PAULA VERONA RAGUSA DA SILVA

**Associação entre graus de mucosite e quantificação da interleucina 6 (IL-6) e
fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) na saliva de pacientes submetidos a
transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH)**

São Paulo

2016

PAULA VERONA RAGUSA DA SILVA

**Associação entre graus de mucosite e quantificação da interleucina 6 (IL-6) e
fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) na saliva de pacientes submetidos a
transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH)**

Versão Corrigida

Dissertação apresentada à Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo, pelo Programa de Pós-Graduação em Odontologia (Diagnóstico Bucal) para obter o título de Mestre em Ciências.

Orientador: Prof. Dr. Fábio de Abreu Alves

São Paulo

2016

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

Silva, Paula Verona Ragusa da.

Associação entre graus de mucosite e quantificação da interleucina-6 (IL-6) e fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) na saliva de pacientes submetidos a transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) / Paula Verona Ragusa da Silva; orientador Fábio de Abreu Alves -- São Paulo, 2016.

85 p. : tab.; 30 cm.

Dissertação (Mestrado) -- Programa de Pós-Graduação em Odontologia. Área de Concentração: Diagnóstico Bucal. -- Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo.

Versão corrigida.

1. Transplantes de células-tronco. 2. Hematopoese. 3. Mucosite oral. 4. Interleucina-6. I. Alves, Fábio de Abreu. II. Título.

Silva PVR. Associação entre graus de mucosite e quantificação da interleucina 6 (IL-6) e fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) na saliva de pacientes submetidos a transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH). Dissertação apresentada à Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências.

Aprovado em: / /2016

Banca Examinadora

Prof(a). Dr(a). _____

Instituição: _____ Julgamento: _____

Prof(a). Dr(a). _____

Instituição: _____ Julgamento: _____

Prof(a). Dr(a). _____

Instituição: _____ Julgamento: _____

*Dedico este trabalho à **Deus**. Ele, em sua infinita bondade, me concedeu essa oportunidade ímpar, me guardou durante todo o meu percurso, me levantou todas as vezes que caí e me deu todas as condições para chegar até aqui. A Ele toda honra e toda glória.*

*Dedico **aos meus pais**, os responsáveis por tudo isso: Minha mãe **Maria Ragusa** (in memorian), que com certeza esteve ao meu lado segurando minha mão esse tempo todo; Meu pai **Ademar Vieira**, que me deu todas as condições para a realização desse sonho e sempre me incentivou quando pensei que não fosse capaz de seguir em frente; Minha mãe do coração, **Iraci Ragusa**, a pessoa mais doce que eu conheço, fonte de ternura, que nunca mediu esforços para me ajudar de todas as formas possíveis, e que me deu todo o amor desse mundo; E meu orgulho, **José Ragusa**, meu pai do coração, minha base, meu carinho, meu exemplo de integridade, simplicidade e humildade.*

*Dedico ao **Rafael Dias**, meu amor e meu “coach”, por tantas orientações, pela imensa presença apesar da distância, pela participação efetiva em tantos momentos dessa pesquisa, pelas longas horas em fins de semana coletando dados comigo no hospital, por celebrar comigo cada etapa vencida, e principalmente pelo amor, carinho e força nos momentos tão difíceis que enfrentei durante essa jornada.*

AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

Ao meu orientador, **Prof. Dr. Fábio de Abreu Alves**, por compartilhar comigo seu precioso conhecimento, pelo tempo dedicado à minha lapidação e pelos ensinamentos diários desde a época da residência. Mas agradeço especialmente por ter sido um orientador pessoal, um amigo, que sempre me estendeu a mão e me amparou de todas as formas que estavam ao seu alcance quando precisei. Pelos momentos de risadas e descontração ao longo desses 4 anos de convivência, que tornaram a jornada muito mais agradável, muito obrigada, Fábio! Não poderia deixar de incluir nesse agradecimento especial sua esposa, **Samantha Murad**, por quem tenho grande estima, e filhos **Malu** e **Rafa**, pelo carinho e companhia nos momentos difíceis e alegres.

Aos meus irmãos **Bárbara**, **Érico**, **Giselle**, **Grasiele** e **Geraldo**, meus sobrinhos **Larissa**, **Jonas**, **Samuel**, **Maria Eduarda**, **Júlia**, **Nicolle** e **João Francisco**, e cunhados **Moisés**, **Alexandre**, **Francisco** e **Karen**, por formarem uma família completa e perfeita até na sua imperfeição, pessoas que eu amo muito, fonte de carinho e proteção. Cada um à sua maneira me faz a pessoa mais feliz do mundo. Vocês me completam.

À **Rosely Dias** e ao **Sérgio Dias**, que me acompanharam de perto durante todo o período do mestrado, por me tratarem como uma filha, me oferecendo total apoio e carinho nas minhas dificuldades, pelos almoços de domingo que eu adoro, e por me proporcionarem lazer e muitas risadas para aliviar a tensão de uma jornada difícil. Ao **Serginho** e à **Sharon**, pela companhia sempre agradável, risadas, pizzas e cafés gourmet que ganham de muitos baristas por aí! Muito obrigada!

AGREDECIMENTOS

Agradeço primeiramente aos **pacientes** desta pesquisa, que em um momento de fragilidade de suas vidas se dispuseram a contribuir com a ciência, tendo paciência comigo e sendo cooperativos para a realização deste trabalho.

Agradeço especialmente a minha “co-orientadora”, **Profa. Dra. Maria Gabriela Haye Biazevic**, do departamento de Odontologia Social da Faculdade de Odontologia da USP, por sua brilhante e intensa contribuição neste trabalho, pela atenção a mim dispensada e por sempre se dispor a me ajudar, e ao seu esposo **Prof. Dr. Edgard Michel Crosato**, pela realização da análise estatística deste trabalho.

Agradeço à mestranda **Nayara Fernanda Pereira** pela imensa participação neste trabalho, à doutoranda **Cíntia Yuki Fukuoka**, pela árdua contribuição nos testes laboratoriais, à **Profa. Dra. Alyne Simões Gonçalves** do departamento de Biomateriais e Biologia Oral da Faculdade de Odontologia da USP, por orientar toda a fase de coleta, armazenamento, análise bioquímica e estudo da saliva.

Agradeço ao **Dr. Garles Miller Matias Vieira**, oncologista clínico e responsável técnico pelo serviço de Transplante de Medula Óssea do AC Camargo Cancer Center, por ceder o espaço para a realização desta pesquisa e por todos os ensinamentos quanto ao transplante de células tronco hematopoiéticas.

Agradeço aos professores da Disciplina de Estomatologia Clínica, **Profa. Dra. Andréa Lusvarghi Witzel**, **Profa. Dra. Camila de Barros Gallo**, **Prof. Dr. Celso Augusto Lemos Jr**, **Prof. Dr. Dante Antonio Migliari** e **Prof. Dr. Norberto Nobuo Sugaya**, pelo prazer e honra de vossa companhia, pelo imensurável enriquecimento profissional e pessoal, e principalmente pelas muitas risadas compartilhadas. Muito obrigada!

Agradeço imensamente ao técnico da Disciplina de Estomatologia Clínica, **Laerte Zanon**, e a secretária **Iracema Mascarenhas**, “**Nina**”, por tanta ajuda e paciência. Agradeço à Nina especialmente por me dar apoio nos momentos de fraqueza e por toda a disposição em me ajudar profissionalmente e pessoalmente no período em que estive afastada.

Agradeço a todos os colegas e amigos do Programa de Pós Graduação em Diagnóstico Bucal, em especial à **Beatriz Jesus**, **Camilla Esteves**, **Érica Patrício**, **Rosane Tronchin**, **Juliane Pirágine**, **Ricardo Vecchiatti**, **Fernando Horikawa**, **Vanessa Juliana**, **Ana Maria Hoyos**, **Giovanna Florezi** e **Sabrina Pinho**.

Agradeço especialmente aos amigos de estudos, de disciplinas e de “bandeições” da Faculdade de Odontologia da USP, com os quais tive maior convivência: **Durval Toledo**, **Wellington Hideaki**, **Gustavo Rodrigues**, **Thaís Gimenez**, **Letícia Drummond**, **Fernanda Salineiro**, **Rubens Caliento** e **Rennan Santos**. Vocês foram o motivo das minhas risadas, descontração, alegria, ânimo e meu estímulo para não desistir. Meu coração chega a descompassar ao imaginar uma distância entre nós ao término dessa fase. Muito obrigada!

Agradeço a todos os colegas e amigos do A.C. Camargo Cancer Center, em especial ao **Paulo Carvalho, Roberta Lessa, Débora Lima, Joyce Gimenez, Gustavo Rabelo, Matheus Lima, Nathalia Tuany Duarte, Juliana Verrone, Daniel Campanhã, Maria Fernanda e Letícia Tonin**, pela ajuda e pelos bons momentos passados juntos nestes últimos anos.

Agradeço aos titulares do departamento de Estomatologia do A.C. Camargo Cancer Center: **Dra. Graziella Jaguar, Dr. Rodrigo Nascimento, Dr. José Divaldo e Dr. André Caroli**, pela paciência e ensinamentos que me trouxeram até aqui.

Agradeço à equipe de Oncologia Clínica do A.C. Camargo Cancer Center, em especial ao **Dr. Vladmir Lima**, por toda a atenção e tantos ensinamentos em disputados horários de sua agenda, e aos ex-residentes **Eliza Ricardo, Sheila Ferreira, Caroline Nadai e Emiliano Costa**, por tantos conhecimentos compartilhados.

Agradeço à equipe de Onco-Hematologia do setor de Transplante de Medula Óssea do A.C. Camargo Cancer Center, em especial à enfermeira **Camila Rabelo** e à residente **Jaqueline Sapelli**, por toda a ajuda neste trabalho e todos os ensinamentos.

Aos professores dos créditos de Epidemiologia, Bioestatística, Bioética, Docência, Redação de Artigo Científico, Inglês e Medicina Oral, em especial ao **Prof. Dr. Cláudio Mendes Pannuti, Prof. Dr. Fausto Mendes, Profa. Dra. Marina Gallottini e Profa. Dra. Karem Ortega**, pelo preciosíssimo conhecimento compartilhado.

Ao **Juscelino**, grande amigo que literalmente cuidou de mim nos últimos anos, e à **Marlene**, ambos funcionários do ambulatório de Estomatologia do A.C. Camargo Cancer Center, por toda a ajuda. Ao **Carlinhos**, técnico do biobanco do A.C. Camargo Cancer Center, por tanta ajuda durante a coleta de dados desta pesquisa.

À todos os funcionários e professores do Laboratório de Biologia Oral e Biomateriais da Faculdade de Odontologia da USP, em especial ao técnico **Douglas**, pelos ensinamentos e ajuda em muitos momentos dessa pesquisa.

Agradeço aos bibliotecários **Carlos e Glauci**, pelos ensinamentos e pela revisão deste trabalho, à Glauci ainda pelos ensinamentos sobre o “Endnote”, e a todos os funcionários do Serviço de Documentação Odontológica da FOUSP.

Agradeço à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - **CAPES**, pela bolsa de mestrado concedida.

Agradeço à Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo - **FAPESP**, pelo auxílio à pesquisa fornecido.

Agradeço, por fim, à **Universidade de São Paulo**, por ter me julgado merecedora dessa vaga, pela preciosa oportunidade a mim concedida e pela confiança em mim depositada.

*“Talvez não tenha conseguido fazer o melhor,
mas lutei para que o melhor fosse feito.
Não sou o que deveria ser, mas graças a Deus,
não sou o que era antes.”*

Marthin Luther King

RESUMO

Silva PVR. Associação entre graus de mucosite e quantificação da interleucina 6 (IL-6) e fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) na saliva de pacientes submetidos a transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) [dissertação]. São Paulo: Universidade de São Paulo, Faculdade de Odontologia; 2016. Versão Corrigida.

A mucosite oral (MO) constitui uma condição dolorosa que se desenvolve entre 47% e 100% dos pacientes submetidos a transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH), impactando enormemente em sua qualidade de vida. Investigar fatores preditivos para MO por meio de exames não invasivos faz-se necessário, visando melhorar a qualidade de vida dos pacientes. O objetivo do estudo foi investigar a relação dos regimes de condicionamento e dos níveis salivares de Interleucina 6 (IL-6) e Fator de Necrose Tumoral alfa (TNF- α) com a MO, bem como investigar o impacto destes na qualidade de vida. Foram selecionados 82 pacientes submetidos a TCTH, que foram avaliados em 4 momentos diferentes: no início do condicionamento para o TCTH (M1), no dia da infusão das células (M2), após 12/20 dias do início do condicionamento para transplante autólogo e alogênico, respectivamente (M3), e após 30 dias ou na alta hospitalar para ambos (M4). Nestes momentos, foi avaliado clinicamente o grau de MO segundo critérios da Organização Mundial da Saúde (OMS), coletada saliva total e aplicados 3 questionários de avaliação de qualidade de vida em relação à MO e à saúde bucal: PROMS, OHIP-14 e OMQoL. As informações clínicas e laboratoriais foram correlacionadas através do STATA 13.0 com 5% de nível de significância. Verificou-se que a maior incidência e intensidade de MO, os piores índices de qualidade de vida e os maiores níveis de IL-6 e TNF- α foram registrados no M3, porém não houve correlação entre as citocinas e graus de MO. Houve associação entre altos níveis salivares de IL-6 e maiores pontuações no PROMS. O regime de condicionamento mieloablativo (ML) foi relacionado à MO intensa (graus 3 e 4) e à maiores pontuações nos 3 questionários de qualidade de vida, e os escores dos questionários foram maiores conforme maior foi intensidade da MO ($p < 0,05$).

Palavras-chave: Transplante de células-tronco hematopoiéticas. Mucosite oral. Fator de necrose tumoral alfa. Interleucina-6. Qualidade de vida.

ABSTRACT

Silva PVR. Association between degree of oral mucositis and quantification of interleukin 6 (IL-6) and tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) in patients undergoing haematopoietic stem cell transplantation (HSCT) [dissertation]. São Paulo: Universidade de São Paulo, Faculdade de Odontologia; 2016. Versão Corrigida.

Oral mucositis (OM) is a painful condition that develops between 47% and 100% of patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation (HSCT), impacting greatly on their quality of life. Investigation of predictive factors for OM through non-invasive exams is necessary, in order to improve the quality of life of patients. The aim of the study was to investigate the relationship of conditioning regimens and salivary levels of Interleukin 6 (IL-6) and Tumor Necrosis Factor alpha (TNF- α) with OM, and to investigate their impact on quality of life. We selected 82 patients undergoing HSCT, which were assessed at four different moments: at the start of conditioning for HSCT (M1), on the cell infusion day (M2), after 12/20 days of the start of conditioning for autologous and allogeneic transplantation, respectively (M3), and after 30 days or at hospital discharge for both (M4). In these moments, it was clinically evaluated the degree of OM according to criteria of the World Health Organization (WHO), collected whole saliva and applied 3 questionnaires of assessment of quality of life related to OM and oral health: PROMS, OHIP-14 and OMQoL. Clinical and laboratorial data were correlated using STATA 13.0 in a 5% significance level. It was found that the highest incidence and intensity of OM, the worst indices of quality of life and higher IL-6 and TNF- α levels were found in M3, but there was no correlation between cytokines and levels of OM. There was an association between high levels of salivary IL-6 and higher scores in PROMS. The myeloablative conditioning regimen (ML) was related to intense OM (grades 3 and 4) and to highest scores in the 3 questionnaires of quality of life, and the scores of questionnaires were higher as higher was the intensity of OM ($p < 0,05$).

Keywords: Haematopoietic stem cell transplantation. Oral mucositis. Tumor necrosis factor-alpha. Interleukin-6. Quality of Life.

LISTA DE TABELAS

Tabela 5.1 - Características gerais dos 82 pacientes transplantados. Análise descritiva dos participantes.....	41
Tabela 5.2- Número de participantes de acordo com momento avaliado e as variáveis estudadas.	42
Tabela 5.3- Avaliação da mucosite oral de acordo com os momentos estudados. .	43
Tabela 5.4- Pontuação média dos questionários de qualidade de vida segundo os momentos	44
Tabela 5.5- Variação dos níveis de IL-6 e TNF- α (pg/mg de proteína) de acordo com os momentos.....	44
Tabela 5.6 - Graus de MO no M3 de acordo com o regime de condicionamento.....	45
Tabela 5.7- Média de níveis de IL-6 e TNF- α (pg/mg de proteína) de acordo com graus de MO no M3	46
Tabela 5.8- Pontuações médias nos instrumentos de qualidade de vida de acordo com graus de MO.....	47
Tabela 5.9- Correlação entre escores de qualidade de vida e regimes de condicionamento no M3	48
Tabela 5.10- Correlações entre níveis baixos e altos de IL-6 (pg/mg de proteína) e pontuações médias de indicadores de qualidade de vida	49
Tabela 5.11- Correlações entre níveis baixos e altos de TNF- α (pg/mg de proteína) e pontuações médias de indicadores de qualidade de vida	49

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

D+	Dias pós transplante
D-	Dias antes do transplante
DP	Desvio padrão
ELISA	Ensaio de imunoabsorção enzimática (do inglês Enzyme-Linked Immunosorbent Assay)
G0	Grau 0
G1	Grau 1
G2	Grau 2
G3	Grau 3
G4	Grau 4
IL-1 β	Interleucina-1 beta
IL-6	Interleucina-6
Kg	Quilograma
M1	Momento 1
M2	Momento 2
M3	Momento 3
M4	Momento 4
Máx	Máximo
Mg	Miligrama
Min	Minuto
Mín	Mínimo
mL	Mililitro
ML	Condicionamento mieloablativo
MO	Mucosite oral
NF- κ B	Fator nuclear kappa-B (do inglês Nuclear factor-kappa B)
NM	Condicionamento não-mieloablativo
OMS	Organização Mundial da Saúde
p	Nível de significância estatística
Pg	Picograma

RIC	Condicionamento de intensidade reduzida (do inglês <i>Reduced Intensity Conditioning</i>)
ROS	Espécies reativas de oxigênio (do inglês <i>Reactive oxygen species</i>)
SE	Saliva estimulada
SNE	Saliva não estimulada
TBI	Irradiação de Corpo Inteiro (do inglês <i>Total Body Irradiation</i>)
TCTH	Transplante de Células Tronco Hematopoiéticas
TMB	Tetrametilbenzidina
TNF- α	Fator de necrose tumoral-alfa (do inglês <i>Tumor Necrosis Factor-alpha</i>)
WBMt	Rede Mundial para o Transplante de Sangue e Medula (do inglês <i>Worldwide Network for Blood and Marrow Transplantation</i>)
°C	Graus Celsius

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	23
2	REVISÃO DE LITERATURA	25
2.1	TRANSPLANTE DE CÉLULAS TRONCO HEMATOPOIÉTICAS.....	25
2.2	MUCOSITE ORAL EM TRANSPLANTE DE CÉLULAS TRONCO HEMATOPOIÉTICAS.....	26
2.3	CITOCINAS PRÓ-INFLAMATÓRIAS E A MUCOSITE ORAL	28
2.4	IMPACTO NA QUALIDADE DE VIDA.....	29
3	PROPOSIÇÃO	31
4	MATERIAL E MÉTODOS	33
4.1	ASPECTOS ÉTICOS	33
4.2	CARACTERIZAÇÃO E POPULAÇÃO DO ESTUDO	33
4.2.1	Critérios de inclusão	34
4.2.2	Critérios de exclusão	34
4.3	INSTRUMENTOS.....	34
4.3.1	Coleta de dados demográficos e médicos	34
4.3.2	Avaliação da mucosite oral	34
4.3.3	Coleta de dados de qualidade de vida	35
4.3.4	Coleta e análise de saliva	36
4.3.5	Análise Bioquímica	36
4.3.5.1	Ensaio Imunoenzimático (ELISA) para TNF-α e IL-6	37
4.3.5.2	Concentração de proteína total	37
4.3.6	Protocolos clínicos da instituição	38
4.4	ANÁLISE ESTATÍSTICA	39

5	RESULTADOS	41
5.1	ANÁLISE DESCRITIVA DOS PARTICIPANTES.....	41
5.2	DISTRIBUIÇÃO DOS PACIENTES POR ITENS E MOMENTOS AVALIADOS	42
5.3	INCIDÊNCIA E INTENSIDADE DE MO NOS MOMENTOS ESTUDADOS	42
5.4	ÍNDICES DE QUALIDADE DE VIDA SEGUNDO OS MOMENTOS ESTUDADOS.....	43
5.5	VARIAÇÃO DOS NÍVEIS DE CITOCINAS PRÓ-INFLAMATÓRIAS NOS MOMENTOS ESTUDADOS.....	44
5.6	MUCOSITE ORAL NO M3 E REGIMES DE CONDICIONAMENTO	45
5.7	MUCOSITE ORAL NO M3 E CITOCINAS PRÓ-INFLAMATÓRIAS.....	45
5.8	MUCOSITE ORAL E QUALIDADE DE VIDA.....	46
5.9	QUALIDADE DE VIDA E REGIMES DE CONDICIONAMENTO	47
5.10	QUALIDADE DE VIDA E CITOCINAS PRÓ-INFLAMATÓRIAS	48
6	DISCUSSÃO	51
7	CONCLUSÕES	57
	REFERÊNCIAS.....	59
	APÊNDICES	69
	ANEXOS	79

1 INTRODUÇÃO

A mucosite oral (MO) é um efeito colateral frequente da terapia antineoplásica, alcançando taxas entre 47% (Andersson et al., 2002) e 100% (Vokurka et al., 2009) em pacientes submetidos a transplante de células tronco hematopoiéticas (TCTH), devido a toxicidade do regime de condicionamento. Trata-se de uma condição dolorosa de grande significado clínico, associada a piores desfechos do tratamento, comprometimento nutricional, altos custos hospitalares (Sonis, 2005) e forte impacto na qualidade de vida, uma vez que afeta domínios essenciais da vida. Representa ainda um potencial risco de infecção pela ruptura do epitélio, que associada a mielossupressão e imunossupressão, pode levar ao aumento da morbidade e até mortalidade (Epstein; Schubert, 1999; Elting et al., 2003). De acordo com sua agressividade, pode constituir um efeito colateral dose-limitante da quimioterapia, impedindo o paciente de receber uma terapia mais efetiva, interferindo na eficácia do tratamento (Scully et al., 2003; Georgiou et al., 2012).

Frente à tamanha relevância clínica, muitos estudos foram realizados na tentativa de desenvolver protocolos de prevenção para a MO (Blijlevens; Sonis, 2007; Jaguar et al., 2007; Treister; Sonis, 2007; Migliorati et al., 2013), porém nenhum método se mostrou totalmente eficaz, justificando uma contínua busca por melhor entendimento de fatores relacionados a sua etiopatogenia. Além disso, tão importante quanto estabelecer protocolos terapêuticos é avaliar sua efetividade, e o auto-relato da qualidade de vida é uma ferramenta adicional muito útil para esta finalidade (Group, 1994; Lopez-Jornet et al., 2009).

As citocinas pró-inflamatórias estão sendo alvo de estudos recentes, pois foi identificado que altos níveis séricos de Interleucina-6 (IL-6) e fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) tem sido associados a maiores toxicidades induzidas pela quimioterapia (Tegg et al., 2001; Liu et al., 2010). Um estudo analisando citocinas em diferentes momentos durante uma internação para TCTH verificou que as concentrações séricas e salivares de IL-6 foram maiores no sétimo dia após transplante (D+7), o que coincidiu com o pico de desenvolvimento da mucosite oral, demonstrando que a IL-6 é um possível fator preditivo precoce de MO, sugerindo

investigações mais aprofundadas (Silva et al., 2015).

O conhecimento de fatores preditivos permite avanços na identificação de pacientes mais susceptíveis para certa doença, conduzindo a uma melhor seleção dos pacientes para determinadas terapias, levando a uma individualização da conduta terapêutica (Azambuja, 2007). Assim, conhecer o momento em que é desencadeada a cascata das citocinas pró-inflamatórias permitiria ao cirurgião dentista aplicar mais racionalmente os protocolos preventivos para mucosite oral (Morales-Rojas et al., 2012).

Neste contexto, o presente estudo propõe-se a quantificar concentrações salivares de IL-6 e TNF- α através de um método não invasivo, bem como aplicar questionários de auto-relato de qualidade de vida, em quatro diferentes momentos do TCTH, além de comparar estas variáveis com regimes de condicionamento.

Espera-se com este estudo identificar fatores preditivos para a mucosite oral, adicionando evidências para a discussão da individualização das condutas terapêuticas, buscando a melhoria da qualidade de vida dos pacientes, aumentando, assim, a contribuição da odontologia no tratamento multidisciplinar envolvendo o TCTH.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 TRANSPLANTE DE CÉLULAS TRONCO HEMATOPOIÉTICAS

O TCTH compreende a infusão intravenosa de células progenitoras hematopoiéticas advindas de medula óssea, sangue de cordão umbilical ou sangue periférico, para reestabelecer a função hematopoiética em pacientes que se encontrem com o sistema imune ou medula óssea danificados ou defeituosos (Armitage, 1994). Pode ser subdividido em transplante autólogo, quando o paciente recebe células provenientes dele mesmo, e alogênico, quando as células tronco hematopoiéticas são doadas por outro indivíduo, que pode ser aparentado ou não aparentado.

A primeira transfusão intravenosa de medula óssea foi realizada em 1939, em um caso de anemia aplástica, onde o paciente recebeu 18 mL de medula intravenosa de seu irmão, em uma tentativa de promover aumento do número de plaquetas e leucócitos (Osgood et al., 1939). No final dos anos 70, foi realizado pela primeira vez com sucesso o TCTH autólogo, utilizando células do próprio doente, e seu uso se difundiu nos anos 80 (Appelbaum et al., 1978). Desde então, houve uma evolução significativa no campo de tratamento com TCTH e os transplantes realizados no mundo chegaram a um milhão em dezembro de 2012. Na última década, 30%-40% dos transplantes foram alogênicos e os resultados têm melhorado expressivamente (Henig; Zuckerman, 2014).

O TCTH se tornou o tratamento padrão para malignidades hematológicas e desordens congênitas ou adquiridas do sistema hematopoiético, mas também é uma modalidade de tratamento indicada para tumores sólidos e doenças não hematológicas, incluindo imunodeficiências, doenças metabólicas herdadas e determinados distúrbios da matriz extracelular, tais como a epidermólise bolhosa (Appelbaum, 2007; Gyurkocza et al., 2010; McDonald-Hyman et al., 2015).

Antes da realização do transplante, o paciente é submetido a um regime de condicionamento. Trata-se de uma quimioterapia em altas doses associada ou não a TBI, com o objetivo de erradicar a doença residual e promover imunossupressão para prevenir a rejeição do enxerto (Henig; Zuckerman, 2014). De acordo com sua

intensidade, o regime de condicionamento pode ser classificado como mieloablativo (ML), de intensidade reduzida (RIC - *Reduced intensity conditioning*) ou não-mieloablativo (NM). A escolha pelo regime de condicionamento leva em consideração comorbidades do receptor, status da doença, doador e fonte do enxerto (Bacigalupo et al., 2009). O advento de condicionamentos menos tóxicos beneficiou muitos pacientes que antes não eram elegíveis para o transplante devido à comorbidades ou à idade (Gyurkocza et al., 2010).

As principais complicações agudas do condicionamento incluem: Mucosite (oral, orofaríngea e intestinal), doença veno-oclusiva hepática, injúria pulmonar, infecções provenientes de cateteres, neutropenia, imunodeficiência e de danos na boca, pele e intestino, e doença do enxerto contra o hospedeiro aguda. As complicações tardias incluem a doença do enxerto contra o hospedeiro crônica, esterilidade, crescimento e desenvolvimento prejudicados em crianças e desenvolvimento de cânceres secundários (Copelan, 2006). Dentre estas complicações, detalharemos a seguir a MO, alvo de estudo desta pesquisa.

2.2 MUCOSITE ORAL EM TRANSPLANTE DE CÉLULAS TRONCO HEMATOPOIÉTICAS

No final dos anos 70, o termo “mucosite oral” começou a ser utilizado para descrever a inflamação da mucosa oral decorrente da quimioterapia e radioterapia (Lockhart; Sonis, 1979; Oliff et al., 1979). Das complicações agudas dos regimes de condicionamento mieloablativos, a MO é a mais comum (Copelan, 2006). Sua incidência varia entre 47-75% no TCTH autólogo (Moreau et al., 2002; Wang et al., 2004), e entre 75-100% no alogênico, variando por diversos fatores, sendo mais provável de ocorrer com certos tipos de doença e protocolos de condicionamento (Ozturk et al., 2009; Riley et al., 2015). Sua prevalência está diretamente relacionada ao regime de condicionamento adotado e à associação de TBI (Rubenstein et al., 2004).

As características clínicas da MO variam de acordo com seu grau de intensidade, podendo se apresentar como uma lesão atrófica eritematosa até

extensas úlceras, causando dor intensa (Sonis, 2011). De acordo com a organização mundial da saúde (OMS), a MO pode ser classificada em graus de intensidade, sendo: grau 0 (sem mucosite), grau I (dor e eritema), grau II (eritema, úlceras, dietas sólida e líquida toleradas), grau III (úlceras, dieta líquida apenas) e grau IV (alimentação por via oral impossível) (Parulekar et al., 1998).

Foram propostos cinco estágios para a descrição da patobiologia da MO: iniciação, resposta ao dano primário, amplificação do sinal, ulceração e cicatrização (Sonis, 2011). Na fase de iniciação, o quimioterápico promove danos ao DNA, lesão celular no epitélio basal e na submucosa, produção de espécies reativas de oxigênio (ROS - *Reactive oxygen species*) e consequente stress oxidativo. As ROSs ativam importantes fatores de transcrição como STAT3 e fator nuclear-kappa B (NF- κ B - *fator nuclear-kappa B*), que por sua vez ativam genes associados a citocinas mediadoras de danos teciduais, resultando em apoptose e necrose celular, alteração epitelial e vascular (Sonis, 2011).

Na fase de resposta ao dano primário, ocorre a produção de citocinas pró-inflamatórias, fatores de crescimento endoteliais e cicloxigenases. Níveis aumentados de citocinas pró-inflamatórias, particularmente TNF- α , IL-1 β e IL-6, são encontrados na mucosa. Estas estimulam o dano ao tecido conjuntivo e endotelial, inicializam a sinalização epitélio-mesenquimal e reduzem a oxigenação epitelial, culminando em morte celular no epitélio basal (Sonis, 2011). Até este momento, clinicamente ainda não há úlceras na cavidade oral.

Durante a fase de amplificação de sinal, ocorre um *feedback* positivo dos mediadores gerados na fase anterior, resultando em uma cascata amplificadora do dano. Ocorre o adelgaçamento da mucosa, resultando na fase de ulceração. A fase ulcerativa apresenta infiltrado de macrófagos, neutrófilos e mastócitos, geralmente com colonização bacteriana. Produtos da parede celular bacteriana penetram a mucosa rompida e estimulam macrófagos a produzir mais citocinas pró-inflamatórias. Finalmente, na fase de cicatrização, ocorre proliferação, migração e diferenciação celular no epitélio. A epitelização ocorre nas margens da úlcera (Sonis, 2011).

Os primeiros sinais ocorrem em torno de 4 a 6 dias do condicionamento, e normalmente os graus mais intensos ocorrem entre o 2º e 17º dia após o transplante (D+2 e D+17), e podem durar de 4 a 23 dias (Jaguar et al., 2007; Blijlevens et al., 2008). A maior intensidade da MO normalmente coincide com o período de

mieloablação máxima, onde o paciente encontra-se neutropênico e, portanto, mais vulnerável a infecções (Soto et al., 2015). A cicatrização da MO coincide com a recuperação neutrofílica (Lockhart; Sonis, 1979; Lieschke et al., 1992; Dale et al., 1993; Woo et al., 1993).

Até o momento não há uma terapia totalmente eficaz para prevenir ou tratar a MO (Leppla et al., 2016), sendo necessários avanços no entendimento de sua patobiologia, afim de identificar alvos para o tratamento.

2.3 CITOCINAS PRÓ-INFLAMATÓRIAS E A MUCOSITE ORAL

As citocinas tem apresentado relevância como agentes diagnósticos, prognósticos e terapêuticos nas doenças (Dinarello, 2007). Estas proteínas, secretadas por uma variedade de células, atuam na sinalização celular, muitas vezes em um efeito cascata, estimulando células alvo a produzir mais citocinas. São categorizadas em pró-inflamatórias e anti-inflamatórias. As citocinas pró-inflamatórias desempenham um papel importante em várias fases da mucosite, participando não apenas da amplificação do dano primário (causado pela quimioterapia e/ou radioterapia), mas também causando o dano tecidual (Sonis, 2004). TNF- α e IL-6, citocinas pró-inflamatórias, estão elevadas na maioria das condições inflamatórias e têm sido reconhecidas como alvos terapêuticos (Scheller et al., 2011).

Trabalhos reportaram associação positiva entre níveis de citocinas plasmáticas e efeitos colaterais não hematológicos do TCTH, incluindo doença do enxerto contra o hospedeiro, doença veno-oclusiva hepática, pneumonia idiopática e mucosite. Nos pacientes que sofreram tais efeitos colaterais, foram encontrados maiores níveis séricos de citocinas pró-inflamatórias, principalmente TNF- α e IL-6, na mucosa e/ou sangue periférico, comparando-se àqueles que não apresentaram toxicidade (Holler et al., 1990; Hall et al., 1995; Tegg et al., 2001; Logan et al., 2008). Além disso, foi descrita uma relação entre inibição da produção do TNF- α e redução da severidade da MO (Epstein et al., 2001).

A expressão de citocinas pró-inflamatórias é determinada pelo tipo de droga administrada, devido ao fato de que diferentes drogas tem diferentes mecanismos

de ação. No entanto, outros fatores além da droga podem ser importantes no risco de desenvolvimento de mucosite, como comorbidades sistêmicas e fatores locais, hormonais e genéticos (Logan et al., 2009).

Há um intervalo de tempo entre as alterações subclínicas e alterações clínicas da MO (Sonis, 2002; Logan et al., 2009) e, ainda, entre alterações séricas detectáveis das citocinas e danos teciduais, tornando os níveis de citocinas potenciais ferramentas para a predição de MO (Logan et al., 2008). A quantificação de níveis séricos de citocinas pró-inflamatórias específicas nos estágios iniciais do tratamento oncológico poderiam, no futuro, permitir a predição da gravidade e frequência da MO antes da manifestação das lesões ulceradas, permitindo melhor manejo terapêutico (Morales-Rojas et al., 2012; Krause et al., 2015). Além disso, conhecer o momento em que ocorre o início da cascata de citocinas pró-inflamatórias permitiria ajustar o momento ideal para aplicação de protocolos preventivos de MO (Morales-Rojas et al., 2012).

2.4 IMPACTO NA QUALIDADE DE VIDA

MO em transplantados pode causar sérias complicações, como: impacto na alimentação, deglutição e fala. Além disso, devido à vasta colonização de microrganismos na cavidade oral, com a perda da integridade epitelial, principalmente quando somada à mieloablação, há um risco aumentado de infecções (Sonis, 2004; Ohbayashi et al., 2008).

Também pode aumentar a necessidade de uso de analgésicos opióides e de nutrição parenteral, o número de dias de internação e os custos hospitalares (Sonis et al., 2001; Gruber et al., 2003; Scully et al., 2006; Bezinelli et al., 2014). Todos estes fatores podem afetar sensivelmente a qualidade de vida dos pacientes (Dodd et al., 2001; Sonis et al., 2004; Vagliano et al., 2011). De acordo com os pacientes, a MO é a complicação mais debilitante de um transplante (Bellm et al., 2000).

O conceito “Qualidade de vida” é crescentemente empregado na avaliação das condições de saúde e do impacto das aplicações terapêuticas em pacientes com diferentes doenças. Um grupo de pesquisadores da OMS propôs uma definição trans-cultural para esse conceito, o qual seria compreendido como: “A percepção do

indivíduo de sua posição na vida, no contexto cultural e sistema de valores em que vive, e em relação a seus objetivos, parâmetros e relações sociais. É um conceito amplo; afetado de modo complexo pela saúde física do indivíduo, seu estado psicológico, nível de dependência, relações sociais e suas relações a características salientes do meio ambiente” (Group, 1994).

Para pacientes com MO, em especial, o auto-relato de qualidade de vida é um interessante recurso adicional às medidas mais tradicionais de avaliação de efetividade das aplicações terapêuticas (Kushner et al., 2008; Lopez-Jornet et al., 2009). Apesar de recentes avanços no diagnóstico e tratamento, essa condição continua a se manifestar sem possibilidade de prevenção, afetando domínios essenciais da vida e, nesse sentido, a importância de considerar o auto-relato de condição funcional e bem-estar dos pacientes tem sido bem documentada na literatura (Mcquellon et al., 1997; Guimaraes et al., 2008).

A patogênese da MO traz diversos desafios que poderão interferir no prognóstico do paciente. A presença das citocinas pró-inflamatórias, cujos principais representantes incluem o TNF- α e a IL-6, está associada a febre, várias reações inflamatórias agudas e crônicas (Voltarelli; Stracieri, 2000), desenvolvimento de doença aguda do enxerto contra o hospedeiro e a ocorrência e severidade de diarreia relacionada ao regime de condicionamento (Liu et al., 2010).

3 PROPOSIÇÃO

- Comparar os graus de MO com níveis de IL-6 e TNF- α na saliva de pacientes submetidos ao TCTH
- Avaliar o impacto dos níveis salivares de IL-6 e TNF- α na qualidade de vida de pacientes submetidos ao TCTH
- Verificar a relação dos regimes de condicionamento com graus de MO e escores de qualidade de vida.

4 MATERIAL E MÉTODOS

4.1 ASPECTOS ÉTICOS

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do A. C. Camargo Cancer Center sob o parecer nº 439.910 (Anexo A), e pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Odontologia da USP sob o parecer nº 600.794-0 (Anexo B). Todos os pacientes assinaram em duas vias o termo de consentimento livre e esclarecido para participação da pesquisa, autólogo (Apêndice A) e alogênico (Apêndice B).

4.2 CARACTERIZAÇÃO E POPULAÇÃO DO ESTUDO

Trata-se de um estudo do tipo coorte individual, observacional e prospectivo que avaliou pacientes submetidos ao transplante de células tronco hematopoiéticas no A. C. Camargo Cancer Center no período entre novembro de 2013 e junho de 2015 (20 meses). Um total de 82 pacientes compôs a amostra, e foram recrutados de acordo com a sequência de internação. Parâmetros bioquímicos da saliva, questionários de qualidade de vida e intensidade da mucosite oral foram avaliados em quatro diferentes momentos durante a internação do paciente para TCTH.

- Momento 1 (M1): Primeiro dia de condicionamento
- Momento 2 (M2): No dia do transplante (DO), antes deste
- Momento 3 (M3): 12º dia do início do condicionamento para o transplante autólogo, 20º para o alogênico
- Momento 4 (M4): 30º dia do início do condicionamento se internado ou na consulta ambulatorial após a alta hospitalar.

4.2.1 Critérios de Inclusão

Pacientes com 18 anos ou mais em programa de TCTH autólogo ou alogênico.

4.2.2 Critérios de Exclusão

Pacientes que não apresentassem condições clínicas para participação da pesquisa.

4.3 INSTRUMENTOS

4.3.1 Coleta de dados demográficos e médicos

Os dados foram coletados e anotados em ficha específica para o estudo (Apêndice C). Foram registrados dados demográficos dos pacientes como gênero, idade, grau de instrução e dados sócio-econômicos (quantidade de moradores e quartos no domicílio), bem como informações sobre o transplante, como: diagnóstico, tipo de transplante (alogênico e autólogo) e regime de condicionamento (ML, NM e RIC).

4.3.2 Avaliação da mucosite oral

A MO foi avaliada nos quatro momentos, utilizando-se a classificação da OMS (Parulekar et al., 1998): Grau 0, quando há ausência de sinais e sintomas; Grau 1, presença de eritema da mucosa oral; Grau 2, quando além de eritema aparecem ulcerações, porém o paciente ainda tolera dieta sólida; Grau 3, onde há uma

confluência das úlceras e o paciente só consegue ingerir alimentos líquidos; e Grau 4, que é clinicamente semelhante ao Grau 3, mas o paciente não consegue ingerir alimentos por via oral. Neste estudo, para melhor comparação das variáveis, os graus 1 e 2 foram agrupados e classificados como mucosite leve, os graus 3 e 4 foram agrupados e classificados como mucosite intensa. O grau 0 foi estudado isoladamente.

4.3.3 Coleta de dados de qualidade de vida

Dados inerentes à qualidade de vida foram coletados nos quatro momentos, através de três questionários:

- Oral Health Impact Profile (OHIP-14)

Para avaliar qualidade de vida relacionada ao status de saúde bucal, foi utilizado o instrumento “Oral Health Impact Profile” (OHIP-14), validado para a língua portuguesa do Brasil (Oliveira; Nadanovsky, 2005) (Apêndice D). Trata-se de um questionário do tipo escala Likert, composto por 14 perguntas que contemplam os seguintes domínios relacionados à saúde bucal: limitação funcional, dor física, limitação psicológica, limitação social, e condição de dificuldade na realização de alguma atividade cotidiana. A pontuação em cada quesito varia de 0 a 4, ou seja, a pontuação total pode variar de 0 a 56.

- Oral Mucositis Quality of Life (OMQoL)

Um dos questionários utilizados para avaliar especificamente os sintomas de MO observados pelos pacientes foi o “Oral Mucositis Quality of Life” (OMQoL) (Cheng et al., 2007) (Apêndice E), traduzido livremente para a língua portuguesa do Brasil, que encontra-se sob validação. Também é um questionário do tipo escala Likert, composto por 31 perguntas cujas pontuações variam de 1 a 4, de modo que a pontuação total pode variar de 31 a 124.

- Patient-Reported Oral Mucositis Symptom scale (PROMS)

O questionário “Patient-Reported Oral Mucositis Symptom scale” (PROMS) (Kushner et al., 2008) (Apêndice F), também traduzido livremente para a língua portuguesa do Brasil e sob validação. Trata-se de uma escala do tipo visual analógica (VAS), composto por 10 questões que levam em consideração sintomas

específicos de MO, cujas pontuações por item podem variar de 0 a 10, e pontuação total de 0 a 100.

4.3.4 Coleta e análise de saliva

Foi realizada coleta de saliva total não-estimulada (SNE) e estimulada (SE), nos quatro momentos, por um único examinador e em ambiente bem ventilado, reservado e iluminado, majoritariamente no período da manhã. Os pacientes foram orientados a não ingerir alimentos, bebidas e não realizar higiene oral por 60 minutos antes do exame. Para a coleta da SNE, foi realizado inicialmente um bochecho com água destilada por 30 segundos, e então o paciente forneceu toda a saliva produzida espontaneamente, pelo tempo de 10 minutos, em um funil posicionado dentro de uma proveta plástica graduada, em um isopor com gelo picado. Em seguida, foi realizada a coleta da SE pelo método mecânico, semelhantemente à coleta da SNE, porém permanecendo mastigando uma película de parafina plástica dobrada (*Parafilm M*[®], *Bemis*[®], Neenah, Wisconsin, Estados Unidos da América), pelo tempo de 5 minutos.

Após a coleta, a saliva foi imediatamente distribuída em tubos do tipo Safe-Lock (*Protein LoBind microcentrifuge tubes*[®] - *Eppendorf*[®], Hamburgo, Hamburgo, Alemanha) etiquetados, e congelada em gelo seco para ser enviada no mesmo dia ao Laboratório de Biologia Oral da FOU SP, onde permaneceu congelada em freezer a -80°C até o momento das análises bioquímicas.

4.3.5 Análise Bioquímica

Para as análises bioquímicas, as salivas foram descongeladas em geladeira e reidentificadas com etiquetas. Foram utilizadas somente as amostras de SE, visto que muitos pacientes não forneceram amostra de SNE suficiente para realização do teste.

4.3.5.1 Ensaio Imunoenzimático (ELISA) para TNF- α e IL-6

As salivas foram analisadas para a quantificação de Interleucina 6 (IL-6) e de Fator de Necrose Tumoral alfa (TNF- α), através de ensaios imunoenzimáticos (ELISA). As salivas, armazenadas em *ependorfs*, foram centrifugadas a 4.000 rpm por 10 minutos e, então, analisadas segundo as recomendações do fabricante dos kits para detecção de TNF- α e de IL-6 (*Human TNF-alpha Quantikine ELISA Kit*[®] e *Human IL-6 Quantikine ELISA Kit*[®], R&D Systems[®], Minneapolis, Minnesota, Estados Unidos da América), com correção da curva padrão. Estes ensaios promovem a medição quantitativa da citocina no sobrenadante pipetado em poços contendo anticorpo imobilizado, após serem lavados e conjugados ao substrato TMB (Tetrametilbenzidina). A leitura da absorbância foi realizada através de micro-placas, utilizando espectrofotômetro com filtros de comprimento de onda de 490nm, 650nm e 690nm. Foi escolhida a leitura em 490nm com correção para 690nm.

4.3.5.2 Concentração de proteína total

A concentração total de proteína na saliva foi determinada pelo método de Lowry (Lowry et al., 1951), através do padrão de albumina de soro bovino. Neste método, as proteínas em meio alcalino reagem com o cobre, formando um complexo que reduz o reativo de folin-ciocalteu, resultando numa coloração azulada, a qual foi lida em espectrofotômetro a 660nm.

Ao final da quantificação da concentração de TNF- α na saliva (pg/mL), concentração de IL-6 na saliva (pg/mL) e proteína total na saliva (mg/mL), foi dividido o valor da concentração da citocina pelo valor da concentração de proteína total, chegando ao valor da concentração real da citocina (pg de citocina por mg de proteína total).

Após o término da realização dos testes, as amostras de saliva foram adequadamente descartadas.

4.3.6 Protocolos clínicos da instituição

Os pacientes seguiram rotineiramente os cuidados clínicos estabelecidos pela equipe do Departamento de Estomatologia do A. C. Camargo Cancer Center, objetivando prevenção de efeitos colaterais em cavidade oral, conforme descrito a seguir:

Previamente ao início do condicionamento, foi realizada a adequação do meio bucal de todos os pacientes, a fim de se evitar focos de infecção durante o período de aplasia medular.

Todos os pacientes foram submetidos a laserterapia preventiva na mucosa bucal, com laser de diodo de gálio-alumínio-arsênio (Twin laser - MM Optics®, MM Optics Ltda., São Carlos, São Paulo, Brasil), comprimento de onda de 660 nm, potência de 15 mW, densidade de energia de 3,8 J/cm² e com tempo de 10 segundos por ponto. Foram irradiados bilateralmente: mucosa jugal, fundo de vestibulo superior e inferior, mucosa labial superior e inferior, ventre e bordas laterais de língua e soalho oral. A aplicação foi iniciada no primeiro dia de condicionamento para o TCTH e perdurou até 2 dias após a infusão das células-tronco (D+2) (Jaguar et al., 2007). Após esse período de laserterapia profilática, os pacientes foram acompanhados diariamente e, quando detectada mucosite acima do grau 1, foi instituída a laserterapia curativa, com o mesmo protocolo da laserterapia profilática, porém realizada apenas sobre as lesões, com aplicação diária até remissão da dor. Para proteção da retina, pacientes utilizaram óculos específicos para o comprimento de onda de 660nm.

Também como rotina, todos os pacientes receberam diariamente:

- Digluconato de Clorexidina 0,12% sem álcool - bochecho - 2 vezes ao dia
- Água Bicarbonatada 2% - bochecho - 3 vezes ao dia
- Vitamina E 400mg (cápsulas) - aplicação tópica do conteúdo da cápsula por toda a cavidade oral e lábios - 2 vezes ao dia

Na presença de odinofagia, a água bicarbonatada foi substituída por hidróxido de alumínio, sendo que após o bochecho o paciente deglute o conteúdo em duas das três aplicações diárias. Em casos de xerostomia, foi prescrita saliva artificial em

spray (sais minerais + xilitol), e protetor labial manipulado pelo próprio hospital em caso de ressecamento dos lábios.

Como protocolo do serviço de Nutrição do hospital, para prevenção de mucosite, os pacientes receberam diariamente 30g de Glutamina em pó, na forma de sachês, para diluição em líquidos e ingestão ao longo do dia, durante todo o período de internação. Além disso, com o propósito de gerar vasoconstrição, os pacientes foram incentivados a ingerir picolé (crioterapia) no período do condicionamento, durante os 5 minutos que antecedem a quimioterapia e por mais 30 minutos após a mesma.

4.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados colhidos com os instrumentos acima descritos foram organizados no programa Excell® (Microsoft, Redmond, Washington, EUA) e correlacionados. O teste de Kolmogorov-Smirnoff foi utilizado para verificar a distribuição normal dos dados. Para a identificação dos diferenciais de qualidade de vida, as variáveis classificatórias foram categorizadas de forma sintética. A classificação da MO segundo a OMS propiciou a comparação entre pacientes com grau 0 (sem MO), grau 1 e 2 (MO leve), e graus 3 e 4 (MO intensa).

O teste de ANOVA foi realizado para verificar a relação entre graus de mucosite e scores de qualidade de vida. A correlação entre os instrumentos de qualidade de vida foi realizada através do teste de correlação de Spearman. Teste t de Student comparou instrumentos de qualidade de vida com concentração de citocinas pró-inflamatórias e com regimes de condicionamento.

Para comparação entre citocinas pró-inflamatórias e graus de MO, estes últimos foram analisados isoladamente, exceto pelo grau 4 que, por ter apenas 1 ocorrência, foi agrupado com o grau 3. Esta comparação foi realizada por meio do teste estatístico ANOVA, bem como a variação dos níveis das citocinas ao longo do tempo.

A comparação entre graus de MO no momento 3 e o regime de condicionamento foi realizada através do teste de qui-quadrado, agrupando-se o

regime NM com condicionamento RIC, e agrupando-se MO de grau 1 com grau 2 (leve), e de grau 3 com grau 4 (intensa).

Foi utilizado o programa STATA 13.0 para todas as análises, onde foi aceito o de nível de significância de 5%.

5 RESULTADOS

5.1 ANÁLISE DESCRITIVA DOS PARTICIPANTES

Um total de 82 pacientes participou do estudo, dos quais 51 (62,2%) era do sexo masculino. A idade média foi de 48,49 anos ($\pm 13,76$) variando de 18 a 67 anos. Os linfomas foram os tumores mais prevalentes, totalizando 32 casos (39,02%), seguido por mieloma múltiplo com 23 casos (28,04%) e leucemia com 21 (25,61%). Outras doenças menos frequentes foram síndrome mielodisplásica (3 casos - 3,65%), anemia aplástica (2 casos - 2,43%) e plasmocitoma extramedular (1 caso - 1,21%). O transplante autólogo foi realizado em 50 pacientes (60,98%). O tipo de regime de condicionamento mais utilizado foi ML (67 casos - 81,48%), seguido por RIC (12 casos - 14,81%) e NM (3 casos - 3,7%) (Tabela 5.1). No total, 8 pacientes foram a óbito, sendo 1 no M3 e 7 no M4.

Tabela 5.1 - Características gerais dos 82 pacientes transplantados. Análise descritiva dos participantes

Variável	Categoria	n	%
Gênero	Masculino	51	62,20
	Feminino	31	37,80
Diagnóstico	Linfoma	32	39,02
	Mieloma múltiplo	23	28,04
	Leucemia	21	25,61
	Outros	6	7,31
Doador	Autólogo	50	60,98
	Alogênico	32	39,02
Regime de Condicionamento	ML	67	81,48
	RIC	12	14,81
	NM	3	3,70

ML= Mieloablativo; RIC= Condicionamento de intensidade reduzida; NM= Não mieloablativo.

5.2 DISTRIBUIÇÃO DOS PACIENTES POR ITENS E MOMENTOS AVALIADOS

A distribuição dos pacientes nos itens e tempos avaliados no estudo apresentou alterações. No M1 todos os 82 pacientes foram avaliados em relação a MO e qualidade de vida, porém apenas 67 tiveram amostras salivares suficientes para quantificação de IL-6 e 60 para TNF- α . No M2, 78 pacientes foram avaliados quanto à MO e responderam aos questionários de qualidade de vida, e 53 e 49 e tiveram a saliva analisada quanto à IL-6 e TNF- α , respectivamente. A quantidade de pacientes que foram avaliados quanto à MO no M3 foi 74, que responderam aos questionários foi 73, e que forneceram saliva suficiente para análise de IL-6 e TNF- α foi 38 e 39, respectivamente. No M4, 55 pacientes foram submetidos à avaliação de MO, 54 responderam aos questionários OHIP-14 e OMQoL e apenas 52 questionários PROMS foram avaliados, pois 2 questionários respondidos incompletamente foram descartados. A quantificação salivar de IL-6 e TNF- α foi avaliada em apenas 39 e 33 pacientes, respectivamente (Tabela 5.2).

Tabela 5.2 - Número de participantes de acordo com momento avaliado e as variáveis estudadas

Momento	Mucosite	OHIP-14	OMQoL	PROMS	IL-6	TNF- α
M1	82	82	82	82	67	60
M2	78	78	78	78	53	49
M3	74	73	73	73	38	39
M4	55	54	54	52*	39	33

*2 questionários foram descartados por estarem incompletos.

5.3 INCIDÊNCIA E INTENSIDADE DE MO NOS MOMENTOS ESTUDADOS

O M3 foi onde houve maior incidência de MO, ocorrendo em 59 dos 74 pacientes avaliados (79,7%), bem como maior intensidade, com 12 casos de grau 2 (16,2%), 13 de grau 3 (17,6%) e 1 de grau 4 (1,4%). Apenas 1 paciente (1,2%) já apresentava MO na admissão (M1), remanescente de quimioterapia prévia, sendo esta de grau 1. No M4, 3 pacientes (5,5%) ainda apresentavam MO, de grau 1. No

M2, a incidência de MO foi de 30 casos (38,5%), sendo quase totalmente (29 casos - 37,2%) de grau 1 e apenas 1 caso (1,3%) de grau 2 (Tabela 5.3).

Tabela 5.3 - Avaliação da mucosite oral de acordo com os momentos estudados

Momento	n	Mucosite Oral					Total *MO 1-4 (%)
		Grau 0 n (%)	Grau 1 n (%)	Grau 2 n (%)	Grau 3 n (%)	Grau 4 n (%)	
M1	82	81 (98,8)	1 (1,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,2)
M2	78	48 (61,5)	29 (37,2)	1 (1,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	30 (38,5)
M3	74	15 (20,3)	33 (44,6)	12 (16,2)	13 (17,6)	1 (1,4)	59 (79,7)
M4	55	52 (94,5)	3 (5,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (5,5)

*MO1-4= Total de incidência de mucosite oral (graus de 1 a 4).

5.4 ÍNDICES DE QUALIDADE DE VIDA SEGUNDO OS MOMENTOS ESTUDADOS

O M3 apresentou o pior índice de qualidade de vida, ou seja, maiores médias nas pontuações dos questionários, com média de 19,12 pontos para OHIP-14, 65,47 para OMQoL e 35,12 para PROMS. O menor valor médio do OHIP-14 e do OMQoL foi registrado no M4, sendo 2,27 e 36,38, respectivamente, enquanto que do PROMS foi registrado no M1 (1,60 pontos) (Tabela 5.4).

Tabela 5.4 - Pontuação média dos questionários de qualidade de vida segundo os momentos

		n	Média	DP	Mín. - Máx.	Mín. - Máx. referência**
M1	OHIP-14	82	8,12	11,26	0-46	0-56
	OMQoL	82	44,76	17,02	31-113	31-124
	PROMS	82	1,60	7,40	0-65	0-100
M2	OHIP-14	78	4,65	7,84	0-43	0-56
	OMQoL	78	39,70	9,48	31-69	31-124
	PROMS	78	4,60	7,00	0-36	0-100
M3	OHIP-14	73	19,12	14,89	0-56	0-56
	OMQoL	73	65,47	23,91	31-116	31-124
	PROMS	73	35,12	26,82	0-99	0-100
M4	OHIP-14	54	2,27	5,32	0-26	0-56
	OMQoL	54	36,38	9,57	31-72	31-124
	PROMS	52*	2,03	2,41	0-9	0-100

*2 questionários foram descartados por estarem incompletos. **Valor mínimo e máximo que cada questionário permite.

5.5 VARIAÇÃO DOS NÍVEIS DE CITOCINAS PRÓ-INFLAMATÓRIAS NOS MOMENTOS ESTUDADOS

A análise dos níveis de IL-6 e TNF- α ao longo do tempo registrou a média mais alta de ambas as citocinas no M3 (IL-6 0,99 pg/mg de proteína e TNF- α 0,39 pg/mg de proteína). A IL-6 teve sua menor média no M4 (0,61 pg/mg de proteína) enquanto que o TNF- α no M2 (0,22 pg/mg de proteína). No entanto, a comparação dos níveis médios das citocinas entre os momentos (M1 a M4) não apresentou diferença estatisticamente significativa ($p > 0,05$) (Tabela 5.5).

Tabela 5.5 - Variação dos níveis de IL-6 e TNF- α (pg/mg de proteína) de acordo com os momentos

Citocina	Momento	n	Média	DP	Mínimo	Mediana	Máximo
IL-6	M1	67	0,65	0,64	0,04	0,43	3,58
	M2	53	0,78	0,67	0,02	0,66	2,86
	M3	38	0,99	0,79	0,03	0,87	3,61
	M4	39	0,61	0,46	0,01	0,46	2,16
TNF- α	M1	60	0,28	0,46	0,00	0,11	2,67
	M2	49	0,22	0,34	0,01	0,11	1,62
	M3	39	0,39	0,44	0,00	0,19	1,83
	M4	33	0,25	0,28	0,01	0,14	1,10

$p > 0,05$

5.6 MUCOSITE ORAL NO M3 E REGIMES DE CONDICIONAMENTO

No M3 foram encontradas as maiores incidência e intensidade da MO e consequentemente foi escolhido para realizar a comparação com os regimes de condicionamento e com citocinas pró-inflamatórias. Aproximadamente 50% dos pacientes que usaram os regimes de condicionamento NM e RIC não tiveram MO no M3, comparado com apenas 15,9% no regime ML. Em relação a MO intensa (graus 3 e 4), todos os pacientes que apresentaram fizeram regime ML (22,2%). Os pacientes que fizeram os regimes NM e RIC apresentaram apenas MO leve, ou seja, graus 1 e 2 (54,5%) (Tabela 5.6).

Tabela 5.6 - Graus de MO no M3 de acordo com o regime de condicionamento

Regime	Graus de mucosite			n total
	0 n (%)	1 e 2 n (%)	3 e 4 n (%)	
NM e RIC	5 (45,5%)	6 (54,5%)	0 (0,0%)	11
ML	10 (15,9%)	39 (61,9%)	14 (22,2%)	63
p= 0,04				

5.7 MUCOSITE ORAL NO M3 E CITOCINAS PRÓ-INFLAMATÓRIAS

Comparando os níveis salivares de IL-6 e TNF- α com graus de mucosite no M3, não houve relação estatisticamente significativa. A média de IL-6 sofreu diminuição conforme aumento do grau de MO, ao passo que a comparação entre níveis salivares de TNF- α e graus de MO apresentou maior expressão da citocina no grupo com mucosite graus 3 e 4 (média de 0,43 pg/mg de proteína) comparando-se aos graus 1 e 2, porém sua expressão foi discretamente maior no grupo sem mucosite (média de 0,45 pg/mg de proteína) (Tabela 5.7). Os graus 3 e 4 foram agrupados para a análise devido à ocorrência de apenas 1 caso de MO grau 4.

Tabela 5.7 - Média de níveis de IL-6 e TNF- α (pg/mg de proteína) de acordo com graus de MO no M3

Citocina	Grau de mucosite	n	Média	Desvio Padrão	p
IL-6	0	8	1,28	0,57	0,760
	1	17	1,03	0,86	
	2	7	0,92	0,91	
	3 e 4	6	0,79	0,69	
TNF- α	0	10	0,45	0,48	0,772
	1	19	0,39	0,50	
	2	6	0,20	0,17	
	3 e 4	4	0,43	0,49	

5.8 MUCOSITE ORAL E QUALIDADE DE VIDA

A relação entre graus de MO e escores de qualidade de vida mostrou que, nos três questionários, quanto maior o grau de MO, maiores foram as pontuações (pior índice) de qualidade de vida, e a maioria destes resultados diferiram significativamente entre si (Tabela 5.8).

Tabela 5.8 - Pontuações médias nos instrumentos de qualidade de vida de acordo com graus de MO

Mucosite	n	OHIP-14	DP	(p<0,05)
(A) Grau 0	196	0,4	0,6	(B)(C)(D)(E)
(B) Grau 1	66	0,9	0,9	(A)(C)(D)(E)
(C) Grau 2	13	1,5	0,9	(A)(B)(D)
(D) Grau 3	12	2,6	0,8	(A)(B)(C)
(E) Grau 4	1	2,8	?	(A)(B)
Mucosite	n	OMQoL	DP	(p<0,05)
(A) Grau 0	196	40,6	13,9	(B)(C)(D)(E)
(B) Grau 1	66	52,4	17,9	(A)(C)(D)(E)
(C) Grau 2	13	63,1	23,9	(A)(B)(D)(E)
(D) Grau 3	12	94,6	17,7	(A)(B)(C)
(E) Grau 4	1	113,0	?	(A)(B)(C)
Mucosite	n	PROMS	DP	(p<0,05)
(A) Grau 0	190	4,5	7,5	(B)(C)(D)(E)
(B) Grau 1	66	19,0	21,6	(A)(C)(D)(E)
(C) Grau 2	13	43,1	26,9	(A)(B)(D)
(D) Grau 3	12	68,8	15,7	(A)(B)(C)
(E) Grau 4	1	63,2	?	(A)(B)

5.9 QUALIDADE DE VIDA E REGIMES DE CONDICIONAMENTO

A correlação entre escores de qualidade de vida e regimes de condicionamento foi realizada apenas para o M3 devido ao fato de que este foi o momento em que houve resultados mais expressivos (piores índices de qualidade de vida e maior intensidade e incidência de MO).

O regime ML foi associado a pior índice de qualidade de vida nos três questionários, com uma média de 20,87 pontos contra 9,27 do grupo NM/RIC no OHIP-14, 67,62 contra 49,36 no OMQoL e 36,95 contra 24,77 no PROMS) ($p<0,05$) (Tabela 5.9).

Tabela 5.9 Correlação entre escores de qualidade de vida e regimes de condicionamento no M3

OHIP-14	n	Média	DP	diferença	p
NM/RIC	11	9,27	6,62	11,60	0,00
ML	62	20,87	15,27		
OMQoL	n	Média	DP	diferença	p
NM/RIC	11	49,36	7,88	18,26	0,00
ML	62	67,62	25,14		
PROMS	n	Média	DP	diferença	p
NM/RIC	11	24,77	14,62	12,18	0,02
ML	62	36,95	28,05		
Total	73				

NM= Não mieloablativo; RIC= Condicionamento de intensidade reduzida; ML= Mieloablativo.

5.10 QUALIDADE DE VIDA E CITOCINAS PRÓ-INFLAMATÓRIAS

Para realização da comparação entre níveis de IL-6 e TNF- α na saliva e pontuações médias nos questionários de qualidade de vida, o programa estatístico sugeriu o ponto de corte de 0,5 e 0,2 pg/mg de proteína para IL-6 e TNF- α , respectivamente. Concentrações salivares das citocinas acima do ponto de corte foram agrupadas e consideradas como níveis altos, e abaixo desse ponto foram consideradas como níveis baixos.

Houve uma diferença estatisticamente significativa entre níveis de IL-6 e pontuação média do questionário PROMS, onde níveis altos da citocina foram associados a uma maior pontuação neste questionário (11,6), ou seja, a uma pior qualidade de vida. Os outros questionários não apresentaram associação com os níveis de IL-6 (Tabela 5.10).

Tabela 5.10 - Correlações entre níveis baixos e altos de IL-6 (pg/mg de proteína) e pontuações médias de indicadores de qualidade de vida

	IL-6 (0,00 a 0,5)*			IL-6 (0,6 +)**			p
	n	Média	DP	n	Média	DP	
OHIP-14	86	7,0	10,7	94	8,3	11,9	0,44
OMQoL	86	43,3	16,6	94	47,1	18,4	0,15
PROMS	86	5,6	11,0	91	11,6	20,7	0,02

*Níveis baixos; **Níveis altos

Foi observada uma significância limítrofe entre o questionário OMQoL e níveis de TNF- α ($p \leq 0,09$), ou seja, há uma discreta associação entre níveis altos de TNF- α e altas pontuações neste questionário. No entanto, não houve associação entre níveis de TNF- α na saliva e índices de qualidade de vida nos demais instrumentos utilizados (Tabela 5.11).

Tabela 5.11 - Correlações entre níveis baixos e altos de TNF- α (pg/mg de proteína) e pontuações médias de indicadores de qualidade de vida

	TNF- α (0,00 a 0,2)*			TNF- α (0,3 +)**			p
	n	Média	DP	n	Média	DP	
OHIP-14	99	8,1	11,4	42	11,7	14,7	0,12
OMQoL	99	45,1	17,3	43	51,1	23,8	0,09
PROMS	97	9,0	17,3	43	13,9	23,2	0,17

*Níveis baixos; **Níveis altos

6 DISCUSSÃO

O TCTH tem sido usado como parte do tratamento de uma variedade de doenças hematológicas malignas e benignas. Apesar dos avanços nesta área da medicina, a mielosupressão, devida à quimioterapia de condicionamento ou à própria doença, e a MO são complicações comuns, debilitantes e associadas a alto risco de infecções sistêmicas. Além de dor, limitação da dose de quimioterapia, comprometimento nutricional, aumento da mortalidade, do tempo de internação e dos custos hospitalares, causando grande impacto na qualidade de vida (Bellm et al., 2000; Sonis et al., 2001; McDonald-Hyman et al., 2015). O conhecimento dos fatores de risco para o desenvolvimento da MO permite a seleção de pacientes mais vulneráveis, aos quais se empregariam cuidados específicos, racionalizando o emprego de terapias mais onerosas (Vokurka et al., 2011). Portanto, há grande necessidade de se explorar a patofisiologia da MO, fatores de risco e seu impacto na qualidade de vida dos pacientes. Neste contexto, o presente estudo visou investigar fatores preditivos para MO por meio da quantificação de citocinas pró-inflamatórias na saliva, bem como identificar condições associadas a qualidade de vida relacionada à saúde bucal de pacientes submetidos ao TCTH.

No final de 2012, ocasião em que ocorreu o milionésimo TCTH registrado no mundo, a Rede Mundial para o Transplante de Sangue e Medula (WBMT - *Worldwide Network for Blood and Marrow Transplantation*) realizou um levantamento da distribuição do TCTH pelo mundo, desde a primeira publicação de série de casos em 1957, até 31 de dezembro de 2012, que mostrou que o transplante alogênico correspondia a 100% dos casos até 1970, porém teve sua proporção reduzida a 28%, no período de 1996 a 2005, e posterior aumento (Gratwohl et al., 2015) no ano de 2012, representando 47% dos casos de TCTH no mundo, enquanto que os autólogos, 53% (Niederwieser et al., 2016). Esta proporção é diferente entre os continentes, porém é compatível com o continente americano, onde 46% dos transplantes atuais são alogênicos (Gratwohl et al., 2015; Niederwieser et al., 2016). Do mesmo modo, no presente estudo, a maioria (60,98%) dos pacientes foi submetida a transplante autólogo. O estudo de Niederwieser et al. (2016) mostrou que nos últimos 10 anos está havendo um crescimento na taxa de transplantes alogênicos, haploidênticos e de cordão umbilical pelo mundo.

As doenças hematológicas geralmente afetam uma ampla variedade de idade (Stewart; Wild, 2015). No presente estudo, a idade variou entre 18 e 67 anos, sendo que um dos critérios de inclusão foi idade mínima de 18 anos. Linfoma, mieloma múltiplo e leucemia foram as doenças de base mais comuns e corresponderam a 92,6% das indicações para o TCTH. Gratwohl et al. (2015) avaliaram os transplantes realizados em 75 países no período de 2006 a 2010, e estas 3 doenças corresponderam a 88% das indicações para transplante, onde as leucemias foram as predominantes (35%), seguidas pelos linfomas (28%) e mieloma múltiplo (25%).

A avaliação da MO, em nosso estudo, foi realizada em 4 momentos isolados. Os regimes de condicionamento tiveram duração média de 4,8 dias, variando de 1 a 8 dias. O M3, avaliado 12 e 20 dias após o início do condicionamento no transplante autólogo e alogênico, respectivamente, registrou a maior incidência (79,7%) e intensidade da MO, com 12 casos de grau 2 (16,2%), 13 de grau 3 (17,6%) e 1 de grau 4 (1,4%). No M1 e no M4, ocorreram as mais baixas incidências de MO, com 1 (1,2%) e 3 (5,5%) casos, respectivamente, e todos os casos foram de grau 1. Em outro estudo realizado por nosso grupo (Jaguar et al., 2007), os pacientes manifestaram MO grau 1 entre o 3º dia pré e 5º dia pós-transplante, com um tempo médio de 6,12 dias do início do regime de condicionamento, e grau 4 entre o 2º e o 7º dias após o transplante, com cicatrização entre o 8º a 14º dia pós-transplante e tempo médio de 3 dias.

Semelhante aos nossos dados, um estudo clínico constatou que o tempo até o surgimento de MO foi de aproximadamente 11 dias do início do condicionamento em pacientes sob laserterapia preventiva (Ferreira et al., 2015). Da mesma forma, Vokurka et al. (2011) detectaram MO em média no 4º dia pós transplante, com duração média de 6 dias e resolução em média no 11º dia pós-transplante, porém não foi realizada laserterapia preventiva, e os transplantes realizados foram todos autólogos. Ainda, a MO acometeu 62% dos pacientes, sendo 31% de grau 1, 13,5% de grau 2, 16% de grau 3 e 1,5% de grau 4.

Foi também verificado no presente estudo que maiores graus de MO foram associados com piores índices de qualidade de vida. Os três questionários de qualidade de vida apresentaram pontuação média expressivamente maior no M3, coincidindo com o tempo de maior incidência e intensidade de MO. Este resultado era esperado, visto que maiores graus de MO afetam funções vitais como mastigação, deglutição e fonação, e a literatura mostra que, segundo os pacientes, a

MO é o sintoma que mais afeta a qualidade de vida (Bellm et al., 2002). A literatura mostra que mesmo graus leves (1 ou 2) de MO são relacionados a uma pior qualidade de vida (Elting et al., 2008). Este resultado também está de acordo com um estudo publicado recentemente, que apresentou correlação entre intensidade da MO e o score do questionário OHIP-14 (os questionários PROMS e OMQoL não foram utilizados neste estudo) (Silva et al., 2015).

Bezinelli et al. (2015) avaliaram qualidade de vida através dos questionários OHIP-14 e PROMS em pacientes submetidos a TCTH em 4 tempos: 1) No primeiro dia do tratamento; 2) 5 e 8 dias após o transplante autólogo e alogênico, respectivamente; 3) Após a pega medular; e 4) 30 dias após a alta. Os autores observaram que todos os itens dos questionários OHIP-14 e PROMS foram mais altos no tempo 2, que é o período mais crítico em termos de saúde oral e que corresponde ao M3 do nosso estudo, e que essa pontuação foi menor na primeira e última avaliação, o que também corrobora com nossos achados.

O OHIP-14 é genérico, criado para destacar diversas condições orais que tem o potencial de afetar a qualidade de vida do paciente. Os outros dois instrumentos, OMQoL e escala PROMS, verificam mais especificamente os sintomas de MO entre pacientes submetidos a diversos tratamentos oncológicos. A vantagem de se utilizar um instrumento mais genérico para avaliar qualidade de vida, que é o caso do OHIP-14, é que o impacto na saúde oral de algumas morbidades relatadas pelos pacientes pode ser comparado ao impacto de pacientes sofrendo de outras doenças. Dessa forma, é possível analisar quais condições orais tem o potencial de afetar mais certos pacientes do que outros (Slade, 1997). Uma desvantagem desse instrumento é que o escore do paciente pode ser atribuído a outras condições orais que podem não ter resultado especificamente do tratamento (TCTH). No entanto, esta limitação pode ser minimizada com protocolos de cuidados de saúde oral. Sabe-se que a presença de uma equipe odontológica como parte da equipe multiprofissional pode minimizar os efeitos de condições orais durante o TCTH (Bezinelli et al., 2015). Nosso estudo teve esse suporte, uma vez que o hospital segue um protocolo antes e durante o condicionamento em que todos os pacientes recebem cuidados orais.

Os outros dois instrumentos, OMQoL e escala PROMS, foram criados especificamente para detectar alterações na qualidade de vida com relação a saúde bucal entre pacientes com câncer, onde a MO é geralmente uma das condições mais dolorosas (Cheng et al., 2007; Kushner et al., 2008). Sendo assim, seus

resultados, medidos em escores, são devido aos sintomas relacionados a condição sistêmica. Como desvantagem, é possível que comparações com outras doenças e condições orais não sejam apropriadas, visto que a maioria das questões é voltada aos sintomas de MO. De acordo com Cheng et al. (2009) o instrumento OMQoL foi melhor correlacionado do que o questionário “The European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life” (EORTC QLQ-C30) para validar sintomas de MO experimentadas pelos pacientes.

O regime de condicionamento ML também foi associado a piores índices de qualidade de vida e a maior intensidade de MO, quando comparado aos regimes RIC e NM. Não encontramos na literatura trabalhos que tenham comparado regimes de condicionamento com qualidade de vida relacionada a saúde oral. No entanto, foi verificado que pacientes em regime RIC apresentaram melhor resultado de qualidade de vida global pós-transplante comparados com aqueles em regime ML (Yu et al., 2013). Em contrapartida, já é bem estabelecido que o regime de condicionamento influencia a intensidade e severidade da MO (Stiff, 2001; Haverman et al., 2014; Legert et al., 2014). Em um estudo prospectivo de pacientes de TCTH em regime de condicionamento ML, o regime de condicionamento citotóxico foi identificado como o fator de risco mais importante para MO (Wardley et al., 2000).

O trabalho de Legert et al. (2015) encontrou uma significativa correlação entre o regime ML e maior intensidade de MO, assim como diversos trabalhos reportados na literatura (Zerbe et al., 1992; Wardley et al., 2000; Legert et al., 2014). No entanto, estes dados confrontam com resultados de uma revisão sistemática publicada recentemente, que mostrou que nos estudos que utilizaram regime ML, 73,2% dos pacientes apresentaram MO, contra 86,5% dos pacientes de regimes NM e RIC (Chaudhry et al., 2015). Contudo, os resultados desta revisão podem se justificar pelas diferentes populações submetidas aos diferentes regimes, além de ter incluído apenas pacientes tratados por transplante alogênico. Além do mais, a classificação de regimes de condicionamento por intensidade ainda não é bem definida, sendo baseada em doses que podem não refletir variações em parâmetros farmacocinéticos (Bacigalupo et al., 2009).

Há poucos estudos e ainda é discutido o papel das citocinas no processo de iniciação e amplificação da MO (Morales-Rojas et al., 2012). Os níveis médios de IL-6 neste estudo sofreram variação entre os momentos estudados, com pico no M3,

assim como o TNF- α , porém ambas as variações não foram estatisticamente significantes, possivelmente devido a insuficiência amostral. De forma semelhante, um trabalho publicado recentemente avaliou níveis plasmáticos e salivares de citocinas (TNF- α , IL-6, IL-1 β , IL-10, TGF- β , metaloproteinases e fatores de crescimento) de pacientes submetidos a TCTH em 5 momentos: na admissão, D-1, D+3, D+7 e no dia da pega medular. Os autores verificaram que os níveis de IL-6 na saliva e no plasma seguiram o curso clínico da MO, de modo que os níveis mais baixos foram detectados na admissão e aumentaram gradualmente, atingindo o pico no D+7 (o que coincidiu com o desenvolvimento da MO), seguido por redução acentuada na ocasião da pega medular. Além disso, no mesmo trabalho, aumento nos níveis salivares de TNF- α e IL-1 β dos pacientes submetidos a laserterapia acompanharam a elevação dos níveis de IL-6 (Silva et al., 2015). Semelhantemente, um estudo que associou graus de MO e níveis séricos de citocinas pró-inflamatórias apresentou associação positiva entre severidade de MO e níveis de IL-6 na 4ª semana de TCTH, porém nenhuma relação entre MO e TNF- α foi encontrada (Meirovitz et al., 2010).

Ao planejarmos quantificar citocinas na saliva, esperávamos que maiores concentrações de IL-6 e TNF- α fossem correlacionadas com maiores escores de qualidade de vida. No entanto, nossos resultados não revelaram diferenças substanciais entre os grupos com maiores e menores concentrações de citocinas, exceto pela associação apresentada entre a escala PROMS e a IL-6. Estudos futuros deveriam ser desenhados para verificar se a experiência dos pacientes com relação a sua condição oral poderia prever maiores concentrações de citocinas na saliva (Morales-Rojas et al., 2012; Silva et al., 2015).

7 CONCLUSÕES

- O M3 registrou a maior incidência e intensidade de MO e pior qualidade de vida;
- Quanto maior o grau de MO, pior foi a qualidade de vida de acordo com os três questionários;
- Altos níveis salivares de IL-6 mostraram-se associados a pior qualidade de vida de acordo com o questionário PROMS;
- O regime de condicionamento ML foi associado a maiores graus de MO e pior qualidade de vida nos três questionários.

REFERÊNCIAS¹

Andersson BS, Thall PF, Madden T, Couriel D, Wang X, Tran HT, et al. Busulfan systemic exposure relative to regimen-related toxicity and acute graft-versus-host disease: defining a therapeutic window for i.v. BuCy2 in chronic myelogenous leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2002;8(9):477-85.

Appelbaum, FR. Hematopoietic-cell transplantation at 50. *N Engl J Med*, v. Vokurka S, Steinerova K, Karas M, Koza V. Characteristics and risk factors of oral mucositis after allogeneic stem cell transplantation with FLU/MEL conditioning regimen in context with BU/CY2. *Bone Marrow Transplant*. 44. England2009. p. 601-5.

Appelbaum FR, Herzig GP, Ziegler JL, Graw RG, Levine AS, Deisseroth AB. Successful engraftment of cryopreserved autologous bone marrow in patients with malignant lymphoma. *Blood*. 1978;52(1):85-95.

Armitage JO. Bone Marrow Transplantation. *New England Journal of Medicine*. 1994;330(12):827-38.

Azambuja Ed. Marcadores prognósticos e preditivos e sua importância na individualização do tratamento de pacientes com câncer de mama. 2007.

Bacigalupo A, Ballen K, Rizzo D, Giralt S, Lazarus H, Ho V, et al. Defining the intensity of conditioning regimens: working definitions. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2009;15(12):1628-33.

Bellm LA, Cunningham G, Durnell L, Eilers J, Epstein JB, Fleming T, et al. Defining Clinically Meaningful Outcomes in the Evaluation of New Treatments for Oral Mucositis: Oral Mucositis Patient Provider Advisory Board. *Cancer Investigation*. 2002;20(5-6):793-800.

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

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;32(1):31-9.

¹ De acordo com Estilo Vancouver.

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)*. 2015.

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

Blijlevens N, Sonis S. Palifermin (recombinant keratinocyte growth factor-1): a pleiotropic growth factor with multiple biological activities in preventing chemotherapy- and radiotherapy-induced mucositis. *Ann Oncol*. 2007;18(5):817-26.

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*. 2015.

Cheng KK, Leung Sf Fau - Liang RHS, Liang Rh Fau - Tai JWM, Tai Jw Fau - Yeung RMW, Yeung Rm Fau - Thompson DR, Thompson DR. A patient-reported outcome instrument to assess the impact of oropharyngeal mucositis on health-related quality of life: a longitudinal psychometric evaluation. *Support Care Cancer*. 2009;17(4):389-98.

Cheng KK, Leung SF, Thompson DR, Tai JW, Liang RH, Kan AS, et al. New measure of health-related quality of life for patients with oropharyngeal mucositis: development and preliminary psychometric evaluation. *Cancer*. 2007;109(12):2590-9.

Copelan EA. Hematopoietic stem-cell transplantation. *N Engl J Med*. 2006;354(17):1813-26.

Dale DC, Bonilla MA, Davis MW, Nakanishi AM, Hammond WP, Kurtzberg J, et al. A randomized controlled phase III trial of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (filgrastim) for treatment of severe chronic neutropenia. *Blood*. 1993;81(10):2496-502.

Dinarello CA. Historical insights into cytokines. *Eur J Immunol*. 2007;37 Suppl 1:S34-45.

Dodd MJ, Dibble S, Miaskowski C, Paul S, Cho M, MacPhail L, et al. A comparison of the affective state and quality of life of chemotherapy patients who do and do not develop chemotherapy-induced oral mucositis. *J Pain Symptom Manage*. 2001;21(6):498-505.

Elting LS, Cooksley C, Chambers M, Cantor SB, Manzullo E, Rubenstein EB. The burdens of cancer therapy. Clinical and economic outcomes of chemotherapy-induced mucositis. *Cancer*. 2003;98(7):1531-9.

Elting LS, Keefe DM, Sonis ST, Garden AS, Spijkervet FK, Barasch A, et al. Patient-reported measurements of oral mucositis in head and neck cancer patients treated with radiotherapy with or without chemotherapy: demonstration of increased frequency, severity, resistance to palliation, and impact on quality of life. *Cancer*. 2008;113(10):2704-13.

Epstein JB, Schubert MM. Oral mucositis in myelosuppressive cancer therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 1999;88(3):273-6.

Epstein JB, Silverman S, Jr., Paggiarino DA, Crockett S, Schubert MM, Senzer NN, et al. Benzydamine HCl for prophylaxis of radiation-induced oral mucositis: results from a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Cancer*. 2001;92(4):875-85.

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*. 2015.

Georgiou M, Patapatiou G, Domoxoudis S, Pistevou-Gompaki K, Papanikolaou A. Oral Mucositis: understanding the pathology and management. *Hippokratia*. 2012;16(3):215-6.

Gratwohl A, Pasquini MC, Aljurf M, Atsuta Y, Baldomero H, Foeken L, et al. One million haemopoietic stem-cell transplants: a retrospective observational study. *Lancet Haematol*. 2015;2(3):e91-e100.

Group W. The development of the World Health Organization quality of life assessment instrument (the WHOQOL). *Quality of life assessment: International perspectives*: Springer; 1994. p. 41-57.

Gruber U, Fegg M, Buchmann M, Kolb HJ, Hiddemann W. The long-term psychosocial effects of haematopoietic stem cell transplantation. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2003;12(3):249-56.

Guimaraes FA, Santos MA, Oliveira EA. Quality of life of patients with autoimmune diseases submitted to bone marrow transplantation: a longitudinal study. *Rev Lat Am Enfermagem*. 2008;16(5):856-63.

Gyurkocza B, Rezvani A, Storb RF. Allogeneic hematopoietic cell transplantation: the state of the art. *Expert Rev Hematol*. 2010;3(3):285-99.

Hall PD, Benko H, Hogan KR, Stuart RK. The influence of serum tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6 concentrations on nonhematologic toxicity and hematologic recovery in patients with acute myelogenous leukemia. *Exp Hematol*. 1995;23(12):1256-60.

Haverman TM, Raber-Durlacher JE, Rademacher WM, Vokurka S, Epstein JB, Huisman C, et al. Oral complications in hematopoietic stem cell recipients: the role of inflammation. *Mediators Inflamm*. 2014;2014:378281.

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

Holler E, Kolb HJ, Moller A, Kempeni J, Liesenfeld S, Pechumer H, et al. Increased serum levels of tumor necrosis factor alpha precede major complications of bone marrow transplantation. *Blood*. 1990;75(4):1011-6.

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*. 13. Denmark 2007. p. 538-43.

Krause CE, Otieno BA, Bishop GW, Phadke G, Choquette L, Lalla RV, et al. Ultrasensitive microfluidic array for serum pro-inflammatory cytokines and C-reactive protein to assess oral mucositis risk in cancer patients. *Anal Bioanal Chem*. 2015;407(23):7239-43.

Kushner JA, Lawrence HP, Shoal I, Kiss TL, Devins GM, Lee L, et al. Development and validation of a Patient-Reported Oral Mucositis Symptom (PROMS) scale. *J Can Dent Assoc*. 2008;74(1):59.

Legert KG, Remberger M, Ringden O, Heimdahl A, Dahllof G. Reduced intensity conditioning and oral care measures prevent oral mucositis and reduces days of hospitalization in allogeneic stem cell transplantation recipients. *Support Care Cancer*. 2014;22(8):2133-40.

Legert KG, Tsilingaridis G, Remberger M, Ringden O, Heimdahl A, Yucel-Lindberg T, et al. The relationship between oral mucositis and levels of pro-inflammatory cytokines in serum and in gingival crevicular fluid in allogeneic stem cell recipients. *Support Care Cancer*. 2015;23(6):1749-57.

Leppla L, De Geest S, Fierz K, Deschler-Baier B, Koller A. An oral care self-management support protocol (OrCaSS) to reduce oral mucositis in hospitalized patients with acute myeloid leukemia and allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a randomized controlled pilot study. *Support Care Cancer*. 2016;24(2):773-82.

Lieschke GJ, Ramenghi U, O'Connor MP, Sheridan W, Szer J, Morstyn G. Studies of oral neutrophil levels in patients receiving G-CSF after autologous marrow transplantation. *Br J Haematol*. 1992;82(3):589-95.

Liu D, Yan C, Xu L, Wang Y, Han W, Zhang X, et al. Diarrhea during the conditioning regimen is correlated with the occurrence of severe acute graft-versus-host disease through systemic release of inflammatory cytokines. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2010;16(11):1567-75.

Lockhart PB, Sonis ST. Relationship of oral complications to peripheral blood leukocyte and platelet counts in patients receiving cancer chemotherapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1979;48(1):21-8.

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

Logan RM, Stringer AM, Bowen JM, Gibson RJ, Sonis ST, Keefe DM. Is the pathobiology of chemotherapy-induced alimentary tract mucositis influenced by the type of mucotoxic drug administered? *Cancer Chemother Pharmacol*. 2009;63(2):239-51.

Lopez-Jornet P, Camacho-Alonso F, Lucero Berdugo M. Measuring the impact of oral mucosa disease on quality of life. *Eur J Dermatol*. 2009;19(6):603-6.

Lowry OH, Rosebrough NJ, Farr AL, Randall RJ. Protein measurement with the Folin phenol reagent. *J Biol Chem.* 1951;193(1):265-75.

McDonald-Hyman C, Turka LA, Blazar BR. Advances and challenges in immunotherapy for solid organ and hematopoietic stem cell transplantation. *Sci Transl Med.* 2015;7(280):280rv2.

McQuellon RP, Russell GB, Cella DF, Craven BL, Brady M, Bonomi A, et al. Quality of life measurement in bone marrow transplantation: development of the Functional Assessment of Cancer Therapy-Bone Marrow Transplant (FACT-BMT) scale. *Bone Marrow Transplant.* 1997;19(4):357-68.

Meirovitz A, Kuten M, Billan S, Abdah-Bortnyak R, Sharon A, Peretz T, et al. Cytokines levels, severity of acute mucositis and the need of PEG tube installation during chemo-radiation for head and neck cancer--a prospective pilot study. *Radiat Oncol.* 2010;5:16.

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;21(1):333-41.

Morales-Rojas T, Viera N, Moron-Medina A, Alvarez CJ, Alvarez A. Proinflammatory cytokines during the initial phase of oral mucositis in patients with acute lymphoblastic leukaemia. *Int J Paediatr Dent.* 2012;22(3):191-6.

Moreau P, Facon T, Attal M, Hulin C, Michallet M, Maloisel F, et al. Comparison of 200 mg/m² melphalan and 8 Gy total body irradiation plus 140 mg/m² melphalan as conditioning regimens for peripheral blood stem cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma: final analysis of the Intergroupe Francophone du Myelome 9502 randomized trial. *Blood.* 2002;99(3):731-5.

Niederwieser D, Baldomero H, Szer J, Gratwohl M, Aljurf M, Atsuta Y, et al. Hematopoietic stem cell transplantation activity worldwide in 2012 and a SWOT analysis of the Worldwide Network for Blood and Marrow Transplantation Group including the global survey. *Bone Marrow Transplant.* 2016.

Ohbayashi Y, Imataki O, Ohnishi H, Iwasaki A, Ogawa T, Inagaki N, et al. Multivariate analysis of factors influencing oral mucositis in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Ann Hematol.* 2008;87(10):837-45.

Oliff A, Bleyer WA, Poplack DG. Methotrexate-induced oral mucositis and salivary methotrexate concentrations. *Cancer Chemother Pharmacol.* 1979;2(3):225-6.

Oliveira BH, Nadanovsky P. Psychometric properties of the Brazilian version of the Oral Health Impact Profile-short form. *Community Dent Oral Epidemiol.* 2005;33(4):307-14.

Osgood EE, Riddle MC, Mathews TJ. Aplastic anemia treated with daily transfusions and intravenous marrow; case report*. *Annals of Internal Medicine.* 1939;13(2):357-67.

Ozturk M, Komurcu S, Kilic S, Ozet A, Arpaci F, Ozturk B, et al. Self-reported experience of mucositis in cancer patients who underwent conditioning regimen and stem cell transplantation. *Support Care Cancer.* 2009;17(10):1295-9.

Parulekar W, Mackenzie R, Bjarnason G, Jordan RC. Scoring oral mucositis. *Oral Oncol.* 1998;34(1):63-71.

Riley P, Glenny AM, Worthington HV, Littlewood A, Clarkson JE, McCabe MG. Interventions for preventing oral mucositis in patients with cancer receiving treatment: oral cryotherapy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;12:Cd011552.

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;100(9 Suppl):2026-46.

Scheller J, Chalaris A, Schmidt-Arras D, Rose-John S. The pro- and anti-inflammatory properties of the cytokine interleukin-6. *Biochim Biophys Acta.* 2011;1813(5):878-88.

Scully C, Epstein J, Sonis S. Oral mucositis: a challenging complication of radiotherapy, chemotherapy, and radiochemotherapy: part 1, pathogenesis and prophylaxis of mucositis. *Head Neck.* 2003;25(12):1057-70.

Scully C, Sonis S, Diz PD. Oral mucositis. *Oral Dis.* 2006;12(3):229-41.

Silva GB, Sacono NT, Othon-Leite AF, Mendonca EF, Arantes AM, Bariani C, et al. Effect of low-level laser therapy on inflammatory mediator release during chemotherapy-induced oral mucositis: a randomized preliminary study. *Lasers Med Sci.* 2015;30(1):117-26.

Slade GD. Derivation and validation of a short-form oral health impact profile. *Community Dent Oral Epidemiol*. 1997;25(4):284-90.

Sonis ST. The biologic role for nuclear factor-kappaB in disease and its potential involvement in mucosal injury associated with anti-neoplastic therapy. *Crit Rev Oral Biol Med*. 2002;13(5):380-9.

Sonis ST. The pathobiology of mucositis. *Nature Reviews Cancer*. 2004;4(4):277-84.
Sonis ST. Is oral mucositis an inevitable consequence of intensive therapy for hematologic cancers? *Nat Clin Pract Oncol*. 2005;2(3):134-5.

Sonis ST. Oral mucositis. *Anticancer Drugs*. 2011;22(7):607-12.

Sonis ST, Elting LS, Keefe D, Peterson DE, Schubert M, Hauer-Jensen M, et al. Perspectives on cancer therapy-induced mucosal injury: pathogenesis, measurement, epidemiology, and consequences for patients. *Cancer*. 2004;100(9 Suppl):1995-2025.

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. *J Clin Oncol*. 2001;19(8):2201-5.

Soto M, Lalla RV, Gouveia RV, Zecchin VG, Seber A, Lopes NN. Pilot Study on the Efficacy of Combined Intraoral and Extraoral Low-Level Laser Therapy for Prevention of Oral Mucositis in Pediatric Patients Undergoing Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Photomed Laser Surg*. 2015;33(11):540-6.

Stewart B, Wild CP. World cancer report 2014. World. 2015.

Stiff P. Mucositis associated with stem cell transplantation: current status and innovative approaches to management. *Bone Marrow Transplant*. 2001;27 Suppl 2:S3-s11.

Tegg EM, Griffiths AE, Lowenthal RM, Tuck DM, Harrup R, Marsden KA, et al. Association between high interleukin-6 levels and adverse outcome after autologous haemopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2001;28(10):929-33.

Treister N, Sonis S. Mucositis: biology and management. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2007;15(2):123-9.

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

Vokurka S, Bystricka E, Scudlova J, Mazur E, Visokaiova M, Vasilieva E, et al. The risk factors for oral mucositis and the effect of cryotherapy in patients after the BEAM and HD-I-PAM 200 mg/m² autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Eur J Oncol Nurs*. 15. Scotland: A 2011 Elsevier Ltd; 2011. p. 508-12.

Vokurka S, Steinerova K, Karas M, Koza V. Characteristics and risk factors of oral mucositis after allogeneic stem cell transplantation with FLU/MEL conditioning regimen in context with BU/CY2. *Bone Marrow Transplant*. 44. England 2009. p. 601-5.

Voltarelli JC, Stracieri ABP. Aspectos imunológicos dos transplantes de células tronco hematopoéticas. *Medicina (Ribeirao Preto Online)*. 2000;33(4):443-62.

Wang EH, Chen YA, Corringham S, Bashey A, Holman P, Ball ED, et al. High-dose CEB vs BEAM with autologous stem cell transplant in lymphoma. *Bone Marrow Transplant*. 2004;34(7):581-7.

Wardley AM, Jayson GC, Swindell R, Morgenstern GR, Chang J, Bloor R, et al. Prospective evaluation of oral mucositis in patients receiving myeloablative conditioning regimens and haemopoietic progenitor rescue. *Br J Haematol*. 2000;110(2):292-9.

Woo SB, Sonis ST, Monopoli MM, Sonis AL. A longitudinal study of oral ulcerative mucositis in bone marrow transplant recipients. *Cancer*. 1993;72(5):1612-7.

Yu ZP, Ding JH, Chen BA, Li YF, Ding BH, Qian J. An anti-human thymocyte globulin-based reduced-intensity conditioning regimen is associated with a higher quality of life and lower organ toxicity without affecting lymphocyte reconstitution. *PLoS One*. 2013;8(9):e73755.

Zerbe MB, Parkerson SG, Ortlieb ML, Spitzer T. Relationships between oral mucositis and treatment variables in bone marrow transplant patients. *Cancer Nurs*. 1992;15(3):196-205.

APÊNDICE A - Prontuário Personalizado

PRONTUÁRIO ODONTOLÓGICO
Transplante de Medula Óssea

IDENTIFICAÇÃO DO PACIENTE:

NÚMERO DO PRONTUÁRIO: _____

Nome _____

Data Nasc.: ____/____/____ Idade: _____ Sexo: () F () M

Naturalidade: _____ Estado civil: _____

Cidade/Estado: _____

Profissão: _____

Nome do Médico: _____

Instrução: ____ série do ____ grau () completa () incompleta

Ocupação: _____ (se aposentado, anotar a ocupação anterior. Se "do lar", anotar também a ocupação do chefe da família)

Número de pessoas que moram no domicílio, incluindo o paciente: _____ pessoas

Número de quartos no domicílio: _____ quartos

História da Doença Atual:

Diagnóstico: _____

Protocolo de Tratamento: _____

Tratamento Quimioterápico: () Ciclo nº _____ () Condicionamento pré-TMO

Droga: _____ Dose: _____ Via: _____ Freq.: _____

Droga: _____ Dose: _____ Via: _____ Freq.: _____

Droga: _____ Dose: _____ Via: _____ Freq.: _____

Droga: _____ Dose: _____ Via: _____ Freq.: _____

Droga: _____ Dose: _____ Via: _____ Freq.: _____

Tratamento Raditerápico:

Nº de Sessões: _____ Dose Diária: _____ Dose Total: _____

Intra Oral:

APÊNDICE B - Questionário OHIP

Você deve responder as perguntas sobre fatos acontecidos nos últimos 12 meses, até ontem.	Nunca (0)	Raramente (1)	Às vezes (2)	Repetidamente (3)	Sempre (4)	Área Pesq.
1. Você teve problemas para falar alguma palavra por causa de problemas com seus dentes ou sua boca?						OH1=
2. Você sentiu que o sabor dos alimentos tem piorado por causa de problemas com seus dentes ou sua boca?						OH2=
3. Você já sentiu dores fracas, mas constantes em sua boca?						OH3=
4. Você tem se sentido incomodado ao comer algum alimento por causa de problemas com seus dentes ou sua boca?						OH4=
5. Você tem ficado pouco à vontade por causa dos seus dentes, sua boca?						OH5=
6. Você se sentiu estressado por causa de problemas com seus dentes ou sua boca?						OH6=
7. Sua alimentação tem sido prejudicada por causa de problemas com seus dentes ou sua boca?						OH7=
8. Você teve que parar suas refeições por causa de problemas com seus dentes ou sua boca?						OH8=

9. Você tem encontrado dificuldade em relaxar por causa de problemas com seus dentes ou sua boca?						OH9=
10. Você já se sentiu um pouco envergonhado por causa de problemas com seus dentes ou sua boca?						OH10=
11. Você tem estado um pouco irritado com outras pessoas por causa de problemas com seus dentes ou sua boca?						OH11=
12. Você tem tido dificuldade em realizar suas atividades diárias por causa de problemas com seus dentes ou sua boca?						OH12=
13. Você sentiu que a vida em geral ficou pior por causa de problemas com seus dentes ou sua boca?						OH13=
14. Você tem estado sem poder fazer suas atividades diárias por causa de problemas com seus dentes ou sua boca?						OH14=

APÊNDICE C - Questionário OMQoL

Oral Mucositis Quality of Life (OMQoL)

		1 (nunca)	2 (um pouco)	3 (às vezes)	4 (muito)	Pontuação
	Sintomas					
1	Tenho inchamento na minha boca					
2	Tenho úlcera na boca					
3	Dor na boca me deixa estressado					
4	Eu tenho hemorragia/sangramento em meus lábios, ou dentro da minha boca					
5	Eu sinto desconforto enquanto escovo os dentes / faço bochecho					
6	Dores na boca me causam problemas para dormir					
7	Eu tenho dores na boca					
8	Eu tenho sensação de queimação na minha boca					
9	Eu tenho dificuldades para abrir a minha boca					
	Dieta					
10	Não sou capaz de apreciar comidas					
11	Eu reduzo meus jantares sociais por causa de desconforto bucal					
12	Minha saliva se torna espessa/grudenta e eu preciso cuspir frequentemente					
13	Eu tenho mudanças de paladar					
14	Dificuldades com alimentação me causam estresse					
15	Eu preciso de mais tempo para beber/comer					
16	Tenho perda de peso					
17	Eu modifico minha dieta (por ex. tipo de alimento, textura e tamanho)					
18	Eu reduzo meu consumo de alimentos pastosos/sólidos					
19	Eu me preocupo com meu consumo não adequado de nutrientes					
	Função social					
20	Eu falo com pior qualidade de voz					
21	Eu tenho dificuldades para falar					
22	Eu preciso usar outros meios (por ex. Papel/caneta, linguagem corporal) para me comunicar com outros					
23	EU me sinto incomodado durante refeições com minha família/amigos					
24	Dificuldades para falar me deixam estressado					
25	Eu não quero falar com outros (incluindo falar ao telefone) devido a desconforto com a boca					
26	Eu tenho minha expressão (incluindo sorrir para os outros) e comunicação afetados					
	Swallowing					
27	Eu sinto desconforto na garganta					
28	Eu tenho dificuldades para engolir líquidos (por ex. água, suco, sopa)					
29	EU tenho dificuldades para engolir alimentos pastosos/sólidos					
30	Eu engasgo facilmente enquanto estou engolindo					
31	Eu tenho dificuldades para engolir saliva					

APÊNDICE D - Questionário PROMS

Questionário – Escala de Relato do Paciente sobre Sintomas de Mucosite Oral

Este questionário pede que você avalie algumas situações que você pode ter experimentado na semana passada. Todas as condições se referem à condição de sua boca. Você pode indicar a severidade da situação fazendo uma marca vertical ao longo das linhas abaixo.

Primeiro, nós vamos usar este tipo de linha para quantificar a temperatura como exemplo.

Em um dia quente no meio do verão, se nos perguntarem o quão quente estava hoje, você provavelmente marcará uma linha como segue:

Não está quente Extremamente quente

Em um dia frio no inverno, você poderia indicar:

Não está quente Extremamente quente

Para praticar: Por favor diga-me o quão quente está lá fora hoje colocando uma marca na linha abaixo.

Não está quente Extremamente quente

Agora que você sabe como usar esta escala, por favor indique em que grau essas situações afetaram o(a) senhor(a) na semana passada.

Dor na boca
Sem dor A pior dor possível

Dificuldades para falar por causa de feridas na boca
Sem dificuldades de fala Impossível de falar

Restrição para conversar discurso por causa de feridas na boca
Sem restrição para conversar Restrição completa para conversar

Dificuldade para comer alimentos duros (pão duro, batata frita, etc.) por causa de feridas na boca
Sem problemas para comer alimentos duros Impossível de comer alimentos duros

Dificuldade para comer alimentos moles (gelatinas, pudins, etc.) por causa de feridas na boca

Sem problemas para comer alimentos moles	_____	Impossível de comer alimentos moles
--	-------	-------------------------------------

Restrição para comer por causa das feridas na boca

Sem restrição para comer	_____	Restrição completa para comer
--------------------------	-------	-------------------------------

Dificuldade para beber por causa de feridas na boca

Sem problemas para beber	_____	Impossível de beber
--------------------------	-------	---------------------

Restrição para beber por causa das feridas na boca

Sem restrição para beber	_____	Restrição completa para beber
--------------------------	-------	-------------------------------

Dificuldade para engolir por causa de feridas na boca

Sem dificuldade para engolir	_____	Impossível de engolir
------------------------------	-------	-----------------------

Alterações no paladar

Sem alterações no paladar	_____	Mudança completa no paladar
---------------------------	-------	-----------------------------

APÊNDICE E - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido - Transplante Autólogo

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO
(Pacientes submetidos a transplante autólogo)

Por este meio, convidamos o(a) senhor(a) a participar do projeto “Mucosite oral: aspectos clínicos e impacto na qualidade de vida de pacientes submetidos a transplante de células-tronco hematopoiéticas”. O objetivo desse estudo é fazer perguntas a respeito do estado da saúde de sua boca durante o tratamento de transplante de medula óssea. Com isso, poderemos melhorar cada vez mais o atendimento odontológico do Hospital, para aumentar o conforto dos pacientes que se submetem ao tratamento.

Se o(a) senhor(a) aceitar participar do estudo, a equipe odontológica que trabalha no Departamento de Estomatologia deste Hospital fará uma entrevista, usando 3 questionários, com perguntas sobre como o(a) senhor(a) sente a saúde de sua boca. O tempo estimado para respondê-los é de 15 (quinze minutos). O(a) senhor(a) será convidado a responder esses 3 questionários 4 vezes, ao longo do tratamento; esses momentos correspondem a momentos importantes durante o tratamento: 1- antes do condicionamento; 2- 5º dia; 3- 12º dia; e 4- aos 30 dias da alta. Como rotina do Serviço, sua boca será examinada, para verificar as necessidades de tratamento; será realizada aplicação de laser, também como rotina, para aliviar os sintomas bucais decorrentes do tratamento.

Além disso, o(a) senhor(a) será orientado(a) a fornecer saliva nesses 4 momentos, de forma orientada pela equipe, para realizar análises de seus componentes virais.

Para a coleta da saliva, o(a) senhor(a) será instruído(a) a não comer, beber, fumar ou higienizar a boca 1 hora e meia antes da coleta. O(a) senhor(a) será orientado a bochechar água destilada por 30 segundos e cuspir. Então, será fornecido pote para cuspir sua saliva durante alguns minutos. Depois, será fornecido um pedaço de plástico (parafina) para morder, e em seguida, será coletada novamente a saliva. Após as análises, a saliva será descartada.

Sua participação é voluntária. O perigo (risco) por participar do estudo é mínimo. Não terá benefício direto por participar deste estudo, nem prejuízos caso venha a negar seu consentimento.

O senhor terá o direito de desistir no momento em que desejar ou solicitar sua exclusão do estudo a qualquer momento. Sua participação consiste em responder um questionário sobre os sintomas bucais durante o tratamento, e fornecer saliva de acordo com as orientações da equipe.

Serão tomadas as medidas necessárias para manter confidenciais as informações que o(a) senhor(a) fornecer, e sua identidade não será revelada. Caso tenha alguma dúvida ou pergunta adicional sobre o estudo ou algum desconforto, por favor, contatar o Dr responsável pela pesquisa, nos telefones abaixo listados.

Se o pesquisador responsável não fornecer as informações/esclarecimentos suficientes, por favor entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Fundação Antônio Prudente – Hospital do Câncer – A.C.Camargo/SP pelo telefone (11) 2189-5000, ramais 2069 ou 5020, de segunda-feira à quinta-feira das 7 horas às 18 horas e sexta-feira das 7 horas às 16 horas.

Data

____/____/____

Nome legível e assinatura do paciente. _____

Responsável pela pesquisa: Prof. Dr. Fábio de Abreu Alves
Diretor do Departamento de Estomatologia do Hospital A.C.Camargo
Fundação Antônio Prudente – Hospital A.C.Camargo – Centro de Tratamento, Ensino e Pesquisa em Câncer
Rua Professor Antônio Prudente, 211. São Paulo – SP. CEP 01509-900. Tel.: (11) 2189-5129

APÊNDICE F - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido - Transplante Alogênico

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

(Pacientes submetidos a transplante alogênico)

Por este meio, convidamos o(a) senhor(a) a participar do projeto “Mucosite oral: aspectos clínicos e impacto na qualidade de vida de pacientes submetidos a transplante de células-tronco hematopoiéticas”. O objetivo desse estudo é fazer perguntas a respeito do estado da saúde de sua boca durante o tratamento de transplante de medula óssea. Com isso, poderemos melhorar cada vez mais o atendimento odontológico do Hospital, para aumentar o conforto dos pacientes que se submetem ao tratamento.

Se o(a) senhor(a) aceitar participar do estudo, a equipe odontológica que trabalha no Departamento de Estomatologia deste Hospital fará uma entrevista, usando 3 questionários, com perguntas sobre como o(a) senhor(a) sente a saúde de sua boca. O tempo estimado para respondê-los é de 15 (quinze minutos). O(a) senhor(a) será convidado a responder esses 3 questionários 4 vezes, ao longo do tratamento; esses momentos correspondem a momentos importantes durante o tratamento: 1- antes do condicionamento; 2- 8º dia; 3- 20º dia; e 4- aos 30 dias da alta. Como rotina do Serviço, sua boca será examinada, para verificar as necessidades de tratamento; será realizada aplicação de laser, também como rotina, para aliviar os sintomas bucais decorrentes do tratamento.

Além disso, o(a) senhor(a) será orientado(a) a fornecer saliva nesses 4 momentos, de forma orientada pela equipe, para realizar análises de seus componentes virais.

Sua participação é voluntária. O perigo (risco) por participar do estudo é mínimo. Não terá benefício direto por participar deste estudo, nem prejuízos caso venha a negar seu consentimento.

O senhor terá o direito de desistir no momento em que desejar ou solicitar sua exclusão do estudo a qualquer momento. Sua participação consiste em responder um questionário sobre os sintomas bucais durante o tratamento, e fornecer saliva de acordo com as orientações da equipe.

Serão tomadas as medidas necessárias para manter confidenciais as informações que o(a) senhor(a) fornecer, e sua identidade não será revelada. Caso tenha alguma dúvida ou pergunta adicional sobre o estudo ou algum desconforto, por favor, contatar o Dr responsável pela pesquisa, nos telefones abaixo listados.

Se o pesquisador responsável não fornecer as informações/esclarecimentos suficientes, por favor entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Fundação Antônio Prudente – Hospital do Câncer – A.C. Camargo/SP pelo telefone (11) 2189-5000, ramais 2069 ou 5020, de segunda-feira à quinta-feira das 7 horas às 18 horas e sexta-feira das 7 horas às 16 horas.

Data _____/_____/_____

Nome legível e assinatura do paciente. _____

Responsável pela pesquisa: Prof. Dr. Fábio de Abreu Alves
Diretor do Departamento de Estomatologia do Hospital A.C.Camargo
Fundação Antônio Prudente – Hospital A.C.Camargo – Centro de Tratamento, Ensino e Pesquisa em Câncer
Rua Professor Antônio Prudente, 211. São Paulo – SP. CEP 01509-900. Tel.: (11) 2189-5129

ANEXO A - Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa - AC CAMARGO CANCER CENTER

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP**DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

Título da Pesquisa: MUCOSITE ORAL: ASPECTOS CLÍNICOS E IMPACTO NA QUALIDADE DE VIDA DE PACIENTES SUBMETIDOS A TRANSPLANTE DE CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOIÉTICAS

Pesquisador: Fábio de Abreu Alves

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 15507813.0.0000.5432

Instituição Proponente: Fundação Antônio Prudente-Hospital do Câncer-A C Camargo

Patrocinador Principal: FUNDACAO DE AMPARO A PESQUISA DO ESTADO DE SAO PAULO

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 439.910

Data da Relatoria: 22/10/2013

Apresentação do Projeto:

A mucosite oral é um evento frequente em pacientes submetidos a transplante de células-tronco hematopoieticas (TCTH). Sua ocorrência está associada a um impacto na qualidade de vida, relacionados ao surgimento de sintomas como desconforto e dor. Entretanto, existe na literatura uma escassez de estudos que avaliaram formalmente o impacto destes sintomas na qualidade de vida destes pacientes. Trata-se de um projeto Departamental, prospectivo, planejado para incluir aproximadamente 100 pacientes submetidos a TCTH e atendidos no Departamento de Estomatologia do AC Camargo Cancer Center. Serão aplicados 3 questionários (OHIP-14, OMQoL e PROMS) em 4 momentos diferentes do tratamento (de acordo com o tipo de TCTH realizado: autólogo versus alogênico), além de coleta de saliva não estimulada (SNE) e saliva estimulada (SE). O material coletado será submetido para análise no Laboratório de Biologia Oral da Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo (FOUSP) para quantificação de IL-6 e TNF-alfa através de ELISA.

Objetivo da Pesquisa:

1. Analisar o impacto da mucosite na condição bucal e na qualidade de vida de pacientes submetidos a transplante de células-tronco hematopoieticas (TCTH).

Endereço: Rua Professor Antônio Prudente, 211
Bairro: Liberdade **CEP:** 01.509-900
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)2189-5020 **Fax:** (11)2189-5020 **E-mail:** cep_hcancer@accamargo.org.br

FUNDAÇÃO ANTÔNIO
PRUDENTE-HOSPITAL DO
CÂNCER A C CAMARGO

Continuação do Parecer: 439.910

2. Verificar a possível associação entre graus de mucosite e quantificação da interleucina 6 (IL-6) e fator de necrose do tumor alfa (TNF-alfa) nos pacientes submetidos a transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH).

3. Verificar a possível associação entre a quantificação da interleucina 6 (IL-6) e do fator de necrose do tumor alfa (TNF-alfa) na qualidade de vida relatada pelos pacientes submetidos a transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH).

Consideramos as pendências relacionadas aos objetivos do projeto ATENDIDAS.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Não haverá benefícios diretos aos pacientes decorrentes da pesquisa.

Os riscos envolvidos na pesquisa são mínimos, referentes ao desconforto relacionado a coleta e aplicação do questionário.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Consideramos a pesquisa relevante.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE):

1. Encontra-se descrito no TCLE a aplicação de apenas 2 questionários, quando na metodologia prevê-se a aplicação de 3 questionários (OHIP-14, OMQoL e PROMS); - PENDÊNCIA ATENDIDA
2. Não há descrição no TCLE do tempo necessário para a aplicação dos questionários; - PENDÊNCIA ATENDIDA com a inclusão do trecho "O tempo estimado para respondê-los é de 15 (quinze) minutos"
3. Solicita-se adequação na frase "Não há perigo por participar dos estudos" conforme o entendimento que qualquer pesquisa envolvendo seres humanos apresentam riscos diretos ou indiretos; - PENDÊNCIA ATENDIDA com a alteração para: "o perigo (risco) por participar do estudo é mínimo"
4. Adequar o TCLE com a recomendação: "Se o pesquisador responsável não fornecer as informações/esclarecimentos suficientes, por favor entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Fundação Antônio Prudente - Hospital do Câncer - A.C.

Endereço: Rua Professor Antônio Prudente, 211

Bairro: Liberdade

CEP: 01.509-900

UF: SP

Município: SÃO PAULO

Telefone: (11)2189-5020

Fax: (11)2189-5020

E-mail: cep_hcancer@accamargo.org.br

Continuação do Parecer: 439.910

Camargo/SP pelo telefone (11) 2189-5000, ramais 2069 ou 5020, de segunda-feira à quinta-feira das 7 horas às 18 horas e sexta-feira das 7 horas às 16 horas."; - PENDÊNCIA ATENDIDA - trecho incluído 5. As páginas do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido devem ser numeradas e deve constar a data e a versão do mesmo (no rodapé). - PENDÊNCIA ATENDIDA

Recomendações:

Sem recomendações.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Aprovado sem sugestões. As pendências emitidas em parecer anterior (337.989) foram adequadamente respondidas pelo pesquisador.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Comentários Gerais (COPE):

- Introdução: Deve ser revista - PENDÊNCIA ATENDIDA

Poucos dados são usados para introduzir e justificar a importância do estudo, introdução precisa ser mais consistente para justificar o estudo no âmbito científico.

- Objetivos: Devem ser revistos - PENDÊNCIA ATENDIDA

Os objetivos não foram colocados em um tópico separadamente. Na introdução é mencionado que "o objetivo do estudo é analisar o impacto da mucosite na condição bucal de pacientes submetidos a transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH).", não mencionando a qualidade de vida (diferente do que propões o resumo e o título do estudo). O objetivo do estudo encontra-se no resumo e na introdução, sendo necessário um tópico específico de 'Objetivos'.

- Material e método: Não foram descritos como o instrumento OHIP-14 irá avaliar a qualidade de vida dos pacientes e quais os domínios de qualidade de vida são usados neste questionário. Também não são mencionados quais os objetivos na realização da análise bioquímica salivar, assim como a diferença entre a coleta de saliva estimulada e não estimulada - PENDÊNCIA

Endereço: Rua Professor Antônio Prudente, 211
Bairro: Liberdade **CEP:** 01.509-900
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)2189-5020 **Fax:** (11)2189-5020 **E-mail:** cep_hcancer@accamargo.org.br

A.C. Camargo
Cancer Center

FUNDAÇÃO ANTÔNIO
PRUDENTE-HOSPITAL DO
CÂNCER A C CAMARGO

Continuação do Parecer: 439.910

ATENDIDA

- Critérios de Exclusão: Não foram apresentados - PENDÊNCIA ATENDIDA

SAO PAULO, 30 de Outubro de 2013

Assinador por:

Antonio Hugo Jose Froes Marques Campos
(Coordenador)

Endereço: Rua Professor Antônio Prudente, 211

Bairro: Liberdade

CEP: 01.509-900

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)2189-5020

Fax: (11)2189-5020

E-mail: cep_hcancer@accamargo.org.br

ANEXO B - Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo

FACULDADE DE
ODONTOLOGIA DA
UNIVERSIDADE DE SÃO

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Elaborado pela Instituição Coparticipante

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: MUCOSITE ORAL: ASPECTOS CLÍNICOS E IMPACTO NA QUALIDADE DE VIDA DE PACIENTES SUBMETIDOS A TRANSPLANTE DE CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOIÉTICAS

Pesquisador: Fábio de Abreu Alves

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 15507813.0.3001.0075

Instituição Proponente: Fundação Antônio Prudente-Hospital do Câncer-A C Camargo

Patrocinador Principal: FUNDAÇÃO DE AMPARO A PESQUISA DO ESTADO DE SÃO PAULO

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 600.794-0

Data da Relatoria: 22/11/2013

Apresentação do Projeto:

A mucosite oral é um evento frequente em pacientes submetidos a transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH). Sua ocorrência está associada a um impacto na qualidade de vida, relacionados ao surgimento de sintomas como desconforto e dor. Entretanto, existe na literatura uma escassez de estudos que avaliaram formalmente o impacto destes sintomas na qualidade de vida destes pacientes. Este estudo trata-se de um projeto Departamental, prospectivo, planejado para incluir aproximadamente 100 pacientes submetidos à TCTH e atendidos no Departamento de Estomatologia do AC Camargo Câncer Center. Serão aplicados 3 questionários (OHIP-14, OMQoL e PROMS) em 4 momentos diferentes do tratamento (de acordo com o tipo de TCTH realizado: autólogo versus alogênico), além de coleta de saliva não estimulada (SNE) e saliva estimulada (SE). O material coletado será submetido para análise no Laboratório de Biologia Oral da Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo (FOUSP) para quantificação de IL-6 e TNF-alfa através de ELISA.

Objetivo da Pesquisa:

o estudo propõe 3 objetivos: analisar o impacto da mucosite na condição bucal e na qualidade de vida de pacientes submetidos a transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH); verificar a possível associação entre graus de mucosite e quantificação da interleucina 6 (IL-6) e fator de

Endereço: Av Prof Lineu Prestes 2227

Bairro: Cidade Universitária

CEP: 05.508-900

UF: SP

Município: SÃO PAULO

Telefone: (11)3091-7960

Fax: (11)3091-7814

E-mail: cepfo@usp.br

FACULDADE DE
ODONTOLOGIA DA
UNIVERSIDADE DE SÃO

Continuação do Parecer: 600.794-0

necrose do tumor alfa (TNF-alfa) nos pacientes submetidos a transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH); e verificar a possível associação entre a quantificação da interleucina 6 (IL-6) e do fator de necrose do tumor alfa (TNF-alfa) na qualidade de vida relatada pelos pacientes submetidos a transplante de célulastronco hematopoiéticas (TCTH).

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

não haverá benefícios diretos ao pacientes decorrentes da pesquisa. Os riscos envolvidos na pesquisa são mínimos, referentes ao desconforto relacionado à coleta e aplicação do questionário.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A pesquisa é relevante e irá contribuir para a literatura específica uma vez que existe na literatura uma escassez de estudos que avaliaram formalmente o impacto da mucosite oral na qualidade de vida de pacientes submetidos a transplante de células-tronco hematopoiéticas.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Os termos foram adequados conforme pareceres emitidos anteriormente (337.989 e 439.910).

Recomendações:

Tendo em vista a legislação vigente, devem ser encaminhados ao CEP-FOUSP relatórios parciais semestrais referentes ao andamento da pesquisa e relatório final ao término do trabalho. Qualquer modificação do projeto original deve ser apresentada a este CEP, de forma objetiva e com justificativas, para nova apreciação.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Conforme parecer emitido em 22/10/2013 (439.910) este projeto foi aprovado sem sugestões. As pendências emitidas em parecer anterior (337.989) foram adequadamente respondidas pelo pesquisador. Nesta versão foi incluído um membro à equipe de pesquisa (Paula Verona Ragusa da Silva CPF: 07281054971).

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

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

FACULDADE DE
ODONTOLOGIA DA
UNIVERSIDADE DE SÃO

Continuação do Parecer: 600.794-0

SAO PAULO, 11 de Abril de 2014

Assinador por:
Décio dos Santos Pinto Junior
(Coordenador)

Este parecer reemitido substitui o parecer número 600794 gerado na data 22/11/2013 16:32:14, onde o número CAAE foi alterado de 15507813.0.0000.5432 para 15507813.0.3001.0075.

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