LETÍCIA MELLO BEZINELLI

**O atendimento odontológico no transplante de medula óssea:
impacto clínico e econômico**

São Paulo

2010

LETÍCIA MELLO BEZINELLI

**O atendimento odontológico no transplante de medula óssea:
impacto clínico e econômico**

Dissertação apresentada à Faculdade de
Odontologia da Universidade de São
Paulo para obtenção do título de Mestre
em Ciências Odontológicas

Área de Concentração: Odontologia Social

Orientador: Prof Dr. Edgard Michel
Crosato

São Paulo
2010

Bezinelli LM. O Atendimento Odontológico no Transplante de Medula Óssea: Impacto clínico e econômico. Dissertação apresentada à Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências Odontológicas.

Aprovado em:

Banca Examinadora

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

Julgamento: _____ Assinatura: _____

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

Julgamento: _____ Assinatura: _____

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

Julgamento: _____ Assinatura: _____

“Dedico este trabalho a todos os pacientes submetidos ao Transplante de Medula Óssea que nos mostram diariamente a importância de buscarmos a felicidade e que sempre vale a pena lutar pela vida.”

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Edgard Michel Crosato pela oportunidade de aprendizado durante todo o curso de mestrado, pela orientação na dissertação, pelo respeito e compreensão do meu formato de trabalho. Muito obrigada!

Ao Prof. Dr. Carlos de Paula Eduardo, um empreendedor nato que sempre acreditou na Odontologia e buscou inovações para aperfeiçoar a profissão. Agradeço muito todo conhecimento compartilhado, por sempre acreditar em mim, por todas as verdades ditas na hora certa e pela grande amizade.

Ao Prof. Dr. Moacyr Domingos Novelli com o qual eu aprendi o significado de professor. Nesses mais de 10 anos de convivência, passamos por análise de sistemas, empreendedorismo, basquete e, até, odontologia! Só posso falar obrigada por tudo!

À Profa. Dra. Luciana Corrêa pela eterna paciência de tentar me explicar o que é Ciência, pelo grande e essencial auxílio na dissertação e, principalmente, pela companhia e pelo bom humor de sempre. Nossas inúmeras conversas foram e são fundamentais para minha vida profissional e pessoal. Você é uma grande amiga.

Ao Dr. Nelson Hamerschlak profissional extremamente competente e ser humano maravilhoso. É uma honra fazer parte da sua equipe de trabalho. Agradecemos a oportunidade de aprendizado, o carinho e o respeito sempre demonstrados.

À Fernanda de Paula Eduardo, uma profissional competente e dedicada que eu tive a sorte de conhecer. Agradeço por ter uma companheira de trabalho como você, mas agradeço principalmente por ter você como amiga. Muito obrigada pela oportunidade de estar ao seu lado.

À Roberta Marques da Graça Lopes, desde a faculdade eu já sabia que ela seria uma grande Dentista. Amiga em todas as horas e momentos, agradeço por sempre estar ao meu lado: no trabalho, no social e, claro, na quadra!

Ao Zilson Magalhães, grande parceiro e amigo. “*DiFatto*” agradeço por todo o trabalho que estamos fazendo em conjunto.

À toda dedicada Equipe do Hospital Israelita Albert Einstein pela sempre disponibilidade de colaboração.

À todos os colegas da pós-graduação pela grande troca de experiência!

À todas as funcionárias do Departamento de Odontologia Social, sempre dispostas a nos ajudar.

À minha mãe e ao meu pai João por serem os primeiros a acreditar em mim, pelo apoio em todas as minhas realizações e principalmente pela maior lição de todas: o significado do amor.

Aos meus irmãos, Luba, Nana, Cá e aos meus cunhados Alê e Teddy pelo carinho e companhia constante, além, claro, de toda ajuda em casa.

Ao Gú, amor da minha vida, agradeço por sempre acreditar em mim, pelo estímulo constante e por torcer para o meu crescimento profissional, mesmo que isso implicasse mais tarefas! Obrigada pelos momentos maravilhosos ao meu lado!

"Duas coisas me encham a alma de crescente admiração e respeito, quanto mais intensa e frequentemente o pensamento delas ocupa: o céu estrelado sobre mim e a lei moral dentro de mim".

Immanuel Kant

RESUMO

Bezinelli LM. O atendimento odontológico no TMO: impacto clínico e econômico. Dissertação. São Paulo: Universidade de São Paulo, Faculdade de Odontologia; 2010.

A Mucosite Oral é uma das principais e mais debilitantes complicações do Transplante de Medula Óssea. (Schubert et al., 1986; Borowski et al., 1994; Sonis, 1998; Peterson, 2004; Sonis, 2004; Scully, 2006; Sonis, 2009). Nessa terapia sua incidência varia entre 75-100%. (Wardley et al., 2000; Barasch; Peterson, 2003; Schubert et al., 2007; Blijlevens, 2008; Vokurka et al., 2009). A extensão e a severidade da Mucosite Oral estão significativamente correlacionadas com dias de narcótico injetável, alimentação parenteral, febre, risco de infecção importante, dias de hospitalização, custos hospitalares e mortalidade. (Sonis et al., 2001; Vera-Llonch et al., 2007). Nosso trabalho trata-se de um estudo de avaliação clínica e econômica, retrospectivo, de pacientes submetidos ao transplante de medula óssea no Hospital Israelita Albert Einstein, entre os anos de 2000 e 2008. Foram avaliados 167 pacientes, que foram divididos em dois grupos: Grupo I, composto por 91 pacientes que receberam atendimento odontológico e Laserterapia durante o TMO e Grupo II, composto por 76 pacientes que não receberam atendimento odontológico nem Laserterapia. Dados como idade, sexo, diagnóstico da doença de base, protocolo quimioterápico, tipo de transplante, uso de medicação para dor, dias de febre, utilização de alimentação parenteral, dias de internação, presença de infecção e grau de mucosite oral, com e sem atendimento odontológico, foram coletados e analisados. Uma análise descritiva, com base em tabelas de frequências e testes Qui-quadrado (ou exato de Fisher, quando este se mostrou mais apropriado), foi feita com o objetivo de verificar a associação estatística entre as variáveis de interesse. Estimativas dos riscos relativos, com intervalos de confiança de 95%, foram calculadas para avaliar a associação entre o desfecho (*grau máximo*) e as variáveis explicativas de interesse e o tempo médio de internação (em dias) nos diferentes grupos e tipos de transplantes foi comparado por meio de um modelo de análise de variância. Valores de p menores que 0,05 foram considerados como estatisticamente significantes. Pudemos concluir com esse trabalho que a extensão

e a severidade da Mucosite Oral foram maiores no grupo sem atendimento Odontológico, sendo que o risco do paciente desse grupo apresentar grau III ou IV foi de 13 vezes maior que o grupo com Cirurgião-Dentista. Além disso, observamos que atendimento odontológico durante o TMO, quando praticado da forma descrita nesse estudo, é custo-efetivo, sendo capaz de reduzir as morbidades clínicas do TMO e que os benefícios do atendimento odontológico excederam os custos e, portanto, devem ser adotados. Foi constatado também que os pacientes que tiveram o acompanhamento do Cirurgião-Dentista apresentaram melhor qualidade de vida durante TMO e que o atendimento odontológico durante o TMO gerou economia para o hospital.

Palavras-chave: Transplante de Medula Óssea. Mucosite Oral. Atendimento Odontológico. Custo-Efetividade. Custo-Benefício. Custo-Utilidade. Custo-Minimização.

ABSTRACT

Bezinelli LM. Dental attendance in bone marrow transplants: clinical and economic impact. Dissertação. São Paulo: Universidade de São Paulo, Faculdade de Odontologia; 2010.

Oral mucositis is one of the main and most debilitating complications of Bone Marrow Transplants. In this therapy its incidence ranges between 75-100%. The extent and severity of Oral Mucositis are significantly correlated with the days of receiving injectable narcotics, parenteral feeding, fever, and risk of important infection, number of days of hospitalization, hospital costs and mortality. This study is a retrospective clinical and economic evaluation of patients submitted to bone marrow transplant at the "Hospital Israelita Albert Einstein", between the years 2000 and 2008. A total of 167 patients were evaluated, and were divided into two groups: Group I, composed of 91 patients who received dental treatment and Laser therapy during the BMT and Group II, composed of 76 patients who did not receive dental attendance or laser therapy. Data such as age, sex, diagnosis of the underlying disease, chemotherapy protocol, type of transplant, use of pain relief medication, days of fever, use of parenteral feeding, days of hospitalization, presence of infection and degree of oral mucositis, with and without dental attendance were collected and analyzed. A descriptive analysis, based on Frequency tables and Chi-square tests (or Fisher's exact test, when this was shown to be more appropriate), was performed with the aim of verifying the statistical association among the variables of interest. Estimates of relative risks, with confidence intervals of 95% were calculated to evaluate the association between the outcome (maximum degree) and the explicative variables of interest and the mean time of hospitalization (in days) in the different groups and types of transplants was compared by means of an analysis of variance model. p-Values lower than 0.05 were considered statistically significant. By means of this study, it could be concluded that the extent and severity of Oral Mucositis were greater in the group without Dental attendance, as the risk of the patient in this group presenting Grade III or IV was 13 times higher than it was in the group attended by a Dentist. Moreover, it was observed that dental attendance during BMT, when performed in the manner described in this study, is cost-effective, as it is capable of

reducing the clinical morbidities of BMT. Furthermore the benefits of dental attendance outweighed the costs, and therefore, must be adopted. It was also found that patients that were followed-up by the Dentist presented a better quality of life during BMT and that dental attendance during BMT resulted in savings for the hospital.

Keywords: Bone Marrow Transplant. Oral Mucositis. Dental Attendance. Cost-Effectiveness. Cost-Benefit. Cost-Utility. Cost-Minimization.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 2.1- Quadro de classificação das avaliações econômicas em saúde.....	25
Figura 4.1- Classificação do grau de mucosite oral.....	31
Figura 4.2- Risco para MO x Quimioterápicos utilizados em TMO.....	34
Gráfico 5.1- Condicionamentos pré-TMO utilizados em cada um dos grupos.....	40
Gráfico 5.2- Dispersão entre grau MO e o dia da alteração, para os perfis dos pacientes sem acompanhamento do dentista.....	51
Gráfico 5.3- Dispersão entre grau MO e o dia da alteração, para os perfis dos pacientes com acompanhamento do dentista.....	52
Figura 5.4- Média e desvio padrão (d.p.) do tempo de internação (em dias), segundo tipo de transplante e protocolo.	54
Figura 5.5- Árvore de probabilidade das consequências clínicas da MO observadas nesse estudo para cada um dos grupos.....	56
Gráfico 5.6- Distribuição dos tipos de diárias hospitalares mais frequentes no grupo sem atendimento odontológico.....	58
Gráfico 5.7- Distribuição dos tipos de diárias hospitalares mais frequentes no grupo com atendimento odontológico..	58
Gráfico 5.8- Número de pacientes que referiram dor em cavidade oral durante TMO, com e sem acompanhamento do Cirurgião-Dentista.	60

LISTA DE TABELAS

Tabela 5.1-	Distribuição dos participantes segundo gênero, tipo de protocolo e tipo transplante	36
Tabela 5.2-	Distribuição dos participantes de cada protocolo segundo gênero, diagnóstico e tipo de transplante.....	37
Tabela 5.3-	Distribuição dos participantes de cada protocolo segundo os quimioterápicos utilizados no condicionamento pré-TMO	38
Tabela 5.4-	Distribuição dos participantes de cada protocolo segundo o regime quimioterápico utilizado no TMO.....	39
Tabela 5.5-	Distribuição dos participantes de cada protocolo segundo a profilaxia para DECH.....	40
Tabela 5.6-	Distribuição dos participantes de cada protocolo segundo o uso de nutrição parenteral (NPP) durante TMO.....	41
Tabela 5.7-	Distribuição dos participantes de cada protocolo segundo presença de diarreia com análise de cultura para checar infecção durante TMO	42
Tabela 5.8-	Distribuição dos participantes de cada protocolo segundo uso de analgésico durante TMO	43
Tabela 5.9-	Distribuição dos participantes de cada tipo de protocolo segundo média de uso de analgésico	44
Tabela 5.10-	Distribuição dos participantes de cada protocolo segundo presença de dor em cavidade oral durante TMO.....	45
Tabela 5.11-	Distribuição dos participantes de cada protocolo segundo presença de dor ao deglutir durante TMO	45
Tabela 5.12-	Distribuição dos participantes de cada protocolo segundo presença febre ($\geq 37.8^{\circ}\text{C}$) e infecção durante TMO	46

Tabela 5.13 -Distribuição dos participantes de protocolo segundo idade, dias de NPP, dias de Diarréia e dias de Febre	47
Tabela 5.14- Distribuição dos participantes de cada protocolo segundo grau máximo de mucosite oral apresentado durante TMO	48
Tabela 5.15- Distribuição dos participantes de protocolo segundo dor em cavidade oral, dor ao deglutir e dias totais de Mucosite Oral	48
Tabela 5.16- Distribuição percentual do grau máximo de MO segundo tipo de protocolo e estimativas do risco relativo (RR)	49
Tabela 5.17- Frequência do tipo de transplante segundo grau máximo de MO	50
Tabela 5.18- Medidas descritivas do tempo de internação (em dias), segundo tipo de transplante e protocolo.....	53
Tabela 5.19- Medidas descritivas do tempo de internação (em dias), segundo tipo de transplante e protocolo, desconsiderando os pacientes #29 e #108.....	54
Tabela 5.20- Distribuição percentual do grau máximo segundo variáveis associadas a os sintomas e uso de medicamentos, para pacientes com e sem acompanhamento do Dentista	57

LISTA DE ABREVIATURA E SIGLAS

ATS	avaliação de tecnologias em saúde
BEAM	carmustina/etoposide/ara-c/melfalan
BCNU	carmustina
Bu	bussulfan
CBV	ciclofosfamida/carmustina/etoposide
Cyclo	ciclofosfamida
DECH	doença do enxerto contra o hospedeiro
Flu	fludarabina
HIAE	hospital israelita Albert Einstein
LH	linfoma hodgkin
LLA	leucemia linfóide aguda
LMA	leucemia mielóide aguda
LNH	linfoma não hodking
Mel	melfalan
MM	mieloma múltiplo
MO	mucosite oral
Mtx	metrotexate
NPP	nutrição parenteral
RR	risco relativo
TBI	total body irradiation
TMO	transplante de medula óssea
Tx	transplante
VP16	etoposide

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	16
2 REVISÃO DA LITERATURA	18
3 PROPOSIÇÃO	29
4 MÉTODO.....	30
5 RESULTADOS.....	36
6 DISCUSSÃO	62
7 CONCLUSÕES	69
REFERÊNCIAS.....	70
ANEXOS	71

1 INTRODUÇÃO

O transplante de medula óssea (TMO) é hoje o tratamento de escolha para doenças em que existe uma falência do sistema hematopoético, seja por infiltração de células leucêmicas na medula óssea, seja por doenças que alterem produção dos constituintes sangüíneos ou doenças que comprometem severamente o sistema imunológico e nos tumores sólidos. No TMO, a medula óssea é destruída pelo chamado condicionamento pré-transplante, que consiste de intensas doses de quimioterápicos, radioterapia ou a combinação das duas. Esse condicionamento pré-transplante não interfere somente na homeostasia de células malignas, mas também de células normais, tendo como freqüente conseqüência complicações bucais, sendo a mucosite oral (MO) a mais comum (Schubert et al., 1986; Borowski et al., 1994).

A MO é o fator dose-limitante mais importante para o tratamento dos pacientes que realizam o TMO e, desta forma, tem um impacto direto e significativo na duração do processo de regressão da doença até a cura total. É uma alteração resultante da não-seletividade do processo de destruição celular causado pela quimioterapia. As drogas quimioterápicas destroem as células que estão em constante processo de mitose e atinge diretamente células da luz de todo trato gastrointestinal, levando a uma redução significativa da espessura do epitélio que acaba por ficar extremamente friável e ulcerar com grande facilidade (Carter et al., 1999; Plevová, 1999; Chauncey et al., 2000; Peterson; Cariello, 2004).

O processo evolutivo da MO causa uma sintomatologia dolorosa que deixa o paciente extremamente debilitado, leva a disfagia, disfonia e, pode inclusive levar ao óbito (Borowski et al., 1994).

A MO interfere de maneira significativa na qualidade de vida e nutrição do indivíduo acometido. Muitas vezes há perda significativa de peso, tornando necessário o emprego de sonda nasoenteral ou gastrotomia para a alimentação enteral (Duncan; Grant, 2003). Pode ainda interferir na mortalidade destes pacientes, uma vez que a perda de integridade da mucosa oral origina uma porta de entrada para microorganismos, causando muitas vezes infecções secundárias que podem evoluir para sepse grave em função da imunossupressão apresentada por estes pacientes (Fonseca, 1999; Sonis et al., 2004).

Além do impacto importante na condição de saúde do paciente, estudos apontam também que a extensão e severidade da MO estão significativamente correlacionados com aumento dos custos hospitalares. (Sonis et al., 2001; Vera-Llonch et al., 2007)

Baseado na ausência de efeitos colaterais e em suas ações: antiinflamatória, analgésica e de bioestimulação, a terapia com laser em baixa intensidade (LILT– *Low Intensity Laser Therapy*) tem sido estudada como uma alternativa para o tratamento e a prevenção da mucosite oral (Braverman; Mccarthy, 1989; Bensadoun et al., 1999; Migliorati et al., 2002; Genot; Klastersky, 2005).

Atualmente existem protocolos de Laserterapia realizados durante o TMO e os resultados verificam não somente a redução da intensidade da dor, como a diminuição da severidade da mucosite oral. (Barasch et al., 1995; Niccoli-Filho, 1995; Eduardo, 2003).

O condicionamento pré-TMO tem como um dos efeitos colaterais alterações em cavidade oral, entretanto, esses efeitos podem ser prevenidos, tratados e controlados pelo cirurgião-dentista (Schubert et al., 1999). Portanto, seu envolvimento na equipe multidisciplinar que atende o paciente submetido ao TMO é de fundamental importância. Com essa integração é possível minimizar os riscos de infecção, proporcionar uma melhor qualidade de vida ao paciente e ainda reduzir custos gerais do tratamento médico (Sonis et al., 2001, Vera-Llonch et al., 2007).

A melhora da qualidade de vida aliada a redução no custo de tratamentos médicos representam um desafio para os profissionais que tratam de pacientes submetidos ao TMO. Tendo em vista que a mucosite oral gera aumento nos custos gerais do TMO e piora a qualidade de vida do paciente e que, por sua vez, as propriedades benéficas da radiação laser são capazes de minimizar a severidade da mucosite oral, nos propusemos à realização deste estudo com o objetivo de estabelecer essa correlação clínica e econômica da atuação do Cirurgião-Dentista no TMO.

2 REVISÃO DA LITERATURA

A fim de ordenar os artigos para melhor esclarecer o estudo em questão, essa Revisão da Literatura não seguirá a ordem cronológica, mas será estruturada seguindo os tópicos:

2.1 Mucosite Oral

2.2 Laserterapia

2.3 Avaliação Econômica em Saúde

2.1 Mucosite Oral

Os efeitos colaterais provocados pelos agentes quimioterápicos são inúmeros e ainda não totalmente conhecidos. Geralmente estão relacionados à intensa imunossupressão e ou à ação direta da droga sobre tecidos não-alvo. Dentre eles, destacam-se ações tóxicas sobre o sistema gastrointestinal, modificações glandulares que incluem alterações hormonais e no metabolismo, infecções oportunistas e ação deletéria sobre a mucosa oral e a pele. Na mucosa oral, destacam-se principalmente infecções oportunistas, perda da continuidade da mucosa levando a mucosite e alterações no fluxo salivar e nos componentes da saliva. (Bezinelli, 2009).

A Mucosite Oral é uma das mais frequentes e também debilitantes complicações do Transplante de Medula Óssea. Geralmente, os pacientes submetidos a essa terapia apresentam 75-80% de chance de desenvolverem a Mucosite Oral e, esse risco pode ser ainda maior, quando os pacientes recebem Melfalan ou quimio associada a radioterapia de corpo inteiro. (Schubert et al., 2007).

Blijlevens et al. (2008) mostraram que o risco de toxicidade da droga não foi significativo em relação ao sexo, uma vez que a dose do quimioterápico é feita levando em consideração a superfície corpórea. O estudo avaliou pacientes com Mieloma Múltiplo e Linfoma Não Hodgkin e tanto a doença de base, o sexo, como a idade dos pacientes não foram significativos para maior risco de desenvolvimento da

Mucosite Oral. Os autores mostraram ainda que a neutropenia prolongada durante o TMO pode ser um fator de pior prognóstico para Mucosite Oral, aumentando seu tempo de duração.

Com relação ao condicionamento pré-TMO, Blijlevens et al. (2008) classificaram o Melfalan e o BEAM como de muito alto risco para severidade de Mucosite Oral, sendo somente o Melfalan, ligeiramente mais agressivo.

Barasch e Peterson (2003) compararam diversos regimes quimioterápicos utilizados em TMO autólogo e alogênico e concluíram que o uso de irradiação de corpo inteiro (TBI) representa maior risco para desenvolvimento de mucosite oral ulcerativa e que o Bussulfan também foi considerado de muito alto risco para severidade da mucosite oral. Outra verificação foi realizada ao comparar Bu/Cyclo/ThioT com Bu/Cyclo/VP16, pois, dessa maneira, os autores viram que o regime com Thio-tepa é mais agressivo.

Wardley et al. (2000) fizeram um estudo prospectivo para acompanhar a evolução da mucosite oral em 429 pacientes submetidos ao TMO. Os autores verificaram que o risco de mucosite está fortemente associado ao tipo de transplante e também ao regime quimioterápico. Dos pacientes em estudo 99% desenvolveram mucosite oral, sendo que 67,4% apresentaram graus severos (III e IV). Outra importante constatação foi a descrição da relação do tipo de condicionamento pré-TMO e o risco para mucosite oral. Segundo os autores, o de maior risco é o Melfalan, seguido por Busulfan, Busulfan/Ciclofosmida, Ciclofosmida / TBI, Ciclofosfamida/BCNU e por último o regime com CBV.

Vokurka et al. (2009) mostraram que os regimes Flu/Mel e Bu/Cyclo utilizados em TMO alogênico são de alto risco para severidade de mucosite oral, porém o Bu/Cyclo é ainda mais tóxico para a mucosa oral. Os autores verificaram também que a mucosite oral severa (Grau III e IV), em média, iniciou no quinto dia pós transplante e persistiu por 12 dias, apresentando melhora no dia + 17 pós-TMO.

Sonis (1998) e Sonis et al. (2000; 2004a; 2004b) descrevem a patobiologia da Mucosite Oral em cinco fases. Na primeira, de iniciação, a quimio ou radioterapia iniciam a quebra de fitas de DNA e a produção de espécies reativas de oxigênio (ROS). Apesar da mucosa parecer absolutamente normal nesta fase, sua destruição será provocada por uma cascata de eventos que ocorrem na submucosa. A fase de resposta de dano primário, segunda fase deste processo, consiste na ativação de fatores de transcrição (NF- κ B) e produção de citocinas pró-inflamatórias (TNF- α e IL-

1β) por produtos da fase anterior. Danos ao tecido conjuntivo e ao endotélio reduzem a oxigenação epitelial, resultando em dano e morte de células epiteliais. A fase seguinte, de amplificação de sinal, promove um *feedback* positivo das citocinas inflamatórias e amplificam o dano iniciado pela radiação ou agente quimioterápico. Segue então a fase ulcerativa, quando há perda da integridade da mucosa. Estas lesões extremamente dolorosas são de grande importância, pois funcionam como porta de entrada para bactérias, principalmente em pacientes com neutropenia. Finalmente, a fase de cura corresponde à migração, proliferação e diferenciação de células epiteliais, caracterizando a resolução das lesões na mucosa bucal.

Clinicamente, a mucosite inicia-se com manifestação de eritema, seguido de descamação do epitélio e ulceração. Eventualmente, com a presença de exsudato fibrinoso, há formação de uma pseudomembrana sobre a úlcera. A perda do epitélio expõe o tecido conjuntivo subjacente, causando dor e desconforto ao paciente durante o tratamento antineoplásico (Parulekar et al., 1998).

Além da dor, a MO pode levar a distúrbios funcionais como o comprometimento da mastigação, da deglutição e da fonação. Podem ocorrer também distúrbios do sono e dificuldade de higienização da cavidade oral (Ohbayashi, 2008).

A Mucosite Oral pode interferir também na mortalidade destes pacientes, uma vez que as ulcerações presentes na mucosa oral agem como porta de entrada para microorganismos, causando muitas vezes infecções secundárias que podem evoluir para sepse grave em função da imunossupressão apresentada por estes pacientes. Além de ter impacto também na qualidade de vida e no custo do tratamento global destes pacientes. (Sonis, 1998; Scully et al., 2003; Vera-Llonch et al., 2007).

A cavidade oral se constitui em complexo meio-ambiente, composto por diversos microorganismos, entre os quais bactérias, fungos e vírus. Sonis (2009) verificou em um modelo experimental com *hamster*, já que esses animais têm flora oral semelhante ao do humano, que um grau severo de mucosite oral pode aumentar o número de bactérias na mucosa oral em até 300%, o que em um paciente imunossuprimido torna-se um risco importante disseminação de infecções.

Segundo a escala proposta pela Organização Mundial de Saúde (1979) pode-se graduar a Mucosite Oral em Grau 0, quando há ausência de sinais e sintomas, Grau 1, presença de eritema em mucosa oral e o paciente relata ardência, Grau 2, quando além de eritema, aparecem ulcerações, nessa fase o paciente já refere um

quadro de dor moderada, Grau 3, nesse estágio há uma confluência das úlceras, a dor é intensa e o paciente só consegue se alimentar com líquidos e Grau 4, que é clinicamente semelhante ao Grau 3, mas o paciente se alimenta por sonda, uma vez que não consegue mais ingerir alimentos sólidos e nem por líquidos.

Ruescher et al. (1998) mostraram que pacientes submetidos ao Transplante de Medula Óssea autólogo com desenvolvimento de ulcerações possuem chances três vezes maiores para bacteremia estreptocócica auto-hemolítica que aqueles sem ulcerações, permanecendo por seis dias adicionais no hospital.

Dando sequência a estudos com cunho econômico, Sonis et al. (2001) mostraram que a extensão e a severidade da Mucosite Oral estão significativamente correlacionadas com dias de narcótico injetável, alimentação parenteral, antibiótico injetável, risco de infecção importante, dias de hospitalização, custos hospitalares e mortalidade. Os autores concluíram que novos tratamentos eficientes na redução da mucosite oral deverão melhorar os resultados clínicos e reduzir os custos da saúde.

Vera-Llonch et al. (2007) também avaliaram a relação da extensão e severidade da MO em pacientes portadores de Mieloma Múltiplo submetidos ao TMO autólogo, sendo o Melfalan o condicionamento pre-TMO, com dias de febre, uso de alimentação parenteral, uso de analgésicos, presença de infecção significativa e dias de internação. Foram estudados 115 pacientes e os autores concluíram que quanto pior o grau de mucosite, pior a condição clínica do paciente e maior os custos do tratamento, sendo assim um tratamento adequado para a MO teria impacto significativo na saúde do paciente e poderia inclusive gerar uma economia no custo geral do TMO.

2.2 Laserterapia

Muitos métodos paliativos foram utilizados na tentativa de reduzir os sinais e sintomas resultantes da mucosite, como sucralfato, clorexidine, G-CSF (granulocyte colony stimulating factor), nitrato de prata, Vitamina E, prostaglandina, antioxidantes, porém nenhum destes métodos mostrou-se significativamente eficaz na redução da severidade ou da incidência desta complicação, já métodos como antifúngicos, G-CSF local, corticosteróides e laser em baixa intensidade têm se mostrado uma

opção bastante promissora no tratamento e prevenção das mucosites orais (Wadleigh et al., 1992; Foote et al., 1994; Symonds et al., 1996; Bensadoun et al., 1999; Dorr et al., 2002; Donnelly et al., 2003).

A luz Laser (*Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation*) apresenta características especiais como coerência, monocromaticidade e unidirecionalidade. A terapia com laser de baixa potência (LILT – Low Intensity Laser Therapy) demonstra efeitos básicos: antiinflamatório, analgésico e de bioestimulação (Karu, 1988; Niccoli-Filho, 1995; Pereira et al., 2002; Marques et al., 2004).

Resultados utilizando o Laser de baixa potência verificam não somente a diminuição da intensidade da dor, como a diminuição da severidade da mucosite bucal, sem apresentar efeitos colaterais. Os efeitos biológicos induzidos pela luz laser dependem dos parâmetros de irradiação, que devem considerar: comprimento de onda, dose, intensidade, tempo de irradiação e modo de operação (Eduardo, 2003; Nes;Posso, 2005; Keefe et al., 2007)

A possibilidade de tratamento com *lasers* em baixa intensidade já apresenta resultados positivos, tanto na prevenção como no tratamento de Mucosite Oral e pode ser um aliado para pacientes submetidos ao transplante de medula óssea. (Antunes et al., 2007; Eduardo et al., 2008)

Eduardo et al. (2008) mostraram que a integração do Cirurgião-Dentista na equipe de TMO promovendo os cuidados bucais e o uso do Laser em Baixa Intensidade sendo iniciado um dia após início do condicionamento pré-TMO e realizado diariamente até a “pega da medula” promove uma redução na extensão e severidade da Mucosite Oral.

Khoury et al. (2009) avaliaram 22 pacientes submetidos ao transplante de medula óssea alogênico. Os pacientes foram randomizados em dois grupos para comparar tratamentos para mucosite oral. Um grupo foi tratado com bochechos chamado de “Fórmula para Mucosite”, composto por cloridrato de benzidamina, nistatina e xilocaína, já no outro foi utilizado o Laser em Baixa Intensidade. Os autores verificaram que o grupo com Laser apresentou menor frequência e intensidade de mucosite oral.

Kuhn et al. (2009) desenvolveram um estudo randomizado, com grupo placebo no qual crianças e adolescentes submetidas a quimioterapia ou ao Transplante de medula óssea foram divididas em dois grupos: um que foi tratado

com Laser em Baixa Intensidade e outro foi o grupo placebo. Os resultados mostraram evidências que a Laserterapia diminui a duração da mucosite oral.

2.3 Avaliação Econômica

Segundo a Área da Economia da Saúde e Desenvolvimento, do Ministério da Saúde (2008), a demanda pelo sistema de saúde público tem aumentado ano a ano, entretanto os recursos estão cada vez mais escassos. Dessa maneira, para que seja possível a elaboração de protocolos terapêuticos efetivos, as análises econômicas em saúde são ferramentas essenciais.

Hoje a orientação é que a Medicina avalie os benefícios e os custos de suas ações, portanto no guia desenvolvido pelo Ministério da Saúde (2008) existe a recomendação que profissionais da saúde, assistencialistas ou gestores devem responder algumas questões chaves, coletadas e organizadas sistematicamente, para optar por uma ação/intervenção em saúde ao invés de outra. Algumas das questões propostas pelo Ministério da Saúde são:

- É eficaz e efetiva?
- Qual sua disponibilidade e factibilidade?
- Qual custo?

Assim, o Ministério da Saúde tem verificado que uma nova tecnologia pode ser mais efetiva que um tratamento padrão e não acrescentar custo ou mesmo causar economia para o sistema.

Indo ao encontro da proposta do Ministério da saúde, nasceu a socioeconomia em saúde, que utiliza a avaliação econômica, aplicada há 50 anos em diversos tipos de procedimentos empresariais, na saúde, com objetivo de maximizar o bem estar social e assessorar o planejamento de investimentos em setores públicos. (Zanini et al., 2006)

A avaliação farmacoeconômica consiste em um conjunto de procedimentos ou técnicas relacionadas à identificação, medição, e quantificação dos efeitos sobre a saúde e sobre os recursos econômicos, permitindo eleger entre duas ou mais alternativas terapêuticas a que melhor resultado origina para a sociedade. Sua

realização pressupõe considerar três critérios básicos: a perspectiva do estudo, a determinação dos custos e o tipo de análise. (Mota et al., 2003).

A Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS) é um processo de investigação das conseqüências clínicas, econômicas e sociais da utilização das tecnologias em saúde. Nos países desenvolvidos a ATS surgiu nos anos 60, já no Brasil foi na década de 80 que as instituições governamentais de saúde abordaram esta questão. Contudo, o interesse por essa área vem crescendo significativamente, tanto que em 2003, o Ministério da Saúde, criou o Grupo de Trabalho Permanente em ATS, com o objetivo de promover estudos de interesse para o Sistema Único de Saúde (SUS) e fortalecer o apoio à tomada de decisão sobre tecnologias em saúde. É importante esclarecer que o Ministério da Saúde entende Tecnologias em Saúde como: medicamentos, equipamentos e procedimentos técnicos, sistemas organizacionais, educacionais, de informação e de suporte e os programas e protocolos assistenciais, por meio dos quais a atenção e os cuidados com a saúde são prestados à população. (<http://portal.saude.gov.br/portal/saude/profissional>, 2009).

A fusão da epidemiologia populacional, saúde coletiva, pesquisas básicas e clínica originaram a chamada Medicina Baseada em Evidências, que tem por princípio integrar a experiência clínica individual com as evidências das pesquisas sistemáticas, levando em consideração também as expectativas dos pacientes e familiares. (Sackett, 2000, Duncan et al., 2004).

Nos últimos anos, devido aos avanços na área da Saúde, estão constantemente surgindo métodos mais eficazes de prevenir, diagnosticar e tratar as doenças e, desde as décadas de 60 e 70, já existe uma preocupação em se avaliar as novas tecnologias no seu espectro amplo de benefícios e potenciais prejuízos. Segundo Goodman (2004) a comparação entre os benefícios em termos de saúde e os custos de uma nova tecnologia em relação a alternativas disponíveis é testada em estudos de:

- Custo-efetividade: os impactos das intervenções são medidos considerando o efeito natural mais apropriado ou unidades físicas. Unidades de medição para estes estudos podem incluir número de doenças evitadas, internações prevenidas, casos detectados, número de vida salvas ou anos de vida salvos. São as mais comumente utilizadas. Comparam duas ou mais estratégias alternativas de intervenção para prevenção, diagnóstico ou tratamento de determinada condição de saúde. Sua maior aplicabilidade é a comparação

entre duas estratégias possíveis, que não podem ser implementadas concomitantemente. Razão custo-efetividade é a diferença entre o custo de duas intervenções, dividida pela diferença entre as suas consequências em termos de saúde (efetividade).

- Custo-utilidade: tipo especial de custo-efetividade, na qual a medida dos efeitos de uma intervenção considera a medição da qualidade de vida relacionada à saúde.
- Custo-benefício: atribui-se aos benefícios ou impactos de uma ação em saúde um valor monetário. Os resultados destas análises são apresentados em benefícios líquidos (benefícios da intervenção menos os custos da intervenção).
- Custo-minimização: trata-se de comparar custos entre duas ou mais alternativas em saúde e identificar a menos onerosa.

Baseado nos conceitos acima, Drummond et al. (1998) elaborou o quadro abaixo, que mostra a classificação das avaliações econômicas em saúde:

Estão sendo considerados todos os custos e consequências das alternativas?			
Existe comparação entre duas, ou mais, alternativas	NÃO		SIM
	NÃO	Examinar somente as consequências	Examinar somente os custos
		1 - AVALIAÇÃO PARCIAL	
		A	B
		Descrição de consequências	Descrição de custos
		2 - AVALIAÇÃO PARCIAL	
	SIM	3 - AVALIAÇÃO PARCIAL	
		A	B
		Avaliação de eficácia ou efetividade	Análise de custo
			Análise de custo - minimização
		4 - AVALIAÇÃO ECONÔMICA COMPLETA	
		Análise de custo - efetividade	
		Análise de custo - utilidade	
		Análise de custo - benefício	

Quadro 2.1- Classificação das avaliações econômicas em saúde

Ao realizar um estudo de custo-efetividade, é importante que o pesquisador descreva com detalhes a cascata de eventos que acontece frente a uma intervenção, levando em consideração não somente tudo que gere custo, mas também tudo que impacte na saúde do paciente. O próximo passo é fazer uma estimativa numérica dos efeitos das intervenções em estudo. Para sistematizar essa coleta de dados foram desenvolvidos modelos matemáticos. Estes modelos

permitem combinar os resultados disponíveis e fornecer parâmetros para os valores das estimativas não disponíveis. (Monteiro, Zanini, 2008)

Um dos modelos mais usados é chamado de: “Análise de decisão e Modelos de Markov”, que é um modelo matemático aplicado a análise tendencial ou prospectiva do desenvolvimento tecnológico, como instrumento de cálculo para que um fato ocorra. Para isso se utilizam dois fatores probabilísticos: a sequência dos fatos e o tempo transcorrido entre eventos sucessivos, isto é, transição de estados e tempo de permanência no estado. Esse modelo permite computar medidas de quantidade de vida, qualidade de vida e custos da doença ao longo do tempo quando diferentes intervenções estão sendo comparadas. (Stewart, 1994)

O Ministério da Saúde (2008) descreve o Modelo de Markov como uma representação esquemática de uma árvore de decisão que envolve a escolha de estratégia, sequência de eventos que podem suceder ao acaso ou escolha no modelo, probabilidades de cada evento e o desfecho final de interesse. Esse método de decisão consiste em 4 etapas:

- Identificar e agrupar o problema considerando as estratégias possíveis;
- Estruturar o problema de decisão no formato de uma árvore, descrevendo todos os eventos que se seguem ou são consequência de cada uma das estratégias possíveis;
- Identificar as estimativas de probabilidade de cada um dos ramos da árvore e valores de custos correspondentes;
- Determinar o desfecho final para cada um dos ramos da árvore e quantificá-los.

O Ministério da Saúde, no guia publicado em 2008, relata que a avaliação das diversas intervenções em saúde, tanto sob a perspectiva clínico assistencial quanto de políticas de saúde, pode ser descrita em 6 etapas:

- 1) Segurança: demonstração em estudos experimentais e humanos
- 2) Eficácia: efeito global em termos de saúde que pode ser alcançado quando se aplicada em condições ideais.
- 3) Efetividade: demonstração do real efeito da intervenção quando utilizada no dia a dia.
- 4) Eficiência: considera não apenas a efetividade de cada intervenção, mas também os recursos necessários para que a mesma seja implementada. É a

relação entre os benefícios alcançados com o tratamento na prática clínica e o custo pelo qual se supõe obtê-lo. É a chave da farmacoeconomia.

- 5) Disponibilidade: da intervenção aos que precisam.
- 6) Distribuição: das tecnologias e prestação de serviços.

O guia publicado pelo Ministério da Saúde (2008) traz conceitos fundamentais para a realização de avaliação econômica em saúde. Seguem as definições de conceitos que serão utilizados nesse estudo:

- Do ponto de vista econômico, o benefício de uma intervenção em termos de saúde pode ser dividido em três grupos: benefício direto (expressa as economias em termos de redução de gastos relacionados à saúde); benefícios indiretos (ganhos para a sociedade em termos de produtividade); benefícios não-quantificáveis (valor monetário da redução da dor e sofrimento do paciente e da família).
- Outra distinção é entre custos financeiros e econômicos. O custo financeiro é a retirada do dinheiro real para uso em recursos necessários para a produção de um programa ou intervenção e para gerenciar o impacto para a saúde de um indivíduo. Já os custos econômicos incluem o uso direto do dinheiro somado ao valor dos recursos para os quais nenhum dinheiro efetivamente foi gasto.
- As consequências econômicas de uma intervenção médica podem ser classificadas em três grupos: custos diretos: custo do médico, hospitais, medicamentos e outros custos relacionados ou não relacionados à saúde, que podem ser categorizados em custos em saúde e não-relacionados a saúde (sanitários e não-sanitários); custos indiretos: associados com a perda da produtividade e valor intrínseco da melhor da condição de saúde.

Em 1998, nos Estados Unidos, a agência reguladora Food and Drug Administration (FDA) expediu um ato normativo regulamentando a necessidade de a indústria fornecer informações econômicas no momento de registro de novos produtos. Outros países da Europa também seguem esta linha de gestão e as agências gerenciadoras de assistência à saúde, como convênios, também estão adotando essa estratégia.

No Brasil o movimento de mudança para o modelo da Medicina Baseada em Evidência já iniciou e vem se acentuando a cada ano. (Schmidt; Duncan, 2004). Em 2003, a Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos com a lei n 10.742/2003 também incluiu a obrigatoriedade de apresentar informações econômicas no processo de registro de medicamentos, insumos farmacêuticos e correlatos, acentuando a importância da economia na saúde e os estudos de avaliação econômica para tomada de decisão.

Outro item necessário em uma avaliação econômica é a formação do preço do serviço a ser oferecido. Kotler (2002) descreveu os fatores que devem ser considerados ao estabelecer o preço:

- Concorrência;
- Público-alvo;
- Localização do empreendimento;
- Interesse na preservação do paciente;
- Tecnologia empregada.

Além desses fatores, o autor mencionou a necessidade de avaliar os custos gerais do empreendimento. Os dois tipos principais de custos citados foram:

- Custos fixos = custos gerais do empreendimento, que independe de quantos serviços forem realizados, continuarão existindo, mesmo que se não produza.
- Custos variáveis = relacionados diretamente a cada serviço realizado.

Para chegar então ao preço final, Kotler (2002) refere a necessidade de contemplar todos os custos e acrescentar a margem de lucro esperada, uma vez que segundo o autor o lucro é importante para que o próprio empreendimento consiga sobreviver no mercado.

3 PROPOSIÇÃO

Objetivo Geral:

O objetivo deste estudo é avaliar o impacto clínico e econômico do protocolo de atendimento odontológico aos pacientes submetidos ao TMO.

Objetivos Específicos:

- Identificar a extensão e severidade da Mucosite Oral, bem como suas complicações, com e sem atendimento odontológico.
- Analisar o custo-benefício do atendimento odontológico no TMO.
- Analisar o custo-efetividade do atendimento odontológico no TMO.
- Analisar o custo-utilidade do atendimento odontológico no TMO.
- Analisar o custo-minimização do atendimento odontológico no TMO.

4 MÉTODO

➤ Tipo de estudo:

É um estudo de avaliação clínica e econômica, retrospectivo, de pacientes submetidos ao transplante de medula óssea.

➤ População em estudo:

Foram avaliados os prontuários dos pacientes submetidos ao transplante de medula óssea realizado no Hospital Israelita Albert Einstein, entre os anos de 2000 e 2008.

➤ Coleta de dados:

Foi realizado um levantamento de atendimentos ocorridos no Setor de TMO do Hospital Albert Einstein no período de janeiro de 2000 a dezembro de 2008. Com base nos trabalhos de Sonis et al. (2001) e Vera-Llonch et al. (2007), foram coletados dados como idade, sexo, diagnóstico da doença de base, protocolo quimioterápico, profilaxia para DECH, uso de medicação para dor, dias de febre, utilização de alimentação parenteral, dias de internação, presença de infecção, grau de mucosite oral, com e sem o Cirurgião-Dentista e a Laserterapia.

É importante ressaltar que a dor, um dos itens coletados para o estudo, é um quesito que se encontra no prontuário do paciente, descrita em folha separada e preenchida diariamente pela enfermagem. Está registrado o local da dor, o *score* de 0 (sem) a 10 (dor severa) e se foi necessária medicação para a dor referida, fato que possibilita a obtenção do dado de forma precisa.

Para a classificação e gradação da MO foi utilizada a escala proposta pela Organização Mundial de Saúde (1979), pois as equipes médicas e de enfermagem já a utilizava rotineiramente no TMO.

Segue a figura 4.1 com descrição da referida escala:

Figura 4.1 – Classificação do grau de mucosite oral

Foram avaliados todos os prontuários de pacientes submetidos ao TMO de 2000 a 2008. Ao todo somam-se 287 pacientes. Desses, 167 foram selecionados para a pesquisa.

Os critérios de inclusão:

- 1) Todos os pacientes submetidos ao TMO, independentemente do tipo de transplante: autólogo, alogênico aparentado ou alogênico não aparentado.
- 2) Todos os pacientes independente da idade.
- 3) Todos os pacientes independente do sexo.

Os critérios de exclusão foram:

- 1) Óbito precoce: antes da “pega da medula” e/ou antes de completar os 28 dias de observação pós-TMO.
- 2) Falta de informação necessária ou informação duvidosa no prontuário.
- 3) Inacessibilidade ao prontuário.
- 4) Quando não havia coerência entre as informações descritas pela enfermagem, equipe médica e dentistas.

Portanto, foram avaliados e analisados todos os prontuários do referido período, as informações foram duplamente checadas através das anotações médicas e da equipe de enfermagem, além da checagem das prescrições de medicamentos.

Assim, os 167 prontuários analisados foram divididos em dois grupos:

- GRUPO I: composto por 91 pacientes que receberam atendimento odontológico e Laserterapia;
- GRUPO II: composto por 76 pacientes que não receberam atendimento odontológico nem Laserterapia.

➤ Descrição dos Protocolos:

I: Com Cirurgião-Dentista

O Cirurgião-Dentista pertencente à equipe multidisciplinar do TMO do HIAE realiza uma consulta antes da internação do paciente na unidade, é a chamada consulta pré-transplante, que tem duração de 30 minutos e possibilita:

- Orientar o paciente sobre o papel do dentista no TMO;
- Orientar sobre as possíveis complicações bucais que possam surgir durante o TMO e os tratamentos disponíveis para essas complicações;
- Realizar anamnese detalhada;
- Fazer exame intra-oral apurado,
- Orientar sobre os cuidados bucais;
- Verificar exame radiográfico intra e extra bucal; com o objetivo de identificação de focos de infecção em cavidade oral,
- Estabelecer diagnóstico, identificando se há ou não necessidade de intervenção odontológica pré-TMO;
- Contato com equipe médica e dentista responsável pelo paciente para execução de plano de tratamento visando eliminação de patologias bucais que possam ser fator de pior prognóstico durante TMO.

Durante a internação do paciente para a realização do TMO, a equipe de Odontologia tem como funções:

- Acompanhamento diário do paciente, incluindo sábados, domingos e feriados, cada visita com duração média de 30 minutos;

- Reforçar as instruções de Higiene Oral. O paciente é orientado a utilizar escova-dental em qualquer situação, foi dental em determinadas situações, colutório sem álcool; hidratação labial.
- Controlar doenças oportunistas através de exame clínico minucioso diário;
- Tratamento de xerostomia;
- Controle de sangramentos em cavidade oral;
- Monitorar possíveis intercorrências odontológicas;
- Laserterapia em baixa intensidade: é protocolo na Unidade de TMO do HIAE. O Laser é iniciado um dia após o condicionamento e seguido diariamente até a “pega da medula”. São irradiadas áreas como mucosa jugal bilateral, bordo de língua, palato, assoalho bucal e mucosa labial. São utilizados de 6 a 8 J/cm².

II: Sem Cirurgião-Dentista

Essa situação ocorreu em 2000, 2001, 2002 e no início de 2003. Nesse período o paciente não tinha contato com o Cirurgião-Dentista imediatamente antes da internação e nem durante todo o período de internação do TMO. Os cuidados básicos de higiene oral eram feitos pela equipe de enfermagem, foram encontrados nos prontuários dos pacientes prescrições frequentes de Cepacol, Biotene e Nistatina. A avaliação da mucosa oral era realizada diariamente pelas enfermeiras e também pela equipe médica.

➤ Regimes Quimioterápicos

Como os trabalhos científicos mostraram um consenso de que o tipo de transplante e o regime quimio/radioterápico são fatores de risco para Mucosite Oral, desenvolvemos o quadro 4.2, que sugere uma classificação desse risco em muito alto, alto e moderado, para efeito de comparação entre os dois grupos, com e sem atendimento odontológico, partindo do princípio de que poderia haver modificações de protocolos quimioterápicos em função do tempo. Esse quadro foi baseado na leitura dos seguintes trabalhos (Wardley et al., 2000; Barasch; Peterson, 2003; Schubert et al., 2007; Blijlevens et al., 2008; Vokurka et al., 2009).

Risco MO	Muito Alto	Alto	Moderado
Mel	X		
BEAM	X		
Flu/Mel		X	
Bu/Cyclo	X		
Bu/Flu		X	
Flu/Cyclo			X
CBV			X
Mtx	X		
TBI	X		

Quadro 4.2. Risco para MO x Quimioterápicos utilizados em TMO

➤ Avaliação Econômica

A partir dos trabalhos desenvolvidos por Sonis et al. (2001) e Vera-Llonch et al. (2007), que correlacionaram efeitos clínicos da MO com custos hospitalares, delineamos nosso trabalho.

Para colaboração na análise econômica desse estudo foi solicitado ao departamento comercial de um Hospital particular de São Paulo o custo da diária hospitalar do Transplante de Medula Óssea nas seguintes situações:

- 1) Diária hospitalar em situação normal de TMO com uso de medicação e necessidade de cuidados básicos = R\$ 2.290,61/dia
- 2) Diária hospitalar em situação de TMO com uso de medicação e necessidade de cuidados básicos + necessidade de analgésico opióide = R\$ 2.908,61/dia
- 3) Diária hospitalar em situação de TMO com uso de medicação e necessidade de cuidados básicos + uso de NPP = R\$ 3.191,28/dia
- 4) Diária hospitalar em situação de TMO com uso de medicação e necessidade de cuidados básicos + necessidade de analgésico opióide + uso de NPP = R\$ 3.809,28/dia

Para a formação de preço do atendimento odontológico, iremos seguir o recomendado por Kotler (2002):

- 1º) Listar os custos fixos;
- 2º) Determinar os custos variáveis por procedimento (TMO);
- 3º) Acrescentar a margem de lucro esperada por procedimento;

Para assim termos a equação: $\text{Custo Fixo} + \text{Custo Variável} + \text{Lucro} = \text{PREÇO FINAL}$

➤ Estatística

Uma análise descritiva, com base em tabelas de freqüências e testes Qui-quadrado (ou exato de Fisher, quando este se mostrou mais apropriado), foi feita com o objetivo de verificar a associação estatística entre as variáveis de interesse.

Estimativas dos riscos relativos (RR), com intervalos de confiança de 95% (IC 95%), foram calculadas para avaliar a associação entre o desfecho (*grau máximo*) e as variáveis explicativas de interesse.

O tempo médio de internação (em dias) nos diferentes protocolos e tipos de transplantes foi comparado por meio de um modelo de análise de variância (ANOVA) com dois fatores: *protocolo* (com 2 níveis: sem e com acompanhamento do dentista) e *tipo de tx* (com 2 níveis: autólogo e alogênico). A existência de um possível efeito de interação entre estes fatores também foi avaliada.

Valores de p menores que 0,05 foram considerados como estatisticamente significantes.

➤ Considerações Éticas

O projeto de pesquisa foi apresentado ao Comitê de Ética do Hospital Israelita Albert Einstein, sendo analisado e aprovado em 25 de agosto de 2009. O número do processo CAAE é: 0141.0.028.000-09. Anexo A.

5 RESULTADOS

➤ Resultados Clínicos:

Esse estudo se propôs a avaliar os prontuários dos pacientes submetidos ao TMO no HIAE de 2000 a 2008. Nesse período foram realizados 287 transplantes. Desses, 33 foram a óbito antes de finalizar o TMO e, por isso, foram desprezados da amostra, 87 não apresentavam todos os dados necessários ou não estavam disponíveis para análise e, assim, foram descartados. Portanto, a amostra desse estudo contém 167 pacientes, sendo que 54,5% tiveram o acompanhamento do Cirurgião-Dentista durante TMO e 45,5% não tiveram.

A Tabela 5.1 mostra a distribuição de toda a amostra com relação ao gênero, protocolo incluindo ou não o Cirurgião-Dentista e tipo de transplante de medula óssea.

Tabela 5.1- Distribuição dos participantes segundo gênero, tipo de protocolo e tipo transplante. São Paulo, 2010

Variável	Categoria	N	%
Gênero	Masculino	105	62,87
	Feminino	62	37,13
Protocolo	Com dentista	91	54,49
	Sem dentista	76	45,51
Transplante	Autólogo	130	77,84
	Alo Aparentado	25	14,97
	Alo Não Aparentado	12	7,19

Ao dividirmos a amostra em dois grupos, um com atendimento odontológico e o outro sem, encontramos 58% dos pacientes do gênero masculino e 42% do feminino no grupo com Cirurgião-Dentista e 68% masculino e 32% feminino no grupo sem Cirurgião-Dentista. Entretanto essa diferença não é estatisticamente significativa entre os grupos. (Tabela 5.2).

As doenças de base também foram avaliadas, as mais frequentes em ambos os grupos foram MM e LNH. Entretanto, não houve diferença estatisticamente significativa, como mostra a Tabela 5.2. Já o tipo de transplante apresentou diferença significativa, uma vez que no grupo com Cirurgião-Dentista foram realizados 68% de TMO autólogo e 32% de alogênico e no sem Cirurgião-Dentista foram realizados 89,5% de TMO autólogo e 10,5% de alogênico.

Tabela 5.2- Distribuição dos participantes de cada protocolo segundo gênero, diagnóstico, tipo de transplante. São Paulo, 2010

Variável		Protocolo			
		Com Dentista		Sem Dentista	
		N	%	n	%
Gênero (<i>p</i> =0,175)	Masculino	53	58,24	52	68,42
	Feminino	38	41,76	24	31,58
Diagnóstico (<i>p</i> =0,321)	LLA	8	8,79	1	1,32
	LMA	12	13,19	11	14,47
	MM	21	23,08	24	31,58
	LNH	24	26,37	17	22,37
	LH	8	8,79	8	10,53
	Outros	18	19,78	15	19,74
Transplante (<i>p</i> =0,002)	Autólogo	62	68,13	68	89,47
	Alo Aparentado	18	19,78	7	9,21
	Alo Não Aparentado	11	12,09	1	1,32

Ao avaliarmos os quimioterápicos separadamente os dois grupos são semelhantes, apresentando diferença significativa apenas com uso de Fludarabina e de TBI, que foram mais frequentes no grupo com Cirurgião-Dentista. Abaixo segue a Tabela 5.3 com as principais drogas utilizadas em cada grupo.

Tabela 5.3- Distribuição dos participantes de cada protocolo segundo os quimioterápicos utilizados no condicionamento pré-TMO. São Paulo, 2010

Variável		Protocolo			
		Com Dentista		Sem Dentista	
		N	%	n	%
Ciclofosfamida (<i>p</i> =0,807)	Sim	39	42,86	34	44,74
	Não	52	57,14	42	55,26
Fludarabina (<i>p</i> =0,001)	Sim	16	17,58	1	1,32
	Não	75	82,42	75	98,68
BCNU (<i>p</i> =0,748)	Sim	29	31,87	26	34,21
	Não	62	68,13	50	65,79
Ara-C (<i>p</i> =0,420)	Sim	12	13,19	7	9,21
	Não	79	86,81	69	90,79
Melfalan (<i>p</i> =0,161)	Sim	38	41,76	40	52,63
	Não	53	58,24	36	47,37
Etoposide (<i>p</i> =0,286)	Sim	31	34,07	32	42,11
	Não	60	65,93	44	57,89
Bussulfan (<i>p</i> =0,786)	Sim	13	14,29	12	15,79
	Não	78	85,71	64	84,21
TBI (<i>p</i> =0,055)	Sim	13	14,29	4	5,26
	Não	78	85,71	72	94,74
Outros (<i>p</i> =0,925)	Sim	8	8,79	7	9,21
	Não	83	91,21	69	90,79

A Tabela 5.4 também mostra os quimioterápicos utilizados no TMO, porém sob a forma de regime, ou seja, já combinados. Levando em consideração o quadro 4.2, o qual faz uma gradação do risco para MO, encontramos 61,54% dos regimes com muito alto e alto risco para MO no grupo de pacientes que foram submetidos ao atendimento odontológico, enquanto que no grupo sem Dentista esse número cai para 52,27%.

Tabela 5.4- Distribuição dos participantes de cada protocolo segundo o regime quimioterápico utilizado no TMO. São Paulo, 2010

Variável		Protocolo			
		Com Dentista		Sem Dentista	
		N	%	N	%
Regime quimioterápico (<i>p</i> =0,019)	CBV	16	17,58	21	27,63
	Melfalan BEAM Mel/Flu Mel/Bu	38	41,75	40	52,63
	Cyclo/TBI	10	11	2	2,64
	Bu/Flu	8	8,79	0	0
	Flu/Cyclo Cyclo	11	12,09	9	11,84
	Outros	8	8,79	4	5,26

O gráfico 5.1 permite uma melhor comparação dos regimes quimioterápicos utilizados em nosso estudo, em cada grupo.

Gráfico 5.1- Condicionamentos pré-TMO utilizados em cada um dos grupos

A Tabela 5.5 mostra a profilaxia para DECH utilizada em cada grupo. Vale a pena destacar que no grupo com Cirurgião-Dentista o Mtx foi usado em 22% dos pacientes e no sem Dentista 7,9%, que foi estatisticamente significativa.

Tabela 5.5- Distribuição dos participantes de cada protocolo segundo a profilaxia para DECH. São Paulo, 2010

Variável	Protocolo			
	Com Dentista		Sem Dentista	
(p= 0,000)	N	%	N	%
Nada	63	69,23	67	88,16
CSA	1	1,10	2	2,63
CSA+ MMF	6	6,59	1	1,32
CSA+Mtx	1	1,10	6	7,89
CSA+Prograf	1	1,10	0	0
Mtx+Prograf	19	20,88	0	0

Em cada grupo foi avaliado o uso de NPP durante o TMO de uma forma geral e em três momentos separadamente: até o dia +5, entre os dias +6 e +10 e depois do +11. No grupo com atendimento odontológico o uso de NPP foi de 9,8% e no sem Cirurgião-Dentista foi de 19,7%. A Tabela 5.6 mostra essa distribuição.

Tabela 5.6- Distribuição dos participantes de cada protocolo segundo o uso de nutrição parenteral (NPP) durante TMO. São Paulo, 2010

Variável		Protocolo			
		Com Dentista		Sem Dentista	
		n	%	n	%
NPP (<i>p</i> =0,071)	Sim	9	9,89	15	19,74
	Não	82	90,11	61	80,26
NPP até D+5 (<i>p</i> =0,085)	Sim	5	5,49	10	13,16
	Não	86	94,51	66	86,84
NPP D+6 a D+10 (<i>p</i> =0,041)	Sim	8	8,79	15	19,74
	Não	83	91,21	61	80,26
NPP D+11 ou mais (<i>p</i> =0,056)	Sim	6	6,59	12	15,79
	Não	85	93,41	64	84,21

Com o objetivo de verificar a possível presença de mucosite gastrointestinal, foi avaliada a presença de diarreia durante o TMO. Para descartar possibilidade de a diarreia ser causada por infecção, foi checado o resultado da cultura dessa diarreia. A Tabela 5.7 mostra que no grupo com Cirurgião-Dentista houve maior presença de diarreia, mas sem ser estatisticamente significativa.

Tabela 5.7- Distribuição dos participantes de cada protocolo segundo presença de diarreia com análise de cultura para checar infecção durante TMO. São Paulo, 2010

Variável		Protocolo			
		Com Dentista		Sem Dentista	
		n	%	n	%
Diarreia (p=0,408)	Sim	72	79,12	56	73,68
	Não	19	20,88	20	23,35
Cultura (p=0,889)	Positiva	1	1,37	1	1,67
	Negativa	72	98,63	59	98,50
Diarreia até D+5 (p=0,006)	Sim	53	58,24	28	36,84
	Não	38	41,76	48	63,16
Diarreia D+6 a D+10 (p=0,180)	Sim	49	53,85	33	43,42
	Não	42	46,15	43	56,58
Diarreia D+11 ou mais (p=0,232)	Sim	18	19,78	21	27,63
	Não	73	80,22	55	72,37

As Tabelas 5.8 e 5.9 mostram o uso de analgésico em cada grupo.

A necessidade de analgésico é semelhante nos dois grupos, porém quando avaliamos o tipo de analgésico, verificamos que o uso dos opióides foi bem mais frequente no grupo sem Cirurgião-Dentista, apresentado diferença estatisticamente significativa.

Na Tabela 5.8 podemos ver de forma detalhada os analgésicos utilizados durante TMO e o número de dias que foi usado em cada grupo. É possível constatar que todos os tipos de analgésicos foram mais utilizados no grupo sem atendimento odontológico, com exceção do Buscopan que foi mais frequente no grupo com Cirurgião-Dentista.

Tabela 5.8- Distribuição dos participantes de cada protocolo segundo uso de analgésico durante TMO. São Paulo, 2010

Variável		Protocolo			
		Com Dentista		Sem Dentista	
		n	%	n	%
Analgésico (<i>p</i> =0,110)	Sim	88	96,70	76	100
	Não	3	3,30	0	0
Não Opióide (<i>p</i> =0,110)	Positiva	88	96,70	76	100
	Negativa	3	3,30	0	100
Opióide (<i>p</i> =0,000)	Sim	46	50,55	60	78,95
	Não	45	49,45	16	21,05

Tabela 5.9- Distribuição dos participantes de cada tipo de protocolo segundo média de uso de analgésico. São Paulo, 2010

		Média	DP	Min	Máx
Dipirona	Com Dentista	4,82	3.78	0	19
	Sem Dentista	6,68	4.88	0	31
Paracetamol	Com Dentista	0,57	1.58	0	9
	Sem Dentista	1,08	1.90	0	11
Tramal	Com Dentista	0,63	1.63	0	11
	Sem Dentista	1,67	2.54	0	13
Buscopan	Com Dentista	1,39	2.99	0	19
	Sem Dentista	0.92	2.36	0	13
Dimorf no soro	Com Dentista	2,71	3.75	0	15
	Sem Dentista	6,06	4.80	0	24
PCA/ + Morfina	Com Dentista	0,44	1.37	0	7
	Sem Dentista	1,39	2.57	0	10
Dormonide	Com Dentista	0	0	0	0
	Sem Dentista	0,90	2.87	0	15
Dolantina	Com Dentista	0,03	0,31	0	3
	Sem Dentista	0,60	2.32	0	19
Fentanil	Com Dentista	0,52	2.93	0	25
	Sem Dentista	0,49	2.29	0	15
Total	Com Dentista	7,67	4.76	0	21
	Sem Dentista	11,09	5.59	3	31

Foi avaliada também a presença de dor em cavidade oral e dor ao deglutir durante todo o TMO. As Tabelas 5.10 e 5.11 mostram os resultados em três momentos do transplante, até o dia +5, entre os dias +6 e +10 e após o dia +11. Como se observa, no grupo com Cirurgião-Dentista 37,4% dos pacientes relataram dor em boca e no grupo sem o Cirurgião-Dentista 94,7%, sendo a diferença estatisticamente significativa. A dor ao deglutir também foi significativamente menos frequente no grupo de pacientes que receberam atendimento odontológico.

Tabela 5.10- Distribuição dos participantes de cada protocolo segundo presença de dor em cavidade oral durante TMO. São Paulo, 2010

Variável		Protocolo			
		Com Dentista		Sem Dentista	
		N	%	N	%
Dor em cavidade oral (p=0,000)	Sim	34	37,36	72	94,74
	Não	57	62,64	4	5,26
Dor até D+5 (p=0,000)	Sim	17	18,68	49	64,47
	Não	74	81,32	27	35,53
Dor D+6 a D+10 (p=0,000)	Sim	27	29,67	69	90,79
	Não	64	70,33	7	9,21
Dor D+11 ou mais (p=0,000)	Sim	4	4,40	26	34,21
	Não	87	95,60	50	65,79

Tabela 5.11- Distribuição dos participantes de cada protocolo segundo presença de dor ao deglutir durante TMO. São Paulo, 2010

Variável		Protocolo			
		Com Dentista		Sem Dentista	
		N	%	N	%
Dor ao deglutir (p=0,034)	Sim	61	67,03	62	81,58
	Não	30	32,97	14	18,42
Dor até D+5 (p=0,037)	Sim	44	48,35	49	64,47
	Não	47	51,65	27	35,53
Dor D+6 a D+10 (p=0,012)	Sim	50	54,95	56	73,68
	Não	41	45,05	20	26,32
Dor D+11 ou mais (p=0,173)	Sim	15	16,48	19	25,00
	Não	76	83,52	57	75,00

Outras variáveis estudadas foram a presença de febre e de infecção, sendo a primeira mais presente no grupo sem Cirurgião-Dentista, inclusive com diferença estatisticamente significativa, já a infecção foi semelhante nos dois grupos, como mostra a tabela 5.12.

Tabela 5.12- Distribuição dos participantes de cada protocolo segundo presença febre ($\geq 37.8^{\circ}\text{C}$) e infecção durante TMO. São Paulo, 2010

Variável		Protocolo			
		Com Dentista		Sem Dentista	
		n	%	N	%
Febre ($\geq 37.8^{\circ}\text{C}$) ($p=0,002$)	Sim	60	65,93	66	86,84
	Não	31	34,07	10	13,16
Febre até D+5 ($p=0,161$)	Sim	38	41,76	40	52,63
	Não	53	58,24	36	47,37
Febre D+6 a D+10 ($p=0,010$)	Sim	38	41,76	47	61,84
	Não	53	58,24	29	38,16
Febre D+11 ou mais ($p=0,053$)	Sim	15	16,48	22	28,95
	Não	76	83,52	54	71,05
Infecção ($p=0,810$)	Sim	12	13,19	11	14,47
	Não	79	86,81	65	85,53

A Tabela 5.13 mostra a média em cada protocolo, com e sem Cirurgião-Dentista, em relação a idade, uso de NPP, dias de diarreia e dias de febre. A média de idade foi semelhante nos dois grupos, sendo 44 anos no protocolo com Cirurgião-Dentista e 42 no protocolo sem o Dentista. A média de dias com diarreia foi um pouco maior no grupo com Dentista e o uso de NPP e a frequência de febre maior no grupo sem Dentista.

Tabela 5.13- Distribuição dos participantes de protocolo segundo idade, dias de NPP, dias de Diarreia e dias de Febre. São Paulo, 2010

		Média	DP	Min	Máx
Idade	Com Dentista	44,87	18.26	1	76
	Sem Dentista	42,02	15.63	6	69
Dias NPP	Com Dentista	0,87	2.94	0	14
	Sem Dentista	2,34	5.32	0	26
Dias Diarreia	Com Dentista	3,15	3.11	0	17
	Sem Dentista	2,34	2.06	0	8
Dias Febre	Com Dentista	1,93	2.36	0	11
	Sem Dentista	3,28	2.78	0	17

Ao levar em consideração o pior grau de mucosite oral apresentado durante o TMO em cada protocolo, temos no grupo com Cirurgião-Dentista 95,6% dos pacientes com grau I e II e no grupo sem Cirurgião-Dentista 61,8% nos graus III e IV, como mostra a Tabela 5.14. Já na Tabela 5.15 temos a média do número total de dias com mucosite, além da média de dias com dor em cavidade oral e ao deglutir. Os pacientes sem atendimento odontológico ficaram em média 7 dias a mais com mucosite oral.

Tabela 5.14- Distribuição dos participantes de cada protocolo segundo grau máximo de mucosite oral apresentado durante TMO. São Paulo, 2010

Variável	Protocolo			
	Com Dentista		Sem Dentista	
(p=0,000)	N	%	N	%
Grau I	51	56,04	5	6,58
Grau II	36	39,56	24	31,58
Grau III	4	4,40	32	42,11
Grau IV	0	0	15	19,74

Tabela 5.15- Distribuição dos participantes de protocolo segundo dor em cavidade oral, dor ao deglutir e dias totais de Mucosite Oral. São Paulo, 2010

		Média	DP	Min	Máx
Dor cavidade oral	Com Dentista	1,24	1.97	0	8
	Sem Dentista	6,26	4.04	0	26
Dor deglutir	Com Dentista	3,82	3.65	0	16
	Sem Dentista	5,76	4.75	0	26
Dias Mucosite Oral	Com Dentista	8,13	3.80	2	18
	Sem Dentista	15,84	6.48	4	38

A Tabela 5.16 apresenta estimativas dos riscos relativos de ter atingido um determinado grau máximo. Os resultados mostram que o risco de um paciente sem acompanhamento do Cirurgião-Dentista atingir grau III ou IV é 14,1 (I.C.95%: 5,3 a 37,3) vezes este mesmo risco para aqueles que tiveram acompanhamento do dentista. Corrigindo esta associação pelo tipo de transplante (e, sendo que os riscos relativos mostraram-se homogêneos para as diferentes categorias de tipo de transplante, como comprovado no teste de homogeneidade de M-H: $p=0,817$, que é uma condição necessária para a estimação do RR corrigido), o RR continua sendo significativo, cujo valor estimado foi 16,8 (I.C.95%: 5,8 a 48,9), o que é observado na Tabela 5.17.

Tabela 5.16- Distribuição percentual do grau máximo de MO segundo tipo de protocolo e estimativas do risco relativo (RR). São Paulo, 2010

	Grau Máximo de MO					
	I		II		III e IV	
	n	%	n	%	n	%
Com Dentista	51	56	36	39,9	4	4,4
Sem Dentista	5	6,6	24	31,6	47	61,8
RR*	0,1		0,8		14,1	
IC 95%	0,1 ; 0,3		0,5 ; 1,2		5,3 ; 37,3	
	$p<0,001$		$p=0,284$		$p<0,001$	

Valor de p referente ao teste para avaliar efeito significativo do RR

RR* tendo "com Dentista" como categoria de referência.

Tabela 5.17- Frequência do tipo de transplante segundo grau máximo de MO. São Paulo. 2010

		Grau Máximo de MO			
Tipo de Tx	Protocolo	I	II	III ou IV	Total
Autólogo	Com Dentista	37	23	2	62
	Sem Dentista	5	24	39	68
	Total	42	47	41	130
Alogênico	Com Dentista	14	13	2	29
	Sem Dentista	0	0	8	8
	Total	14	13	10	37
Total		56	60	51	167

Em nosso estudo pudemos analisar o comportamento da MO ao longo de todo o TMO, pois no momento da coleta de dados, construímos nossa tabela com a alteração do grau de MO atrelada ao dia na qual ocorreu essa alteração. Esse formato foi do início da MO até a regressão para uma mucosa oral sadia, ou seja grau zero, ou até a alta do paciente.

O comportamento do grau de MO ao longo dos dias de internação pode ser observado nos Gráficos 5.2 e 5.3, que apresentam, respectivamente, os perfis dos pacientes sem e com acompanhamento do Cirurgião-Dentista.

Gráfico 5.2- Dispersão entre grau MO e o dia da alteração, para os perfis dos pacientes sem acompanhamento do dentista

Gráfico 5.3- Dispersão entre grau MO e o dia da alteração, para os perfis dos pacientes com acompanhamento do dentista

Comparando estes gráficos (5.2 e 5.3), nota-se claramente uma maior porcentagem de pacientes com grau maior do que II no grupo sem atendimento odontológico, sendo que nenhum paciente acompanhado pelo Cirurgião-Dentista atingiu grau IV. Além disso, nota-se um padrão de queda do grau de MO mais precoce entre os pacientes do grupo com atendimento odontológico e também é possível observar nesse grupo um menor tempo para resolução do quadro de MO. Nesses gráficos o dia zero é considerado o início do condicionamento pré-TMO, assim, com relação aos dias críticos para MO, enquanto no grupo dos pacientes que receberam atendimento odontológico esse período compreendeu os dias 7 a 12, no grupo sem atendimento odontológico foi do dia 5 a 18.

O ajuste do modelo ANOVA foi feito utilizando-se a variável resposta “tempo de internação” transformada, no caso, utilizou-se o “logaritmo do tempo de internação”. Esta transformação foi necessária devido à fuga da suposição de normalidade dos dados.

A análise não mostrou interação entre as médias dos tempos segundo tipo de protocolo e de transplante ($p=0,302$). Assim, um novo ajuste considerando apenas os efeitos principais foi realizado. Este ajuste indicou que a média do tempo é significativamente menor entre os autólogos (24,0 dias), quando comparada à média dos alogênicos (35,4 dias), com $p<0,001$. Porém, não houve diferença significativa entre as médias dos dois protocolos ($p=0,085$). (Tabela 5.18)

No entanto, a análise dos resíduos do modelo apontou dois pacientes (#29 e #108) que apresentaram um padrão diferente do esperado, de acordo com o conjunto de dados em questão. Um novo ajuste do modelo desconsiderando os pacientes #29 e #108 mostrou que, neste caso, o tipo de protocolo passa ser significativo (com $p=0,023$), sendo o tempo médio de internação maior entre os pacientes sem acompanhamento do Cirurgião-Dentista (Tabela 5.19; Figura 5.4).

Tabela 5.18- Medidas descritivas do tempo de internação (em dias), segundo tipo de transplante e protocolo. São Paulo, 2010

Protocolo	Tipo de transplante	N	Média	Desvio Padrão	Mediana	Mínimo	Máximo
Com dentista	Autólogo	62	23,3	8,7	21,5	16,0	78,0
	Alogênico	29	34,1	10,1	31,0	22,0	66,0
	<i>Total</i>	<i>91</i>	<i>26,8</i>	<i>10,5</i>	<i>25,0</i>	<i>16,0</i>	<i>78,0</i>
Sem dentista	Autólogo	68	24,6	8,8	22,0	17,0	67,0
	Alogênico	8	39,8	7,4	39,5	31,0	53,0
	<i>Total</i>	<i>76</i>	<i>26,2</i>	<i>9,8</i>	<i>22,0</i>	<i>17,0</i>	<i>67,0</i>
Total	Autólogo	130	24,0	8,8	22,0	16,0	78,0
	Alogênico	37	35,4	9,8	31,0	22,0	66,0
	<i>Total</i>	<i>167</i>	<i>26,5</i>	<i>10,1</i>	<i>23,0</i>	<i>16,0</i>	<i>78,0</i>

Tabela 5.19- Medidas descritivas do tempo de internação (em dias), segundo tipo de transplante e protocolo, desconsiderando os pacientes #29 e #108. São Paulo, 2010

Protocolo	Tipo de Transplante	N	Média	Desvio padrão	Mediana	Mínimo	Máximo
Com dentista	Autólogo	61	22,4	5,2	21,0	16,0	40,0
	Alogênico	29	34,1	10,1	31,0	22,0	66,0
	Total	90	26,2	9,0	24,5	16,0	66,0
Sem dentista	Autólogo	67	24,0	7,1	22,0	17,0	63,0
	Alogênico	8	39,8	7,4	39,5	31,0	53,0
	Total	75	25,6	8,6	22,0	17,0	63,0
Total	Autólogo	128	23,2	6,3	22,0	16,0	63,0
	Alogênico	37	35,4	9,8	31,0	22,0	66,0
	Total	165	25,9	8,8	23,0	16,0	66,0

Figura 5.4. Média e desvio padrão (d.p.) do tempo de internação (em dias), segundo tipo de transplante e protocolo

➤ **Resultados Econômicos:**

Para a formação de preço do protocolo com Cirurgião-Dentista foi aplicada a fórmula:

$$\text{Custo Fixo} + \text{Custo Variável} + \text{Lucro} = \text{Preço Final.}$$

Considerações e adequações para o âmbito hospitalar:

- Custo do equipamento de Laser em Baixa Intensidade: R\$ 6.000,00. O aparelho é utilizado diariamente, portanto, temos que considerar que após dois anos será substituído. Dessa maneira, temos um custo fixo mensal de R\$ 250,00.
- Mão-de-obra: Para realizar o protocolo são necessárias visitas hospitalares diárias por profissional Dentista especializado, com duração de 30 minutos durante todo o TMO. Com base no mercado, os honorários por hora são de R\$ 300,00. Utilizando a média de tempo de internação encontrada em nosso trabalho, 26 dias, temos: R\$ 150,00 (visitas de 30 minutos) X 26 dias, o que resulta em um valor de mão-de-obra de R\$ 1.200,00 por paciente por transplante. Como o atendimento odontológico é diário, inclusive aos sábados, domingos e feriados, são necessários pelo menos dois Cirurgiões-Dentistas. Portanto, a parte do custo variável composta pela mão-de-obra é R\$ 2.400,00.
- Devemos considerar 15% do preço final referente ao imposto.
- É importante acrescentar um lucro de 10% do preço final para investimento em formação, principalmente congressos e confecção de material de divulgação.

O resultado da aplicação desses itens na fórmula é:

$$250 + 2.400 + 0,15P + 0,10P = P$$

$$P = \text{R\$ 3.533,00/paciente/transplante}$$

- **Análise de Custo-Efetividade: redução de morbidade**

A partir das observações realizadas nesse estudo foi possível desenhar uma árvore de probabilidades de os eventos relacionados à mucosite oral ocorrerem em cada grupo. Considerando que o risco de um paciente desenvolver MO grau III e IV é 13 vezes maior no grupo sem atendimento odontológico.

Figura 5.5- Árvore de probabilidade das consequências clínicas da MO observadas nesse estudo para cada um dos grupos

A Tabela 5.20 mostra a associação entre grau máximo e cada uma das variáveis associadas aos sintomas e ao uso de medicamentos, considerando, de forma independente, cada um dos protocolos de interesse. Desta tabela observa-se que, no grupo com atendimento odontológico, não houve indicação de associação entre as variáveis NPP e grau máximo ($p=0,446$). No entanto, esta associação foi significativa no grupo sem Cirurgião-Dentista ($p=0,001$). Conclusão semelhante foi obtida no caso da associação do grau máximo com febre e com infecção. Além disso, para os dois grupos, o uso de opióides e a presença de dor na boca apresentaram associação significativa com o grau máximo.

Tabela 5.20- Distribuição percentual do grau máximo segundo variáveis associadas aos sintomas e uso de medicamentos, para pacientes com e sem acompanhamento do Dentista. São Paulo, 2010

		PROTOCOLO							
		SEM DENTISTA				COM DENTISTA			
		Grau máximo				Grau máximo			
		I	II	III ou IV	Total	I	II	III ou IV	Total
NPP	Não	5	24	32	61	46	33	3	82
		8,2	39,3	52,5	100%	56,1	40,2	3,7	100%
	Sim	0	0	15	15	5	3	1	9
				100,0	100%	55,6	33,3	11,1	100%
		$p=0,001$				$p=0,446$			
Opióides	Não	4	12	0	16	36	8	1	45
		25,0	75,0	0,0	100%	80,0	17,8	2,2	100%
	Sim	1	12	47	60	15	28	3	46
		1,7	20,0	78,3	100%	32,6	60,9	6,5	100%
		$p<0,001$				$p<0,001$			
Dor boca	Não	2	2	0	4	48	9	0	57
		50,0	50,0		100%	84,2	15,8	0,0	100%
	Sim	3	22	47	72	3	27	4	34
		4,2	30,6	65,3	100%	8,8	79,4	11,8	100%
		$p=0,003$				$p<0,001$			
Febre >37.8	Não	2	6	2	10	18	11	2	31
		20,0	60,0	20,0	100%	58,1	35,5	6,5	100%
	Sim	3	18	45	66	33	25	2	60
		4,5	27,3	68,2	100%	55,0	41,7	3,3	100%
		$p=0,005$				$p=0,690$			
Infecção importante	Não	5	24	36	65	45	30	4	79
		7,7	36,9	55,4	100%	57,0	38,0	5,1	100%
	Sim	0	0	11	11	6	6	0	12
				100,0	100%	50,0	50,0	0,0	100%
		$p=0,015$				$p=0,743$			
Total		5	24	47	76	51	36	4	91
		6,6	31,6	61,8	100%	56,0	39,6	4,4	100%

Valor de p referente ao teste exato de Fisher.

- **Análise de Custo-Benefício:**

A partir da frequência das consequências clínicas da MO descritas em cada situação, com e sem o acompanhamento do Cirurgião-Dentista, é possível avaliar o quanto as diferenças desses resultados podem interferir em termos monetários.

A primeira análise foi feita levando em consideração o tipo de diária hospitalar que cada grupo necessitou com maior frequência, como mostram os Gráficos 5.6 e 5.7:

Sem Cirurgião-Dentista

Gráfico 5.6- Distribuição dos tipos de diárias hospitalares mais frequente no grupo sem atendimento odontológico

Com Cirurgião-Dentista

Gráfico 5.7- Distribuição dos tipos de diárias hospitalares mais frequente no grupo com atendimento odontológico

Como sabemos que os pacientes do grupo sem o atendimento odontológico usaram, em média, 2 dias a mais de NPP e 4 dias a mais de morfina, que é um analgésico opióide, e considerando os valores das diárias descritos na metodologia, temos:

- $R\$ 3.809,28 \times 2 = R\$ 7.818,56$
- $R\$ 2.908,61 \times 2 = R\$ 5.817,22$
- **TOTAL: R\$ 13.635,78 a mais por TMO no grupo sem Dentista.**

Devemos acrescentar nesses valores as médias encontradas na análise de tempo de internação:

1) TMO autólogo: o paciente do grupo sem Cirurgião-Dentista permaneceu, em média, 2 dias a mais internado, utilizando como base uma diária normal, temos:

- $R\$ 2.290,61 \times 2 = R\$ 4.581,22$
- $R\$ 13.635,78/TMO$
- **TOTAL: R\$ 18.217,00 a mais por TMO autólogo no grupo sem Dentista.**

2) TMO alogênico: o paciente do grupo sem Cirurgião-Dentista permaneceu, em média, 5 dias a mais internado, utilizando como base uma diária normal, temos:

- $R\$ 2.290,61 \times 5 = R\$ 10.109,17$
- $R\$ 13.635,78/TMO$
- **TOTAL: R\$ 23.744,95 a mais por TMO alogênico no grupo sem Dentista.**

- **Análise de Custo-Utilidade:**

Sendo dor um quesito importante para mensurar qualidade de vida, utilizamos como critério para análise de custo-utilidade a dor em cavidade oral referida pelos pacientes durante todo o período do TMO.

A figura 5.8 ilustra o custo-utilidade, como se observa quase 100% dos pacientes do grupo sem Cirurgião-Dentista apresentaram dor em cavidade oral, enquanto que no grupo com o Cirurgião-Dentista essa distribuição não atingiu 40%. Portanto, nesse quesito, os pacientes com acompanhamento do Cirurgião-Dentista tiveram melhor qualidade de vida durante TMO.

Gráfico 5.8. Número de pacientes que referiram dor em cavidade oral durante TMO, com e sem acompanhamento do Cirurgião-Dentista

- **Análise de Custo-Minimização:**

Através do cálculo para formação do preço do Cirurgião-Dentista no TMO chegamos a um investimento de R\$ 3.533,00 por paciente.

Foram encontrados também os custos adicionais do TMO sem o acompanhamento do Cirurgião-Dentista, que para o TMO autólogo é R\$ 18.217,00 e para alogênico é R\$ 23.744,95.

Assim:

1) Para TMO autólogo, o custo-minimização é:

$$\text{R\$ 18.217,00} - \text{R\$ 3.533,00} = \text{R\$ 14.684,00}$$

2) Para TMO alogênico:

$$\text{R\$ 23.744,95} - \text{R\$ 3.533,00} = \text{R\$ 20.211,95}$$

O custo-minimização nos mostra que o com atendimento odontológico durante o TMO mesmo agregando uma nova tecnologia não acrescenta custo e, na verdade gera economia para o sistema.

6 DISCUSSÃO

Em nosso estudo avaliamos os pacientes submetidos ao TMO no HIAE entre 2000 e 2008. O Cirurgião-Dentista foi incorporado a equipe multidisciplinar da unidade de transplante em março de 2003. Portanto, os pacientes transplantados em 2000, 2001, 2002 e até fevereiro de 2003 compõem o grupo de pacientes que não receberam acompanhamento do Cirurgião-Dentista e o restante, aqueles transplantados a partir de março de 2003 até dezembro de 2008 fazem parte do grupo que receberam suporte odontológico durante todo TMO. Há algumas poucas exceções com pacientes transplantados em 2003, 2004 e 2005 que não foram submetidos ao atendimento odontológico por critério médico e, assim, se encaixam no grupo sem Cirurgião-Dentista. A partir de 2006, por decisão do médico chefe da unidade de TMO, o acompanhamento com o Cirurgião-Dentista passou a ser protocolo do TMO, desde então, todos os pacientes da unidade recebem esse tratamento.

A Mucosite Oral é uma das principais e mais debilitantes complicações do Transplante de Medula Óssea. (Schubert et al., 1986; Borowski et al., 1994; Sonis, 1998; Peterson, 2004; Sonis, 2004a; Scully, 2006; Sonis, 2009). Sua causa é multifatorial, podendo ter relação com o sexo, idade, tipo de transplante, regime quimioterápico e/ou radioterápico, condição bucal do paciente, entre outros fatores. A incidência em pacientes submetidos ao Transplante de Medula varia entre 75-100%. (Wardley et al., 2000; Barasch; Peterson, 2003; Schubert et al., 2007; Blijlevens et al., 2008; Vokurka et al., 2009).

Em nosso trabalho esses dados que possivelmente se constituem fator de risco para MO foram coletados para cada grupo.

A literatura é controversa com relação à influência do gênero no desenvolvimento da Mucosite Oral. Em nosso estudo em ambos os grupos o gênero masculino foi discretamente maior que o feminino, porém sem diferença estatisticamente significativa. Esse fato nos possibilitou concluir que o gênero apresentou a mesma influência sobre a extensão e severidade da Mucosite Oral para ambos os grupos.

Alguns autores relatam que em crianças e idosos há maior chance de desenvolvimento de mucosite, porém, assim como com o gênero, não há consenso na literatura se a idade é mesmo um fator de risco (Barasch; Peterson, 2003). Nesse trabalho, a média de idade entre os grupos foi bastante próxima, não se caracterizando como fator de risco isolado para algum dos grupos. Entretanto, pudemos observar que as idades mínimas e máximas em cada grupo foram diferentes. Enquanto a idade dos pacientes sem acompanhamento do Dentista variou entre 6 e 69 anos, no grupo com Cirurgião-Dentista essa variação foi de 1 a 76 anos. Esses resultados ilustram a tendência atual de realizar transplantes em crianças cada vez menores e em pessoas com idade cada vez mais avançada. Esses pacientes, tanto os mais novos como os mais idosos, estão no grupo com Cirurgião-Dentista, o que nos permite sugerir que se houvesse uma chance maior de mucosite oral em decorrência da idade, essa chance seria discretamente nesse grupo.

Ao estudarmos os regimes quimioterápicos mais utilizados no TMO que apareceram em nosso estudo há discreta tendência de maior risco para MO no grupo com Cirurgião-Dentista. (Wardley et al., 2000; Barasch; Peterson, 2003; Schubert et al., 2007; Blijlevens et al., 2008; Vokurka et al., 2009). Observamos que em 2000 e 2001 era mais comum se utilizar como protocolo para LNH ou LH o CBV, a partir de 2003 e principalmente depois de 2004, passou-se a utilizar como protocolo o BEAM. Enquanto o primeiro é classificado como baixo risco para MO, o segundo é de muito alto risco. Outra diferença importante é com relação ao TBI, também de alto risco para MO, que com o passar dos anos passou a ser bem mais usado, fato que ocorreu principalmente devido ao aumento do número de transplantes alogênicos.

Esse aumento de transplantes alogênicos foi observado no grupo com Cirurgião-Dentista, que teve três vezes mais esse tipo de transplante que o grupo sem Cirurgião-Dentista. O transplante alogênico é um fator de maior risco para MO devido ao maior tempo de neutropenia ao qual o paciente é submetido (Blijlevens et al., 2008). Esse fato nos permite afirmar que nesse quesito o grupo com atendimento odontológico apresentou tendência significativamente maior de desenvolvimento de MO. Além disso, a profilaxia para DECH utilizada em muitos TMO alogênico foi o Mtx, medicação classificada como muito alto risco para MO, e

em nosso estudo, o uso de Mtx no grupo com Cirurgião-Dentista foi maior que no grupo sem Dentista.

Portanto, o grupo com Cirurgião-Dentista apresentou mais crianças, mais idosos, regimes quimioterápicos mais agressivos e maior frequência de TMO alogênico. Dessa forma, podemos sugerir que esse grupo teve maior risco para MO.

A incidência de Mucosite Oral nesse trabalho foi de 100% para ambos os grupos. Entretanto, ao avaliarmos a severidade da Mucosite Oral em cada grupo, verificamos que foi bastante diferente.

Resultados semelhantes ao nosso estudo foram observados por Wardley et al. (2000) que encontraram uma incidência de Mucosite Oral em pacientes submetidos ao TMO de 99%. Ao avaliarmos a extensão e severidade da Mucosite Oral referida pelos autores, os resultados também foram próximos ao nosso, mas somente no grupo sem Cirurgião-Dentista. Enquanto Wardley et al. (2000) encontraram 67,40% de graus III e IV, nós obtivemos 61,85%. Entretanto, ao analisarmos o grupo que foi submetido ao protocolo com Cirurgião-Dentista somente 4,40% dos pacientes apresentaram graus mais severos, como III e IV, a grande maioria, 95,60%, obteve grau I ou II. Esses dados são importantes para mostrar que o grupo em estudo está se assemelha ao descrito na literatura e que o protocolo incluindo o Cirurgião-Dentista conseguiu controlar a extensão e severidade da MO.

Os desdobramentos da mucosite são bastante conhecidos e observados em diversos estudos. As conseqüências clínicas mais frequentes citadas na literatura são: dor em cavidade oral, dor ao deglutir, presença de diarreia, febre, maior suscetibilidade a infecções, necessidade de alimentação parenteral e maior suporte de analgésico opióide. (Borowski et al., 1994; Ruescher et al., 1998; Sonis, 1998; Fonseca, 1999; Wardley et al., 2000; Duncan; Grant, 2003; Scully et al., 2003; Sonis et al., 2004; Blijlevens et al., 2008; Ohbayashi, 2008; Sonis, 2009).

Em nosso estudo avaliamos cada uma dessas conseqüências geradas pela Mucosite, a saber:

- **Diarreia:** a presença de diarreia foi discretamente maior no grupo com Cirurgião-Dentista. O dado importante é que foi avaliado também se a causa da diarreia era infecciosa e em ambos os grupos a cultura foi negativa em mais de 98% dos pacientes. Dessa maneira, podemos sugerir que o motivo da diarreia foi a mucosite e que no grupo com Cirurgião-Dentista os pacientes apresentaram mais mucosite intestinal

que os pacientes do grupo sem Dentista. Essa constatação corrobora com as análises que fizemos dos regimes quimioterápicos e do tipo de transplante, os quais mostraram tendência a um maior risco de mucosite para o grupo com Cirurgião-Dentista.

- **Dor em cavidade oral:** no protocolo com Cirurgião-Dentista o relato de dor em cavidade oral foi muito menos frequente que no grupo sem acompanhamento do Cirurgião-Dentista. Essa diferença foi estatisticamente significativa nos três momentos na qual foi avaliada, até o dia +5 do TMO, entre os dias +6 e +10 e após o +11. Em nosso estudo ficou claro que a intervenção do Cirurgião-Dentista conseguiu controlar a dor em boca.
- **Dor ao deglutir:** embora o controle da dor ao deglutir não tenha sido tão expressivo como no controle da dor em cavidade oral, a diferença também foi estatisticamente significativa, havendo menor dor a deglutição no grupo com Cirurgião-Dentista. Esse fato pode ser explicado pela variação de cada paciente em tolerar a aplicação do Laser, um dos instrumentos de controle de analgesia nesse estudo, em orofaringe e úvula, pois quando expressava muita náusea, não era possível chegar nessa região e o controle da dor a deglutição ficava mais prejudicado.
- **Analgésico:** o uso de analgésico de uma maneira geral é semelhante entre os grupos, praticamente 100% de ambos necessitaram de medicação para dor. Entretanto, ao analisarmos a qualidade do analgésico o quadro é diferente. Os pacientes do grupo com Cirurgião-Dentista receberam com menos frequência analgésicos opióides quando comparados com o grupo sem Dentista. Essa diferença foi estatisticamente significativa. Em geral os pacientes submetidos ao TMO recebem medicações analgésicas para controlar a Mucosite de todo trato gastrointestinal. Como observamos que a diarreia foi mais presente no grupo com Dentista e que nesse mesmo grupo houve significativo controle da dor em cavidade oral e da dor ao deglutir,

podemos sugerir que a grande necessidade de opióides no grupo sem Dentista foi devido a MO. Além disso, o único tipo de analgésico que foi mais utilizado no grupo com Cirurgião-Dentista quando comparado com o sem Dentista, foi o Buscopan, que é utilizado para cólicas abdominais, frequentes em caso de diarreia.

- **NPP:** nossos resultados também foram condizentes com a literatura, enquanto 10% dos pacientes necessitaram de NPP no grupo com Cirurgião-Dentista, no outro grupo o dobro dos pacientes, 20%, tiveram essa necessidade. A diferença foi estatisticamente significativa entre os dias +6 e +10 do TMO. Nesse item acreditamos que a diferença seria maior se o tipo de transplante alogênico fosse realizado com maior frequência no grupo sem Cirurgião-Dentista, uma vez que o tempo de neutropenia é maior e, portanto, o paciente fica exposto durante mais tempo aos efeitos colaterais do TMO, necessitando de mais intervenções para manutenção de sua homeostasia (Sonis, 2001). Entretanto, é importante registrarmos que dos pacientes pertencentes ao grupo com Cirurgião-Dentista que necessitaram de NPP, 55% apresentava mucosa oral eritematosa, sem ulceração, o que mostra que a necessidade de suporte alimentar era por motivos não relacionados à cavidade oral, já no grupo sem Cirurgião-Dentista 100% dos pacientes que fizeram uso de NPP estavam com a mucosa oral totalmente comprometida.
- **Febre:** foi mais comum no grupo sem atendimento odontológico. A presença de ulceração em mucosa oral pode causar aumento de temperatura, como no grupo sem Cirurgião-Dentista 90% dos pacientes apresentaram úlcera contra 43% no grupo com Cirurgião-Dentista, podemos sugerir ser esse um dos possíveis motivos para a maior frequência de febre no grupo sem Dentista.
- **Infecção:** não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos. Entretanto, ao avaliarmos o grau máximo de mucosite com infecção em grupos separados, há significativa associação somente no

grupo sem atendimento odontológico. É importante colocar que a dose profilática de medicação utilizada por esses pacientes eram doses altas, podendo servir para tratamento. Provavelmente esse fator foi o responsável por controlar aparecimento de infecção em uma mucosa mais suscetível, uma vez que estava ulcerada e funcionava como porta de entrada para microorganismos.

- **Tempo de Internação:** em ambos os tipos de transplante houve uma indicação de que o tempo de internação foi maior no grupo sem atendimento odontológico. Entretanto, os resultados mostram uma vulnerabilidade dos ajustes ao conjunto de dados aqui considerado. Por isso, as conclusões aqui obtidas devem ser encaradas de forma indicativa, sendo necessária a continuidade da pesquisa com base em um banco de dados maior, além do ajuste de outros modelos que se apresentem adequados para esses dados.

Os desdobramentos clínicos desencadeados pela Mucosite Oral estão diretamente ligados ao aumento do custo geral do Transplante de Medula Óssea, uma vez que quanto maior a extensão e severidade da Mucosite Oral, maior necessidade de analgésico opióide, uso de alimentação parenteral, maior risco de infecção e de apresentar febre e mais tempo de internação. (Sonis, 2001; Vera-Llonch et al., 2007). Foi o que constatamos em nosso estudo a partir da descrição das consequências clínicas da MO.

Observamos também que o atendimento odontológico, incluindo a Laserterapia, realizado durante o TMO, foi capaz de controlar a MO, diminuindo em 13 vezes a chance de o paciente apresentar graus severos de mucosite. Portanto, com a redução de comorbidades provenientes da MO apresentada pelo paciente foi gerado impacto no custo geral do tratamento. Além disso, fazendo um levantamento do custo do atendimento odontológico, verificamos que ainda sim, há uma economia para o hospital ao incluir o Cirurgião-Dentista na equipe multidisciplinar do TMO.

É importante colocar que o custo-benefício descrito nesse estudo foi subestimado, pois o objetivo foi mostrar que focando apenas em consequências diretamente relacionadas com a cavidade oral já era possível ter impacto no custo

geral do TMO. Entretanto, sabemos que o organismo é um só e que o impacto provavelmente seja maior, por isso é importante continuarmos com estudos que correlacionem clínica e economia, uma vez que os recursos são escassos e a demanda é cada vez maior.

Portanto, é fundamental encontrarmos terapias que sejam eficazes, efetivas e eficientes.

7 CONCLUSÕES

Pelo trabalho desenvolvido, é possível delinear as seguintes conclusões:

- A extensão e a severidade da Mucosite Oral foram maiores no grupo sem atendimento odontológico.
- O atendimento odontológico durante o TMO, quando praticado da forma descrita nesse estudo, é custo-efetivo, sendo capaz de reduzir as morbidades clínicas do TMO.
- Os benefícios do atendimento odontológico durante o TMO, quando praticado da forma descrita nesse estudo, excederam os custos e, portanto, devem ser adotados.
- Os pacientes que tiveram o acompanhamento do Cirurgião-Dentista apresentaram melhor qualidade de vida durante TMO.
- O atendimento odontológico durante o TMO, quando praticado da forma descrita nesse estudo, gera economia para o hospital.

REFERÊNCIAS¹

Antunes HS, de Azevedo AM, da Silva Bouzas LF, Adao CA, Pinheiro CT, Mayhe R, Pinheiro LH, Azevedo R, D'Aiuto de Matos V, Rodrigues PC, Small IA, Zangaro RA, Ferreira CG. Low-power laser in the prevention of induced oral mucositis in bone marrow transplantation patients: a randomized trial. *Blood*. 2007;109(5): 2250-5.

Barasch A, Peterson DE, Tanzer JM, D'ambrosio JA, Nuki K, Schubert MM, Franquin, JC, Clive J, Tutscka P. Helium-Neon Laser effects on conditioning-induced oral mucositis in bone marrow transplantation patients. *Cancer*. 1995; 76: 2550-6.

Barasch A, Peterson DE. Risk factors for ulcerative oral mucositis in cancer patients: unanswered questions. *Oral Oncol*. 2003; 39:91-100.

Bensadoun RJ, Franquin JC, Cias G, Carcout V, Schubert MM, Viot M, Dejou J, Tardieu C, Benezery K, Nguyen TD, Landoyer Y, Sassonville O, Poissonnet G, Vallicioni J, Thyss A, Hamdi M, Chauvel P, Demard F. Low energy HeNe laser in the prevention of radiation-induced mucositis: A multidiciplinar phase III randomized study from patients with head and neck cancer. *Supportive Care in Cancer*. 1999;7:244-51.

Bezinelli LM. Efeito dos agentes quimioterápicos antineoplásicos sobre a saliva e a glândula salivar. [Monografia]. Fundação para o Desenvolvimento Científico e Tecnológico da Odontologia da Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo; 2009.

Blijlevens N, Schwenkglenks M, Bacon P et al. Prospective Oral Mucositis Audit: Oral Mucositis in Patients Receiving High-Dose Melphalan or BEAM Conditioning Chemotherapy – European Blood and Marrow Transplantation Mucositis Advisory Group. *J of Clinical Oncol*. 2008; 26:1519-25.

Borowski B, Benhamou E, Pico JL, Laplace A, Margainaud JP, Hayat M. Prevention of oral mucositis in patients treated with high-dose chemotherapy and bone marrow transplantation: a randomized controlled trial comparing two protocols of dental care. *Oral Oncol Eur J Cancer*. 1994;30(B):93-100.

¹ De acordo com Estilo Vancouver.

Brasil Lei nº10.742, 6 de outubro de 2003. [Citado em 17 de outubro de 2009]. Disponível em <http://e-legis.bvs.br/leisref/public.html>

Braverman B, McCarthy R. Effects of HeNe and infrared laser irradiation on wound healing in rabbits. *Laser Surg Med.* 1989; 9:50-56.

Carter D, Hebert ME, Smink K, Leopold KA, Clough RL, Brizel DM. Double blind randomized trial of sucralfate vs placebo during radical radiotherapy for head and neck cancers. *Head & Neck.* 1999; 21(8):760-71.

Chauncey TR, Gooley TA, Lloid ME, Schubert MM, Lilleby K, Holmberg L, Bensinger WI. Pilot trial of cytoprotection with amifostine given with high-dose chemotherapy and autologous peripheal blood stem cell transplantation. *Am J Clin Oncol.* 2000; 23(4):406-13.

Donnelly JP, Bellm LA, Epstein JB, Sonis ST, Symonds RP. Antimicrobial therapy to prevent or treat oral mucositis. *Lancet Infect Diseases.* 2003; 3(7):405-11.

Dorr W, Spekl K, Farrell CL. Amelioration of acute oral mucositis by keratinocyte growth factor: fractionated irradiation. *Int J Rad Oncol Biol Phys.* 2002;54(1):245-53.

Dorr W, Spekl K, Farrell CL. The effect of keratinocyte growth factor on healing of manifest radiation ulcers in mouse tongue epithelium. *Cell Prolif.* 2002; 35:86-94

Ducan BB, Schmidt MI, Giugliani ER. J. Medicina ambulatorial: condutas de atenção primária baseadas em evidências. 3ª. ed. Porto Alegre. Artmed; 2004. 31-40.

Duncan M, Grant G. Oral and intestinal mucositis: causes and possible treatments. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003; 18(9):853-69.

Eduardo FP, Bezinelli LM, Luiz AC, Correa L, Eduardo CP. Severity of Oral Mucositis in Patients Undergoing Hematopoietic Cell Transplantation and an Oral Laser Phototherapy Protocol: A Survey of 30 Patients. *Photomedicine.* 2008;26-33.

Eduardo FP. Efeito da radiação laser em baixa intensidade de 650nm e 780nm na prevenção de mucosite oral em pacientes submetidos a transplante de medula óssea. [dissertação de mestrado], IPEN – USP. 2003.

Epstein JB, Silverman SJr, Paggiarino DA, Crockett S, Shubert MM, Senzer NN, Ockhart PB, Gallagher MJ, Peterson DE, Leveque FG. Benzydamine HCl for prophylaxis of radiation-induced oral mucositis. *Cancer*. 2001; 92(4):875-83.

Filicko J, Lazarus HM, Flomenberg N. Mucosal injury in patients undergoing hematopoietic progenitor cell transplantation: new approaches to prophylaxis and treatment. *Bone Marrow Transplant*. 2003; 31(1):1-10.

Fonseca MA. Management of mucositis in Bone Marrow Transplantation patients. *J of Dental Hygiene*. 1999;17-24.

Foote RL, Loprinzi CL, Frank AR, O'fallon JR, Gulavita S, Tewfik HH et al. Randomized trial of a chlorhexidine mouthwash for alleviation of radiation-induced mucositis. *J Clin Oncol*. 1994;12(12):2630-41.

Genot MT, Klastersky J. Low Level Laser for prevention and therapy of oral mucositis induced by chemotherapy or radiotherapy. *Curr Opin Oncol*. 2005; 17(3):236-45.

Goodman CS. Introduction to health technology assessment. Estados Unidos: National Library of Medicine. 2004.

<http://portal.saude.gov.br/portal/saude/profissional>. 2009; [Citado em 25 de agosto de 2009].

Karu TI. Molecular Mechanism of the Therapeutic Effect of Low intensity laser radiation. *Lasers in the Life Science*. 1988; 2(1):53-61.

Keefe DM, Schubert MM, Elting LS, Sonis ST, Epstein JB, Raber-Durlacher JE et al. Updated clinical practice guidelines for the prevention and treatment of mucositis. *Cancer*. 2007; 109(5):820-36.

Khoury VY, Stracieri ABPL, Rodrigues MC, Moraes DA, Pieroni F, Simões BP, Voltarelli JC. Use of therapeutic Laser for Prevention and treatment of oral mucositis. *Braz Dental Journal*. 2009; 20 (3):215-20.

Kloter P. Marketing de serviços profissionais. 2º ed. Local: Manole. 2002; 377p.

Kuhn A, Porto FA, Miraglia P, Brunetto AL. Low-level Infrared Laser Therapy in Chemotherapy-induced oral mucositis – A Randomized Placebo-controlled Trial in Children. *J Pediatric Hemato Oncol*. 2009; 31:33-7.

Marques MM, Pereira AN, Fujihara NA, Nogueira FN, Eduardo CP. Effect of low-power laser irradiation on protein synthesis and ultrastructure of human gingival fibroblasts. *Lasers Surg Med*. 2004; 34(3):260-8.

Migliorati CA, Massumoto C, Eduardo FP, Muller KP, Carrieri T, Haypek P, Eduardo CP. Low-energy laser therapy in oral mucositis. *J Oral Laser Applications*. 2002; 1:97-104.

Monteiro RDC, Zanini AC. Análise do custo do tratamento medicamentoso da artrite reumatóide. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*. 2008; 44:25-33.

Mota DM, Fernandes MEP, Coelho HLL. Farmacoeconomia: um instrumento de eficiência para a política de medicamentos no Brasil. *Acta Farmacêutica Banaerrense*. 2003; 22:177p.

Nes AG, Posso MB. Patients with moderate chemotherapy-induced mucositis: pain therapy using low intensity lasers. *Int Nurs Rev*; 2005. 52(1). 68 p.
 Niccoli-filho WD. Eficácia da radiação de dois diferentes tipos de laser em baixa energia (He-Ne e GaAlAs) na prevenção de mucosites orais em pacientes submetidos a transplante de medula óssea. [Tese]. São José dos Campos: Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, UNESP; 1995.

Ohbayashi Y, Imataki O, Ohnishi H, Iwasaki A, Ogawa T, Inagaki N, Shigeta H, Ohue Y, Tasaka T, Kitanaka A, Kubota Y, Tanaka T, Ishida T, Miyake M. Multivariate analysis of factors influencing oral mucositis in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Ann Hematology*. 2008; 87:837–45.

Parulekar W, Mackenzie R, Bjarnason G, Jordan RCK. Scoring oral mucositis. *Oral Oncol*. 1998; 63-70.

Pereira AN, Eduardo CP, Matson E, Marques MM. Effect os low-power laser irradiation on cell growth and procollagen synthesis of cultured fibroblasts. *Lasers Surg Med*. 2002; 31(4):263-72.

Peterson DE, Cariello A. Mucosal damage: a major risk factor for severe complications after cytotoxic therapy. *Seminars in Oncology*. 2004; 31(3):35-46.

Plevová P. Prevention and treatment of chemotherapy- and radiotherapy-induced oral mucositis: a review. *Oral Oncol*. 1999; 35:453-68.

Rubenstein EB, Peterson DE, Schubert M, Keefe D, McGuire D, Epstein J et al. Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of cancer therapy-induced oral and gastrointestinal mucositis. *Cancer*. 2004; 100(9):2026-39.

Ruescher TJ, Sodeifi A, Scrivani SJ. The impact of mucositis on a-hemolytic streptococcal infection in patients undergoing autologous bone marrow transplantation for hematologic malignancies. *Cancer*. 1998; 82:2275-81.

Sackett DL. Evidence-based medicine: how to practice and teach EBM. 2. Edinburgh: Churchill Livingstone. 2000.

Schubert MM, Eduardo FP, Guthrie KA, Franquin JC, Bensadoun RJ, Migliorati CA et al. A phase III randomized double-blind placebo-controlled clinical trial to determine the efficacy of low level laser therapy for the prevention of oral mucositis in patients undergoing hematopoietic cell transplantation. *Support Care Cancer*. 2007; 312-23

Schubert MM, Sullivan KM, Truelove EL. Head and Neck complications of bone marrow transplantation. In: Peterson DE, Sonis ST, Elias EG. (Ed). *Head and Neck management of the cancer patient*. 1986; 401-12.

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

Série A. Normas e Manuais Técnicos. Avaliação Econômica em Saúde. Brasília – DF. 2008.

Sonis ST *et al*. Defining mechanisms of action of interleukin-11 on the progression of radiation-induced oral mucositis in hamsters. *Oral Oncology*. 2000; 373-87.

Sonis ST, Elting LS, Keefe D *et al*. Perspectives on cancer therapy-induced mucosal injury: pathogenesis, measurement, epidemiology, and consequences for patients. *Cancer*. 2004; 100 (9):1995-2003.

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*. 2004a; 100(9):1996-2006.

Sonis ST. The pathobiology of mucositis. *Nat Rev Cancer*. 2004b; 277-82.

Sonis ST, Oster G, Fuchs H et al. Oral Mucositis and the Clinical and Economic Outcomes of Hematopoietic Stem-Cell Transplantation. *J Clinical Oncol*. 2001; 19:2201-13.

Sonis ST. Mucositis as a biological process: a new hypothesis for the development of chemotherapy-induced stomatotoxicity. *Oral Oncol*. 1998; 39-42.

Sonis ST. Mucositis: The impact, biology and therapeutic opportunities of oral mucositis. *Oral Oncology*. 2009.

Stewart WJ. Introduction to the Numerical Solution of Markov Chains. Princeton University Press. 1994.

Symonds RP, Mcilroy P, Khorrami J, Pyper E, Alcock SR, McCallum I, Speekenbrink ABJ, McMurray A, Lindemann E, Thomas M. The reduction of radiation mucositis by selective decontamination antibiotic pastilles: a placebo-controlled double-blind trial. *Br J Cancer*. 1996; 74:312-21.

Tuner J, Hode L. The Laser Therapy Handbook. Grangesberg, Sweden; Prima Books AB; 2007.

Vera-Llonch M, Oster G, Ford CM, Lu J, Sonis S. Oral Mucositis and Autologous Hematopoietic Stem-Cell Transplantation Following High-Dose Melfalan Conditioning for Multiple Myeloma. *Supportive Oncol*. 2007; 5:231-35.

Vokurka S, Steinerova K, Karas M, Koza V. Characteristics and risk factors of oral mucositis after allogeneic stem cell transplantation with FLU/MEL conditioning regimen in context with BU/CY2. *Bone Marrow Transplantation*. 2009; 44:601-05.

Wadleigh RG, Redman RS, Graham RN, Krasnow SH, Anderson A, Cohen MH. Vitamin E in the treatment of chemotherapy-induced mucositis. *Am J Med.* 1992; 92:481-92.

Wardley AM, Jayson GC, Swindell R, Morgenstern GR, Chang J, Bloor R, Fraser CJ and Scarffe JH. Prospective evaluation of oral mucositis in patients receiving myeloablative conditioning regimens and haemopoietic progenitor rescue. *British J of Hemato.* 2000;110:292-9.

WHO. Handbook for reporting results of cancer treatment. Geneva: World Health Organization. 1979. [Offset publication nº 48:16-7].

Zanini AC, Wadt M. Farmacoeconomia. In: Lopes AC, Amato Neto V. (EDS.) *Tratado de clínica médica.* São Paulo: Roca. 2006; cap.1.

São Paulo, 25 de agosto de 2009

Processo CEP/Einstein Nº 09/1162

Título: Avaliação do impacto econômico da Laserterapia na prevenção da Mucosite Oral no custo geral do Transplante de medula Óssea.

Investigador Principal: Letícia Mello Bezinelli

Ilma. Sra.

Letícia Mello Bezinelli

O Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Israelita Albert Einstein **analisou e aprovou** o projeto de pesquisa supracitado, bem como a isenção do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Aproveitamos a oportunidade para orientar o pesquisador sobre os seguintes itens:

- O sujeito da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (Res. CNS 196/96 – Item IV.1.f) e deve receber uma cópia do Termo de Consentimento Livre Esclarecido, na íntegra, por ele assinado (Item IV.2.d).
- O Pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado e descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou (Res.CNS 196 Item III. 32), aguardando seu parecer, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade de regime oferecido a um dos grupos da pesquisa (Item V.3) que requeiram ação imediata.

- O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo (Res. CNS Item V.4). É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.

- Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas. Em caso de projetos do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma, junto com o parecer aprobatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial (Res. 251/97. item III.2.e).

- Relatórios parciais e finais devem ser apresentados ao CEP, inicialmente em Fevereiro de 2010.

Atenciosamente,

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