ANA CLAUDIA LUIZ

**Alterações bucais em pacientes submetidos ao transplante de células tronco
hematopoiéticas: estudo longitudinal**

São Paulo

2012

ANA CLAUDIA LUIZ

**Alterações bucais em pacientes submetidos ao transplante de células tronco
hematopoiéticas: estudo longitudinal**

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

Área de Concentração: Patologia Bucal

Orientador: Prof^a. Dra. Marina Helena Cury Gallottini

São Paulo

2012

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

Luiz, Ana Claudia

Alterações bucais em pacientes submetidos ao transplante de células tronco hematopoiéticas: estudo longitudinal / Ana Claudia Luiz; orientador Marina Helena Cury Gallottini. -- São Paulo, 2012.

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

Tese -- Programa de Pós-Graduação em Odontologia. Área de Concentração: Patologia Bucal. -- Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo.
Versão corrigida.

1. Células tronco. 2. Hematopoiese. 3. Transplantes. 4. Mucosa oral. 5. Doença enxerto-hospedeiro. 6. Xerostomia. 7. Transtornos de deglutição. 8. Disgeusia.
I. Gallottini, Marina Helena Cury. II. Título.

LUIZ AC. Alterações bucais em pacientes submetidos ao transplante de células tronco hematopoiéticas: estudo longitudinal. Tese apresentada à Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor em Patologia Bucal.

Aprovado em: / /2012

Banca Examinadora

Prof(a). Dr(a). _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof(a). Dr(a). _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof(a). Dr(a). _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof(a). Dr(a). _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof(a). Dr(a). _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

DEDICATÓRIA

Ao amor da minha vida, André, por me acompanhar desde o início da minha vida acadêmica. Agradeço a paciência, compreensão e carinho nos momentos de estresse, de choro, de correria, de 'tolerância zero'!!

Aos meus pais, Maurílio e Lina, por me ensinarem que RESPEITO é a essência de tudo. Com vocês aprendo diariamente a ser batalhadora, guerreira e acima de tudo a ser ética. Vocês são meus grandes exemplos de vida!

Aos meus irmãos e 'agregados', Júnior e Bel, Renata e Marcus, e as crianças da família Gigi e João obrigada pelo apoio constante e por tantos momentos felizes juntos!

Ao Edgar e Isa que incentivam, vibram e participam de cada novo desafio. Obrigada pela força e por toda ajuda! Ao Rafa e Kelly pelos incentivos mesmo a distância! Admiro muito todos vocês!

*"Tu te tornas eternamente responsável por aquilo que cativas."
(Antoine de Saint Exupéry)*

*A todos os familiares que mesmo à distância sempre torceram por mim.
Em especial ao tio Deley e a 'família' Bala de Coco que me paparicam
todos os dias!*

*As minha amigas/madrinhas/irmãs queridas, Ca e Lí, pelos momentos
incrivelmente divertidos e pela amizade sincera durante todos estes
anos.*

As amigas, Ju e Mari, pelo carinho e tantos anos de amizade....

*Aos colegas e amigos do CAPE pela convivência na clínica, discussão de
casos e valiosa troca de experiências. Em especial agradeço a Kareem, a
Nathalie e ao Paulo que sempre dividiram seus conhecimentos e se
tornaram meus grandes amigos.*

*A todos os colegas da pós-graduação pelo conhecimento e experiências
divididas! Sou muito feliz por ter conhecido colegas de profissão de
todos os cantos do país, por dividir e participar um pouquinho da vida
de alguns de vocês e especialmente por fazer amizades que durarão
para o resto da vida!*

*Alessandra, Claudia, Carla, Gustavo, Carina, Bianca, Karín, Fabiana e
Márcio vocês são amigos muito especiais!*

*Aos colegas de trabalho da Santa Casa da Misericórdia de São Paulo e
do Hospital do Servidor Público Estadual que me ajudaram sempre que
precisei permitindo que eu pudesse conciliar o trabalho e os estudos!*

*Agradeço muito a Deus por estar sempre ao meu lado e por permitir que
cada um de vocês fizesse parte da minha vida.*

AGRADECIMENTOS

A minha orientadora **Profa. Dra. Marina Helena Cury Gallottini**, agradeço pela oportunidade ímpar de trabalhar ao seu lado. Agradeço pelos ensinamentos valiosos, pela compreensão e paciência em muitos momentos...e pela falta dela em alguns outros! Tenho respeito e admiração por você e por seu trabalho desde quando a conheci na época da minha graduação. Sua dedicação as atividades de ensino e pesquisa e a paixão que tem pelo trabalho são exemplares.

Ao **Prof. Dr. Frederico Luiz Dulley** e a **Profa. Dra. Rosaura Saboya** pela oportunidade de trabalhar com a equipe de vocês no Serviço de Transplante de Medula Óssea do Hospital das Clínicas e permitir que este trabalho pudesse ser realizado.

Ao **Prof. Dr. Fábio Luiz Coracin**, colega de profissão e amigo, por ter contribuído muito para a realização deste trabalho desde o início. Pela disponibilidade em responder prontamente TODOS os email da minha lista sem fim de dúvidas, por confiar em mim e me receber de portas abertas em seu local de trabalho e ainda por dividir comigo não apenas momentos de estresse mas de boas risadas também.

Ao **Prof. Dr. Fábio Daumas Nunes** agradeço por ter me recebido prontamente em seu laboratório e ter permitido que eu iniciasse meus aprendizados em uma nova área. Admiro muito sua dedicação aos estudos de patologia molecular.

Aos amigos de pós-graduação **Carla Silva Siqueira** e **Juvani Lago**, por terem se envolvido de corpo e alma e terem me ajudado muito na etapa laboratorial, mesmo que esta etapa não tenha sido usada nesta tese, foi essencial para meu crescimento acadêmico e científico durante o doutorado a vivência laboratorial e a convivência com vocês.

Aos professores do programa de pós-graduação em Patologia Bucal e Estomatologia Básica e Aplicada **Profa. Dra. Andréa Mantesso, Prof. Dr. Décio dos Santos Pinto Júnior, Prof. Dr. Fábio Daumas Nunes, Profa. Dra. Karem Lopez Ortega, Profa. Dra. Marília Trierveiler Martins e Profa. Dra. Suzana Cantanhede Orsini Machado de Sousa** por tantas vezes terem me ajudado, pelos valiosos ensinamentos e pelo convívio agradável durante todos estes anos.

As professoras e amigas, **Profa. Dra. Karem Lopez Ortega**, **Profa. Dra. Nathalie Pepe Medeiros de Rezende** e **Profa Luciana Correia** pelas dicas científicas sobre este trabalho, pelas discussões filosóficas, pelos momentos de descontração, almoços e cafés no 'Bala', pelas boas risadas e fofocas de sempre!

As queridas funcionárias do CAPE **Sandra, Gilmara, Cris, Jeanne, Andressa, Bel, Leninha e Adriana** pelo carinho e atenção sempre.

A todos os funcionários das disciplinas de Patologia Bucal **Zilda, Néia, Nair, Bia, Elisa, Adriana, Edna** pela disponibilidade e ajuda sempre.

Ao **Serviço de Documentação Odontológica** pela ajuda na formatação do trabalho.

"Só sabemos com exatidão quando sabemos pouco; à medida que vamos adquirindo conhecimentos, instala-se a dúvida."

(Johan Wolfgang Von Goethe)

RESUMO

Luiz AC. Alterações bucais em pacientes submetidos ao transplante de células tronco hematopoiéticas: estudo longitudinal [tese]. São Paulo: Universidade de São Paulo, Faculdade de Odontologia; 2012.

A boca é local de frequentes complicações relacionadas ao transplante de células tronco hematopoiéticas (TCTH) tais como xerostomia, disgeusia, disfagia, mucosite, infecções oportunistas e doença do enxerto contra hospedeiro (DECH). Sabe-se que estas complicações podem comprometer a qualidade de vida do paciente e interferir na morbidade pós-TCTH. O dentista é o profissional da saúde que deverá intervir no momento correto para tratar e minimizar esses efeitos secundários do TCTH. Para tanto é importante conhecermos o momento em que cada complicação ocorre para que a intervenção seja pronta e eficiente. O objetivo principal deste estudo foi identificar e quantificar as alterações bucais em indivíduos submetidos ao TCTH em cinco momentos consecutivos desde antes do início do condicionamento pré-TCTH até o dia 100 pós-TCTH. Como objetivos secundários buscamos investigar possíveis relações entre a severidade da mucosite oral e a manifestação da DECH com dados demográficos (sexo, idade), com o status de saúde bucal (por meio dos índices IHO-S, CPOD, número de dentes cariados) e com a realização de adequação bucal pré-TCTH, e ainda, somente para a DECH, também foi investigada a possível relação entre esta doença com infecção sistêmica por citomegalovírus e com a manifestação de mucosite oral severa. Foram incluídos no estudo 27 indivíduos com doenças hematológicas do Serviço de Transplante de Medula Óssea do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP), com idade ≥ 12 anos que receberam TCTH alogênico. Os indivíduos foram examinados em cinco momentos consecutivos. No primeiro momento, pré-TCTH, foi realizada a coleta de índices de saúde bucal e aplicação de questionário sobre o histórico de tratamentos odontológico prévios. Nos momentos de 10, 20, 60 e 100 dias pós-TCTH foram avaliadas as manifestações bucais presentes. A incidência de mucosite oral foi de 82,6% considerando todos os momentos avaliados. Mucosite oral severa, ou seja, graus 3 e 4 (OMS) foi observada em 57,9% dos pacientes avaliados nos momentos 2 e 3. Dez (37%) pacientes apresentaram

GVHD em algum órgão, e destes, 8 (80%) apresentaram GVHD de boca. Infecção sistêmica por CMV foi diagnosticada em 6 (22,2%) pacientes. Concluímos que entre as queixas levantadas, dor bucal e disfagia foram as mais referidas. O período de maior incidência das complicações bucais foi nos segundo e terceiro momentos, ou seja, D+10 e D+20, representando deste forma, o período de maior morbidade do tratamento. Não houve associação entre a severidade de mucosite oral e idade, sexo, fonte de células, regime de condicionamento, número de dentes cariados, IHO-S, CPOD e preparo bucal pré-TCTH. Para a DECH a única relação encontrada foi para fonte de células, tendo sido observada menor chance de ocorrer DECH quando a fonte de células foi o sangue periférico.

Palavras-chave: Transplante de células tronco hematopoiéticas. Transplante alogênico. Mucosite oral. Doença do enxerto contra hospedeiro. Xerostomia. Disfagia. Disgeusia.

ABSTRACT

Luiz AC. Oral complications in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation: a longitudinal study. [thesis]. São Paulo: Universidade de São Paulo, Faculdade de Odontologia; 2012.

The mouth is a well-known site of complications of the hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) such as dry mouth, dysgeusia, dysphagia, mucositis, opportunistic infections and graft versus host disease (GVHD). It is known that these complications can compromise the patient's quality of life and morbidity post-HSCT. The dentist is the health professional who should interfere at the right time to treat and minimize these side effects of HSCT. Thus, it is important to know the time at which each complication occurs to be dynamic and efficient. The main objective of this study was to identify and quantify the oral complications in patients treated with HSCT in five consecutive moments starting before conditioning chemotherapy until day 100 post-HSCT. As secondary objectives we seek to investigate possible relationships between the severity of oral mucositis and the manifestation of GVHD with demographic data (gender, age), with the oral health status (IHO-S, CPOD, number of decayed teeth) and dental treatment previously HSCT, and, only for GVHD, was also investigated the possible relationship between this disease with systemic cytomegalovirus infection and the manifestation of severe oral mucositis. It was included in the study 27 patients with hematologic diseases who were admitted in the Unit of Bone Marrow Transplantation, Hospital of Clinics, Faculty of Medicine, University of São Paulo (HC-FMUSP), ≥ 12 years old whom received allogeneic HSCT. The subjects were examined in five consecutive moments. At the first moment, before HSCT, the oral health index evaluation and a questionnaire about history of previous dental treatments were performed. Besides that, 10, 20, 60 and 100 days after HSCT they were evaluated for oral manifestations. Oral mucositis incidence was 82,6% and 57,9% of these patients presented severe mucositis. Ten (37%) patients had GVHD in any organ, and of these, 8 (80%) had oral GVHD. Infection by CMV was diagnosed in 6 (22.2%) patients. We conclude that among the complaints raised, mouth pain and dysphagia were the most mentioned. The period of increased incidence of oral complications was the second and third times (D +10 and +20), representing the increased morbidity period. There was no association

between the severity of oral mucositis and age, sex, cell source, conditioning regimen, number of decayed teeth, IHO-S, CPOD and dental treatment pre-HSCT. For GVHD the only relation found was with source of cells, in which, GVHD was less likely to occur when the source of cells was peripheral blood.

Keywords: Hematopoietic stem cell transplantation. Allogeneic transplantation. Oral mucositis. Graft versus host disease. Xerostomia. Dysphagia. Dysgeusia.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	12
2 REVISÃO DA LITERATURA	13
2.1 Transplante de células tronco hematopoiéticas	13
2.2 Complicações bucais do TCTH	15
2.2.1 <i>Disfunção de glândula salivar</i>	15
2.2.2 <i>Disgeusia</i>	18
2.2.3 <i>Disfagia</i>	20
2.2.4 <i>Mucosite</i>	21
2.2.5 <i>Infecções oportunistas</i>	25
2.2.6 <i>Doença do enxerto-contrá-hospedeiro</i>	30
3 PROPOSIÇÃO	34
4 CASUÍSTICA-MATERIAL E MÉTODOS	35
4.1 Casuística-material	35
4.2 Métodos	35
4.2.1 <i>Atendimento as normas de bioética</i>	35
4.2.2 <i>Delineamento e etapas do estudo</i>	36
4.3 Análise estatística	42
5 RESULTADOS	43
6 DISCUSSÃO	63
7 CONCLUSÕES	71
REFERÊNCIAS	72
ANEXOS	83

1 INTRODUÇÃO

O transplante de células tronco hematopoiéticas (TCTH) tem sido o tratamento de escolha para doenças onco-hematológicas, insuficiências medulares e distúrbios congênitos da hematopoese (Woo et al., 1997). O regime de condicionamento pré TCTH utiliza altas doses de quimioterapia, como a ciclofosfamida, o bussulfano e o melfalano, associada ou não à radioterapia corporal total, a fim de gerar imunossupressão suficiente para que o enxerto não seja destruído pelas células imunocompetentes do receptor e destruir o máximo de células neoplásicas residuais, criando, dessa forma, melhores condições para que a nova medula possa proliferar (Storb, 1994).

A boca é um local de freqüentes complicações do TCTH (Main et al., 1984; Sonis et al., 2004). Muitas destas complicações estão relacionadas com a citotoxicidade medicamentosa, causada pelo regime de condicionamento quimioterápico, ou com a imunossupressão do paciente (Schubert; Izutsu, 1987). A xerostomia, a disgeusia, a dor, a mucosite, as infecções oportunistas e a doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH) estão dentre as complicações mais relatadas.

No entanto são poucos os estudos que acompanham longitudinalmente os pacientes submetidos ao TCTH. Esse modelo de estudo nos fornece a oportunidade de conhecer o momento em que essas complicações ocorrem, para que a ação do cirurgião dentista, na equipe transplantadora, possa ser precoce e eficiente.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Transplante de células tronco-hematopoiéticas

O transplante de células tronco hematopoiéticas (TCTH) era originalmente considerado o último recurso para tratamento de pacientes com doenças onco-hematológicas em estágio avançado (Epstein et al., 2009) ou ainda como uma abordagem para resgatar os pacientes dos efeitos secundários tóxicos de tratamentos em altas doses de radioterapia e quimioterapia (Gyurkocza et al., 2010).

Após a Segunda Guerra Mundial, o medo de subseqüentes guerras nucleares estimulou o interesse maior nos efeitos da radiação ionizante (Epstein et al., 2009). Através de uma série de descobertas em meados do século 20, medula óssea foi reconhecida como um órgão sensível aos efeitos da radiação ionizante assim como sua capacidade de recuperação do sistema hematopoiético humano (Epstein et al., 2009).

Ao mesmo tempo em que se descobriu que a infusão de células autólogas ou singênicas (derivadas de gêmeo idêntico) após uso de doses subletais de irradiação corpórea total (ICT) em ratos promovia a recuperação celular hematológica e que a sobrevivência dos animais era diretamente relacionada com esta recuperação medular (Jacobson et al., 1950), descobriu-se também que a radiação ionizante era capaz de tratar casos de leucemia embora causasse danos irreversíveis às células da medula óssea (Thomas et al., 1957). Neste contexto foram realizados os primeiros transplantes de medula óssea autólogos e, deste então, muitos esforços foram dirigidos no desenvolvimento de estratégias para melhorar o tratamento.

A descoberta do primeiro antígeno leucocitário humano (HLA) no início dos anos de 1960 teve impacto bastante relevante na aplicação clínica dos TCTH alogênicos, e desde então, grandes progressos foram alcançados na melhoria do sucesso do TCTH.

A evolução significativa no campo de tratamento por meio de TCTH nas últimas décadas deve-se aos avanços nos meios de seleção de receptores e doadores, a maior disponibilidade de fonte de células tronco, aos regimes de toxicidade reduzidas, a prevenção, ou melhor, controle das complicações do

tratamento e ainda, devido aos cuidados de suporte (Gyurkocza et al., 2010). Como consequência disto, as indicações e o grupo de pacientes elegíveis para o TCTH expandiu significativamente.

Atualmente o TCTH é tido como um procedimento potencialmente curativo para uma variedade de doenças onco-hematológicas (Gyurkocza et al., 2010), alguns tipos de tumores sólidos e, mais recentemente tem mostrado resultado bastante promissor também para o tratamento de doenças auto-imunes (Rosa et al., 2007; Voltarelli; Couri., 2009, Hamerslack et al., 2010).

Segundo dados do Centro de Pesquisas Internacionais em Sangue e Transplante de Medula (Center for International Blood & Marrow Transplant Research – CIBMTR), órgão que tem cadastrado mais de 500 centros transplantadores distribuídos em 54 países, transplantes autólogos e alogênicos têm aumentado de forma significativa em todo o mundo (Pasquini et al., 2010).

Outra tendência observada de que os transplantes alogênicos têm mostrado um aumento mais rápido nos números anuais, pode ser explicado pelo maior número de transplantes de doadores não relacionados e a indicação do tratamento para receptores com idade mais avançada utilizando-se regimes de condicionamento de intensidade reduzida, e ainda, a utilização de células de sangue do cordão umbilical como fonte de células tronco (Pasquini et al., 2010).

Mas é válido lembrar que o aumento do número de transplantes realizados, em especial dos alogênicos, não esta exclusivamente associado aos melhores resultados obtidos, mas também deve-se a uma diminuição da probabilidade de complicações que impediam a realização do TCTH alogênico, como por exemplo, doença refratária, toxicidade dos órgãos e infecções. Novos protocolos de tratamento, a introdução de regimes de condicionamento de toxicidade reduzida e regimes não-mieloablativos e, ainda, o desenvolvimento de técnicas mais avançadas de diagnósticos de infecções contribuem significativamente para a redução das taxas de mortalidade e morbidade de pacientes transplantados e, conseqüentemente, melhoram a qualidade de vida do paciente transplantado.

São muitas as complicações sistêmicas que podem acometer o indivíduo submetido ao TCTH, mas que resumidamente podemos agrupar em dois grandes grupos: as relacionadas com a toxicidade quimioterápica (que inclui náusea e vômito, diarreia, constipação, mucosite, colite, anemia, fadiga, reações de hipersensibilidade, toxicidade de todos os sistemas tais como toxicidade hepática,

renal, cardíaca e neurológica e as relacionadas com a imunossupressão que englobam as infecções bacterianas, fúngicas, virais e parasitárias e outras não infecciosas, tais como a doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH), síndrome da obstrução sinusal hepática (SOS) e neoplasias (Westbrook et al., 2003; Sonis et al., 2004; Raber-Durlacher et al., 2004; Coracin et al., 2006; Epstein et al., 2009; Hull et al., 2012) . A boca também é alvo das complicações do TCTH. Dentre estas complicações destacaremos mais especificamente a xerostomia, disgeusia, disfagia, mucosite, infecções oportunistas e DECH, que serão detalhados a seguir, uma vez que foram alvos de nossa pesquisa.

2.2 Complicações bucais do transplante de células tronco hematopoiéticas

2.2.1 Disfunção de glândulas salivares

A xerostomia é definida como a queixa de boca seca (Guggenheimer; Moore, 2003), enquanto a hipossalivação é a diminuição no fluxo salivar medido. A correlação entre o sintoma (xerostomia) e a medida do fluxo salivar (hipossalivação) é variável, mas cada alteração tem seu significado clínico (Murphy; Gilbert, 2011). A xerostomia representa desconforto e acarreta em perda de qualidade de vida das pessoas (Duncan et al., 2005; Henson et al., 2001; Lin et al., 2003) enquanto a hipossalivação pode acarretar limitações funcionais como dificuldade de deglutição, alteração da voz, alteração de sono, aumento do risco para cárie, doença periodontal, infecções oportunistas, suscetibilidade ao trauma, dentre outras (Rhodus et al., 1995; Logemann et al., 2001).

Durante o TCTH os pacientes usam uma variedade de medicamentos que diminuem o fluxo salivar, tais como agentes quimioterápicos, analgésicos opióides e antidepressivos. Além disso, o estresse emocional do tratamento causa uma elevação dos níveis de catecolaminas que colabora com a hipossalivação (Murphy; Gilbert, 2011). Por fim, a irradiação corpórea total (ICT), utilizada em alguns protocolos de condicionamento pré-TCTH, apesar de não lesarem as glândulas salivares como ocorre na radioterapia para tratamento de tumores em região de

cabeça e pescoço, parecem potencializar a ação dos agentes quimioterápicos e colaborar com a hipossalivação e conseqüentemente com a xerostomia (Dahllof et al., 2011).

Apesar de distintas, em pacientes submetidos a tratamentos quimioterápicos e radioterápicos, geralmente a xerostomia (a sensação de boca seca) está acompanhada da hipossalivação e de todos os sintomas orais decorrentes dela, tais como, queimação e dor em mucosas, dificuldade de mastigação e deglutição, alteração de voz e diminuição do paladar.

Alguns autores se preocuparam em avaliar o impacto do condicionamento pré-TCTH no fluxo salivar e na xerostomia. Dahllof et al. (2011) investigaram a presença de sintomas de xerostomia e alterações de fluxo salivar estimulado e não estimulado em crianças e adolescentes submetidos ao TCTH. A amostra estudada foi dividida em dois grupos de estudos: o primeiro, composto por 30 pacientes cujo regime de condicionamento pré-TCTH foi ciclofosfamida + TBI (Cy/TBI) em dose única, e o segundo, composto por 35 pacientes cujo regime de condicionamento foi bussulfano + ciclofosfamida (Bu/Cy). Disfunção de fluxo salivar estimulado e não estimulado foram encontradas em 18/30 (60%) do grupo de estudo Cy/TBI e 9/35 (26%) do grupo Bu/Cy. Já quanto aos sintomas de xerostomia, não foram observadas diferenças significativas entre os dois grupos.

Brand et al. (2009) estudaram complicações orais, incluindo os sintomas de xerostomia em 48 pacientes submetidos ao TCTH e compararam os achados com um grupo controle composto por 41 indivíduos saudáveis, pareados por sexo e idade. Por meio de um questionário avaliaram a presença de queixas bucais como boca seca, dor em mucosa oral, alteração de paladar, abertura de boca reduzida, dificuldade de escovação dentária, sensibilidade dentária ao frio, dentes lascados ou rachados e sangramento gengival. O grupo de pacientes TCTH apresentou uma maior pontuação no questionário de xerostomia com relação ao grupo controle (29,2 versus 16,8; $p < 0,0005$). O grupo de pacientes TCTH também apresentou maior quantidade de outras queixas bucais do que o grupo controle, sendo que foram observadas diferenças estatisticamente significativas para as queixas de dor em mucosa oral, alteração de paladar, abertura de boca reduzida e dificuldade de escovação dentária. Por fim, apenas no grupo de pacientes TCTH foi observada correlação positiva entre a pontuação obtida no questionário de xerostomia com a severidade das demais queixas. Os autores concluíram que pacientes submetidos

ao TCTH tem quadros de xerostomia mais grave e que este quadro geralmente vem acompanhado de outras queixas bucais. Os autores inferem que pacientes submetidos ao TCTH devem ser acompanhados por cirurgiões-dentistas a fim de se aliviar os sintomas de xerostomia e evitar complicações decorrentes dela.

Em um estudo que objetivava buscar a incidência e a implicação das complicações orais tardias do TCTH alogênico, Hull et al. (2012) avaliaram 88 pacientes entre 6 meses e 6 anos pós – TCTH, que foram submetidos a um questionário padrão para investigação de queixas bucais possivelmente relacionadas com o TCTH, tais como: limitação de abertura bucal, alteração de paladar, diminuição da função salivar e aumento da incidência de cáries. Os pacientes avaliavam a severidade de cada um destes sintomas e o impacto deles na qualidade de vida por meio dos termos leve, moderado e severo. Os pacientes também foram submetidos a avaliação clínica-odontológica para identificação de alterações clínicas composta por exame físico apurado, avaliação de fluxo salivar estimulado e aferição de abertura bucal. Na avaliação subjetiva o efeito colateral mais referido pelos pacientes foi a sensação de boca seca (39; 44%), sendo que destes 17(44%) classificaram o sintoma como moderado ou severo. Na avaliação objetiva, foram realizados exames físicos intra-bucais de todos os pacientes. Quarenta e sete (53%) pacientes apresentavam evidências clínicas de efeitos adversos decorrentes do TCTH em boca. O efeito colateral mais freqüente foi a redução do fluxo salivar com 30 (34%) dos pacientes apresentando algum grau de hipossalivação, sendo que a maioria 57% apresentavam redução da função salivar severa (Hull et al., 2012). Os autores observaram um relação inversa significativa entre tempo de realização do TCTH e o grau de severidade da redução da função salivar (Hull et al., 2012). Apesar da alta freqüência da xerostomia e seu impacto, apenas 15% (13) dos pacientes atribuíram essa complicação a perda da qualidade de vida (Hull et al., 2012).

Epstein et al. (2002) estudaram o efeito do TCTH na função oral, paladar e olfato e o impacto destes efeitos na qualidade de vida dos pacientes. Para tanto aplicou o questionário QLQ-C30 em 50 indivíduos que sofreram TCTH. Os autores concluíram que a perda de paladar estava diretamente relacionada à secura bucal e que ambos contribuíram para alimentação pobre e pior qualidade de vida.

A relação da xerostomia com a perda da qualidade de vida também foi objeto de estudos de revisão da literatura, não sistemáticas, onde os autores revisaram

diversas complicações associada com uma diminuição acentuada na qualidade de vida geral do paciente oncológico (Epstein et al., 2002; Jensen et al., 2010).

Laaksonen et al. (2011) avaliaram o fluxo salivar estimulado de 228 receptores de TCTH nos momentos pré-TCTH, 6, 12 e 24 meses pós-TCTH e compararam com grupo controle saudável. Hipossalivação ($\leq 0,7$ mL / min) foi encontrada em 40%, 53%, 31%, e 26% dos pacientes pré-TCTH, e 6, 12, e 24 meses pós-HSCT, respectivamente, ao passo que 16% dos indivíduos de controle tinham hipossalivação. Hipossalivação grave ($\leq 0,3$ mL / min) foi encontrada em 11%, 18%, 4%, e 4% dos receptores pré-HSCT, e 6, 12 e 24 meses pós-HSCT, respectivamente. Além disso, regime de condicionamento e sexo teve um impacto sobre o fluxo salivar. Por fim os autores concluem que apesar de ser uma complicação comum, a hipossalivação é geralmente reversível entre os receptores de TCTH.

2.2.2 Disgeusia

As alterações de paladar, ou disgeusia, são bastante freqüentes em pacientes oncológicos que recebem radioterapia em região de cabeça e pescoço, quimioterapia e TCTH (Boer et al., 2010; Hovan et al., 2010; Mosel et al., 2011), e também contribuem para a perda da qualidade de vida e prejuízo do estado nutricional destes pacientes. No entanto, a prevalência destas disfunções pode estar subestimada uma vez que a verdadeira prevalência é difícil de ser acessada. Alguns autores estimam que 50-75% dos pacientes com câncer que receberam QT, RT ou ambos, são afetados pela disgeusia (Hovan et al., 2010; Mosel et al., 2011).

Hovan et al. (2010) realizaram uma revisão sistemática sobre o estabelecimento da disgeusia diante de tratamentos antineoplásicos, em geral. Selecionaram 26 artigos publicados entre 1990 e 2008. Os resultados mostraram que 50% dos indivíduos submetidos à quimioterapia desenvolvem algum grau de disgeusia, no entanto não existem trabalhos científicos que mostrem estratégias preventivas, impacto na qualidade de vida e nem mesmo o impacto econômico relacionados com esta complicação.

O exato mecanismo envolvido nas alterações de paladar de pacientes em tratamentos oncológicos é pouco conhecido. (Boer et al., 2010; Cowart, 2011; Mosel et al., 2011). No entanto há um consenso de que o dano direto para as células receptoras sensoriais e a atividade neuronal anormal são causas independentes que contribuem com as alterações de paladar (Hovan et al., 2010). Mosel et al. (2011) apontam múltiplos fatores envolvidos na disgeusia, sendo o dano direto causado pela RT e/ou QT às células epiteliais, nervos, papilas gustativas e receptores olfatórios das mucosas oral e nasal o principal fator devido ao *turn over* acelerado destes tecidos. O uso de medicações antineoplásicas, antibióticos e analgésicos podem levar à disgeusia como efeito colateral. Outros fatores potencialmente responsáveis pela disgeusia em pacientes oncológicos incluem as deficiências nutricionais, má absorção e perdas urinárias de metais (Ex.: Zn, Cu, Ni); e infecções bucais (Cowart, 2011; Mosel et al., 2011).

Boer et al. (2010) avaliou a percepção de paladar, fluxo salivar não-estimulado e patologias bucais em 3 diferentes grupos de pacientes submetidos ao TCTH: grupo I (n=20) até 150 dias pós-HSCT; grupo II (n=20) entre 151 e 1095 dias e grupo III (n=21) mais de 1095 dias pós-TCTH. Trinta e um (50,8%) pacientes apresentaram DECH. Alterações de paladar foram observadas apenas para doce e salgado. Fluxo salivar estava diminuído em 10 de 61 (16%) pacientes e hipossalivação foi mais intensa nos grupos II/III. Nenhuma correlação foi observada entre a DECH e disfunção de paladar e nem entre DECH e hipossalivação.

Outros autores também acreditam que as alterações de paladar podem resultar em emese, redução da ingestão alimentar, perda de peso e pode desta forma interferir significativamente na qualidade de vida do paciente (Raber-Durlacher et al., 2004), e portanto deve receber atenção da equipe médica e multidisciplinar por meio de perguntas simples que podem revelar se de fato o paciente está sofrendo das alterações de paladar e de suas conseqüências (Mosel et al., 2011).

Segundo Mosel et al. (2011), em revisão literária publicada á convite recentemente, a disgeusia é uma complicação comum do tratamento QT e RT que apresenta diversas causas envolvidas, algumas tratáveis (infecções) e outras pouco favoráveis a tratamentos até o momento. Os autores acreditam ainda que enquanto terapias com medicamentos como a amifostina, suplementação com zinco e com vitamina D estão sendo investigadas, o aconselhamento de dieta seguido de

medidas paliativas como o uso de saliva artificial podem aliviar o impacto do quadro de disgeusia (Mosel et al., 2011).

2.2.3 Disfagia

Poucos estudos investigaram disfagia especificamente em paciente submetidos a TCTH. A maioria dos estudos sobre disfagia encontrados na literatura tratam de pacientes em tratamento oncológico de tumores sólidos em região de cabeça e pescoço.

A disfagia e a odinofagia (dor à deglutição) são comuns em pacientes oncológicos. A maioria dos estudos que investiga estas complicações é realizada com pacientes em tratamento para tumores localizados em região de cabeça e pescoço, mas elas podem ser observadas também em outros tipos de tratamentos antineoplásicos (Raber-Durlacher et al., 2012).

Em uma revisão bibliográfica simples sobre disfunções de deglutição em pacientes oncológicos, Raber-Durlacher et al. (2012) compilaram trabalhos sobre disfagia publicados entre 1990 e 2010 com foco nas ferramentas de avaliação, prevalência, complicações e impacto na qualidade de vida. Os autores observaram que os sintomas agudos da quimioterapia em altas doses ou do TCTH mais comuns em boca e orofaringe envolvem mucosite, edema, dor, saliva mucosa espessa, hipossalivação, infecção e perda do paladar que contribuem para a disfagia e odinofagia (Raber-Durlacher et al., 2012). Segundo os autores, alguns artigos mostram que após 3 meses ocorre a resolução quase que integral dos sintomas agudos e a deglutição normal é restaurada, porém em alguns casos, a cascata continua de citocinas pro-inflamatórias ativada pelo estresse oxidativo e hipoxia durante o tratamento podem lesar o tecido e favorecer a persistência da disfagia por até anos após o término do tratamento (Raber-Durlacher et al., 2012).

A avaliação da disfagia pode ser feita através de parâmetros subjetivos, através da interrogação do paciente sobre sintomas presentes, e objetivos por meio de instrumentos que avaliam a integridade e funcionamento correto das estruturas envolvidas na deglutição. Apesar de comum a observação de discrepância entre a

avaliação objetiva e a subjetiva, ambas representam ferramentas valiosas de avaliação da disfagia (Raber-Durlacher et al., 2012).

Segundo Murphy e Gilbert (2011), também em trabalho de revisão bibliográfica sobre as complicações agudas e tardias de boca decorrentes do tratamento oncológico, as alterações das estruturas envolvidas na deglutição podem levar a déficits nutricionais, aumento do risco de aspiração e diminuição da qualidade de vida.

2.2.4 Mucosite oral

A mucosite oral (MO) é a complicação bucal mais freqüentemente observada em indivíduos submetidos ao TCTH alogênicos (Rubenstein et al., 2004; Sonis et al., 2004; Scully et al., 2006; Sonis, 2011), podendo ser observada em 75% a 99% (Scully et al., 2006), especialmente em casos cujo regime de condicionamento envolve a associação entre QT e ICT (Donnelly et al., 1992; Blijlevens et al., 2000; Scully et al., 2006).

Segundo Rubenstein et al. (2004) a prevalência desta complicação está condicionada diretamente ao regime quimioterápico adotado e a associação ou não a irradiação corpórea total (total body irradiation - TBI).

Em levantamento bibliográfico sobre estudos de epidemiologia da MO, foi observado que pacientes submetidos ao TCTH cujo regime de condicionamento associava quimioterapia e TBI apresentam alta prevalência de MO, com taxas superiores a 60% de MO severa, ou seja, graus 3 e 4 (Rubenstein et al., 2004). A MO também parece ser o sintoma do TCTH mais desagradável referido pelos pacientes (Bellm et al., 2000), sendo considerado a toxicidade de maior significância para 30-50% dos pacientes (Scully et al., 2006).

A MO pode ser definida como uma reação tóxica inflamatória que afeta todo o trato gastrointestinal (TGI) em decorrência da diminuição ou inibição da divisão das células epiteliais provocado pela ação da QT e RT. Clinicamente observa-se a presença de eritema, edema e ulceração da mucosa oral. A evolução do quadro pode levar a áreas de ulcerações extensas com dor, dificuldade de mastigação, deglutição e fonação (Sonis et al., 2004; Scully et al., 2006).

A fisiopatologia da MO foi descrita inicialmente por Sonis, em 1998, como um processo biológico complexo subdividido em quatro fases: inflamatória/vascular, epitelial, ulcerativa/bacteriana e de cicatrização. Em 2004, o mesmo grupo de pesquisadores estabeleceram cinco diferentes fases que, apesar de descritas linearmente, acontecem de forma rápida e simultânea: iniciação, super-regulação e geração de mensageiros, sinalização e amplificação, ulceração e reparação (Sonis et al., 2004).

O diagnóstico da MO é baseado nas características clínicas, associadas ao tipo de regime de condicionamento e a época de aparecimento destas alterações (Sonis, 1998; Sonis et al., 2004)

Em pacientes submetidos ao TCTH, a MO começa a ser evidenciada clinicamente próximo ao 10º dia após o início do condicionamento e geralmente apresenta maior intensidade entre os dias 7 e 14 após infusão das células tronco hematopoiéticas (D+7 e D+14), podendo durar de 2 a 3 semanas (Lockhart; Sonis, 1981; Raber-Durlacher et al., 2004; Blijlevens et al., 2008). A MO é considerada fator de alta morbidade, principalmente pela sintomatologia dolorosa, pelas dificuldades de mastigação e deglutição que acarreta (Rubenstein et al., 2004). A mucosite pode favorecer infecções sistêmicas de qualquer natureza devido à ruptura da barreira mucosa natural, que podem evoluir para bacteremia persistente e sepse devido a imunossupressão apresentada pelos pacientes durante este período do tratamento (Cowen et al., 1997; Dazzi et al., 2003; Papas et al., 2003; Raber-Durlacher et al., 2004).

Os fatores de risco para a MO ainda são controversos na literatura. Blijlevens et al. (2008) verificaram através de análise de regressão logística que a maior dose dos quimioterápicos melfalano e carmustina por quilograma de massa corporal foi um fator preditor de mucosite; os mesmos autores não verificaram a mesma tendência ao relacionar a idade avançada como fator de risco, mas verificaram que fatores associados a senilidade, tais como estado nutricional e função renal, são determinantes na incidência da MO (Blijlevens et al. 2008).

A combinação de agentes quimioterápicos em altas doses (etoposide, melfalano, carmustina, citarabina etc.) também é reconhecidamente um fator de risco (Rubenstein et al., 2004; Blijlevens et al., 2008; Vokurka et al., 2011). O histórico de episódios anteriores de MO, intervalo curto entre ciclos de QT, não

realização de crioterapia em regimes de condicionamento com melfalano em altas doses, também foram apontados como fatores de risco para mucosite (Vokurka et al., 2011).

Napenas et al. (2007) em uma revisão bibliográfica sobre alterações da flora oral durante a quimioterapia observaram indícios de que a redução da taxa microbiana na flora bucal pode reduzir a severidade das lesões de MO, mas não sua incidência. McGuire et al. (2006) realizaram levantamento bibliográfico como parte do painel de diretrizes do grupo de estudo de mucosite oral da Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC) com foco nos cuidados de higiene oral de pacientes durante tratamentos antineoplásicos e a relação destes cuidados com a prevalência e severidade da mucosite, e apesar de escassos os trabalhos deste tema foi possível identificar que cuidado oral antes é importante para o conforto e bem estar do paciente depois de tratamentos quimioterápicos, e ainda, foi possível definir orientações e diretrizes para a prática clínica (McGuire et al., 2006).

Melkos et al. (2003) avaliaram o efeito da presença de focos dentários em dois grupos de pacientes submetidos ao TCTH, com e sem realização de adequação bucal prévia. A análise estatística não mostrou correlação significativa entre a presença de focos dentários e infecções, MO, e sobrevida, mas apesar disso, no grupo em que os pacientes haviam sido submetidos ao preparo bucal pré-TCTH houve menor ocorrência de MO graus 3 e 4 (36,20%). Baseando-se nos resultados encontrados, os autores não recomendam a realização de intervenções odontológicas radicais pré-TCTH. Resultados semelhantes foram encontrados por Silva-Santos et al. (2011) em estudo envolvendo 70 pacientes submetidos ao TCTH, sendo que 35 receberam preparo odontológico pré-TCTH e 35 não. Os resultados mostraram que não houve diferença estatisticamente significativa na incidência da MO, entre os grupos de estudo que recebeu preparo odontológico pré-TCTH e controle, que não recebeu preparo odontológico pré-TCTH. Mas foi observada uma redução significativa no tempo de recuperação do quadro de MO para o grupo que havia sido submetido ao preparo bucal pré-TCTH o que resultou em menor morbidade, redução do tempo de internação, redução do uso de medicações opióides e conseqüentemente redução do custo do tratamento.

Segundo Sonis (2011) existem mais de 20 escalas diferentes para graduar a MO. Esta variedade de escalas dificulta a comparação de achados, a avaliação do curso e da severidade da MO (Sonis et al., 2004; Sonis, 2011).

A escala da OMS foi a primeira escala desenvolvida para avaliação de pacientes em tratamento oncológico, e é uma das mais utilizadas para avaliação da mucosite na prática clínica (Sonis et al., 2004; Sonis, 2011). Esta escala utiliza critérios clínicos observacionais tais como a presença de eritema e de úlceras associados ao impacto que tais manifestações têm na ingestão de alimentos. Segundo Sonis et al. (2004) e Sonis (2011), a escala da OMS é uma escala fácil de ser aplicada porém que apresenta tendências subjetivas. Eritema e ulcerações são avaliados como presentes ou ausentes; a extensão destas lesões não é levada em conta. Já a avaliação do impacto da MO na capacidade de ingerir alimentos, definidos como: capacidade de ingestão de alimentos sólidos, ingestão apenas de alimentos líquidos ou não ingestão de alimentos por via oral é um fator que representa implicações significativas na avaliação global do paciente, e será de certa forma subjetiva, já que caberá ao avaliador decidir se a incapacidade de ingestão de alimentos sólidos, líquidos ou não ingestão por via oral deve-se a presença da mucosite oral ou a outros sintomas tais como náuseas e inapetência (Sonis, 2011).

Outras escalas foram desenvolvidas com o objetivo de avaliar mais detalhadamente a extensão e distribuição das lesões de mucosite na boca, como a OMI e OMAS (Sonis et al., 2004; Sonis, 2011). Ambas avaliam diversos sítios da mucosa oral, analisam o tipo de alteração apresentada (eritema, pseudomembrana e úlcera) em cada um destes sítios e tem aplicação mais adequada para pesquisas (Sonis et al., 2004).

A prevenção e o tratamento da MO ainda são temas bastante controversos. Vários estudos têm demonstrado a eficácia da administração de fator de crescimento para queratinócitos (Palifermin, Kepivance®), com indicação principalmente para pacientes submetidos ao TCTH alogênicos. Há ainda recomendações para a utilização de crioterapia em pacientes com regime de condicionamento com altas doses de melfalano e a aplicação de laser de baixa potência em institutos equipados com essa tecnologia (Rubenstein et al., 2004). O uso do laser em baixa intensidade tem demonstrado resultados promissores na redução da severidade da MO e no controle da dor, além de auxiliar no controle da

dor por meio do efeito analgésico (Jaguar et al., 2007; Eduardo et al., 2009; Simões et al., 2009; Silva et al., 2011; Bjordal et al., 2011). Segundo a Multinational Association of Supportive Care in Cancer e a International Society for Oral Oncology (MASCC/ISOO), não é recomendável a utilização de antibióticos, sucralfato, fator estimulador de colônias de granulócitos e macrófagos e glutamina para prevenção ou cura da MO, uma vez que ainda não existem evidências de sua eficiência. Bochechos com clorexedina não são indicados como agentes de prevenção da MO (Rubenstein et al., 2004). A aplicação de anestésicos tópicos para minimizar a dor decorrente da MO também é recomendada (Rubenstein et al., 2004).

Sobre cuidados básicos orais para pacientes em tratamentos antineoplásicos, a MASCC/ISOO orienta que além dos métodos preventivos cotidianos de manutenção da saúde oral, é recomendado uso de escova dental com cerdas macias e troca constante da mesma, com o intuito de se evitar bacteremia e contaminação das lesões ulceradas; o uso de fio dental e enxaguatórios bucais também devem ser utilizados. (Rubenstein et al., 2004; McGuire et al., 2006; Keefe et al., 2007; Luiz et al., 2008). Kashiwazaki et al. (2012) demonstraram em estudo retrospectivo a influência dos cuidados profissionais de saúde bucal (CPSB) e a incidência de neutropenia febril em pacientes submetidos ao TCTH alogênico. Foram comparados pacientes que haviam recebido os CPSB (n=78) com pacientes que não haviam recebido os CPSB (n=62). Os CPSB eram realizados por dentista ou higienista dental e consistiam principalmente em limpeza mecânica bucal por meio de escovação dentária, uso de fio dental e higienização de mucosas com o uso de uma escova de esponja. Os autores verificaram redução significativa da incidência de MO no grupo que havia recebido CPSB, inclusive dos graus mais severos. Neutropenia febril também apresentou significativamente menor no grupo CPSB.

2.2.5 Infecções oportunistas

As infecções oportunistas observadas em pacientes submetidos ao TCTH podem ser bacterianas, fúngicas e virais e, mais raramente, parasitárias. Tais infecções podem ocorrer em qualquer época do tratamento, sendo que a frequência

destas infecções variam de acordo com a fase e com o tipo do transplante, fonte de células, regime de condicionamento, compatibilidade HLA (Hiemenz, 2009; Nucci; Maiolino, 2000)

Segundo Nucci e Maiolino (2000) os componentes básicos da defesa do organismo são: a pele e as membranas mucosas, a imunidade celular específica (linfócitos T e B) e a inespecífica (fagócitos, células NK) e os componentes da imunidade humoral, representados pelas imunoglobulinas e complemento. Durante o TCTH ocorre diversos graus de comprometimento a estes componentes da defesa do paciente submetido ao TCTH e, assim sendo, é importante conhecer que tipo de imunodeficiência predomina em cada fase do TCTH já que o comprometimento de cada sistema de defesa favorecerá a infecção por diferentes tipos de patógenos.

O período **pré pega do enxerto ou fase de aplasia** é compreendido entre o início do condicionamento quimioterápico que levará a supressão medular e o desenvolvimento da neutropenia até a pega do enxerto transplantado (recuperação medular e contagem absoluta de neutrófilos acima de 500/ μ L). Quando neutropênicos, os pacientes receptores do TCTH, especialmente dos TCTH alogênicos, permanecem em risco para uma variedade de infecções bacterianas. Este período coincide também com a fase de manifestação da mucosite que poderá agir como fator facilitador para a ocorrência e disseminação das infecções.

As infecções bacterianas que ocorrem neste período são geralmente ocasionadas por enterobactérias, *Pseudomonas aeruginosa*, *Streptococcus viridans* e *Staphylococcus sp* coagulase negativa (Nucci e Maiolino, 2000; Hiemenz, 2009; Epstein et al., 2009; Napenas et al., 2010). Estes grupos de bactérias parecem ser responsáveis por mais de 90% das bacteremias em TCTH, sendo que 80% das bacteremias registradas em centros de transplante na Europa e América do Norte são causadas por bactérias Gram positivas (Nucci e Maiolino, 2000).

A reativação de herpes simples e CMV também podem ocorrer nesta fase do transplante (Hiemenz, 2009). A presença da infecção herpética concomitante com a mucosite leva a uma piora do quadro e facilita a penetração de microorganismos através da quebra de barreira mucosa natural e favorece a disseminação destes agentes por via hematogênica.

Passado o período de neutropenia, o paciente entra na **fase de recuperação imunológica precoce** que leva, em média, de 4 a 5 meses, porém o desenvolvimento e o grau de severidade do DECH terá influência direta no tempo de

duração desta etapa de recuperação (Hiemenz, 2009). As infecções bacterianas ainda podem ocorrer nesta fase, porém com menor frequência do que na fase de aplasia. As infecções fúngicas por *Candida albicans* torna-se menos freqüente nos pacientes em uso de profilaxia antifúngica, no entanto há um aumento da incidência de micoses profundas neste período, sendo a aspergilose a mais freqüentemente observada (Hiemenz, 2009). Com relação às infecções virais, é nesta fase em que a reativação de CMV ocorre com maior frequência, aumentando significativamente o risco de complicações graves e óbito. As manifestações clínicas da infecção por CMV podem variar de infecção completamente assintomática, definidos como replicação ativa do vírus no sangue e ausência de manifestações clínicas ou alterações/perda de função de órgãos, a infecção sintomática com manifestações clínicas e alterações/perda de função de órgãos (Correia-Silva et al., 2007; Castagnola et al., 2004). A segunda situação pode levar a lesões em diversos órgãos e tecidos incluindo a mucosa oral, e ainda, pode influenciar no desenvolvimento de DECH (Takemoto et al., 2000; Correia-Silva et al., 2007).

A manifestação clínica do CMV em mucosa oral se caracteriza pela formação de úlceras e erosões dolorosas em mucosa labial, lingual e mucosa jugal (Correia-Silva et al., 2007). Com o objetivo de investigar a relação entre ulcerações orais e HSV-1, EBV e CMV, e ainda, a presença de resistência ao aciclovir em pacientes receptores de TCTH, van der Beek et al. (2012) avaliaram 49 pacientes adultos submetidos ao TCTH alogênico. As cargas virais foram obtidas por meio de PCR em tempo real. Os autores observaram que HSV-1 é um preditor de ulcerações nas mucosas queratinizada e não-queratinizada. O papel de EBV merece estudo posterior. A persistência de replicação do HSV-1 apesar do tratamento antiviral é comum e é devido à resistência em 18% dos pacientes tratados.

A estratégia que tem sido adotada para prevenção de infecção por CMV é a monitorização por meio de antigenemia e uso da terapia preventiva, de forma a identificar marcadores da presença do vírus antes mesmo da manifestação da infecção ativa (Ljungman, 2008; Hiemenz, 2009).

Considerando que as glândulas salivares têm a função de reservatório do vírus latente, e ainda, que a imunossupressão pode levar a reativação do CMV, a investigação da presença deste vírus em fluídos e nos tecidos banhados por fluídos da boca (saliva e raspado de mucosa oral) ganha importância relevante, podendo representar mais uma forma de identificação e diagnóstico da infecção viral.

Fundamentado nesta questão Correia-Silva et al. (2007; 2010) realizaram dois estudos, o primeiro em 2007 com o objetivo de investigar a presença de CMV em esfregaço de mucosa oral e seu impacto na sobrevida dos pacientes através de Nested-PCR. Os autores compararam 24 pacientes pré, 100 dias e 1 ano pós-TCTH com 124 voluntários saudáveis. Os autores verificaram que embora nenhum indivíduos do grupo controle tenha apresentado swab positivo para CMV, a frequência de esfregaços CMV positivos no momento 100 dias pós-TCTH (45,2%) foi estatisticamente maior do que no pré-TCTH (7,2%) e 1 ano pós-TCTH (17,5 %). A presença de CMV não foi associada a DECHc e não teve qualquer impacto na sobrevivência pós-TCTH (Correia-Silva et al., 2007). Em 2010 os mesmos autores investigaram a correlação de CMV em saliva e em sangue de pacientes submetidos ao TCTH alogênicos através de PCR em tempo real. Foram coletados swabs bucais de pacientes semanalmente até 100 dias pós-TCTH. Os resultados mostraram que a carga de DNA viral encontrada em saliva/esfregaço bucal apresentou alta correlação com o DNA viral do sangue. Níveis de DNA do sangue também se correlacionaram com a antigenemia para CMV. Os níveis de CMV na saliva e no sangue mostraram níveis mais elevados no início do tratamento antiviral, com redução clara após este período. Saliva mostrou reativação CMV de antes da detecção do vírus no sangue. Os autores concluem que o PCR em tempo real pode ser útil para identificar o vírus na saliva e monitorar pacientes TCTH (Correia-Silva et al., 2010).

Desta forma é importante que mais estudos sejam realizados com o objetivo de agilizar o diagnóstico e, desta forma, reduzir o risco de complicações decorrentes da infecção por CMV em pacientes de alto risco, e evitar a toxicidade dos agentes antivirais em pacientes sem evidências da viremia (Ljungman, 2008; Hiemenz, 2009)

A **fase de recuperação imune tardia** inicia-se aproximadamente após 5 a 6 meses após o transplante e levará de 1 a 2 anos até que ocorra a restauração imune (Hiemenz, 2009). Caso o paciente desenvolva DECH crônico poderá levar anos até que se restabeleça a função imune do paciente transplantado (Atkinson et al., 1990).

Pacientes que apresentem DECH nesta fase de recuperação imune permanecerão em risco para uma variedade de microorganismos incluindo organismos encapsulados bacterianos tais como *Streptococcus pneumoniae*, *Hemophilus influenza*, *Klebsiella pneumonia* e *Neisseria meningitidis*. Diferente das fases anteriores cuja infecção fúngica mais comum era ocasionada por fungos da

espécie *Candida*, durante este período de recuperação imunológica, as infecções fúngicas são geralmente causadas por fungos filamentosos mais resistentes ao tratamento tais como *Aspergillus*, *Zigomicetos* e outros patógenos emergentes (Hiemenz, 2009) e acometem em especial pacientes com DECH crônico em uso de corticosteróides e imunossupressores. A reativação do vírus varicela zoster (VZV) é observada em 40 a 50% dos pacientes submetidos ao TCTH durante este período de recuperação. A reativação de CMV, mais comum durante o período de recuperação imune precoce, também tem sido observada em períodos mais tardios ao TCTH (mais de 600 dias pós-TCTH) principalmente em pacientes com imunossupressão prolongada. A figura 2.1 ilustra as principais infecções observadas em pacientes transplantados e o período em que geralmente elas ocorrem.

Figura 2.1 – Associação entre as fases do TCTH e os principais tipos de infecções (Adaptada e modificada de Hiemenz, 2009)

2.2.6 Doença do enxerto contra hospedeiro (DECH)

A doença do enxerto contra hospedeiro (DECH) é uma complicação freqüente em pacientes submetidos ao TCTH alogênicos, sendo uma das maiores responsáveis por morbidade e mortalidade durante este tipo de transplante (Silva et al., 2005; Schubert; Correa, 2008; Imanguli et al., 2008; Pidala, 2011). Billingham et al. (1966) formulou 3 pré-requisitos fundamentais para a ocorrência de DECH. Primeiro, o enxerto transplantado deve conter células imunológicas competentes; segundo, o enxerto deve ser incapaz de apresentar resposta efetiva para destruir as células transplantadas; terceiro, o hospedeiro deve expressar antígenos teciduais que não são do doador. De forma simplificada, baseada nos princípios fundamentais descritos, o DECH é uma síndrome clínico-patológica que ocorre seguida do TCTH alogênico quando linfócitos T imunologicamente competentes do doador (enxerto/graft) reconhecem e reagem contra antígenos de histocompatibilidade das células do paciente receptor (hospedeiro/host) e induzem resposta imune que resulta em dano tecidual do hospedeiro (Silva et al., 2005; Schubert; Correa, 2008).

O gatilho deste mecanismo ocorre quando os linfócitos do doador reconhecem os antígenos leucocitários humanos (HLAs) do receptor como sendo “estranhos”; o subsequente conjunto complexo de respostas auto-imune e alo-imune e manifestações inflamatórias severas são reconhecidas clinicamente como DECH (Ferrara; Reddy, 2006). O DECH é dividido em forma aguda e crônica de acordo os achados clínicos e histopatológicos e o tempo de manifestação. O DECH agudo (DECHa) apresenta-se como quadro clínico relativamente uniforme composto pela tríade de exantema, hepatite (icterícia) e gastroenterite (dor abdominal e diarreia) envolvendo poucos órgãos (Silva et al., 2005; Imanguli et al., 2008; Schubert; Correa, 2008) e representa o maior fator de mortalidade precoce; histologicamente predomina a presença de apoptose e necrose tecidual. O quadro crônico (DECHc) trata-se de uma síndrome multiorgânica com características semelhantes as de doenças auto-imunes e de colágeno (Silva et al., 2005; Imanguli et al., 2008); inflamação e fibrose são características histológicas predominantes. De modo geral o DECHa manifesta-se precocemente em até 100 dias após o TCTH (D+100). O DECHc geralmente manifesta-se tardiamente, podendo ocorrer de dias a anos após o TCTH. O tempo de manifestação não deve ser fator único de avaliação do quadro

da doença e classificação como era feito antigamente. Hoje sabe-se que as características clínicas apresentam um peso muito maior na definição do quadro como agudo ou crônico. Clinicamente a DECHa caracteriza-se como erupção cutânea pruriginosa ou dolorosa, acometendo pele, fígado, intestino delgado e cólon distal, resultando em diarreia, sangramento intestinal, dor abdominal e íleo. DECHc pode ser localizado, geralmente em pele, boca e fígado, ou se estender para vários órgãos. Na pele e na boca ele se apresenta de várias formas clínicas, tais como liquenóide, esclerodermóide e vitiligóide.

O fator de risco mais importante para o DECH é o grau de compatibilidade HLA entre doador e receptor. O maior risco é observado quando a o TCTH é realizado entre doador e receptor HLA não-idêntico, seguido de HLA idêntico não-aparentado e HLA idêntico aparentado (Schubert; Correa, 2008; Pidala, 2011). Existem ainda aproximadamente 50 antígenos que são transmitidos pela genitora como os epidérmicos, os antígenos masculinos e os virais. Estes últimos, como por exemplo os presentes em pacientes infectados por CMV ou HSV, parecem aumentar o risco de DECH em pacientes submetidos ao TCTH (Nucci; Maiolino, 2000).

Outros fatores que aumentam o risco de manifestação da doença envolvem idade avançada do paciente, disparidade entre o sexo do doador e receptor, fonte de células tronco hematopoiéticas, manipulação/modulação do enxerto pré-infusão (ex. depleção de células T), toxicidade do regime de condicionamento, especialmente quando utilizado irradiação corpórea total.

Em um estudo multicêntrico fase III, Bensinger et al. (2001) compararam a incidência e severidade do DECH em pacientes que realizaram TCTH, HLA-compatível e doadores relacionados variando a fonte de células tronco: grupo I com células tronco de sangue periféricas (TSP) e grupo II com células tronco da medula óssea (TMO). Os autores observaram a recuperação mais rápida da contagem celular no grupo I, sem aumentar o risco para a da DECH. O mesmo grupo de estudo observou em estudo posterior que as características clínicas do DECH crônico em transplantados com TSP eram distintas daqueles transplantados com TMO. Neste estudo os autores verificaram DECHc em 39 de 63 transplantados por TSP e em 32 de 63 transplantados por TMO que estavam vivos e livres de doença após 100 dias do TCTH. A incidência de DECHc foi semelhante nos 2 grupos, mas o número de sucessivas tentativas de tratamentos necessários para controlar a DECHc e o tempo de uso de corticóides foi maior após transplantes com TSP, o que

sugere que a DECHc após transplante de TSP pode ser mais prolongada e menos responsiva ao tratamento do que a DECHc após TMO (Flowers et al. 2002). Em meta análise recente sobre fonte de células e TCTH, Zhang et al. (2012) elegeu 10 trabalhos clínicos, totalizando 1224 pacientes e concluiu que o TSP apresentou sobrevivência global e mortalidade semelhantes ao TMO, menores taxas de sobrevida livre de doença e de recaída, pega do enxerto mais rápida, e maior incidência de DECH quando comparados ao TMO.

Ambas as formas aguda e crônica contribuem significativamente para a morbidade e mortalidade pós-TCTH (Nucci; Maiolino, 2000; Silva et al., 2005; Schubert; Correa, 2008; Pidala, 2011), mas, ironicamente, em transplantes realizados para tratamento de doenças malignas, o DECH também pode ser associado a menores taxas de recaída devido ao efeito enxerto-contra-leucemia (graft-versus-leukemia, GVL ou graft-versus-tumor, GVT) (Porter; Levine, 2006).

Os sítios mais comuns do DECH são pele, boca, olhos, trato gastrointestinal, fígado e pulmões. As características clínicas são bastante variadas apresentando similaridades com outras doenças tais como as doenças do colágeno, líquen plano, síndrome de Sjogren, doença obstrutiva intra-hepática, doença pulmonar obstrutiva, esclerose sistêmica progressiva e outras (Woo; Lu., 1997; Pidala, 2011; Schubert; Correa, 2008).

Apesar de escassos, os estudos sobre manifestação aguda do DECH em boca é estimada entre 35% e 60% (Schubert; Correa, 2008). Sua manifestação pode ocorrer imediatamente pós-TCTH, de 1 a 2 semanas pós-TCTH, ou mais tardiamente entre 18 e 100 dias pós-TCTH. Já a manifestação oral crônica é bastante estudada e representa um componente importante do diagnóstico e estadiamento do DECHc. A frequência do DECHc oral é estimada entre 72% e 83% dos casos de DECHc, representando uma das manifestações mais comuns da doença crônica (Silva et al., 2005; Schubert; Correa, 2008).

As manifestações clínicas e histopatológicas de ambas as formas orais são bastante semelhantes. Clinicamente observamos eritema, placas, pápulas e estriações brancas, pseudomembranas, úlceras, mucoccele, fibrose, disfunções salivares e alterações de paladar, sendo que as placas, pápulas e estriações brancas semelhantes as observadas no líquen plano oral, mucocelos e fibrose são mais comuns na forma crônica (Silva et al., 2005; Schubert; Correa, 2008); e as alterações histopatológicas encontradas são correspondentes a um processo

inflamatório inespecífico exibindo mucosite liquenóide de interface, exocitose e apoptose de queratinócitos (Soares et al., 2005).

Os sintomas referidos pelos pacientes são principalmente dor, desconforto com alimentos apimentados, ácidos e secos/crocantes, xerostomia e eventualmente alteração do paladar (Schubert; Correa, 2008; Imangulli et al., 2008).

De acordo com os critérios de classificação e estadiamento do DECHc proposto pelo National Institute of Health (NIH), a extensão e severidade das lesões em mucosa oral podem ser documentadas facilitando a análise e comparação dos achados de estudos clínicos (Imangulli et al., 2008).

Dado o impacto do DECH no pós-TCTH alogênico, o diagnóstico oportuno e preciso do DECH oral, o tratamento e a avaliação da resposta terapêutica contribuem não só para o conforto, manutenção da saúde e função oral do paciente como possivelmente também contribua para a sobrevida global (Filipovich et al., 2005; Pavletic et al., 2006; Schubert; Correa, 2008).

3 PROPOSIÇÃO

Este estudo teve como objetivo principal identificar e quantificar as alterações bucais em indivíduos submetidos ao TCTH, em 5 momentos distintos e consecutivos, sendo o primeiro antes do início do condicionamento e o último o dia 100 pós-transplante.

Como objetivo secundário investigamos possíveis relações da mucosite oral bem como da DECH, com dados demográficos, status de saúde bucal, adequação bucal pré-TCTH, fonte de células e presença de infecção sistêmica por CMV.

4 CASUÍSTICA-MATERIAL E MÉTODOS

4.1 Casuística-material

Foram incluídos no estudo 27 indivíduos com neoplasias hematológicas do Serviço de Transplante de Medula Óssea do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP). Todos foram submetidos ao TCTH alogênico associado ou não a irradiação corpórea total (ICT) com regime de condicionamento com altas doses de quimioterapia. Foram excluídos do estudo crianças com idade menor que 12 anos. Os protocolos para profilaxia de infecções oportunistas incluiu sulfametoxazol + trimetoprima, cefepima, fluconazol e aciclovir. A profilaxia para prevenir convulsões foi realizada com difenil-hidantoína foi instituída para os pacientes condicionados com bussulfano. A profilaxia da doença do enxerto contra o hospedeiro foi realizada com ciclosporina associado ao metotrexato (MTX) nos dias +1,+3,+6,+11, para todos os participantes.

4.2 Métodos

4.2.1 Atendimento às normas de bioética

Este estudo foi submetido à Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP e aprovado em 16/09/09 (Protocolo de Pesquisa: 863/09) (Anexo A) com modificações realizadas posteriormente e aprovadas pela mesma comissão em 28/09/2011 (Anexo B). Os pacientes foram informados dos objetivos da pesquisa por meio do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) e caso concordassem em participar foram solicitados a assinar o TCLE após leitura e esclarecimento de eventuais dúvidas.

4.2.2 Delineamento e etapas do estudo

Trata-se de um estudo clínico prospectivo longitudinal no qual avaliamos 27 pacientes submetidos ao TCTH alogênico em 5 momentos distintos, desde a avaliação pré-transplante do paciente até a recuperação imunológica do mesmo. Nessas consultas foram feitas as avaliações clínico-odontológicas, tomados os índices de condição bucal e acompanhamento clínico-odontológico ao longo do TCTH.

As etapas deste estudo em que os pacientes foram submetidos à avaliação clínica-odontológica podem ser observadas na figura abaixo. A descrição dos índices de saúde bucal aplicados e os critérios de diagnóstico das alterações bucais serão detalhados a seguir:

Figura 4.1 – Avaliações clínico-odontológicas realizadas ao longo do estudo

A: Avaliação da condição bucal; B: Avaliação da MO pelas escalas OMS e OMAS + avaliação de dor/xerostomia/disfagia/ disgeusia e outras alterações de mucosa; C: Avaliação de DECH.

Avaliação clínica-odontológica

Todos os pacientes foram examinados pela mesma dentista, autora deste trabalho, que realizou a anamnese e exame físico extra e intra bucal, em ambulatório médico, sob luz artificial, com o auxílio de espelho bucal e gaze. Todos os pacientes receberam orientações sobre as alterações bucais decorrentes do tratamento ao qual seriam submetidos.

Na anamnese foram coletados os dados referentes ao histórico médico e histórico odontológico do paciente. Dados laboratoriais referentes a antigenemia para citomegalovírus dos doadores e dos receptores também foram coletados a fim de analisar a relação da antigenemia com a incidência de infecções sistêmicas e/ou bucais causadas por este vírus. Também foram coletadas informações referentes a presença de infecção sistêmica por citomegalovírus durante o período analisado.

O exame físico extra e intra bucal buscou conhecer a condição de saúde bucal dos participantes através do Índice de Higiene Oral Simplificado (IHO-S) descrito por Greene e Vermilion (1964), que é um índice medidor de biofilme oral; Índice de Sangramento (IS), que por meio da identificação da presença de sangramento gengival à sondagem refletem a presença de gengivite; Índice CPOD – dentes cariados, perdidos e obturados – preconizado pela Organização Mundial da Saúde (Organização Mundial de Saúde, 1991), cujo objetivo é medir a ocorrência de cárie dentária. Estes índices foram mensurados em um momento (1º momento), que ocorreu entre 1 a 3 dias antes do primeiro dia do regime de condicionamento.

A identificação das alterações em mucosa bucal, tais como mucosite, infecções oportunistas, DECH foi feita clinicamente. As avaliações subjetivas de dor, xerostomia, disgeusia e disfagia foram feitas através de questionamento direto ao pacientes, que indicavam de zero a 10 as sensações naquele momento da avaliação. Esses exames foram realizados em 5 momentos distintos para cada indivíduo, sendo eles: entre 1 a 3 dias antes do primeiro dia do regime de condicionamento (1º momento), entre 10 e 12 dias após a infusão das células tronco hematopoiéticas (D+10 e D+12) (2º momento), entre D+20 e D+22 (3º momento), D+60 (4º momento) e no D+100 (5º momento).

Avaliação dos índices de saúde bucal

O Índice de Higiene Oral Simplificado (IHO-S) é um índice que mede a eficiência da higiene bucal de um indivíduo. Para a classificação do IHO-S, cada superfície (face vestibular dos primeiros molares superiores, face vestibular do incisivo central superior esquerdo, face lingual dos primeiros molares inferiores e face vestibular do incisivo central inferior esquerdo) recebe um código de zero a três para presença de biofilme. O resultado final do IHO-S é dado a partir da soma dos códigos de cada superfície dividida pelo total de dentes examinados. Zero significa ausência de biofilme; 1 biofilme presente em até um terço da superfície dentária; 2 biofilme presente entre um terço e dois terços da superfície dentária; 3 biofilme presente em mais de dois terços da superfície dentária. A variação do score final será um valor entre 0 e 3, equivalente a higiene oral satisfatória (0), regular (0,1 a 1), deficiente (1,1 a 2) e muito ruim (2,1 a 3) (Greene; Vermillion, 1964).

O índice de sangramento (IS) foi realizado por meio da sondagem da margem gengival de todos os dentes presentes, em todas as suas extensões (vestibular, lingual/palatina, mesial e distal). Considerou-se contagem positiva, quando após 10 segundos, a região sondada apresentou sangramento, e o contrário foi considerado negativo (Coelho et al., 2008).

O Índice CPO-D corresponde à soma do número de dentes permanentes cariados (C), perdidos (P) e obturados (O). O componente "C" refere-se aos dentes cariados; o componente "P" refere-se aos dentes já extraídos devido à cárie, portanto, perdidos e o componente "O" refere-se aos dentes restaurados, ou "obturados". O índice CPO-D assume valores entre 0 e 32. A letra "D" significa que a unidade de medida utilizada é o dente permanente ("D").

Diagnóstico e classificação de mucosite oral

O diagnóstico de mucosite oral (MO) foi baseado nas características clínicas, associadas ao tipo de regime de condicionamento, que para o TCTH são na maioria das vezes mieloablativos, e a época de aparecimento destas alterações.

A MO foi classificada nos 5 momentos de avaliação dos pacientes, sempre pelo mesmo pesquisador. Foram utilizadas duas escalas diferentes para avaliação da mucosite oral: Escala OMS e Escala OMAS, descritas a seguir.

A escala de avaliação proposta pela Organização Mundial da Saúde (OMS) avalia a presença de eritema e ulceração, bem como a capacidade dos indivíduos de deglutir alimentos sólidos e líquidos. A tabela abaixo ilustra a graduação da MO segundo esses critérios.

Tabela 4.1 – Critérios para a graduação da mucosite oral baseada na escala da OMS (WHO, 1979).

Grau	Sinais e sintomas
0	Mucosa oral íntegra
1	Presença de eritema em mucosa oral; dor e desconforto podem ser referidos pelo paciente
2	Presença de ulcerações em mucosa oral; paciente apresenta capacidade de ingestão de alimentos sólidos, pastosos e líquidos.
3	Presença de ulcerações (coalescentes ou não) em mucosa oral; paciente apresenta incapacidade de ingestão de alimentos sólidos, capacidade apenas de ingestão de pastosos e líquidos.
4	Presença de ulcerações (coalescentes ou não) em mucosa oral; paciente apresenta incapacidade de se alimentar por via oral. Incapacidade de ingestão de alimentos sólidos, pastosos e/ou líquidos.

A escala OMAS (Oral Mucositis Assessment Scale) proposta por Sonis e colaboradores (1999) avalia a presença e extensão de ulceração/pseudomembrana e a presença e intensidade de eritema em nove sítios pré-definidos: lábio superior, lábio inferior, mucosa jugal direita e esquerda, ventre e borda da língua direitos, ventre e borda da língua esquerdo, assoalho bucal, palato mole/úvula e palato duro. A avaliação da presença de eritema foi medida por meio de graduação de 0 a 2, sendo grau 0 ausência de eritema, grau 1 eritema leve/moderado e grau 2 eritema intenso. A avaliação da presença e extensão de ulceração / pseudomembrana foi medida por meio de graduação de 0 a 3, sendo grau 0 ausência de lesão; grau 1 presença de lesão com extensão menor que 1 cm², grau 2 presença de lesão entre 1 e 3 cm², grau 3 presença de lesão com extensão maior que 3 cm² (Sonis et al., 1999).

A tabela 4.2 apresenta os valores que foram utilizados na avaliação de MO por meio da escala OMAS.

Tabela 4.2 – Critérios para a graduação da mucosite oral segundo a escala OMAS (Sonis et al, 1999).

Grau	Eritema
0	Ausente (nenhuma alteração de cor da mucosa)
1	Leve/moderado (aumento na intensidade da coloração da mucosa)
2	Intenso (mucosa com coloração vermelho vivo)

Grau	Ulceração/Pseudomembrana
0	Ausência de lesão
1	Área cumulativa de lesão em um único sítio $<1\text{cm}^2$
2	Área cumulativa de lesão em um único sítio $\geq 1\text{cm}^2$ e $\leq 3\text{cm}^2$.
3	Área cumulativa de lesão em um único sítio $>3\text{cm}^2$

O valor do índice OMAS foi obtido pela soma dos sub-índices eritema e ulceração/pseudomembrana em cada sítio (variando de 0 a 5) seguida da média dos valores obtidos para cada um dos 9 sítios avaliados.

Diagnóstico e classificação de DECH

Em todas as avaliações clínicas realizadas após o TCTH os pacientes foram observados quanto a presença de alterações clínicas sugestivas da doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH).

Os critérios utilizados para o diagnóstico de DECH oral incluíram a presença de características clínicas tais como: eritema de mucosa, hiperqueratose liquenóide (placas brancas e/ou linhas brancas entrelaçadas), ulceração e presença de mucocelos, associadas as queixas de dor, xerostomia e dificuldade ou diminuição da amplitude de abertura bucal (Filipovich et al., 2005). Outras causas tais como reação a drogas e infecção foram descartadas antes da confirmação do diagnóstico de DECH oral.

Depois de confirmado o diagnóstico de DECH oral os pacientes foram classificados quanto a severidade da doença, segundo a escala da National Institutes of Health (NIH) (Pavletic et al., 2006; Elad et al., 2010), que define scores de 0 a 15 para as superfícies da boca avaliadas, sendo que os scores mais elevados representam uma maior severidade do quadro.

As 4 manifestações consideradas foram: 1 – eritema de mucosa (0-3); 2 – hiperqueratose liquenóide (0-3; porcentagem de área afetada); 3 – ulceração (0-3; porcentagem de área afetada) e 4 – presença de mucocelos (0-3; número total)

O score final varia entre 0 e 15, sendo que os valores mais altos indicam maior severidade do caso. Os scores de 1 para hiperqueratose liquenóide, eritema e mucocelo foram definidos como DECH leve; score 2 para hiperqueratose liquenóide, eritema e mucocelo e/ou score 3 para ulceração foram definidos como DECH moderado e score 3 para hiperqueratose liquenóide, eritema e mucocelo e/ou score 6 para ulceração foram definidos como DECH severo.

A tabela a seguir define as manifestações orais que caracterizam o quadro de DECHc e os scores que cada manifestação recebe para classificação da severidade do quadro.

Tabela 4.3 – Classificação da DECH crônico quanto à severidade do quadro

Manifestação	0	1	2	3	6
Eritema	Ausente	Leve ou moderado em até 25% da superfície	Moderado entre 25% e 50% ou severo até 25%	Severo > 25%	--
Hiperqueratose liquenóide	Ausente	Em até 25% da superfície	Entre 25% e 50% da superfície	Presente em mais que 50% da superfície	--
Ulceração	Ausente			Presente em até 20% da superfície	Presente em mais de 20% da superfície
Mucocelo	Ausente	1 a 5	5 a 10	≥ 10	--

4.3 Análise estatística

Foi realizada análise exploratória dos dados (cálculo de estatísticas descritivas e construção de gráficos). As coletas em relação às alterações bucais foram comparadas através de ANOVA seguida do teste de comparação múltipla de Tukey. O teste t de Student foi utilizado para comparar o grau de mucosite em relação aos cuidados dentários. O nível de confiança utilizado nas análises foi de 95%. O software utilizado foi Minitab 14.

A probabilidade dos pacientes apresentarem MO severa foi modeladas através do método de regressão logística para oito variáveis e para a probabilidade de apresentarem DECH para dez variáveis.

5 RESULTADOS

Os 27 indivíduos incluídos no estudo foram avaliados no primeiro momento; 23 no 2º momento, 20 no 3º momento, 14 no 4º momento e 7 no 5º momento de exame clínico. A variação do número de pacientes nos diferentes momentos do estudo foi decorrente de óbito (12; 60%); da exclusão de pacientes da amostra por recidiva da doença de base (4; 20%) ou por alta do tratamento hospitalar (4; 20%).

5.1 Avaliação Clínica Odontológica

5.1.1 Perfil dos pacientes

Os dados demográficos dos pacientes avaliados, doença de base, fonte das células tronco, tipo de transplante, regime de condicionamento, relação da antigenemia para CMV do doador e do receptor estão expostos na tabela 5.1.

O histórico médico dos pacientes não revelou informações significativas com relação a co-morbidades ou doenças pré-existentes. Dos 27 pacientes incluídos neste estudo 24 (88,9%) já haviam sofrido algum tipo de tratamento quimioterápico prévio ao TCTH.

As informações sobre a antigenemia para CMV foram coletadas tanto dos pacientes como de seus respectivos doadores. Entre os pacientes (receptores=R) 2 (7,4%) apresentavam IgG e IgM negativos; 2 (7,4%) apresentavam IgG e IgM positivos e 23 (85,2%) apresentavam IgG positivo e IgM negativo. Entre os doadores (D) 5 (18,5%) apresentavam IgG e IgM negativos e 22 (81,5%) apresentavam IgG positivo e IgM negativo.

O histórico odontológico revelou que para a maioria dos pacientes, o tempo decorrido desde a última consulta odontológica até o início do TCTH foi de 6 meses (9; 33,3%). Para 4 pacientes (14,8%) foi de até 1 mês, para 8 (29,7%) foi maior que 1 ano, para 2 (7,4%) foi maior que 5 anos, 4 (14,8%) não se lembravam da última consulta.

Com relação à queixa que os levou a procurar atendimento odontológico na última visita odontológica observamos que 12 (44,5%) procuraram o cirurgião-dentista para tratamento de rotina; 4 (14,8%) para resolução de urgências odontológicas, sendo que em 1 dos casos a queixa de odontalgia estava associada a crise blástica que o paciente estava passando e que foi identificada após encaminhamento do paciente ao pronto atendimento médico realizada pelo cirurgião dentista; 9 (33,3%) foram encaminhados pela equipe médica ou procuraram atendimento por conta própria para realização de tratamento odontológico prévio a internação para o TCTH ou para tratamento de complicações do tratamento antineoplásico em andamento; 2 (7,4%) não se lembravam da queixa bucal. Quando indagados sobre eventuais peculiaridades que tivessem ocorrido durante o tratamento odontológico 1 (3,7%) respondeu que o diagnóstico da doença de base havia sido feito durante o tratamento odontológico, sendo que em um dos casos o paciente apresentou hemorragia intensa após exodontia simples; 5 (18,5%) tiveram o tratamento odontológico interrompido pelo cirurgião-dentista após o diagnóstico da doença hematológica e 6 (22,2%) somente buscaram atendimento odontológico por orientação da equipe médica que os acompanhava para realização de preparo bucal pré-TCTH. Estes dados estão expostos na tabela 5.2.

No momento da avaliação inicial, os pacientes foram interrogados sobre apresentarem alguma queixa bucal e apenas três (11,1%) pacientes responderam afirmativamente, sendo que 1 queixava-se de dor bucal generalizada, 1 queixava-se de “dente lascado” que feria a mucosa constantemente e 1 referia sensibilidade em molares e sangramento gengival.

No momento do exame físico extra e intra bucal dos pacientes estudados (1º momento) identificamos 3 pacientes que faziam uso de próteses dentárias removíveis mal adaptadas; 1 paciente com úlcera traumática; 1 com candidíase eritematosa confirmada por exame citológico e 1 com ferida cirúrgica em reparação após exodontia realizada há 7 dias. Para os pacientes que apresentavam queixas ou alterações bucais foram solicitadas interconsultas da equipe de odontologia do HC para avaliação e conduta em momento oportuno.

Os resultados obtidos por meio da análise dos índices de saúde bucal aplicados mostraram que valores de IHO-S variaram de 0 a 3, sendo que 9 (33,3%) pacientes apresentaram higiene oral satisfatória (IHO-S= 0); 9 (33,3%) higiene oral

regular (IHO-S $>0,1$ e ≤ 1); 7 (26%) higiene oral deficiente (IHO-S $>1,1$ e ≤ 2); 2 (7,4%) higiene oral muito ruim (IHO-S $>2,1$ e ≤ 3).

Com relação ao índice de IS, 10 (37%) pacientes apresentaram índice positivo, compatível com a presença de gengivite.

Tabela 5.1 – Caracterização dos pacientes transplantados

Característica			Total de pacientes (n=27)	
Idade média (variação)			35,5	(12-58)
Gênero	Masculino		20	(74%)
	Feminino		7	(26%)
Raça	Leucoderma		10	(37%)
	Melanoderma		9	(33,3%)
	Feoderma		8	(29,7%)
Doença de base*	AA		3	(11,1%)
	LLA		6	(22,2%)
	LMA		9	(33,3%)
	LMC		1	(3,7%)
	LH		1	(3,7%)
	LNH		6	(22,2%)
	SMD		1	(3,7%)
Fonte de células	Sangue periférico		19	(70,3%)
	Medula óssea		8	(29,7%)
Doador	Aparentado		26	(96,3%)
	Não aparentado		1	(3,7%)
Regime de condicionamento	Bussulfano + Melfalano		14	(51,8%)
	Ciclofosfamida+ ICT		6	(22,2%)
	Bussulfano + Ciclofosfamida		3	(11,1%)
	Fludarabina + Melfalano		3	(11,1%)
	Melfalano + ICT		1	(3,7%)
Antigenemia para CMV**	R+ / D+		21	(77,8%)
	R+ / D-		4	(14,8%)
	R- / D-		1	(3,7%)
	R- / D+		1	(3,7%)
Sobrevida livre de doença	< 1 ano		21	(77,8%)
	≥ 1 ano		6	(22,2%)

*AA, anemia aplásica; LLA, leucemia linfóide aguda; LMA, leucemia mielóide aguda; LMC, leucemia mielóide crônica; LH, linfoma de Hodgkin; LNH, linfoma não-Hodgkin; SMD, síndrome mielodisplásica;

**R=receptor; D=doador

Tabela 5.2 – Histórico odontológico dos pacientes na avaliação pré-TCTH (n=27)

Questionamento	Resposta obtida	N. pacientes
Última visita ao dentista	Há 1 mês	4 (14,8%)
	Até 6 meses	9 (33,3%)
	Mais de 1 ano	8 (29,7%)
	Mais de 5 anos	2 (7,5%)
	Não se lembra	4 (14,8%)
Queixa bucal que o levou a procurar o dentista	Tratamento de rotina	12 (44,5%)
	Emergência odontológica	4 (14,8%)
	Cuidados bucais pré ou trans-tratamento antineoplásico	9 (33,3%)
	Não se lembra	2 (7,4%)
Peculiaridades durante o último tratamento odontológico realizado	Diagnóstico da doença hematológica	1 (3,7%)
	Tratamento interrompido após o diagnóstico da doença hematológica	5 (18,5%)
	Tratamento indicado para preparo bucal pré-TCTH	6 (22,2%)

O índice CPOD médio encontrado entre os pacientes avaliados foi de 16,9 (variação= 0 a 31; mediana= 17; desvio padrão= 8,8). A média de cada uma das situações representadas pelo índice CPOD foi de 1,3 (variação= 0 – 11; mediana= 0; desvio padrão= 2,6) para dentes cariados; 7,4 (variação=0 – 28; mediana= 6; desvio padrão= 7,4) para dentes perdidos e 8,1 (variação=0 – 19; mediana= 9; desvio padrão= 5,2) para dentes obturados. A tabela 5.3 mostra a distribuição dos do número de dentes cariados, perdidos e obturados dos indivíduos da amostra de acordo com a faixa etária, e os gráficos 5.1 e 5.2 a distribuição gráfica destes dados.

Tabela 5.3 – Distribuição dos indivíduos da amostra de acordo com o número de dentes cariados, perdidos e obturados.

<i>Faixa etária</i>	<i>n (%)</i>	<i>Dentes</i>	<i>Cariados (%)</i>	<i>Perdidos (%)</i>	<i>Obturados (%)</i>	<i>CPOD médio</i>
10-19	5 (18,5%)	148	11 (7,4%)	6 (4%)	3 (2%)	4
20-29	4 (14,8%)	128	6 (4,7%)	10 (7,8%)	33 (25,8%)	12,3
30-39	8 (29,6%)	256	12 (4,7%)	61 (23,8%)	82 (32%)	19,4
40-49	7 (25,9%)	224	7 (3,1%)	81 (36,2%)	67 (29,9%)	22,1
50-59	3 (11,1%)	96	0 (0%)	42 (43,8%)	35 (36,5%)	25,7
Total	27 (100%)	852	36 (4,2%)	200 (23,5%)	220 (25,8%)	16,9

Gráfico 5.1 – Boxplot do Índice de dentes Cariados, Perdidos, Obturados e CPOD

Gráfico 5.2 – Valores Individuais do Índice de dentes Cariados, Perdidos, Obturados e CPOD

5.1.2 Alterações bucais

As avaliações subjetivas de dor, xerostomia, disgeusia e disfagia receberam graduação de 0 a 10 nos 5 momentos estudados pelo próprio paciente, sendo que 0 representava ausência de sintoma e 10 o pior sintoma possível. Nos momentos 2, 3 e 4 tivemos respectivamente 1, 1 e 2 pacientes que não responderam aos questionamentos de dor, xerostomia, disgeusia e disfagia por impossibilidade de comunicação por seqüela neurológica ou sedação para intubação nasotraqueal no momento da avaliação. O quadro 5.1 mostra a porcentagem de pacientes que atribuíram valores ≥ 5 para as queixas de dor, xerostomia, disgeusia e disfagia.

Quadro 5.1 – Porcentagem de pacientes que atribuíram valor ≥ 5 as queixas estudadas

Momento avaliado	1°	2°	3°	4°	5°
(n)	(27)	(22)	(19)	(12)	(7)
Dor ≥ 5	0	45,5%	21%	0	0
Disgeusia ≥ 5	18,5%	72,7%	68,4%	50%	14,3%
Xerostomia ≥ 5	14,8%	45,5%	42,1%	50%	14,3%
Disfagia ≥ 5	7,4%	63,6%	15,8%	0	0
NR*	0	1	1	2	0

*NR= Número de pacientes que não responderam a avaliação subjetiva por impossibilidade de comunicação no momento da avaliação.

A avaliação objetiva da graduação da mucosite oral por meio de duas escalas nos 5 momentos de avaliação dos pacientes transplantados mostrou que a maioria (19; 70,4%) dos pacientes exibiram algum grau de mucosite oral no transcorrer do tratamento. Mas salientamos que dos 8 pacientes que apresentaram grau 0 (zero) nas avaliações de MO, 4 foram avaliados apenas no 1° momento e 2 foram avaliados somente nos 1° e 2° momentos pois foram à óbito não tendo sido a totalidade da amostra submetida à avaliação dos momentos críticos para manifestação da MO (2° e 3° momentos). Se excluirmos os pacientes que não sobreviveram até o 2° momento, a incidência de MO em nosso estudo passa para 82,6% (19/23). Os graus 3 e 4 (OMS), considerados severos, foram observados em 11/19 (57,9%) pacientes, nos 2° e 3° momentos.

Os gráficos 5.3 e 5.4 representam a distribuição da amostra de acordo com os diferentes graus de MO observado, segundo a escala da OMS e OMAS respectivamente.

Os resultados obtidos na classificação da MO através das escalas da OMS e OMAS não mostraram diferença significativa para o grau de severidade da MO. Em ambas as escalas o grau de severidade foi semelhante não alterando de forma significativa a gravidade do quadro de mucosite oral apresentada pelo paciente.

Gráfico 5.3 – Incidência e severidade da MO segundo a escala da OMS (WHO, 1979) durante a período de estudo.

Gráfico 5.4 – Incidência e severidade da MO segundo a escala OMAS durante o período de estudo.

Houve diferenças estatisticamente significantes entre os momentos avaliados para as variáveis grau de mucosite oral para as duas classificações ($p<0,001$), para dor ($p<0,001$), disgeusia ($p=0,012$) e para disfagia ($p<0,001$). Os maiores valores para cada uma dessas variáveis encontram-se principalmente nos momentos 2 e 3 de análise, os quais exibem valores estatisticamente maiores em relação aos demais momentos. Essa tendência indica que os pacientes exibem maior morbidade entre D+10 e D+20. O gráfico 5.5 ilustra os valores médios das alterações bucais ao longo dos cinco momentos.

Gráfico 5.5 – Média dos índices de alterações bucais por tempo

Os gráficos de 5.6 a 5.10 apresentam a distribuição dos valores médios encontrados das alterações bucais estudadas, onde em cada barra lê-se o número de pacientes na dada categoria, e no eixo das ordenadas lê-se a porcentagem. Ao lado da identificação de cada coleta é possível ler o número de pacientes que participou da coleta. Nesta análise observamos que os valores médios de dor nos 2º e 3º momentos foram maiores que os valores médios dos momentos 1, 4 e 5, com as diferenças estatísticas apontadas no gráfico. Para as queixas de xerostomia, não encontramos diferença significativa entre os valores médios dos 5 momentos

estudados ($p=0,197$). Para a queixa de digeusia, os maiores valores médios foram observados nos momentos 2 e 3. Para disfagia os valores médios do 2º momento foram superiores aos observados nos momentos 1, 3, 4 e 5.

Gráfico 5.6 – Distribuição dos valores encontrados para mucosite oral (OMS).

Gráfico 5.7 – Distribuição dos valores encontrados para dor.

Gráfico 5.8 – Distribuição dos valores encontrados para xerostomia.

Gráfico 5.9 – Distribuição dos valores encontrados para disgeusia.

Gráfico 5.10 – Distribuição dos valores encontrados para disfagia.

A ocorrência de DECH durante o período de acompanhamento dos pacientes revelou que 10 (37%) pacientes apresentaram DECH, sendo 2 casos de DECH agudo (DECHa) e 8 de DECH crônico (DECHc). Ambos os pacientes com quadro agudo foram a óbito em decorrência das complicações decorrentes da severidade de DECH. Dos 8 casos de DECHc, 7/8 (87,5%) apresentavam acometimento de pele; 7/8 (87,5%) de mucosa oral; 2/8 (25%) de trato gastrointestinal e 1/8 (12,5%) de fígado. Em todos os casos de DECHc de boca, o paciente apresentava envolvimento de outro órgão também; não houve nenhum caso de DECHc com envolvimento exclusivo de boca. Quando classificados os casos de DECHc através da escala da NIH observamos 2/7 (28,6%) casos de DECH leve, 4/7 (57,1%) casos moderados e 1/7 (14,3%) casos severos.

Durante o período de estudo, a equipe médica julgou não haver necessidade de realização de biopsia de mucosa oral para confirmação dos casos de DECH oral. O diagnóstico para estes casos foi fundamentado nos achados clínicos. A tabela 5.4 expõe as alterações clínicas de cada caso e a classificação quanto a severidade dos casos de DECHc identificados.

Tabela 5.4 – Severidade da DECH crônico oral de acordo com classificação do NIH.

Paciente	Eritema	Hiperqueratose liquenóide	Ulceração	Mucocele	Score total	Severidade
1	1	2	0	0	3	Moderada
2	1	2	0	0	3	Moderada
3	2	2	1	0	5	Moderada
4	1	1	0	0	2	Leve
5	3	3	6	0	12	Severa
6	2	2	0	0	4	Moderada
7	1	1	0	0	2	Leve

Ao relacionar os dados de antigenemias para CMV do doador (D) e receptor (R) com os casos de DECHc observamos que dos 21 pacientes com antigenemias D+/R+, 4 (19%) tiveram DECH na boca, e 5 (23,8%) tiveram DECH em outros órgãos/tecidos. Entre os 4 pacientes com antigenemias D-/R+, 3 (75%) tiveram DECH, todos 3 na boca e em mais algum órgão. O único paciente com antigenemia D+/R- teve DECH em pele e na boca, e o único paciente com antigenemia D-/R- teve DECH em pele e TGI.

Infecção sistêmica por CMV foi diagnosticada em 6 (22,2%) pacientes ao longo dos 5 momentos, confirmados por meio de PCR quantitativo. Nenhum paciente apresentou lesão oral sugestiva de CMV. Entre os 21 pacientes pertencentes ao grupo D+/R+, 4 (19%) tiveram infecção por CMV e entre os 4 pacientes pertencentes ao grupo D-/R+, 2 (50%) tiveram infecção por CMV. O único paciente pertencente ao grupo D+/R- e o único paciente pertencente ao grupo D-/R- não apresentaram infecção por CMV. A tabela 5.5 descreve a relação entre antigenemia D/R, infecção por CMV e ocorrência de DECHc.

Tabela 5.5 – Relação entre antigenemia doador/receptor, infecção por CMV e ocorrência de DECH

Antigenemia para CMV		Infecção por CMV	DECH	
			Boca	Outros
D+/R+	21	4	4	5
D-/R+	4	2	3	3
D+/R-	1	0	1	1
D-/R-	1	0	0	1
Total	27	6	8	10

5.1.3 Mucosite oral versus índices de saúde bucal

Nesta análise avaliamos a relação do grau de severidade da MO em relação aos índices de saúde bucal aplicados. Não tendo sido observada diferença significativa entre os valores obtidos através das escalas de avaliação de MO da OMS e OMAS, optamos por selecionar apenas os resultados da escala OMS para as análises feitas a seguir.

Para tal análise foi calculada a área sob a curva de mucosite em relação ao tempo que o paciente participou do estudo, ou seja, quanto maior o valor apresentado maior o grau de mucosite ao longo do tempo.

Para o índice CPO-D optamos por utilizar apenas os dados referentes a variante “C” (número de dentes cariados). Para realizar a análise comparativa do grau de mucosite em relação ao número de dentes cariados e ao IHO-S foi necessário agrupar as categorias dessas duas variáveis para aumentar o número de pacientes em cada categoria. Na categoria número de dentes cariados os grupos foram: nenhum dente cariado presente (nenhum) versus um ou mais dentes cariados (um ou mais). Na categoria IHO-S os grupos foram: IHO-S satisfatória ou regular (S-R) versus IHO-S deficiente ou muito ruim (D-MR).

As tabelas 5.6, 5.7 e 5.8 representam os resultados obtidos nesta análise para cada um dos índices estudados.

Tabela 5.6 – Estatísticas descritivas da área sob a curva de MO por número de dentes cariados

Número de dentes cariados	n	Média	D.P.	Mínimo	Mediana	Máximo
0	12	36,3	36,1	5,0	22,5	130,0
1	5	20,0	25,7	0,0	5,0	55,0
2	2	5,0	7,1	0,0	5,0	10,0
5	2	22,5	24,7	5,0	22,5	40,0
6	1	0,0	-	0,0	0,0	0,0
11	1	55,0	-	55,0	55,0	55,0
Nenhum	12	36,3	36,1	5,0	22,5	130,0
Um ou mais	11	19,1	23,2	0,0	5,0	55,0

n= número absoluto de pacientes; D.P.= desvio padrão

Não foram encontradas diferenças significativas entre os pacientes que não apresentaram dente cariado e os pacientes que apresentaram pelo menos um dente cariado em relação ao grau de mucosite ($p=0,189$).

Tabela 5.7 – Estatísticas descritivas da área sob a curva de MO por IHO-S

IHO-S	n	Média	D.P.	Mínimo	Mediana	Máximo
Satisfatória	9	22,8	19,1	0,0	10,0	45,0
Regular	6	24,2	28,9	0,0	17,5	80,0
Deficiente	6	36,7	50,6	0,0	17,5	130,0
Muito Ruim	2	37,5	24,7	20,0	37,5	55,0
Satisfatório ou Regular (S-R)	15	23,3	22,5	0,0	15,0	80,0
Deficiente ou Muito Ruim (D-MR)	8	36,9	43,7	0,0	25,0	130,0

n= número absoluto de pacientes; D.P.= desvio padrão

Não foram encontradas diferenças significativas entre os pacientes classificados na categoria S-R e os pacientes classificados na categoria D-MR em relação ao grau de mucosite ($p=0,434$).

Tabela 5.8 – Estatísticas descritivas da área sob a curva de MO por IS

IS	n	Média	D.P.	Mínimo	Mediana	Máximo
Ausente	16	25,3	23,1	0,0	17,5	80,0
Presente	7	34,3	46,6	0,0	20,0	130,0

n= número absoluto de pacientes; D.P.= desvio padrão

Não foram encontradas diferenças significativas entre os pacientes sem gengivite e os pacientes com gengivite em relação ao grau de MO ($p=0,643$).

5.1.4 Mucosite oral versus dor, xerostomia, disgeusia e disfagia

As imagens da figura 5.1 apresentam os valores da área sob a curva de MO versus a área sob a curva de dor, de xerostomia, de disgeusia e de disfagia. A partir destes gráficos é possível observar tendência linear positiva entre MO e dor e entre MO e disfagia, ou seja, quanto maior o grau de mucosite ao longo do tempo, também maior a dor e a disfagia ao longo do tempo.

A tabela 5.9 mostra os coeficientes de correlação de Pearson e seus respectivos p-valores, conforme observado nas figuras, encontrou correlação linear positiva significativa entre mucosite e dor e entre mucosite e disfagia.

Figura 5.1 – MO versus dor, xerostomia, disgeusia e disfagia

Tabela 5.9 – Coeficiente de correlação de Pearson entre MO e dor, xerostomia, disgeusia e disfagia

Variável	Mucosite OMS	
	Coeficiente	p-valor
Dor	0,598	0,003*
Xerostomia	0,144	0,523
Disgeusia	0,127	0,575
Disfagia	0,667	0,001*

5.1.5 Regressão logística: mucosite oral

Na tabela 5.10 encontram-se os resultados da regressão logística sob oito das variáveis estudadas: idade, sexo, fonte de células, regime de condicionamento, número de dentes cariados, IHO-S, CPO-D e preparo bucal pré-TCTH. Foi modelada a probabilidade do paciente apresentar mucosite severa (graus 3 e 4 – 11 pacientes)

contra não apresentar mucosite severa (graus 0, 1 e 2 – 16 pacientes). Para tanto foi utilizado o grau máximo de mucosite observado nas cinco coletas. Na tabela 14 sinais positivos do coeficiente, ou razão de chances (RC) maiores que 1 indicam maior probabilidade do paciente classificado naquela categoria apresentar MO severa. Porém, como pode ser observado nessa tabela nenhuma das oito variáveis estudadas apresentaram influência significativa na probabilidade do paciente apresentar MO severa. Um modelo foi ajustado com todas as oito variáveis conjuntamente, e também não se encontrou nenhuma variável que apresentasse influência significativa na probabilidade do paciente apresentar mucosite severa.

Tabela 5.10 – Resultados da regressão logística por cada variável individual

Variável	Preditor	Coeficiente	Erro Padrão	P-valor	RC
Idade	Constante	0,078	1,126	0,945	-
	Idade	-0,013	0,030	0,670	0,99
Sexo	Constante	0,288	0,764	0,706	-
	Masculino	-0,907	0,896	0,312	0,40
Fonte de Células	Constante	0,000	0,707	1,000	-
	SP	-0,539	0,852	0,527	0,58
Regime de Condicionamento	Constante	-0,405	0,456	0,374	-
	Com TBI	0,118	0,890	0,895	1,12
Dentes Cariados	Constante	-0,515	0,449	0,251	-
	Cariados	0,103	0,157	0,512	1,11
IHO-S	Constante	-0,223	0,671	0,739	-
	Satisfatória-Regular	-0,289	0,827	0,782	0,80
CPOD	Constante	-0,417	0,864	0,629	-
	CPOD	0,003	0,046	0,956	1,00
Preparo Bucal Pré-TCTH	Constante	-0,288	0,441	0,514	-
	Preparo	-0,405	0,972	0,677	0,67

5.1.6 Regressão logística: DECH

Tabela 5.11 – Resultados da regressão logística por cada variável individual

Variável	Preditor	Coefficiente	Erro Padrão	P-valor	RC
Mucosite	Constante	-0,788	0,539	0,144	-
	Severa	0,606	0,811	0,455	1,83
Idade	Constante	-1,313	1,201	0,274	-
	Idade	0,022	0,031	0,484	1,02
Sexo	Constante	-0,916	0,837	0,273	-
	Masculino	0,511	0,953	0,592	1,67
Fonte de Células	Constante	0,000	0,707	1,000	-
	SP	-0,773	0,862	0,370	0,46
Regime de Condicionamento	Constante	-0,405	0,456	0,374	-
	Com TBI	-0,511	0,953	0,592	0,60
Dentes Cariados	Constante	-0,250	0,454	0,582	-
	Cariados	-0,271	0,258	0,294	0,76
IHO-S	Constante	-1,253	0,802	0,118	-
	Satisfatória-Regular	1,030	0,932	0,269	2,80
CPOD	Constante	-1,345	0,958	0,160	-
	CPOD	0,047	0,049	0,335	1,05
CMV	Constante	-0,693	0,463	0,134	-
	CMV	0,693	0,939	0,460	2,00
Preparo Bucal Pré-TCTH	Constante	-0,916	0,483	0,058	-
	Preparo	1,609	0,992	0,105	5,00

Na tabela 5.11 encontram-se os resultados da regressão logística sob dez das variáveis estudadas. Foi modelada a probabilidade do paciente apresentar DECH crônico ou agudo (10 pacientes) contra não apresentar DECH crônico ou agudo (17 pacientes). Nesta tabela sinais positivos do coeficiente, ou razão de chances (RC) maiores que 1 indicam maior probabilidade do paciente classificado naquela categoria apresentar DECH crônico ou agudo. Porém, como pode ser observado nessa tabela nenhuma das nove variáveis estudadas apresentaram influência significativa, individualmente, na probabilidade do paciente apresentar DECH crônico ou agudo.

Um modelo foi ajustado com todas as nove variáveis conjuntamente, e então as variáveis que apresentaram p-valores altos foram sendo retiradas. O modelo

apresentado na tabela 5.12 foi o melhor. Dessa tabela nota-se que a fonte de células apresentou influência significativa na probabilidade do paciente apresentar DECH crônico ou agudo, pacientes cuja fonte de células tronco hematopoiética era o sangue periférico tiveram 20 ($=1/0,05$) vezes menos chance de apresentar DECH crônico ou agudo que pacientes cuja fonte de células tronco eram provenientes da medula óssea. Também existe indicativa (p -valor = 0,081) de que pacientes com maior score de CPOD têm maior probabilidade de apresentar DECH crônico ou agudo, sendo que o aumento em 1 unidade do score do CPOD aumenta a chance do paciente apresentar DECH crônico ou agudo em 27%.

Estas interpretações citadas no parágrafo acima foram realizadas considerando dois pacientes com mesmas condições, a menos da variável citada. Por exemplo, ao interpretar os resultados da fonte de células, considerou-se que as outras variáveis (idade, dentes cariados e CPOD) são iguais, a única diferença é a fonte de células, sendo que em um caso o paciente foi classificado como CSP e no outro como CMO.

Tabela 5.12 – Resultados da regressão logística múltipla

Variável	Preditor	Coeficiente	Erro Padrão	P-valor	RC
	Constante	2,551	2,075	0,219	-
Idade	Idade	-0,117	0,083	0,161	0,89
Fonte de Células	SP	-3,062	1,445	0,034	0,05*
Dentes Cariados	Cariados	-0,775	0,410	0,059	0,46
CPOD	CPOD	0,236	0,136	0,081	1,27

6 DISCUSSÃO

A boca é sítio freqüente de diversas complicações do TCTH, sendo a maioria delas relacionadas com a citotoxicidade medicamentosa do regime de condicionamento quimioterápico, ou com a imunossupressão a qual o paciente é induzido durante o condicionamento pré-TCTH (Main et al., 1984; Schubert; Izutsu, 1987; Sonis et al., 2004).

Neste estudo avaliamos prospectivamente as alterações de pacientes submetidos ao TCTH do tipo alogênico, em 5 momentos consecutivos.

Iniciamos nossa investigação por meio de um questionário que tinha o objetivo de conhecer as queixas bucais/odontológicas do paciente no momento que ele se internava para iniciar o tratamento, e ainda, investigar o impacto do diagnóstico da doença de base na busca de tratamento odontológico e na realização de preparo bucal pré-TCTH. Apesar de não haver um protocolo sistemático de avaliação odontológica pré-TCTH na unidade de TMO em que foi realizado este estudo, observamos que a maioria dos pacientes (9; 33,3%) havia passado em consulta odontológica há pelo menos 6 meses antes da internação. O motivo que levou a maioria deles a procurar um cirurgião-dentista foi a realização de tratamento odontológico de rotina em 44,5% (12 pacientes) e cuidados bucais pré/trans tratamento médico em 33,3% (9 pacientes). Destes últimos, 11,1% (3 pacientes) buscaram laserterapia para tratamento de mucosite oral causada por quimioterapia anterior e 22,2% (6 pacientes) buscaram avaliação/adequação bucal pré-TCTH por conta própria ou por orientação médica.

Dentre as peculiaridades das respostas dos pacientes referentes a tratamentos odontológicos prévios, pudemos observar que há ainda uma parcela de profissionais cirurgiões-dentistas que não se sentem preparados para realizar o tratamento odontológico do paciente com doença onco-hematológica, especialmente leucemias, que era a doença de base prevalente em nossa amostra. Cinco (18,5%) pacientes relataram que quando procuraram por tratamento odontológico na rede privada não conseguiram encontrar dentistas que se julgassem “preparados para atendê-los”. Esse relato mostra a necessidade de programas de aprimoramento, orientações e informações para cirurgiões-dentistas sobre o tratamento e/ou orientação correta deste grupo de pacientes, como já salientado por alguns autores

em relação a outras doenças de impacto na saúde pública, como o carcinoma epidermóide bucal (Barker et al., 2001; Leão et al., 2005; Colella et al., 2008). Diante da maior demanda de TCTH em nossa sociedade é imperativo que o dentista se informe e se prepare para atender esses indivíduos adequadamente. A incidência de MO em nosso estudo foi de 82,6%, dados em concordância com os apontados na literatura cujos índices apontam entre 75% a 99% (Sonis et al., 2004; Rubenstein et al., 2004; Scully et al., 2006; Sonis, 2011, Santos et al., 2011). Em nossa amostra 57,9% apresentaram MO severa, ou seja, graus 3 e 4, porcentagem mais alta do que a apresentada por muitos trabalhos da literatura. Vagliano et al. (2011) observaram que dentre 1841 pacientes submetidos ao TCTH 71,4% desenvolveram algum grau de MO e 25,6% desenvolveram MO severa. Ao estratificar a amostra por idade e tipo de TCTH, os autores observaram que entre adultos transplantados alogênicos (entre 19 e 59 anos), caracterização de 88,9% da nossa amostra, a incidência da MO severa aumentava para 39,7%, valores mais próximos do encontrado em nosso estudo. A variação observada na literatura em relação à porcentagem de ocorrência de mucosite severa pode ser explicada pelo emprego de metodologia diversas, subjetividade das avaliações, amostra estudada, variação do regime de condicionamento. Mas acreditamos que, mais importante que comparar com a literatura, é o serviço saber como reage a sua população de pacientes em relação à mucosite. No caso da população estudada por nós, ficou clara o papel da mucosite na morbidade do tratamento. Desta forma inferimos que a aplicação de medidas profiláticas e paliativas deveriam se consideradas pela equipe transplantadora. Embora o serviço de transplante de medula óssea do HCFMUSP exista há 24 anos, esta foi o primeira investigação científica sobre a repercussão do TCTH na boca.

A avaliação e classificação da severidade da MO foi realizada em nosso estudo por meio de duas escalas diferentes: OMS, que é adotada na maioria dos serviços de oncologia e onco-hematologia, por ser rápida e simples de ser aplicada e a OMAS, que caracteriza precisamente as áreas da boca acometidas pela MO.

A comparação do resultado final da aplicação das escalas mostrou que os sistemas de graduações são correspondentes. Em outras palavras observamos que os graus 0, I, II, III e IV da escala OMS correspondem aos intervalos 0-1; 1-2; 2-3; 3-4 e 4-5 da escala OMAS. Do ponto de vista prático, reforçamos a facilidade e o amplo conhecimento da escala da OMS por profissionais das áreas de oncologia e

onco-hematologia e inferimos que talvez esta seja a opção mais prática de escala a ser adotada para avaliação clínica de pacientes oncológicos. Nosso objetivo neste estudo não foi avaliar a praticidade da aplicação da escala, mas observamos que a informação adicional do local e tipo de lesão fornecido pela classificação OMAS não traz benefícios adicionais no acompanhamento hospitalar diário dos pacientes TCTH.

A xerostomia foi referida pelos pacientes em todos os momentos estudados. Não observamos predominância deste sintoma em nenhum deles. O que nos chamou a atenção foi o fato de que muitos pacientes relataram a sensação de boca seca na primeira avaliação. A explicação para esse achado baseia-se na história médica pregressa dos pacientes que, na sua maioria, já haviam sido submetidos a quimioterapia.

Um estudo recente de Fall-Dickison et al (2010) mostrou a relação entre escores baixos de qualidade de vida e sintomas de boca seca em pacientes que sofreram TCTH. Esse estudo reforça a importância dos nossos resultados e embasa a necessidade de se instituir tratamento paliativo para a diminuição do fluxo salivar, ainda durante a internação, uma vez esse sintoma não melhora significativamente até 100 dias após o TCTH.

Com exceção da xerostomia, o 2º momento (D+10) e o 3º momento (D+20) foram aqueles onde os pacientes exibiram maiores e mais severas complicações bucais. Os graus de maior severidade da MO foram observados nesses momentos quando, inclusive, alguns pacientes passavam a receber alimentação parenteral ou soro de manutenção. As maiores queixas de disgeusia ocorreram no 2º momento (D+10) seguido do 3º momento (D+20) e as piores queixas de dor e disfagia ocorreram no 2º momento (D+10).

O 2º momento (D+10) é importante durante o TCTH, não apenas pela exacerbação dos sintomas e sinais já relatados no parágrafo anterior, mas também por que corresponde ao período de neutropenia severa que conseqüentemente representa o período de maior risco para infecções oportunistas. Raber-Durlacher et al. (2004) em revisão da literatura sobre as complicações orais em pacientes tratados com altas doses de QT descreveram a relação temporal entre MO, neutropenia, bacteremia e febre em pacientes que receberam TCTH e confirma que o período entre D+10 e D+20 como sendo o mais crítico do tratamento. Facchini et

al. (2012) mostrou em estudo recente a relação da neutropenia febril (NF) e de infecções bacterianas severas (IBS) em pacientes transplantados sob regime de condicionamento de intensidade reduzida. Foram analisados fatores de risco para a NF e IBS nos 100 primeiros dias em 195 receptores de TCTH alogênico adultos. NF foi identificada em 72% dos pacientes sempre nos 30 primeiros dias pós-TCTH. SBI ocorreu em 14% dos pacientes no mesmo período e em 29% entre 31 e 100 dias. Na análise dos fatores de risco para o desenvolvimentos destas duas complicações, os autores concluíram que após um TCTH alogênico de intensidade reduzida, NF e IBS precoce ocorrem principalmente em pacientes com MO severa e início precoce da neutropenia (antes de 5 dias pós-TCTH), mas o fator de risco principal foi a terapia para profilaxia de DECHa com altas doses de corticosteróide.

Dentro desse contexto, está claro que os 2º e 3º momentos representam o período de maior morbidade e portanto representa um período em que o time de profissionais envolvidos no tratamento dos pacientes transplantados, incluindo o cirurgião-dentista, deve estar mais atento às alterações clínicas e adotar abordagem dinâmica e efetiva de diagnóstico e tratamento.

A incidência de DECH não restrito à mucosa bucal foi observada em 37% dos 27 indivíduos incluídos nesse estudo, sendo que 7% foram casos de DECHa e 30% de casos de DECHc. A ocorrência do DECHa encontrou-se abaixo da incidência reportada na literatura: 18% a 70% por Woo et al. (1997) e 20 e 48% por Schubert; Correa (2008). Dentre os casos de DECHc, 80% acometeram a mucosa oral. Este dado coincide com a literatura que aponta incidência de 72 a 80%, por Schubert; Correa (2008). Nestes casos, o diagnóstico foi sempre realizado em bases clínicas.

Apesar de não ter sido foco do nosso estudo avaliar a acurácia do diagnóstico clínico do DECH observamos que em alguns casos a manifestação inicial do DECH ocorreu na boca. Nesses casos acreditamos que a realização de biopsias seria importante para excluir diagnósticos diferenciais tais como infecção viral e toxicidade medicamentosa. Além disso um diagnóstico histológico sugestivo de DECH de boca poderia antecipar um processo de pesquisa diagnóstica da doença em outros órgãos.

Mesmo na vigência da profilaxia infecciosa com aciclovir ou ganciclovir, a ocorrência de infecção sistêmica ativa por CMV foi diagnosticada em 22,2% dos pacientes incluídos em nosso estudo. Nenhum paciente apresentou lesão bucal sugestiva de infecção por CMV. Cem por cento dos pacientes com diagnóstico

sistêmico de CMV apresentaram DECH crônico. George et al. (2010) sugeriu que pacientes com antigenemia D+/R+ e D-/R+ fossem enquadrados no grupo de alto risco para reativação de CMV. Em nosso estudo, dos 6 pacientes com diagnóstico sistêmico de CMV, 4 eram D+/R+ e 2 eram D-/R+. Nesse estudo os autores estratificaram uma amostra de 315 pacientes adultos estudados em 3 grupos de risco para reativação de CMV pós-TCTH com base na antigenemia, e concluíram que o estado sorológico pré-TCTH para CMV, regimes de condicionamento de intensidade reduzida e DECH permaneceram como preditores independentes de reativação do vírus (George et al., 2010). Assim, reforçam a antigenemia como um importante preditor da reativação viral corroborando com a literatura no que diz respeito a importância da monitorização de CMV em pacientes pós-TCTH.

Diversos autores discutem a importância da saúde bucal do paciente que será submetido ao TCTH, e a sua relação com as complicações do TCTH. Durey et al. (2009) mostraram que a maioria dos pacientes candidatos ao TCTH apresentam necessidade de tratamento odontológico. Napenas et al. (2007) mostrou indícios de que a redução da taxa microbiana na flora bucal pode reduzir a severidade das lesões de MO. McGuire et al. (2006) identificou que o cuidado oral antes tratamentos quimioterápicos é importante para o conforto e bem estar do paciente depois destes tratamentos. Melkos et al. (2003) não encontrou correlação significativa entre a presença de focos dentários e infecções, MO, e sobrevida, mas observou que pacientes haviam sido submetidos ao preparo bucal pré-TCTH apresentaram menor ocorrência de MO graus 3 e 4. Silva-Santos et al. (2011) também não encontraram diferença estatisticamente significativa na incidência da MO, em pacientes que receberam preparo odontológico pré-TCTH mas observaram redução significativa no tempo de recuperação do quadro de MO para estes pacientes, que resultou em menor morbidade, redução do tempo de internação, redução do uso de medicações opióides e conseqüentemente redução do custo do tratamento.

Em nosso estudo levantamos índices que pudessem nos mostrar de forma objetiva a situação de saúde bucal dos pacientes no momento da internação e, então baseado nestes índices, correlacionar a saúde com o grau de MO e de outras complicações bucais.

Embora os valores do índice de CPOD da amostra estudada tenham sido muito altos (CPOD médio= 16,9; DV=8,8), a situação dos pacientes no momento dos exames mostrava alto índice de dentes perdidos e obturados. No caso específico

deste grupo de pacientes, a presença de dentes cariados é a situação mais preocupante uma vez que significa presença de foco infeccioso. Assim sendo, optamos por investigar a relação entre severidade de MO com número de dentes cariados ao invés de utilizar os valores de CPOD. Esta análise não mostrou valores significativos entre o número de dentes cariados e a presença de MO severa. Da mesma forma foram analisados os dados referentes ao IHO-S e o IS, que refletem respectivamente, a qualidade da higiene bucal do paciente e a presença de gengivite. Também não encontramos diferença significativa entre estes índices e o grau de MO. Para esta amostra a condição de saúde bucal pré-TCTH parece não ter influenciado na incidência e na severidade da mucosite oral nem de outra sequela importante bucal, na amostra estudada.

Isso não significa que o dentista e o preparo odontológico pré-TCTH sejam dispensáveis. Especialmente por que, alguns estudos indicam que após o TCTH o indivíduo se torna suscetível à cárie, devido à redução do fluxo salivar, capacidade tampão salivar reduzida e ingestão maior de dieta cariogênica (Dens et al., 1996).

Se houver tempo e oportunidade clínica, o tratamento deve ser feito antes do TCTH, pois além de fazer parte dos princípios de boas condutas clínicas, é reconhecido na literatura que o cuidado bucal pré-TCTH é importante para promover bem estar do paciente pós-quimioterapia (McGuire et al., 2006).

Já para a análise dos graus de MO e queixas (como dor, disfagia, disgeusia e xerostomia) observamos correlação linear positiva entre os graus de mucosite com dor e disfagia. O dano tecidual causado pela ação dos agentes antineoplásicos e a radiação levam a atrofia e ulceração do epitélio de todo trato gastrointestinal, desde boca até ânus. A exposição do tecido conjuntivo, resulta em dor, dificuldade de alimentação e deglutição, e conseqüente diminui a qualidade de vida do paciente. A correlação deste conjunto de queixas ao longo dos 100 primeiros dias pós-TCTH apesar de parecer bastante óbvia, não foi apresentada por outros autores anteriormente. Mc Cann et al. (2009) conduziu estudo semelhante, onde mostraram a correlação positiva da severidade de MO, com dor, disfagia, febre e tempo de pega do enxerto ao longo dos 30 primeiros dias pós-TCTH, sugerindo desta forma, o impacto desta complicação para o paciente. Raber-Durlacher et al. (2004) observaram a correlação positiva entre a severidade da MO e febre, e inversa em relação a neutropenia.

Como análise final do nosso estudo, realizamos um estudo de regressão logística para detecção de fatores de predileção para ocorrência de MO e de DECH. Para nossa amostra, nenhuma das variáveis estudadas para MO (idade, sexo, fonte de células, regime de condicionamento, número de dentes cariados, IHO-S, CPO-D e preparo bucal pré-TCTH) apresentou influência significativa na probabilidade do paciente apresentar MO severa.

A análise de regressão logística para DECH também não mostrou influência significativa na probabilidade do paciente apresentar DECH no modelo inicial. No modelo ajustado, a fonte de células tronco apresentou influência significativa na incidência de DECH, porém, diferente do encontrado na literatura, células tronco provenientes de sangue periférico mostraram 20 vezes menos chance de apresentar DECH quando comparados com transplantados de células provenientes da medula óssea. Diversos autores estudaram a relação da fonte de células na incidência e severidade da DECH e, conforme já apresentado na revisão de literatura, enquanto alguns estudos não observaram diferença significativa com relação a incidência e severidade da DECH em pacientes pós-TCTH de células tronco de sangue periférico (Bensinger et al., 2001), outros apontam menores taxas de sobrevida livre de doença e de recaída, pega do enxerto mais rápida, e maior incidência de DECH (Stamatovic et al., 2011; Zhang et al., 2012), além de apresentar quadros da DECH mais prolongados e menos responsiva ao tratamento (Flowers et al., 2002). Mas mesmo os autores que observaram diferenças significativas quando comparados transplantados de fonte de células de sangue periférico e de medula óssea reforçam a necessidade de mais estudos nesta área.

Este mesmo modelo ajustado mostrou uma tendência de que pacientes com um ou mais dentes cariados apresentam um maior risco de desenvolver DECH. Não encontramos na literatura dados que embasassem esta tendência observada em nosso estudo e acreditamos que esse tema mereça maior atenção em estudos futuros.

De modo geral este estudo contribuiu para o conhecimento da cronologia dos eventos clínicos que acometem a boca de indivíduos que receberam com TCTH. Embora esse tipo de tratamento esteja aumentando no Brasil e no mundo, ele ainda apresenta uma alta taxa de insucesso, retratada nos números do nosso estudo, onde dos 27 pacientes incluídos, 7 apenas sobreviveram pelo menos 100 dias. Não queremos supervalorizar o papel do dentista como profissional da saúde que

mudaria esse quadro, mas sim salientar que ele, através de suas ações, pode minimizar os danos e trazer conforto a esses pacientes.

7 CONCLUSÕES

- 1) Todos os pacientes transplantados apresentaram um conjunto de sintomas e alterações bucais que se tornam mais freqüentes e severos entre 10 e 20 dias após o TCTH.
- 2) A mucosite oral foi a alteração mais freqüente acompanhada de dor, disfagia e disgeusia.
- 3) Não houve associação entre a severidade de mucosite oral e idade, sexo, fonte de células, regime de condicionamento, número de dentes cariados, IHO-S, CPOD e preparo bucal pré-TCTH.
- 4) Não houve associação entre DECH e mucosite oral, idade, sexo, regime de condicionamento, número de dentes cariados, IHO-S, CPOD, infecção sistêmica por CMV e preparo bucal pré-TCTH mas houve associação entre DECH e fonte de células com menos chance de ocorrer DECH quando a fonte de células foi o sangue periférico.

REFERÊNCIAS¹

Atkinson K, Horowitz MM, Gale RP, van Bekkum DW, Gluckman E, Good RA, et al. Risk factors for chronic graft-versus-host disease after HLA-identical sibling bone marrow transplantation. *Blood*. 1990;75(12):2459-64.

Avsar A, Elli M, Darka O, Pinardi G. Long-term effects of chemotherapy on caries formation, dental development and salivary factors in childhood cancer survivors. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2007;104:781-89.

Azevedo W. Doença enxerto versus hospedeiro aguda A- DECH Acute graft-versus-host disease. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2010;32(1):16-21.

Barker GJ, Williams KB, McCunniff MD, Barker BF. *J Cancer Educ*. 2001;16(1):18-23.

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

Bensinger WI, Martin PJ, Storer B, Clift R, Forman SJ, Negrin R, et al. Transplantation of bone marrow as compared with peripheral-blood cells from HLA-identical relatives in patients with hematologic cancers. *N Engl J Med*. 2001; 344:175-181.

Billingham RE. The biology of graft-versus-host reactions. *Harvey Lect*. 1966-67;62:21-78.

Bjordal JM, Bensadoun RJ, Tuner J, Frigo L, Gjerde K, Lopes-Martins RAB. A systemic review with meta-analysis of the effect of low-level laser therapy (LLLT) in cancer therapy-induced oral mucositis. *Support Care Cancer*. 2011;19(8):1069-77.

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

¹ De acordo com Estilo Vancouver.

Blijlevens NM, Donnelly JP, De Pauw BE. Mucosal barrier injury: biology, pathology, clinical counterparts and consequences of intensive treatment for haematological malignancy: an overview. *Bone Marrow Transplant*. 2000;25(12):1269-78.

Boer CC, Correa MEP, Miranda ECM, de Souza CA. Taste disorders and oral evaluation in patients undergoing allogeneic hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplantation*. 2010;45:705-11.

Brand HS, Bots CP, Raber-Durlacher JE. Xerostomia and chronic oral complications among patients treated with haematopoietic stem cell transplantation. *Br Dent J*. 2009; 207(9):E17; discussion 428-9.

Castagnola E, Cappelli B, Erba D, Rabagliati A, Lanino E, Dini G. Cytomegalovirus infection after bone marrow transplantation in children. *Hum Immunol*. 2004;65:416-22.

Coelho RS, Gusmao ES, Granjeiro ERN, Barbosa MR, Lima TS, Cimoës R. Índice de sangramento a sondagem como parâmetro do tratamento básico periodontal. *Int J Dent*. 2008;7(3):166-72.

Colella G, Gaeta GM, Moscariello A, Angelillo IF. Oral cancer and dentist: knowledge, attitudes and practices in Italy. *Oral Oncology*. 2008;44(4):393-9.

Coracin FL, Pizzigatti Correia ME, Camargo EE, Peterson DE, de Oliveira Santos A, Vigorito AC et al. Major salivary gland damage in allogeneic hematopoietic progenitor cell transplantation assessed by scintigraphic methods. *Bone Marrow Transplantation*. 2006;37(10):955-9.

Correia-Silva JF, Victoria JMN, Guimaraes ALS, Salomão UE, de Abreu MHNG, Bittencourt H. Cytomegalovirus shedding in the oral cavity of allogeneic haematopoietic stem cell transplant patients. *Oral Diseases*. 2007;13(2):163-9.

Correia-Silva JF, Bruna-Romero O, Resende RG, Miranda LPM, Oliveira FE, Costa FO et al. Saliva as a source of HCMV DNA in allogeneic stem cell transplantation patients. *Oral Diseases*. 2010;16(2):210-6.

Cowart BJ. Taste dysfunction: a practical guide for oral medicine. *Oral Diseases*. 2011;17:2-6.

Cowen D, Tardieu C, Schubert M, Peterson D, Resbeut M, Faucher C, Franquin JC. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1997;38(4):697-703.

Dahllof G, Wondimu B, Barr-Agholme M, Garming-Legert K, Remberger M, Ringdén O. Xerostomia in children and adolescents after stem cell transplantation conditioned with total body irradiation or bussulfan. *Oral Oncology.* 2011;47(9):915-9.

Dazzi C, Cariello A, Giovanis P, Monti M, Vertgen B, Leoni M, et al. Prophylaxis with GM-CSF mouthwashes does not reduce frequency and duration of severe oral mucositis in patients with solid tumors undergoing high-dose chemotherapy with autologous peripheral blood stem cell transplantation rescue: a double blind, randomized, placebo-controlled study. *Ann Oncol.* 2003;14(4):559-63.

Dens F, Boogaerts M, Boute P, Declerck D, Demuynck H, Vinckier F, et al. Caries-related salivary microorganisms and salivary flow rate in bone marrow recipients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1996;81(1):38-43.

Donnelly JP, Muus P, Schattenberg A, De Witte T, Horrevorts A, De Pauw BE. A scheme for daily monitoring of oral mucositis in allogeneic BMT recipients. *Bone Marrow Transplant.* 1992;9(6):409-13.

Duncan GG, Epstein JB, Tu D, El Sayed S, Bezjak A, Ottaway J, Pater J; National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. Quality of life, mucositis, and xerostomia from radiotherapy for head and neck cancers: a report from the NCIC CTG HN2 randomized trial of an antimicrobial lozenge to prevent mucositis. *Head Neck.* 2005;27:421-8.

Durey K, Patterson H, Gordon K. Dental assessment prior to stem cell transplant: treatment need and barriers to care. *Bri Dent J.* 2009;206(9):1-5.

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

Elad S, Zeevi I, Or R, Resnick IB, Dray L, Shapira MY. Validation of The National Institutes of Health (NIH) Scale for Oral Chronic Graft-versus-Host Disease (cGVHD) *Biol Blood Marrow Transplant* 2010;16(1):62-9.

Epstein JB, Phillips N, Parry J, Epstein MS, Nevill T, Stevenson-Moore P. Quality of life, taste, olfactory and oral function following high-dose chemotherapy and allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation*. 2002;30:785-92.

Epstein JB, Raber-Drulacher J, Wilkins A, Chavarria MG, Myint H. Advances in hematologic stem cell transplant: an update for oral health care providers. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2009;107(3):301-12.

Facchini L, Martino R, Ferrari A, Pinana JL, Valcarcel D, Barba P, et al. Degree of mucositis and duration of neutropenia are the major risk factors for early post-transplant febrile neutropenia and severe bacterial infections after reduced-intensity conditioning. *Eur J Haematol*. 2012;88(1):46-51.

Fall-Dickson JM, Mitchell SA, Marden S, Ramsay ES, Guadagnini JP, Wu T, et al. Oral symptom intensity, health-related quality of life, and correlative salivary cytokines in adult survivors of hematopoietic stem cell transplantation with oral chronic graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2010;16(7):948-56.

Ferrara JL; Reddy P. Pathophysiology of graft-versus-host disease. *Semin Hematol*. 2006;43:3-10.

Filipovich AH, Weisdorf D, Pavletic S, Socie G, Wingard JR, Lee SJ, et al. National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical in chronic graft-versus-host disease: I. Diagnosis and staging working group report. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2005;11:945-56.

Flowers M, Parker PM, Johnston LJ, Matos AVB, Storer B, Bensinger WI et al. Comparison of chronic graft-versus-host disease after transplantation of peripheral blood stem cells versus bone marrow in allogeneic recipients: long-term follow-up of a randomized Trial. *Blood*. 2002;100:415-9.

George B, Pati N, Gilroy N, Ratnamohan M, Huang G, Kerridge I, et al. Pre-transplant cytomegalovirus (CMV) serostatus remains the most important determinant of CMV reactivation after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in the era of surveillance and preemptive therapy. *Transpl Infect Dis*. 2010;12(4):322-9.

Guggenheimer J, Moore PA. Xerostomia: Etiology, recognition and treatment. *JADA*. 2003;134(1):61-9.

Greene JC, Vermillion JR. The simplified oral hygiene index. J Am Dent Assoc. 1964;68:7-13.

Grefte A, van der Giessen M, van Son W, The TH. Circulating cytomegalovirus (CMV) infection endothelial cells in patients treated with bone marrow transplantation. J Infect Dis. 1993;167:270-7.

Gyurkocza B, Rezvani A, Rainer FS. Allogeneic hematopoietic cell transplantation: the state of the art. Expert Review Hematol. 2010;3(3):285-99.

Hamerschlak N, Rodrigues M, Moraes DA, Oliveira MC, Stracieri AB, Pieroni F, Barros GM et al. Brazilian experience with two conditioning regimens in patients with multiple sclerosis: BEAM/horse ATG and CY/rabbit ATG. Bone Marrow Transplant. 2010;45(2):239-48.

Henson BS, Inglehart MR, Eisbruch A, Ship JA. Preserved salivary output and xerostomia-related quality-of-life in head and neck cancer patients receiving parotid-sparing radiotherapy. Oral Oncol. 2001;37(1):84–93.

Hiemenz JW. Management of infections complicating allogeneic hematopoietic stem cell transplant. Semin Hematol. 2009;46(3):289-312.

Horsley P, Bauer JD, Mazkowiack R, Gardner R, Bashford J. Palifermin improves severe mucositis, swallowing problems, nutritional impact symptoms, and length of stay in undergoing hematopoietic stem cell transplantation. Support Care Cancer. 2007;15(1):105-9.

Hovan AJ, Williams PM, Stevenson-Moore P, Wahlin YB, Ohrn KEO, Elting LS, Spijkervet FKL et al. A systematic review of dysgeusia induced by cancer therapies. Support Care Cancer. 2010;18:1081-7.

Hull KM, Kerridge I, Schifter M. Long-term oral complications of allogeneic haematopoietic SCT. Bone Marrow Transplantation. 2012;47(2):265-70.

Imangulli MM, Alevizos I, Brown R, Pavletic SZ, Atkinson JC. Oral graft-versus-host-disease. Oral Disease. 2008;14(5):396-412.

Jacobson LO, Simmons EL, Marks EK, Robson MJ, Bethard WF, Gaston EO. The role of the spleen in radiation injury and recovery. J Lab Clin Med. 1950;35:746-70.

Jensen SB, Pedersen AM, Vissink A, Andersen E, Brown CG, Davies AN, Dutilh J, et al. Salivary Gland Hypofunction/Xerostomia Section, Oral Care Study Group, Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC)/International Society of Oral Oncology (ISOO) Support Care Cancer. 2010;18(8):1039-60.

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

Kano Y, Shiohara T. Current understanding of cytomegalovirus infection in immunocompetent individuals. *J Dermatol Sci.* 2000;22:196-204.

Kashiwazaki H, Matsushita T, Sugita J, Shigematsu A, Kasashi K, Yamazaki Y, Kanehira T, et al. Professional oral health care reduces oral mucositis and febrile neutropenia in patients treated with allogeneic bone marrow transplantation. *Support Care Cancer.* 2012;20(2):367-73.

Keefe DM, Schubert MM, Elting LS, Sonis ST, Epstein JB, Raber-Durlacher JE et al. Mucositis Study Section of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer and the International Society for Oral Oncology. Updated clinical practice guidelines for the prevention and treatment of mucositis. *Cancer.* 2007;109(5):820-31.

Laaksonen M, Ramseier AM, Rovó A, Jensen SB, Raber-Durlacher JE, Zitzmann NU, Waltimo T. Longitudinal assessment of hematopoietic stem cell transplantation and hyposalivation. *J Dent Res.* 2011;90(10):1177-82.

Leão JC, Goes P, Sobrinho CB, Porter S. Knowledge and clinical expertise regarding oral cancer among Brazilian dentists. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2005;34():436–9.

Ljungman P. CMV infections after hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2008;42(Suppl1):S70-S72.

Lin A, Kim HM, Terrell JE, Dawson LA, Ship JA, Eisbruch A. Quality of life after parotid-sparing IMRT for head and neck cancer: a prospective longitudinal study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003;57:61–70.

Lockhart PB, Sonis ST. Alterations in the oral mucosa caused by chemotherapeutic agents. A histologic study. *J Dermatol Surg Oncol.* 1981;7(12):1019-25.

Logemann JA, Smith CH, Pauloski BR, Rademaker AW, Lazarus CL, Colangelo LA, Mittal B, MacCracken E, Gaziano J, Stachowiak L, Newman LA. Effects of xerostomia on perception and performance of swallow function. *Head Neck* 2001;23:317–21.

Luiz AC, Eduardo FP, Bezinelli LM, Correa L. Alterações bucais e cuidados orais no paciente transplantado de medula óssea. *Rev Bras Hematol Hemot.* 2008;30(6):480-7.

Main BE, Calman KC, Ferguson MM, Kaye SB, Macfarlane TW, Mairs RJ et al. The effect of cytotoxic therapy on saliva and flora. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1984;58(5):545-8.

McCann S, Schwenkglenks M, Bacon P, Einsele H, D'Addio A, Maertens J, et al. The Prospective Oral Mucositis Audit: relationship of severe oral mucositis with clinical and medical resource use outcomes in patients receiving high-dose melphalan or BEAM-conditioning chemotherapy and autologous SCT. *Bone Marrow Transplantation.* 2009;43:141–7.

McGuire DB, Correa ME, Johnson J, Wienandts P. The role of basic oral care and good clinical practice principles in the management of oral mucositis. *Support Care Cancer.* 2006;14: 541.

Melkos AB, Massenkeil G, Arnold R, Reichart PA. Dental treatment prior to stem cell transplantation and its influence on the posttransplantation outcome. *Clin Oral Invest.* 2003;7:113.

Mosel DD, Bauer RL, Lynch DP, Hwang ST. Oral complications in the treatment of cancer patients. *Oral Diseases* 2011;17:550-9.

Murphy BA, Gilbert J. Oral cancer: supportive care issues. *Periodontology* 2000. 2011;57:118-31.

Napenas JJ, Brennan MT, Coleman S, Kent ML, Noll J, Frenette G, Nussbaum ML, Mougeot JL, paster BJ, Lockhart PB, Bahrani-Mougeot FK. Molecular methodology to assess the impact of cancer chemotherapy on the oral bacterial flora: a pilot study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2010;109(4):554-60.

Napeñas JJ, Brennan MT, Bahrani-Mougeot FK, Fox PC, Lockhart PB. Relationship between mucositis and changes in oral microflora during cancer chemotherapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2007;103(1):48-59.

Nucci M, Maiolino A. Infecções em transplante de medula óssea. In: Simpósio - Transplante de Medula Óssea. Medicina, Ribeirão Preto 2000;33:278-93.

Organização Mundial de Saúde. Levantamento básicos em saúde bucal. 4 ed. São Paulo: Santos; 1991.

Papas AS, Clark RE, Martuscelli G, O'Loughlin KT, Johansen E, Miller KB. A prospective, randomized trial for the prevention of mucositis in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. Bone Marrow Transplant. 2003;31(8):705-12.

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

Pavletic SZ, Lee SJ, Socie G, Vogelsang G. Chronic graft-versus-host disease: implications of the National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials. Bone Marrow Transplant. 2006;38:645-51.

Pidala J. Graft-versus-host disease following allogeneic hematopoietic cell transplantation. Cancer Control. 2011;18(4):268-276.

Porter D, Levine JE. Graft-versus-host disease and graft-versus-leukemia after donor leukocyte infusion. Semin Hematol. 2006;43:53-61.

Raber-Durlacher JE, Barasch A, Peterson DE, Lalla RV, Schubert MM, Fibbe WE. Oral complications and management considerations in patients treated with high-dose chemotherapy. Support Care Cancer. 2004;1(4):219-29.

Raber-Durlacher JE, Brennan MT, Verdonck-de Leeuw IM, Gibson RJ, Eilers JG, Waltimo T, Bots CP, et al. Swallowing dysfunction in cancer patients. Support Care Cancer. 2012;20:433-43.

Raber-Durlacher JE, Elad S, Barasch A. Oral mucositis. Oral Oncology. 2010;46(6):452-6.

Rhodus NL, Moller K, Colby S, Bereuter J. Articulatory speech performance in patients with salivary gland dysfunction: a pilot study. Quintessence Int. 1995;26:805-10.

Rosa SB, Voltarelli JC, Chies JA, Pranke P. The use of stem cell for the treatment of autoimmune diseases. *Braz J Med Biol Res.* 2007;40(12):1579-97.

Rubenstein EB, Peterson DE, Schubert M, Keefe D, McGuire D, Epstein J et al; Mucositis Study Section of the Multinational Association for Supportive Care in Cancer; International Society for Oral Oncology. Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of cancer therapy-induced oral and gastrointestinal mucositis. *Cancer.* 2004;100(9 Suppl):2026-46.

Santos PS, Coracin FL, Barros JC, Dulley FL, Nunes FD, Magalhães MHC. Impact of oral care prior to HSCT on the severity and clinical outcomes of oral mucositis. *Clin Transplant.* 2011;25(2):325-8.

Schubert MM, Correa MEP. Oral Graft-versus-host disease. *Dent Clin N Am.* 2008;52(1):79-109.

Schubert MM; Izutsu KT. Iatrogenic causes of salivary gland dysfunction. *J Dent Res.* 1987;66(Spec N):680-8.

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

Silva MM, Bouzas LFS, Filgueira AL. Manifestações tegumentares da doença do enxerto-contra-hospedeiro em pacientes transplantados de medula óssea. *An Bras Dermatol.* 2005;80(1):69-80.

Silva GB, Mendonça EF, Bariani C, Antunes HS, Silva MA. The prevention of induced oral mucositis with low-laser therapy in bone marrow transplantation patients: a randomized clinical Trial. *Photomed Laser Surg.* 2011;29(1):27-31.

Silva MM, Bouzas LF, Filgueira AL. Manifestações tegumentares da doença do enxerto contra hospedeiro em pacientes transplantados de medula óssea. *An Bras Dermatol.* 2005;80(1):69-80.

Silva-Santos PS, Coracin FL, Barros JCA, Dulley FL, Nunes FD, Magalhães MG. Impact of oral care prior to HSCT on the severity and clinical outcomes of oral mucositis. *Clin Transplant.* 2011;25(2):325–8.

Simões A, Eduardo FP, Luiz AC, Campos L, Sa PH, Cristoforo M, Marques MM, Eduardo CP. Laser phototherapy as topical prophylaxis against head and neck

cancer radiotherapy-induced oral mucositis: comparison between low and high/low Power lasers. *Lasers Surg Med.* 2009;41(4):264-70.

Soares AB, Faria PR, magna LA, Correa ME, de Sousa CA, Almeida OP, Cintra ML. Chronic GVHD in minor salivary glands and oral mucosa: histopathological and immunohistochemical evaluation of 25 patients. *J Oral Pathol Med.* 2005;34(6):368-73.

Sonis ST, Eilers JP, Epstein JB, Le Veque FG, Liggett WH Jr, Mulagha MT, et al. Validation of a new scoring system for assessment of clinical trials research of oral mucositis induced by radiation or chemotherapy. *Cancer.* 1999;85:2103-13.

Sonis ST. Mucositis as a biological process: a new hypothesis for the development of chemotherapy-induced stomatotoxicity. *Oral Oncol.* 1998;34(1):39-43.

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(suppl 9):1995-2025.

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

Stamatović D, Balint B, Tukić L, Elez M, Tarabar O, Todorović M, et al. Impact of stem cell source on allogeneic stem cell transplantation outcome in hematological malignancies. *Vojnosanit Pregl.* 2011;68(12):1026-32.

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

Takemoto Y, Takatsuka H, Wada H. Evaluation of CMV/human herpes virus-6 positivity in bronchoalveolar lavage fluids as early detection of acute GVHD following BMT: evidence of a significant relationship. *Bone Marrow Transplant.* 2000;26:77-81.

Thomas ED, Lochte HL, Jr, Lu WC, Ferrebee JW. Intravenous infusion of bone marrow in patients receiving radiation and chemotherapy. *N Engl J Med.* 1957;257:491-6.

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.

van der Beek MT, Laheij AM, Raber-Durlacher JE, von dem Borne PA, Wolterbeek R, van der Blij-de Brouwer CS, van Loveren C, Claas EC, Kroes AC, de Soet JJ, Vossen AC. *Bone Marrow Transplant*. 2012 [Epub ahead of print].

Vokurka S, Bystricka E, Scudiova 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 200mg/m² autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Eur J Oncol Nurs*. 2011;15(5):508-12.

Voltarelli JC, Couri CE. Stem cell transplantation for type 1 diabetes mellitus. *Diabetol Metab Syndr*. 2009;1(1):4.

Westbrook SD, Paonovich ED, Freytes CO. Adult hematopoietic stem cell transplantation. *JADA*. 2003;134(9):1224-31.

World Health Organization. WHO handbook for reporting results of cancer treatment. Geneva: World Health Organization, 1979.

Woo SB, Lee SJ, Schubert MM. Graft-vs-host disease. *Crit Rev Oral Biol Med*. 1997;8(2):201-1.

Zhang H, Chen J, Que W. Allogeneic peripheral blood stem cell and bone marrow transplantation for hematologic malignancies: Meta-analysis of randomized controlled trials. *Leuk Res*. 2012;36(4):431-7.

ANEXO A – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa

APROVAÇÃO

A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 16/09/2009, **APROVOU** o Protocolo de Pesquisa nº **0863/09**, intitulado: "**ANÁLISE DA DIVERSIDADE MICROBIOLÓGICA DE MUCOSA ORAL E SANGUE DE PACIENTES SUBMETIDOS AO TRANSPLANTE DE CÉLULAS TRONCO HEMATOPOIÉTICAS**" apresentado pelo Departamento de **CLÍNICA MÉDICA**, inclusive o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar à CAPPesq, os relatórios parciais e final sobre a pesquisa (Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 196, de 10/10/1996, inciso IX.2, letra "c").

Pesquisador (a) Responsável: **Prof. Dr. Frederico Luiz Dulley**

Pesquisador (a) Executante: **Ana Cláudia Luiz**

CAPPesq, 17 de Setembro de 2009

PROF. DR. CLAUDIO LEONE
Vice - Presidente da Comissão de Ética para Análise
de Projetos de Pesquisa

ANEXO B – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa sobre alteração do projeto

Hospital das Clínicas da FMUSP
Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa
CAPPesq

Nº Protocolo: 0863/09

Título: "Análise Da Diversidade Microbiológica De Mucosa Oral E Sangue De Pacientes Submetidos Ao Transplante De Células Tronco Hematopoiéticas"

Pesquisador Responsável: Prof. Dr. Frederico Luiz Dulley

Pesquisador Executante: Ana Cláudia Luiz

Finalidade Acadêmica: Doutorado

Departamento: Clínica médica

A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa – CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, **APROVOU / TOMOU CIÊNCIA** na sessão datada de 28/09/2011, do(s) documento(s) abaixo mencionado(s):

•Carta datada de 18/08/11 – Relatório de andamento; notificação de mudança de metodologia e título para: "Identificação de citomegalovírus em amostras de raspado de mucosa oral e sangue de pacientes submetidos ao transplante de células tronco hemotopoéticas"

A CAPPesq em obediência à Resolução CNS 196/96, solicita ao pesquisador (a) s elaboração de relatório parcial e final.

No caso de relatório parcial é necessário informar o tempo previsto para a conclusão do protocolo e breve resumo dos resultados obtidos.

CAPPesq, 28 de Setembro de 2011

PROF. DR. EUCLIDES AYRES DE CASTILHO
Coordenador
Comissão de Ética para Análise de
Projetos de Pesquisa - CAPPesq