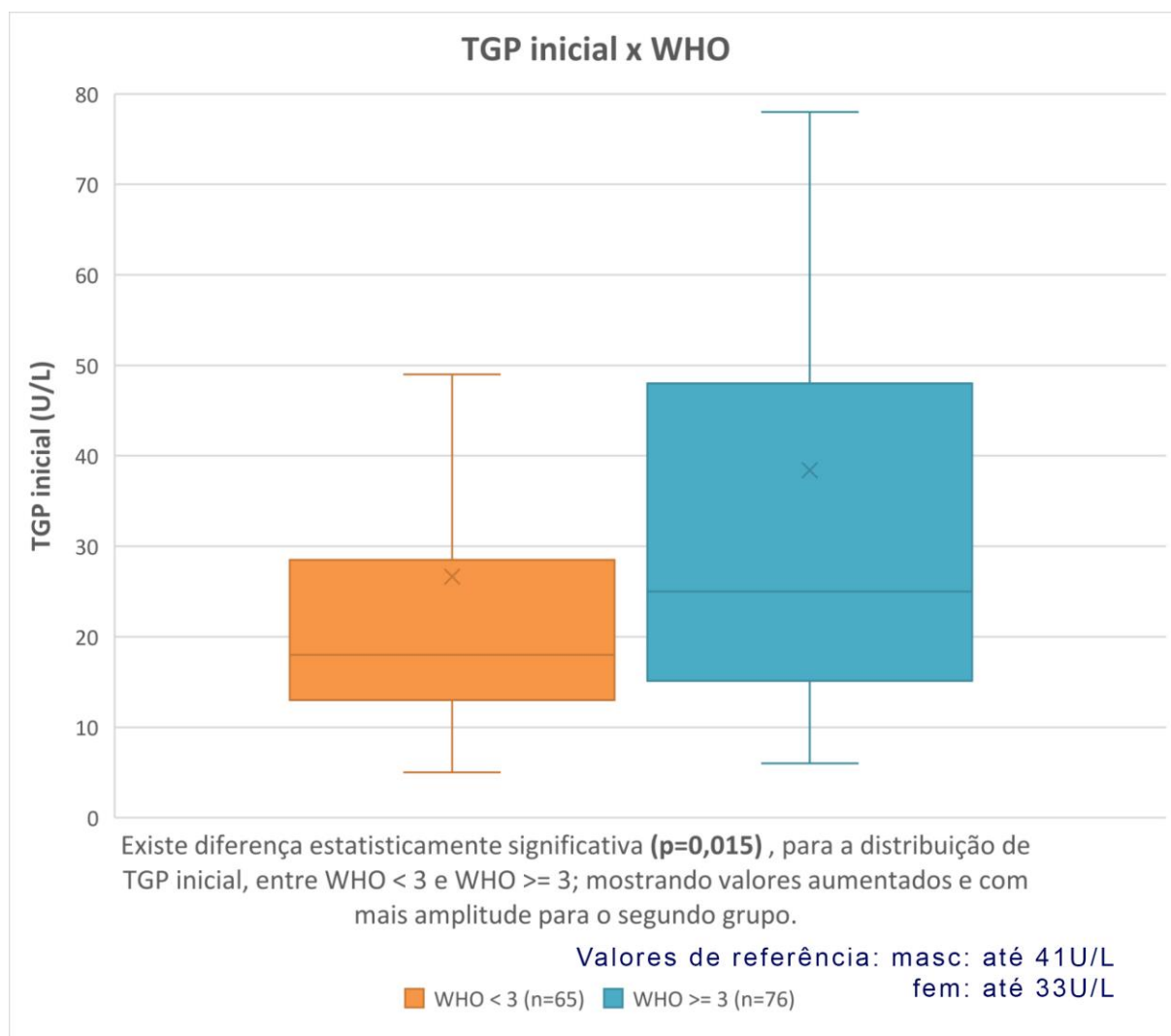


Fonte: a autora.

5.28 TGP inicial x Grau WHO < ou >=3

Ao relacionar o TGP inicial com grau WHO < ou >=3, verifica-se valores aumentados e com mais amplitude para o segundo grupo. O Teste de Mann-Whitney para amostras independentes foi realizado e a diferença entre os grupos foi estatisticamente significativa ($p=0,015$) (Figura 5.30).

Figura 5.30 – TGP inicial x Grau WHO

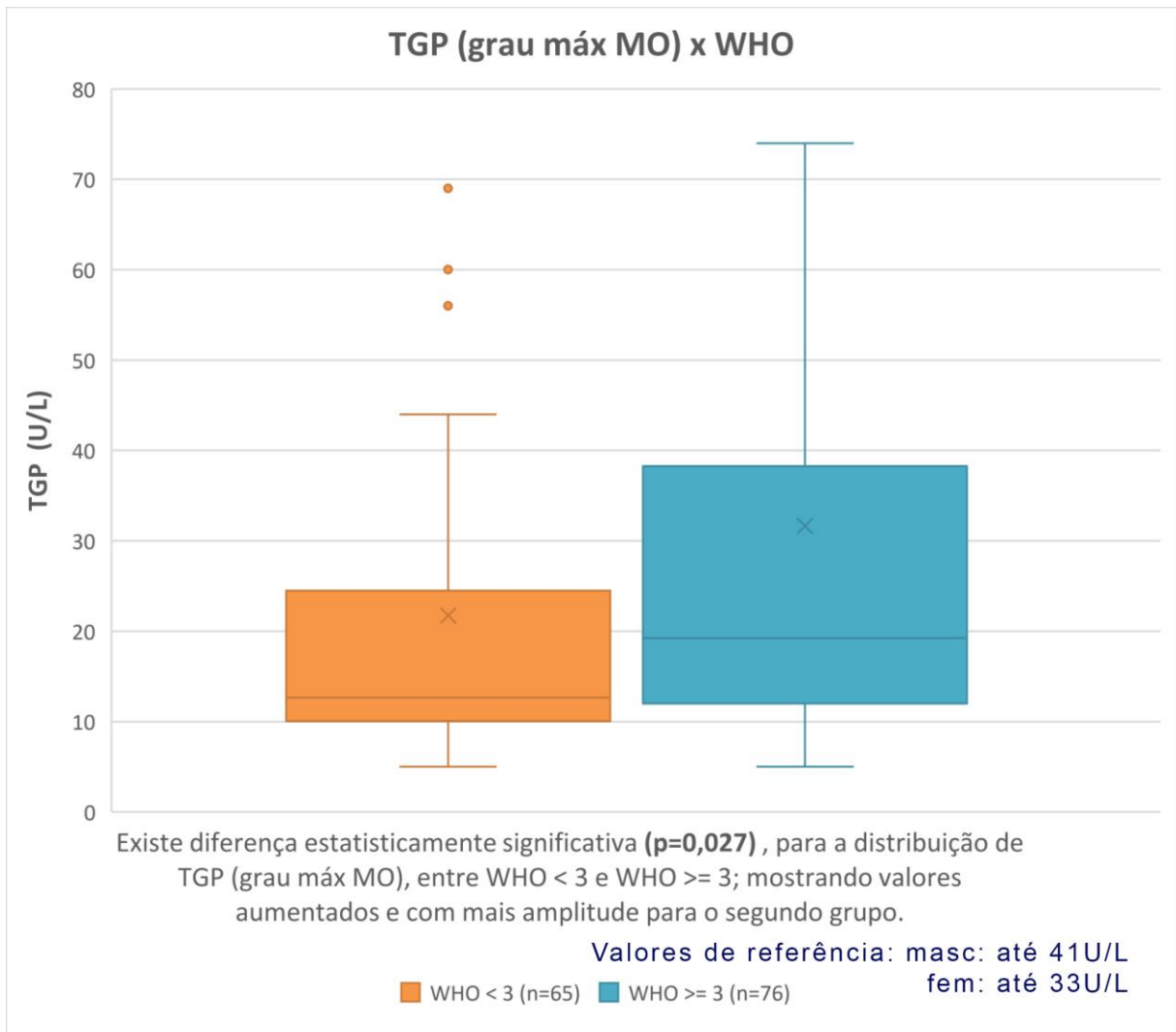


Fonte: a autora.

5.29 TGP final x Grau WHO < ou \geq 3

Ao relacionar o TGP final com Grau WHO < ou \geq 3, verifica-se valores aumentados e com mais amplitude para o segundo grupo. O Teste de Mann-Whitney para amostras independentes foi realizado e a diferença entre os grupos foi estatisticamente significativa ($p=0,027$) (Figura 5.31).

Figura 5.31 – TGP (grau máx MO) x Grau WHO

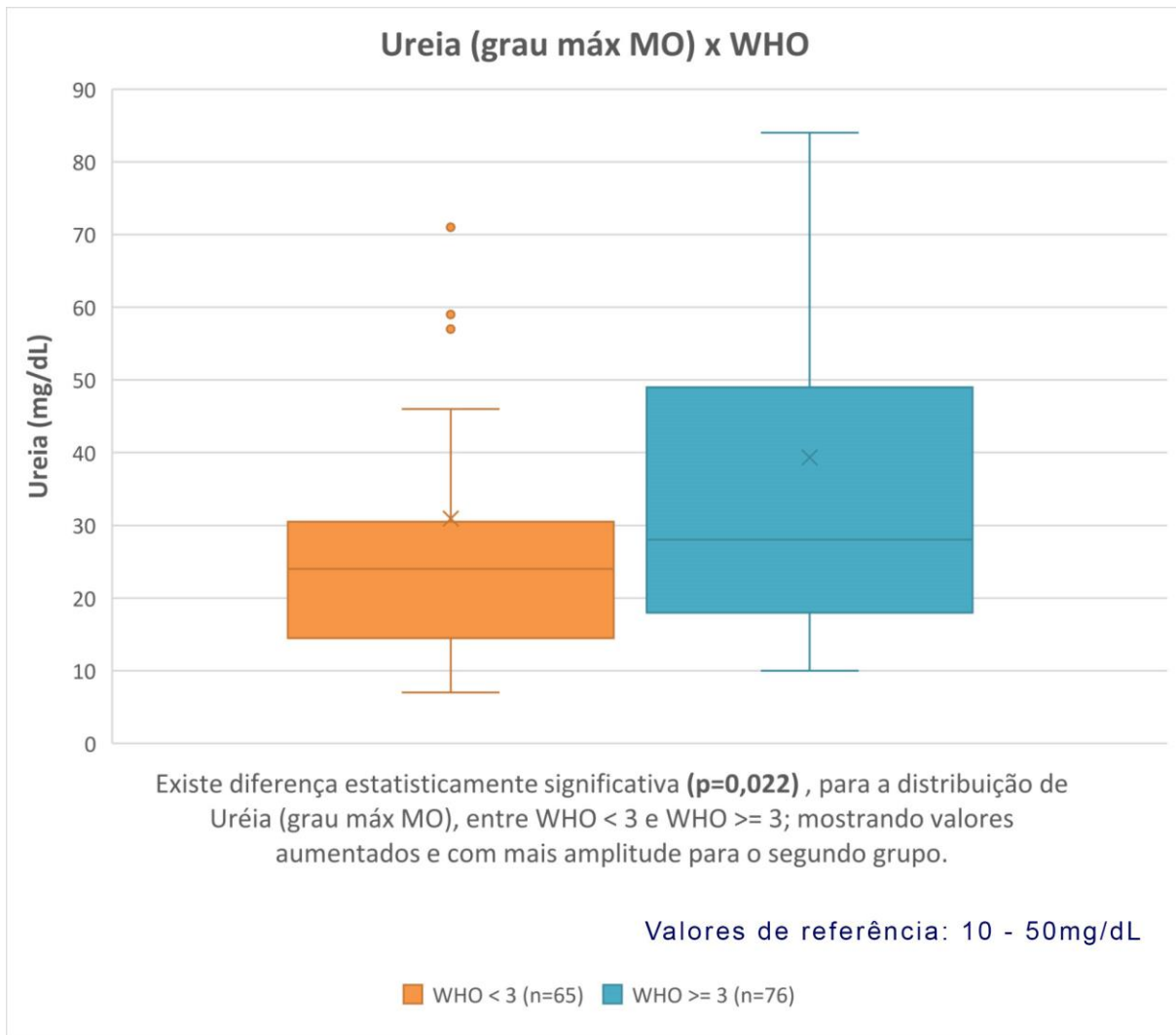


Fonte: a autora.

5.30 Ureia (grau máx MO) x Grau WHO < ou > =3

Ao relacionar a Ureia (grau máx MO) com Grau WHO < ou > =3, verifica-se valores aumentados e com maior amplitude para o segundo grupo. O Teste de Mann-Whitney para amostras independentes foi realizado e a diferença entre os grupos foi estatisticamente significativa ($p=0,022$) (Figura 5.32).

Figura 5.32 – Ureia (grau máx MO) x Grau WHO



Fonte: a autora.

Ao relacionar creatinina inicial e creatinina grau máx MO, ureia inicial, PCR inicial e óbito com grau WHO, não obtivemos diferenças estatisticamente significativas.

5.31 Modelo de análise Multivariada

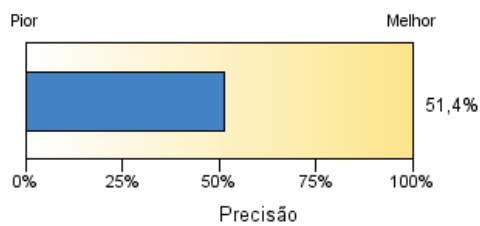
O modelo de análise multivariada descrito abaixo (Figura 5.33) tem uma precisão de (51,4%) e variáveis como TGP inicial, TGP grau máx MO, ureia grau máx MO e idade foram eliminadas desta análise, pois não influenciaram na melhora do modelo.

Figura 5.33 – Modelo de análise multivariada

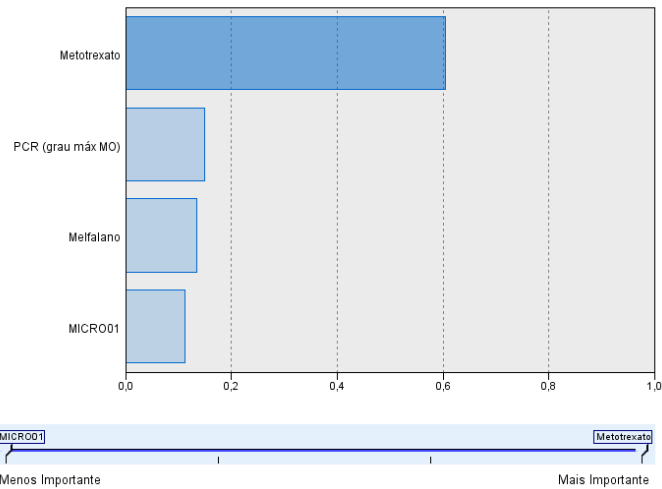
Resumo do modelo

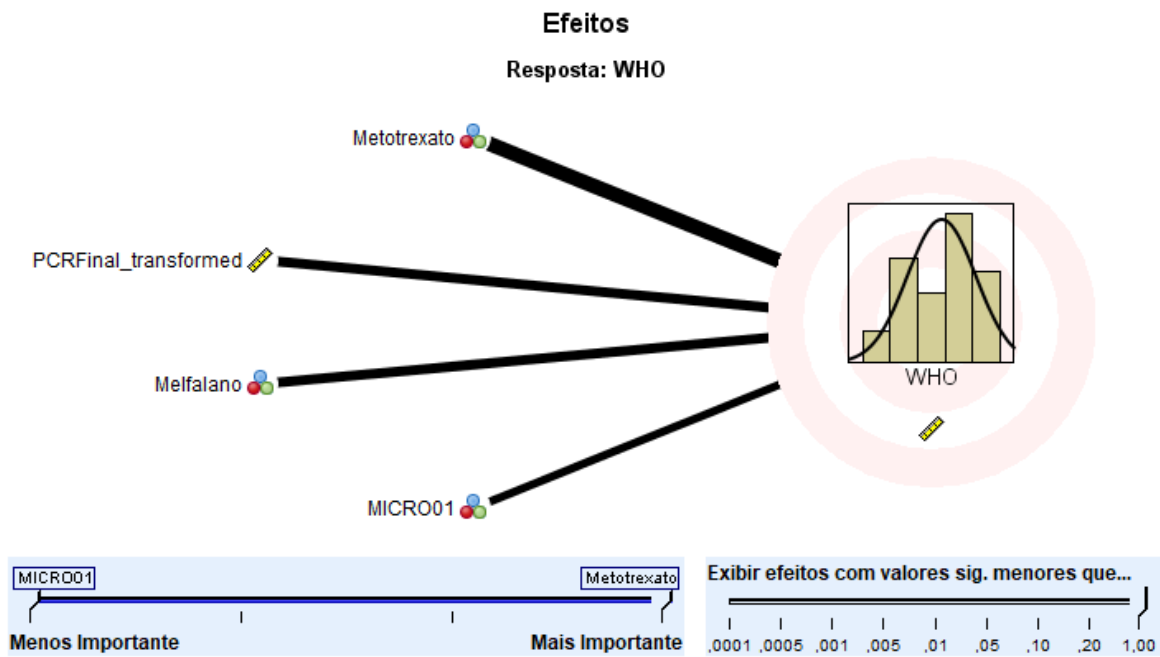
Resposta	WHO
Preparação de Dados Automática	Ativado
Método de Seleção de Modelo	Forward Stepwise
Crítério de Informações	-34,599

O critério de informações é usado para se comparar a modelos. Modelos com menores valores de critério de informações se ajustam melhor.

**Importância do preditor**

Resposta: WHO





$$\text{MO} = 1,325 + 1,095 \times \text{Uso de MTX} + 0,03 \times \text{PCR(mg/dL)} + 0,477 \times \text{Presença de Microrganismos} - 0,488 \times \text{Uso de Melfalano}$$

Fonte: a autora.

6 DISCUSSÃO

Os resultados deste estudo mostram que a severidade da MO foi maior nos pacientes submetidos ao transplante do tipo alogênico quando comparados com os submetidos ao transplante autólogo; e que os graus mais severos de MO apresentaram maior número de hemoculturas positivas. Nos transplantes alogênicos, além dos quimioterápicos utilizados no condicionamento para o transplante, são necessários imunossupressores como a ciclosporina (CSA), o tacrolimo, o metotrexato (MTX), o micofelanato de mofetila (MMF) e a ciclofosfamida (CTX) para reduzir o risco da Doença do Enxerto contra o hospedeiro (107). Como consequência, o período de neutropenia é mais prolongado, levando a uma maior frequência de infecções bacterianas e fúngicas no pós transplante (108).

A MO é considerada um importante fator de risco para o desenvolvimento de infecção sistêmica em pacientes neutropênicos (109-110), sendo a cavidade oral juntamente com todo o trato gastrointestinal uma importante porta de entrada, para microrganismos oportunistas, nos pacientes transplantados (111-112). Neste estudo pode-se observar que os pacientes colonizados também apresentaram maior risco para MO severa quando comparados aos pacientes negativos para microrganismos e que a dor relatada no grau máx MO, tanto antes, quanto depois da laserterapia, é maior nos pacientes com culturas positivas, de sangue e swab, quando comparados aos negativos.

Neste estudo, o uso de MTX foi associado a uma maior incidência, severidade e duração da mucosite em comparação aos pacientes que não fizeram uso de MTX. Na literatura, resultados semelhantes são encontrados em estudos de pacientes submetidos ao transplante alogênico que fizeram uso de profilaxia não-MTX para GVHD e desenvolveram menor grau de mucosite quando comparados com pacientes que utilizaram a dose padrão de MTX (113). Além disso, outro estudo comparando Tacrolimus / MTX com Tacrolimus / Sirolimus como profilaxia de GVHD em pacientes submetidos a transplante alogênico, mostra que os resultados com relação à sobrevida livre de GVHD não foram diferentes, porém a MO foi significativamente mais grave com o tratamento Tacrolimus / MTX (114). O MTX inibe a síntese de DNA e provoca efeito estomatotóxico (115). O metotrexato é um fármaco antimetabólito estruturalmente análogo ao ácido fólico, que inibe seu metabolismo que é essencial no processo de síntese celular, fato este que impede a reparação da mucosa e favorece a severidade da MO. Os protocolos que apresentaram maior severidade para MO foram: Bu-Cy, Bu-Flu, BuMel, Cy-Tbi, todos fizeram uso de MTX.

Os pacientes que usaram Melfalana neste estudo apresentaram graus mais brandos de MO, o que indica que a PBMT associada à crioterapia foi suficiente para evitar MO severa (18). Estes dados diferem do estudo de Rodrigues, GH et al., que avaliaram 79 pacientes com diagnóstico de mieloma múltiplo que foram submetidos ao TCTH autólogo e fizeram uso de altas doses de melfalana e receberam protocolo preventivo com laser de baixa potência e verificaram que pacientes mais velhos apresentaram graus mais severos de MO apesar da PBMT (51). Os resultados do nosso trabalho mostram o desenvolvimento de MO mais severas para os pacientes mais jovens; alguns autores atribuem este fato ao maior índice proliferativo celular do epitélio da mucosa oral destes quando comparados aos pacientes mais velhos (116); porém em nosso estudo os pacientes idosos fizeram mais transplantes autólogos, o que justifica MO menos severa quando comparados aos transplantes alogênicos.

Além disso, nosso estudo mostra que a PBMT exerce um efeito analgésico o que foi também evidenciado em outros estudos que utilizaram um laser de 830 nm de comprimento de onda e dose de $35\text{J}/\text{cm}^2$ em pacientes com MO induzida por quimioterapia e obtiveram um efeito analgésico imediato (56) e em outro estudo randomizado com pacientes transplantados de medula, que receberam dose de $2\text{ J}/\text{cm}^2$ em toda cavidade oral e constatou-se que o comprimento de onda de 660 nm reduziu a severidade das lesões e promoveu analgesia (11);

Estudos anteriores reportam que o aumento dos níveis de PCR sérico tem correlação com a progressão da mucosite induzida por radioterapia em pacientes com câncer na região de cabeça e pescoço (94-95). Esses dados estão de acordo com nosso estudo que apresentou forte correlação da severidade da MO com o aumento dos níveis séricos de PCR. Os pacientes que desenvolveram MO graus 3 e 4 na escala WHO estavam com o valor de PCR aumentados e apresentaram maior número de hemoculturas positivas no grau máx da MO. Os pacientes colonizados que apresentaram MO graus 3 e 4, também apresentaram PCR elevados, assim como os pacientes negativos com valores menores de PCR quando comparados aos colonizados e infectados; portanto a PCR se mostrou efetiva na detecção da MO.

Este fato pode ser explicado pois na fisiopatologia da MO existe a ativação dos fatores de transcrição (NF- κ B) e produção de citocinas pró-inflamatórias, como as interleucinas 1 e 6 (IL-1 β e IL-6) e o fator de necrose tumoral do epitélio (TNF- α) e a PCR é regulada por citocinas, predominantemente a IL-6, o TNF- α e a IL-1 (88). O principal fator de estímulo para a produção da PCR é a interleucina-6 (89-90). O fator de necrose tumoral- α e a interleucina-1, atuam sinergicamente com a interleucina-6, exacerbando esse estímulo (88-89). Portanto a presença da MO é um fator de estímulo para a produção de PCR, quer seja na

fase inflamatória ou quando há a presença microbiana, uma vez que esta proteína tem a habilidade de se ligar à fosfocolina da parede de várias bactérias e fungos.

Em um estudo realizado com crianças queimadas, observou-se que o valor da PCR é maior em crianças com queimaduras extensas quando comparadas aquelas com queimaduras menores (117). E que a PCR cai em associação com a cura do processo (118). Um segundo pico posterior de PCR se desenvolve caso ocorra infecção, sugerindo que o valor da PCR pode monitorar o curso da cicatrização (119).

Os resultados da nossa pesquisa, indicam que novas condutas devem ser instituídas para os pacientes com alto risco para MO severa, como a realização de PBMT duas vezes ao dia no pós transplante até a pega medular para promover maior analgesia e aceleração do reparo em associação com a terapia fotodinâmica antimicrobiana como terapia coadjuvante até o total reparo das lesões ulceradas, medida esta que provavelmente contribuirá também para diminuir o risco de infecção sanguínea.

7 CONCLUSÃO

A análise multivariada revelou que os fatores preditivos para o desenvolvimento de MO severa durante o TCTH são os regimes de condicionamento que incluem MTX ($p = 0,000$); presença de microrganismos em culturas ($p = 0,000$) e o aumento dos níveis séricos de PCR ($p = 0,000$).

REFERÊNCIAS¹

1. Pasquini MC, Wang Z, Horowitz MM, Gale RP. 2010 report from the Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR): current uses and outcomes of hematopoietic cell transplants for blood and bone marrow disorders. *Clini Transpl.* 2010:87-105.

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

3. 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;120(10):1453-61. doi: 10.1002/cncr.28592.

4. Campos L, Simoes A, Sa PH, Eduardo Cde P. Improvement in quality of life of an oncological patient by laser phototherapy. *Photomed Laser Surg.* 2009 Apr;27(2):371-4. doi: 10.1089/pho.2008.2300.

5. Simoes A, Eduardo FP, Luiz AC, Campos L, Sa PH, Cristofaro M, 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 Apr;41(4):264-70. doi: 10.1002/lsm.20758.

6. Bensadoun RJ. Low level laser therapy: a real hope in the management of chemo-induced and radiation-induced mucositis? *Cancer J.* 2002 May-Jun;8(3):236-8. doi: 10.1097/00130404-200205000-00005.

7. Galletta VC. Desenvolvimento de modelo de indução de mucosite oral por radiação em hamsters prevenção e tratamento por laser de baixa potência [mestrado profissional]. São Paulo: Instituto de Pesquisa s Energéticas e Nucleares; 2006.

8. Sonis ST. Mucositis as a biological process: a new hypothesis for the development of chemotherapy-induced stomatotoxicity. *Oral Oncol.* 1998 Jan;34(1):39-43. doi: 10.1016/s1368-8375(97)00053-5.

¹ De acordo com Estilo Vancouver.

9. Shivaprasad HL, Franca M, Woolcock PR, Nordhausen R, Day JM, Pantin-Jackwood M. Myocarditis associated with reovirus in turkey poult. *Avian Dis.* 2009 Dec;53(4):523-32. doi: 10.1637/8916-050309-Reg.1.
10. Ciais G, Namer M, Schneider M, Demard F, Pourreau-Schneider N, Martin PM, et al. [Laser therapy in the prevention and treatment of mucositis caused by anticancer chemotherapy]. *Bull Cancer.* 1992;79(2):183-91.
11. 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. doi: 10.1007/s00520-007-0238-7.
12. Antunes HS, Herchenhorn D, Small IA, Araujo CM, Viegas CM, Cabral E, et al. Phase III trial of low-level laser therapy to prevent oral mucositis in head and neck cancer patients treated with concurrent chemoradiation. *Radiother Oncol.* 2013 Nov;109(2):297-302. doi: 10.1016/j.radonc.2013.08.010.
13. Bezinelli LM, de Paula Eduardo F, da Graca 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.
14. 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.
15. Bjordal JM, Bensadoun RJ, Tuner J, Frigo L, Gjerde K, Lopes-Martins RA. A systematic review with meta-analysis of the effect of low-level laser therapy (LLLT) in cancer therapy-induced oral mucositis. *Support Care Cancer.* 2011 Aug;19(8):1069-77. doi: 10.1007/s00520-011-1202-0.
16. Campos L, Cruz EP, Pereira FS, Arana-Chavez VE, Simoes A. Comparative study among three different phototherapy protocols to treat chemotherapy-induced oral mucositis in hamsters. *J Biophotonics.* 2016 Dec;9(11-12):1236-1245. doi: 10.1002/jbio.201600014.

17. Carvalho PA, Jaguar GC, Pellizzon AC, Prado JD, Lopes RN, Alves FA. Evaluation of low-level laser therapy in the prevention and treatment of radiation-induced mucositis: a double-blind randomized study in head and neck cancer patients. *Oral Oncol.* 2011 Dec;47(12):1176-81. doi: 10.1016/j.oraloncology.2011.08.021.
18. de Paula Eduardo F, Bezinelli LM, da Graca Lopes RM, Nascimento Sobrinho 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. *Hematol Oncol.* 2015 Sep;33(3):152-8. doi: 10.1002/hon.2133.
19. 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. doi: 10.1111/j.1601-0825.2006.01330.x.
20. 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.
21. Epstein JB, Raber-Durlacher JE, Wilkins A, Chavarria MG, Myint H. Advances in hematologic stem cell transplant: an update for oral health care providers. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2009 Mar;107(3):301-12. doi: 10.1016/j.tripleo.2008.12.006.
22. Gyurkocza B, Rezvani A, Storb RF. Allogeneic hematopoietic cell transplantation: the state of the art. *Expert Rev Hematol.* 2010 Jun;3(3):285-99. doi: 10.1586/ehm.10.21.
23. Gyurkocza B, Storb R, Storer BE, Chauncey TR, Lange T, Shizuru JA, et al. Nonmyeloablative allogeneic hematopoietic cell transplantation in patients with acute myeloid leukemia. *Clin Oncol.* 2010 Jun 10;28(17):2859-67. doi: 10.1200/JCO.2009.27.1460.
24. Jacobson LO, Simmons EL, Marks EK, Robson MJ, Bethard WF, Gaston EO. The role of the spleen in radiation injury and recovery. *J Lab Clin Med.* 1950 May;35(5):746-70.
25. Thomas ED, Lochte HL, Jr., Lu WC, Ferrebee JW. Intravenous infusion of bone marrow in patients receiving radiation and chemotherapy. *N Engl J Med.* 1957 Sep 12;257(11):491-6. doi: 10.1056/NEJM195709122571102.

26. Couri CE, Voltarelli JC. Stem cell therapy for type 1 diabetes mellitus: a review of recent clinical trials. *Diabetol Metab Syndr*. 2009 Oct 16;1(1):19. doi: 10.1186/1758-5996-1-19.
27. Voltarelli JC, Couri CE. Stem cell transplantation for type 1 diabetes mellitus. *Diabetol Metab Syndr*. 2009 Sep 16;1(1):4. doi: 10.1186/1758-5996-1-4.
28. Hamerschlak N, Rodrigues M, Moraes DA, Oliveira MC, Stracieri AB, Pieroni F, et al. Brazilian experience with two conditioning regimens in patients with multiple sclerosis: BEAM/horse ATG and CY/rabbit ATG. *Bone Marrow Transplant*. 2010 Feb;45(2):239-48. doi: 10.1038/bmt.2009.127.
29. Westbrook SD, Paunovich ED, Freytes CO. Adult hemopoietic stem cell transplantation. *J Am Dent Assoc*. 2003 Sep;134(9):1224-31. doi: 10.14219/jada.archive.2003.0357.
30. Sonis ST. The pathobiology of mucositis. *Nat Rev Cancer*. 2004 Apr;4(4):277-84. doi: 10.1038/nrc1318.
31. Hull KM, Kerridge I, Schifter M. Long-term oral complications of allogeneic haematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant*. 2012 Feb;47(2):265-70. doi: 10.1038/bmt.2011.63.
32. Lockhart PB, Sonis ST. Alterations in the oral mucosa caused by chemotherapeutic agents. A histologic study. *J Dermatol Surg Oncol*. 1981 Dec;7(12):1019-25. doi: 10.1111/j.1524-4725.1981.tb00208.x.
33. Sonis AL, Waber DP, Sallan S, Tarbell NJ. The oral health of long-term survivors of acute lymphoblastic leukaemia: a comparison of three treatment modalities. *Eur J Cancer B Oral Oncol*. 1995 Jul;31B(4):250-2. doi: 10.1016/0964-1955(95)00022-a.
34. Sonis ST, Woods PD, White BA. Oral complications of cancer therapies. Pretreatment oral assessment. *NCI Monogr*. 1990;(9):29-32.
35. Vera-Llonch M, Oster G, Ford CM, Lu J, Sonis S. Oral mucositis and outcomes of allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation in patients with hematologic malignancies. *Support Care Cancer*. 2007 May;15(5):491-6. doi: 10.1007/s00520-006-0176-9.
36. Peterson DE. Research advances in oral mucositis. *Curr Opin Oncol*. 1999 Jul;11(4):261-6. doi: 10.1097/00001622-199907000-00005.

37. 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. doi: 10.1002/cncr.20163.
38. Zur E. Oral mucositis: etiology, and clinical and pharmaceutical management. *Int J Pharm Compd*. Jan-Feb 2012;16(1):22-33.
39. Jaroneski LA. The importance of assessment rating scales for chemotherapy-induced oral mucositis. *Oncol Nurs Forum* [Internet]. 2006 Nov [citado 20 jan 2020];33(6):1085-90; quiz 1091-3. doi: 10.1188/06.ONF.1085-1093.
40. 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 1;13(3):E189-92. Disponível em: http://www.medicinaoral.com/pubmed/medoralv13_i3_pE189.pdf
41. Biswal BM. Current trends in the management of oral mucositis related to cancer treatment. *Malays J Med Sci* [Internet]. 2008 Jul [citado 20 ago 2019];15(3):4-13. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3341902/>.
42. Niscola P, Scaramucci L, Romani C, Cupelli L, Tendas A, Dentamaro T, et al. Mucositis in the treatment of haematological malignancies. *Ann Oncol*. 2008 Sep;19 Suppl 7:vii141-5. doi: 10.1093/annonc/mdn462.
43. Sonis ST, Oster G, Fuchs H, Bellm L, Bradford WZ, Edelsberg J, et al. Oral mucositis and the clinical and economic outcomes of hematopoietic stem-cell transplantation. *Clin Oncol*. 2001 Apr 15;19(8):2201-5. doi: 10.1200/JCO.2001.19.8.2201.
44. 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.
45. Sonis ST. Oral mucositis. *Anticancer Drugs*. 2011 Aug;22(7):607-12. doi: 10.1097/CAD.0b013e3283462086.
46. Parulekar W, Mackenzie R, Bjarnason G, Jordan RC. Scoring oral mucositis. *Oral Oncol*. 1998 Jan;34(1):63-71. doi: 10.1016/s1368-8375(97)00065-1.

47. Sonis ST, Peterson RL, Edwards LJ, Lucey CA, Wang L, Mason L, et al. Defining mechanisms of action of interleukin-11 on the progression of radiation-induced oral mucositis in hamsters. *Oral Oncol.* 2000 Jul;36(4):373-81. doi: 10.1016/s1368-8375(00)00012-9..
48. Eduardo Fde 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. *Pediatr Transplant.* 2015 May;19(3):316-25. doi: 10.1111/petr.12440. Epub 2015 Feb 13.
49. Eduardo Fde P, Bezinelli LM, Hamerschlak N, Andrade CT, Morelli LR, Correa L. Oral care in Brazilian bone marrow transplant centers. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2011;33(1):15-20. doi: 10.5581/1516-8484.20110008..
50. 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 Mar;24(3):1035-42. doi: 10.1007/s00520-015-2881-8.
51. Rodrigues GH, Jaguar GC, Alves FA, Guollo A, Camandoni VO, Damascena AS, et al. Variability of high-dose melphalan exposure on oral mucositis in patients undergoing prophylactic low-level laser therapy. *Lasers Med Sci.* 2017 Jul;32(5):1089-1095. doi: 10.1007/s10103-017-2211-0.
52. Silva GB, Mendonca 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. Epub 2010 Oct 22.
53. Ribeiro MS, Da Silva Dde F, De Araujo CE, De Oliveira SF, Pelegrini CM, Zorn TM, et al. Effects of low-intensity polarized visible laser radiation on skin burns: a light microscopy study. *J Clin Laser Med Surg.* 2004 Feb;22(1):59-66. doi: 10.1089/104454704773660994.
54. Karu T. Primary and secondary mechanisms of action of visible to near-IR radiation on cells. *J Photochem Photobiol B.* 1999 Mar;49(1):1-17. doi: 10.1016/S1011-1344(98)00219-X.
55. Karu TI, Pyatibrat LV, Kalendo GS. Photobiological modulation of cell attachment via cytochrome c oxidase. *Photochem Photobiol Sci.* 2004 Feb;3(2):211-6. doi: 10.1039/b306126d.

56. Nes AG, Posso MB. Patients with moderate chemotherapy-induced mucositis: pain therapy using low intensity lasers. *Int Nurs Rev.* 2005 Mar;52(1):68-72. doi: 10.1111/j.1466-7657.2004.00401.x.
57. 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.2007.2225.
58. Basso FG, Pansani TN, Soares DG, Scheffel DL, Bagnato VS, de Souza Costa CA, et al. Biomodulation of Inflammatory Cytokines Related to Oral Mucositis by Low-Level Laser Therapy. *Photochem Photobiol.* Jul-Aug 2015;91(4):952-6. doi: 10.1111/php.12445.
59. Chaves ME, Araujo AR, Piancastelli AC, Pinotti M. Effects of low-power light therapy on wound healing: LASER x LED. *An Bras Dermatol.* Jul-Aug 2014;89(4):616-23. doi: 10.1590/abd1806-4841.20142519.
60. Choudhary S, Nouri K, Elsaie ML. Photodynamic therapy in dermatology: a review. *Lasers Med Sci.* 2009 Nov;24(6):971-80. doi: 10.1007/s10103-009-0716-x.
61. Haas AF, Isseroff RR, Wheeland RG, Rood PA, Graves PJ. Low-energy helium-neon laser irradiation increases the motility of cultured human keratinocytes. *J Invest Dermatol.* 1990 Jun;94(6):822-6. doi: 10.1111/1523-1747.ep12874679.
62. Hagiwara S, Iwasaka H, Okuda K, Noguchi T. GaAlAs (830 nm) low-level laser enhances peripheral endogenous opioid analgesia in rats. *Lasers Surg Med.* 2007 Dec;39(10):797-802. doi: 10.1002/lsm.20583.
63. Karu T. Photobiology of low-power laser effects. *Health Phys.* 1989 May;56(5):691-704. doi: 10.1097/00004032-198905000-00015.
64. Karu TI. Cellular mechanisms of photobiomodulation. In: Freitas PM, Simões A, editors. *Lasers in dentistry: guide for clinical practice.* USA: Willey Blackwell; 2015. Capítulo 4, p. 23-6.
65. Chow RT, Barnsley L. Systematic review of the literature of low-level laser therapy (LLLT) in the management of neck pain. *Lasers Surg Med.* 2005 Jul;37(1):46-52. doi: 10.1002/lsm.20193.

66. Chow RT, Johnson MI, Lopes-Martins RA, Bjordal JM. Efficacy of low-level laser therapy in the management of neck pain: a systematic review and meta-analysis of randomised placebo or active-treatment controlled trials. *Lancet*. 2009 Dec 5;374(9705):1897-908. doi: 10.1016/S0140-6736(09)61522-1.
67. Brennan MT, Elting LS, Spijkervet FK. Systematic reviews of oral complications from cancer therapies, Oral Care Study Group, MASCC/ISOO: methodology and quality of the literature. *Support Care Cancer*. 2010 Aug;18(8):979-84. doi: 10.1007/s00520-010-0856-3.
68. Weissheimer C, Curra M, Gregianin LJ, Daudt LE, Wagner VP, Martins MAT, et al. New photobiomodulation protocol prevents oral mucositis in hematopoietic stem cell transplantation recipients-a retrospective study. *Lasers Med Sci*. 2017 Dec;32(9):2013-21. doi: 10.1007/s10103-017-2314-7. Epub 2017 Aug 24.
69. Tomblyn M, Chiller T, Einsele H, Gress R, Sepkowitz K, Storek J, et al. Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplant recipients: a global perspective. Preface. *Bone Marrow Transplant*. 2009 Oct;44(8):453-5. doi: 10.1038/bmt.2009.254.
70. Averbuch D, Cordonnier C, Livermore DM, Mikulska M, Orasch C, Viscoli C, et al. Targeted therapy against multi-resistant bacteria in leukemic and hematopoietic stem cell transplant recipients: guidelines of the 4th European Conference on Infections in Leukemia (ECIL-4, 2011). *Haematologica*. 2013 Dec;98(12):1836-47. doi: 10.3324/haematol.2013.091330.
71. Nouer SA, Nucci M, Anaissie E. Tackling antibiotic resistance in febrile neutropenia: current challenges with and recommendations for managing infections with resistant Gram-negative organisms. *Expert Rev Hematol*. 2015 Oct;8(5):647-58. doi: 10.1586/17474086.2015.1060576.
72. Coia JE, Duckworth GJ, Edwards DI, Farrington M, Fry C, Humphreys H, et al. Guidelines for the control and prevention of meticillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in healthcare facilities. *J Hosp Infect*. 2006 May;63 Suppl 1:S1-44. doi: 10.1016/j.jhin.2006.01.001.
73. Turner P, Hinds J, Turner C, Jankhot A, Gould K, Bentley SD, et al. Improved detection of nasopharyngeal cocolonization by multiple pneumococcal serotypes by use of latex agglutination or molecular serotyping by microarray. *J Clin Microbiol*. 2011 May;49(5):1784-9. doi: 10.1128/JCM.00157-11.

74. Mendes ET, Dullely F, Basso M, Batista MV, Coracin F, Guimaraes T, et al. Healthcare-associated infection in hematopoietic stem cell transplantation patients: risk factors and impact on outcome. *Int J Infect Dis.* 2012 Jun;16(6):e424-8. doi: 10.1016/j.ijid.2012.01.015.
75. Johnson LE, D'Agata EM, Paterson DL, Clarke L, Qureshi ZA, Potoski BA, et al. *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia over a 10-year period: multidrug resistance and outcomes in transplant recipients. *Transpl Infect Dis.* 2009 Jun;11(3):227-34. doi: 10.1111/j.1399-3062.2009.00380.x.
76. Garnica M, Maiolino A, Nucci M. Factors associated with bacteremia due to multidrug-resistant Gram-negative bacilli in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Braz J Med Biol Res.* 2009 Mar;42(3):289-93. doi: 10.1590/s0100-879x2009000300010.
77. Calderaro A, Martinelli M, Montecchini S, Motta F, Covan S, Larini S, et al. Higher recovery rate of microorganisms from cerebrospinal fluid samples by the BACTEC culture system in comparison with agar culture. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2016 Apr;84(4):281-6. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2015.12.016.
78. BD BACTEC - Hemocultura Automatizada 2019 [citado 19 nov 2019]. Disponível em: <https://www.bd.com/pt-br/our-products/diagnostics-systems/blood-culture/bactec>.
79. Tadros M, Petrich A. Evaluation of MALDI-TOF Mass Spectrometry and Sepsityper Kit for the Direct Identification of Organisms from Sterile Body Fluids in a Canadian Pediatric Hospital. *Can J Infect Dis Med Microbiol.* Winter 2013;24(4):191-4. doi: 10.1155/2013/701093.
80. Schubert S, Kostrzewa M. MALDI-TOF MS in the Microbiology Laboratory: Current Trends. *Curr Issues Mol Biol.* 2017;23:17-20. doi: 10.21775/cimb.023.017.
81. Camargo JF, Komanduri KV. Emerging concepts in cytomegalovirus infection following hematopoietic stem cell transplantation. *Hematol Oncol Stem Cell Ther.* 2017 Dec;10(4):233-238. doi: 10.1016/j.hemonc.2017.05.001.
82. Broers AE, van Der Holt R, van Esser JW, Gratama JW, Henzen-Logmans S, Kuenen-Boumeester V, et al. Increased transplant-related morbidity and mortality in CMV-seropositive patients despite highly effective prevention of CMV disease after allogeneic T-cell-depleted stem cell transplantation. *Blood.* 2000 Apr;95(7):2240-5.
83. Tomblyn M, Chiller T, Einsele H, Gress R, Sepkowitz K, Storek J, et al. Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplantation recipients: a global perspective. *iol Blood Marrow Transplant.* 2009 Oct;15(10):1143-238. doi: 10.1016/j.bbmt.2009.06.019.

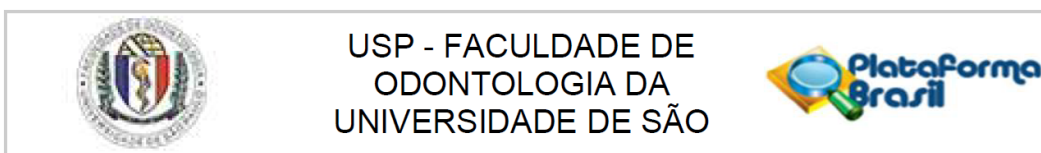
84. Baden LR, Swaminathan S, Angarone M, Blouin G, Camins BC, Casper C, et al. Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections, Version 2.2016, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2016 Jul;14(7):882-913. doi: 10.6004/jnccn.2016.0093.
85. Yoshida A, Hitomi S, Fukui T, Endo H, Morisawa Y, Kazuyama Y, et al. Diagnosis and monitoring of human cytomegalovirus diseases in patients with human immunodeficiency virus infection by use of a real-time PCR assay. *Clin Infect Dis*. 2001 Nov 15;33(10):1756-61. doi: 10.1086/323782.
86. Machida U, Kami M, Fukui T, Kazuyama Y, Kinoshita M, Tanaka Y, et al. Real-time automated PCR for early diagnosis and monitoring of cytomegalovirus infection after bone marrow transplantation. *J Clin Microbiol*. 2000 Jul;38(7):2536-42. doi: 10.1128/JCM.38.7.2536-2542.2000.
87. Nitsche A, Steuer N, Schmidt CA, Landt O, Ellerbrok H, Pauli G, et al. Detection of human cytomegalovirus DNA by real-time quantitative PCR. *J Clin Microbiol*. 2000 Jul;38(7):2734-7. doi: 10.1128/JCM.38.7.2734-2737.2000.
88. Lelubre C, Anselin S, Zouaoui Boudjeltia K, Biston P, Piagnerelli M. Interpretation of C-reactive protein concentrations in critically ill patients. *Biomed Res Int*. 2013;2013:124021. doi: 10.1155/2013/124021.
89. Volanakis JE. Human C-reactive protein: expression, structure, and function. *Mol Immunol*. 2001 Aug;38(2-3):189-97. doi: 10.1016/s0161-5890(01)00042-6.
90. Tvedt TH, Lie SA, Reikvam H, Rye KP, Lindas R, Gedde-Dahl T, et al. Pretransplant Levels of CRP and Interleukin-6 Family Cytokines; Effects on Outcome after Allogeneic Stem Cell Transplantation. *Int J Mol Sci*. 2016 Nov 1;17(11):1823. doi: 10.3390/ijms17111823.
91. Pfafflin A, Schleicher E. Inflammation markers in point-of-care testing (POCT). *Anal Bioanal Chem*. 2009 Mar;393(5):1473-80. doi: 10.1007/s00216-008-2561-3.
92. Du Clos TW, Mold C. C-reactive protein: an activator of innate immunity and a modulator of adaptive immunity. *Immunol Res*. 2004;30(3):261-77. doi: 10.1385/IR:30:3:261.
93. Marnell L, Mold C, Du Clos TW. C-reactive protein: ligands, receptors and role in inflammation. *Clin Immunol*. 2005 Nov;117(2):104-11. doi: 10.1016/j.clim.2005.08.004.

94. Ki Y, Kim W, Nam J, Kim D, Park D, Kim D. C-reactive protein levels and radiation-induced mucositis in patients with head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009 Oct 1;75(2):393-8. doi: 10.1016/j.ijrobp.2008.11.012.
95. Mohammed FF, Poon I, Zhang L, Elliott L, Hodson ID, Sagar SM, et al. Acute-phase response reactants as objective biomarkers of radiation-induced mucositis in head and neck cancer. *Head Neck*. 2012 Jul;34(7):985-93. doi: 10.1002/hed.21848.
96. Du Clos TW. Pentraxins: structure, function, and role in inflammation. *ISRN Inflamm*. 2013 Sep 14;2013:379040. doi: 10.1155/2013/379040.
97. Biomérieux. 2019 [citado 20 ago 2019]. Disponível em: <https://www.biomerieux.com.br/produto/chromidtm-esbl>.
98. Santayana EM, Grim SA, Janda WM, Layden JE, Lee TA, Clark NM. Risk factors and outcomes associated with vancomycin-resistant *Enterococcus* infections with reduced susceptibilities to linezolid. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2012 Sep;74(1):39-42. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2012.05.025.
99. Nordmann P, Poirel L. Strategies for identification of carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*. *J Antimicrob Chemother*. 2013 Mar;68(3):487-9. doi: 10.1093/jac/dks426.
100. Jacoby GA, Medeiros AA. More extended-spectrum beta-lactamases. *Antimicrob Agents Chemother*. 1991 Sep;35(9):1697-704. doi: 10.1128/aac.35.9.1697.
101. McDanel J, Schweizer M, Crabb V, Nelson R, Samore M, Khader K, et al. Incidence of Extended-Spectrum beta-Lactamase (ESBL)-Producing *Escherichia coli* and *Klebsiella* Infections in the United States: A Systematic Literature Review. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2017 Oct;38(10):1209-1215. doi: 10.1017/ice.2017.156.
102. Dziri R, Klibi N, Alonso CA, Said LB, Bellaaj R, Slama KB, et al. Characterization of extended-spectrum beta-lactamase (ESBL)-producing *Klebsiella*, *Enterobacter*, and *Citrobacter* obtained in environmental samples of a Tunisian hospital. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2016 Oct;86(2):190-3. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2016.07.013.
103. Arana DM, Ortega A, Gonzalez-Barbera E, Lara N, Bautista V, Gomez-Ruiz D, et al. Carbapenem-resistant *Citrobacter* spp. isolated in Spain from 2013 to 2015 produced a variety of carbapenemases including VIM-1, OXA-48, KPC-2, NDM-1 and VIM-2. *J Antimicrob Chemother*. 2017 Dec 1;72(12):3283-3287. doi: 10.1093/jac/dkx325.

104. Laudy AE, Rog P, Smolinska-Krol K, Cmiel M, Sloczynska A, Patzer J, et al. Prevalence of ESBL-producing *Pseudomonas aeruginosa* isolates in Warsaw, Poland, detected by various phenotypic and genotypic methods. *PLoS One*. 2017 Jun 28;12(6):e0180121. doi: 10.1371/journal.pone.0180121. eCollection 2017.
105. Hayakawa K, Marchaim D, Martin ET, Tiwari N, Yousuf A, Sunkara B, et al. Comparison of the clinical characteristics and outcomes associated with vancomycin-resistant *Enterococcus faecalis* and vancomycin-resistant *E. faecium* bacteremia. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012 May;56(5):2452-8. doi: 10.1128/AAC.06299-11. Epub 2012 Feb 21.
106. Reis NA, Tofani A, Santos CF, Morassi CV, Costa DCR, Ito FT, et al. Transplante de células-tronco hematopoéticas: introdução para farmacêuticos. São Paulo: Segmento Farma; 2018 [ciatdo 16 ago 2019]. Disponível em: <https://docplayer.com.br/105055426-Transplante-de-celulas-tronco-hematopoeticas-introducao-para-farmaceuticos.html>.
107. 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.
108. Hong J, Moon SM, Ahn HK, Sym SJ, Park YS, Park J, et al. Comparison of characteristics of bacterial bloodstream infection between adult patients with allogeneic and autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2013 Jun;19(6):994-9. doi: 10.1016/j.bbmt.2013.03.019.
109. Stiff P. Mucositis associated with stem cell transplantation: current status and innovative approaches to management. *Bone Marrow Transplant*. 2001 May;27 Suppl 2:S3-S11. doi: 10.1038/sj.bmt.1702863.
110. van der Velden WJ, Herbers AH, Netea MG, Blijlevens NM. Mucosal barrier injury, fever and infection in neutropenic patients with cancer: introducing the paradigm febrile mucositis. *Br J Haematol*. 2014 Nov;167(4):441-52. doi: 10.1111/bjh.13113.
111. Bergmann OJ. Oral infections and septicemia in immunocompromised patients with hematologic malignancies. *J Clin Microbiol*. 1988 Oct;26(10):2105-9.
112. Heimdahl A, Mattsson T, Dahllöf G, Lonnquist B, Ringden O. The oral cavity as a port of entry for early infections in patients treated with bone marrow transplantation. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1989 Dec;68(6):711-6. doi: 10.1016/0030-4220(89)90160-6.

113. Cutler C, Li S, Kim HT, Laglenne P, Szeto KC, Hoffmeister L, et al. Mucositis after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a cohort study of methotrexate- and non-methotrexate-containing graft-versus-host disease prophylaxis regimens. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2005 May;11(5):383-8. doi: 10.1016/j.bbmt.2005.02.006.
114. Cutler C, Logan B, Nakamura R, Johnston L, Choi S, Porter D, et al. Tacrolimus/sirolimus vs tacrolimus/methotrexate as GVHD prophylaxis after matched, related donor allogeneic HCT. *Blood*. 2014 Aug 21;124(8):1372-7. doi: 10.1182/blood-2014-04-567164.
115. Kostler WJ, Hejna M, Wenzel C, Zielinski CC. Oral mucositis complicating chemotherapy and/or radiotherapy: options for prevention and treatment. *CA Cancer J Clin* . Sep-Oct 2001;51(5):290-315. doi: 10.3322/canjclin.51.5.290.
116. Schubert MM, Williams BE, Lloid ME, Donaldson G, Chapko MK. Clinical assessment scale for the rating of oral mucosal changes associated with bone marrow transplantation. *Cancer*. 1992 May 15;69(10):2469-77. doi: 10.1002/1097-0142(19920515)69:10<2469::aid-cnrcr2820691015>3.0.co;2-w.
117. Kudlackova M, Andel M, Hajkova H, Novakova J. Acute phase proteins and prognostic inflammatory and nutritional index (PINI) in moderately burned children aged up to 3 years. *Burns*. 1990 Feb;16(1):53-6. doi: 10.1016/0305-4179(90)90206-c.
118. Pruchniewski D, Pawlowski T, Morkowski J, Mackiewicz S. C-reactive protein in management of children's burns. *Ann Clin Res*. 1987;19(5):334-8.
119. Jaye DL, Waites KB. Clinical applications of C-reactive protein in pediatrics. *Pediatr Infect Dis J*. 1997 Aug;16(8):735-46; quiz 746-7. doi: 10.1097/00006454-199708000-00003.

ANEXO A – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa (FOUSP)



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: ESTUDO CLÍNICO RETROSPECTIVO DA SEVERIDADE DA MUCOSITE ORAL TRATADA COM LASER DE BAIXA POTÊNCIA E SUA RELAÇÃO COM PARÂMETROS DE ANÁLISES CLÍNICAS EM PACIENTES SUBMETIDOS AO TRANSPLANTE DE CÉLULAS TRONCO HEMATOPOIÉTICAS DO INSTITUTO BRASILEIRO DE CONTROLE DO CÂNCER

Pesquisador: SANDRA BASTOS REZENDE

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 89774718.7.0000.0075

Instituição Proponente: Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.701.779

Apresentação do Projeto:

A mucosite oral (MO) é uma reação tóxica inflamatória decorrente do tratamento antineoplásico, sendo encontrada em mais de 75% dos pacientes submetidos a transplantes alogênicos e autólogos de medula óssea. A laserterapia preventiva/curativa em pacientes de transplante de medula óssea/transplante de células tronco hematopoiéticas (TMO/TCTH) é preconizada a partir do primeiro dia do condicionamento com altas doses de quimioterapia associados ou não à radioterapia até a recuperação medular. No Instituto Brasileiro de Controle do Câncer (IBCC), a laserterapia é aplicada diariamente em pacientes submetidos ao TMO/TCTH. A MO é considerada uma condição clínica de alta morbidade nos pacientes onco-hematológicos e, apesar dos resultados positivos e promissores da terapia fotobiomoduladora com laser de baixa potência (do inglês, Photobiomodulation Therapy - PBMT), em determinados momentos, sua incidência e severidade podem sofrer alterações quando associada a fatores de risco. Portanto, dado o impacto negativo que a MO acarreta na qualidade de vida dos pacientes oncológicos, maiores investigações dos fatores que podem interferir na sua progressão, aumentando o risco da sua forma mais severa, são necessárias.

Endereço: Av Prof Lineu Prestes 2227

Bairro: Cidade Universitária

CEP: 05.508-900

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)3091-7960

Fax: (11)3091-7814

E-mail: cepfo@usp.br



USP - FACULDADE DE
ODONTOLOGIA DA
UNIVERSIDADE DE SÃO



Continuação do Parecer: 2.701.779

Objetivo da Pesquisa:

Esta pesquisa tem o propósito de avaliar a severidade da MO e sua relação com parâmetros clínicos, tais como índice de PCR sérico, tipo de microrganismo patogênico, índice glicêmico e dor em busca de sinalizações para esta ocorrência importante.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Dispensa de TCLE com Justificativa

Dados Obtidos de Prontuários

Ao Comitê de Ética em Pesquisa

Pesquisador Responsável: Sandra Bastos Rezende

Venho por meio deste documento solicitar a dispensa de obtenção de um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) para o estudo intitulado "ESTUDO CLÍNICO RETROSPECTIVO DA SEVERIDADE DA MUCOSITE ORAL TRATADA COM LASER DE BAIXA POTÊNCIA E SUA RELAÇÃO COM PARÂMETROS DE ANÁLISES CLÍNICAS EM PACIENTES SUBMETIDOS AO TRANSPLANTE DE CÉLULAS TRONCO HEMATOPOIÉTICAS DO INSTITUTO BRASILEIRO DE CONTROLE DO CÂNCER", proposto pela doutoranda Sandra Bastos Rezende, sob orientação da Prof^a. Dr^a. Alyne Simões Gonçalves.

A dispensa do uso de TCLE se fundamenta: i) por ser um estudo observacional, retrospectivo, que empregará apenas informações de prontuários médicos, sistemas de informação institucionais e demais fontes de dados e informações clínicas disponíveis na instituição; ii) porque todos os dados serão manejados e analisados de forma anônima, sem identificação nominal dos participantes de pesquisa; e, iii) porque os resultados decorrentes do estudo serão apresentados de forma agregada, não permitindo a identificação individual dos participantes.

O investigador principal e demais colaboradores envolvidos no estudo acima se comprometem, individual e coletivamente, a utilizar os dados provenientes deste, apenas para os fins descritos e a cumprir todas as diretrizes e normas regulamentadoras descritas na Resolução n° 466/12 do Conselho Nacional de Saúde, do Ministério da Saúde, e suas complementares.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Estudo relevante na área que se insere esse projeto de pesquisa retrospectiva.

Endereço: Av Prof Lineu Prestes 2227

Bairro: Cidade Universitária

CEP: 05.508-900

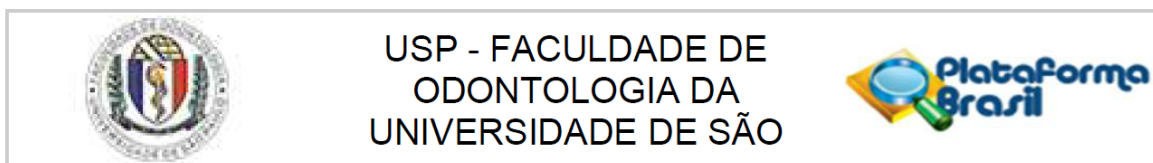
UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)3091-7960

Fax: (11)3091-7814

E-mail: cepfo@usp.br



Continuação do Parecer: 2.701.779

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos os documentos exigidos pela Resolução CNS 466/12 foram anexados corretamente (Projeto Detalhado, Folha de Rosto, TCLE e/ou Autorização do Biobanco e/ou Autorização da Clínica Odontológica e/ou Autorização de Uso de Acervo).

Recomendações:

Tendo em vista a legislação vigente, devem ser encaminhados ao CEP-FOUSP relatórios parciais anuais referentes ao andamento da pesquisa e relatório final, utilizando-se da opção "Enviar Notificação" (descrita no Manual "Submeter Notificação", disponível na Central de Suporte - canto superior direito do site www.saude.gov.br/plataformabrasil).

Qualquer alteração no projeto original deve ser apresentada "emenda" a este CEP, de forma objetiva e com justificativas para nova apreciação.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não foram observados óbices éticos.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1128914.pdf	16/05/2018 16:25:02		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	DispensaTCLE.docx	16/05/2018 16:20:09	SANDRA BASTOS REZENDE	Aceito
Outros	CienciaCoordHematoIBCC.pdf	16/05/2018 16:15:19	SANDRA BASTOS REZENDE	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	AutorizacaoInstituicaoCoparticipacao.pdf	16/05/2018 16:14:24	SANDRA BASTOS REZENDE	Aceito
Declaração de Pesquisadores	ResponsabilidadePesquisador.pdf	16/05/2018 16:13:58	SANDRA BASTOS REZENDE	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProtocoloPesquisa.docx	16/05/2018 16:13:36	SANDRA BASTOS REZENDE	Aceito
Folha de Rosto	FolhadeRostoSandra.pdf	16/05/2018 16:11:56	SANDRA BASTOS REZENDE	Aceito

Endereço: Av Prof Lineu Prestes 2227

Bairro: Cidade Universitária

CEP: 05.508-900

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)3091-7960

Fax: (11)3091-7814

E-mail: cepfo@usp.br



USP - FACULDADE DE
ODONTOLOGIA DA
UNIVERSIDADE DE SÃO



Continuação do Parecer: 2.701.779

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SAO PAULO, 08 de Junho de 2018

Assinado por:

**Maria Gabriela Haye Biazevic
(Coordenador)**

Endereço: Av Prof Lineu Prestes 2227

Bairro: Cidade Universitária

CEP: 05.508-900

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)3091-7960

Fax: (11)3091-7814

E-mail: cepfo@usp.br

ANEXO B – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa (IBCC)

INSTITUTO BRASILEIRO DE
CONTROLE DO CÂNCER -
IBCC/ ONCOLOGIA CLÍNICA -



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Elaborado pela Instituição Coparticipante

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: ESTUDO CLÍNICO RETROSPECTIVO DA SEVERIDADE DA MUCOSITE ORAL TRATADA COM LASER DE BAIXA POTÊNCIA E SUA RELAÇÃO COM PARÂMETROS DE ANÁLISES CLÍNICAS EM PACIENTES SUBMETIDOS AO TRANSPLANTE DE CÉLULAS TRONCO HEMATOPOIÉTICAS DO INSTITUTO BRASILEIRO DE CONTROLE DO CÂNCER

Pesquisador: SANDRA BASTOS REZENDE

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 89774718.7.3001.0072

Instituição Proponente: Instituto Brasileiro de Controle do Câncer- SP

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.291.847

Apresentação do Projeto:

A mucosite oral (MO) é uma reação tóxica inflamatória decorrente do tratamento antineoplásico, sendo encontrada em mais de 75% dos pacientes submetidos a transplantes alogênicos e autólogos de medula óssea. A laserterapia preventiva/curativa em pacientes de transplante de medula óssea/transplante de células tronco hematopoiéticas (TMO/TCTH) é preconizada a partir do primeiro dia do condicionamento com altas doses de quimioterapia associados ou não à radioterapia até a recuperação medular. No Instituto Brasileiro de Controle do Câncer (IBCC), a laserterapia é aplicada diariamente em pacientes submetidos ao TMO/TCTH. A MO é considerada uma condição clínica de alta morbidade nos pacientes onco-hematológicos e, apesar dos resultados positivos e promissores da terapia fotobiomoduladora com laser de baixa potência (do inglês, Photobiomodulation Therapy – PBMT), em determinados momentos, sua incidência e severidade podem sofrer alterações quando associada a fatores de risco. Portanto, dado o impacto negativo que a MO acarreta na qualidade de vida dos pacientes oncológicos, maiores investigações dos fatores que podem interferir na sua progressão, aumentando o risco da sua forma mais severa, são necessárias. Objetivo: Esta pesquisa tem o propósito de avaliar a severidade da MO e sua relação com parâmetros clínicos, tais como índice de PCR sérico, tipo de microrganismo

Endereço: Av. Alcântara Machado, nº 2576

Bairro: Mooca

CEP: 03.102-002

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)3474-4264

Fax: (11)3474-4227

E-mail: cetica@ibcc.org.br

**INSTITUTO BRASILEIRO DE
CONTROLE DO CÂNCER -
IBCC/ ONCOLOGIA CLÍNICA -**

Continuação do Parecer: 3.291.847

patogênico, índice glicêmico e dor em busca de sinalizações para esta ocorrência importante. **Materiais e Métodos:** Análise retrospectiva de 180 pacientes que foram submetidos ao TMO/TCTH no IBCC de janeiro de 2017 a março de 2019, que receberam PBMT para a prevenção e tratamento desta complicação. Os valores dos índices de proteína C reativa (PCR) sérico, glicemia, creatinina, uréia, transaminase glutâmica oxalacética (TGO), transaminase glutâmica pirúvica (TGP), peso corpóreo do paciente e tipo de microrganismo patogênico serão coletados dos prontuários dos pacientes em dois momentos: no primeiro dia de condicionamento para o transplante e no dia referente ao grau mais alto de MO de cada paciente. Os dados coletados serão digitalizados em planilhas do Excel para posterior análise. Para caracterização da amostra, será realizada a estatística descritiva por meio de frequências absolutas e relativas, medidas de tendência central (média e mediana) e dispersão (desvio-padrão). Para todos os testes estatísticos será estabelecido um erro de 5%, ou seja, os resultados serão considerados estatisticamente significantes quando $p < 0,05$.

Objetivo da Pesquisa:

Geral

Avaliar a prevalência e severidade da mucosite oral, em pacientes submetidos ao TCTH e a PBMT; e sua relação com parâmetros clínicos, tais como função hepática e renal, glicemia e presença de infecção, em busca de sinalizações para esta ocorrência importante.

Específicos

Avaliar possível relação da presença de MO, com os índices de PCR sérico, glicemia, creatinina, uréia, transaminase glutâmica oxalacética (TGO), transaminase glutâmica pirúvica (TGP), peso corpóreo do paciente e tipo de microrganismo patogênico. Além de verificar associação com a sintomatologia dolorosa referida.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos

Por se tratar de um estudo retrospectivo com análise de prontuários, sem intervenção ou contato com o paciente, os riscos são mínimos, relacionados apenas a possibilidade de identificação dos pacientes.

Benefícios

A presente pesquisa não trará benefícios diretos aos participantes cujos prontuários serão consultados, porém a realização do estudo poderá gerar novas informações científicas, permitindo

Endereço: Av. Alcântara Machado, nº 2576**Bairro:** Mooca**CEP:** 03.102-002**UF:** SP**Município:** SAO PAULO**Telefone:** (11)3474-4264**Fax:** (11)3474-4227**E-mail:** cetica@ibcc.org.br

**INSTITUTO BRASILEIRO DE
CONTROLE DO CÂNCER -
IBCC/ ONCOLOGIA CLÍNICA -**



Continuação do Parecer: 3,291.847

um melhor entendimento dos fatores sistêmicos gerais como potenciais fatores de risco para MO.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O documento abaixo passou para análise e aprovação do Comitê:

Emenda do Projeto.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

A Dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) está de acordo.

Recomendações:

Nenhuma.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Inexistentes.

Considerações Finais a critério do CEP:

O documento supracitado foi aprovado pelos membros em reunião do Comitê de Ética em Pesquisa no dia 26/04/2019.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProtocoloPesquisa_versao_final.docx	19/02/2019 15:10:52	SANDRA BASTOS REZENDE	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProtocoloPesquisa_versao_com_marca ao.docx	19/02/2019 15:10:37	SANDRA BASTOS REZENDE	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	DispensaTCLE.docx	16/05/2018 16:20:09	SANDRA BASTOS REZENDE	Aceito
Outros	CienciaCoordHematoIBCC.pdf	16/05/2018 16:15:19	SANDRA BASTOS REZENDE	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: Av. Alcântara Machado, nº 2576
Bairro: Mooca **CEP:** 03.102-002
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)3474-4264 **Fax:** (11)3474-4227 **E-mail:** cetica@ibcc.org.br

INSTITUTO BRASILEIRO DE
CONTROLE DO CÂNCER -
IBCC/ ONCOLOGIA CLÍNICA -



Continuação do Parecer: 3.291.847

SAO PAULO, 29 de Abril de 2019

Assinado por:
joaquim teodoro de araujo neto
(Coordenador(a))

Endereço: Av. Alcântara Machado, nº 2576

Bairro: Mooca

UF: SP

Município: SAO PAULO

CEP: 03.102-002

Telefone: (11)3474-4264

Fax: (11)3474-4227

E-mail: cetica@ibcc.org.br