FABÍOLA GERMANO DE CASTRO

**Mucosite oral em pacientes pediátricos submetidos a
transplante de células hematopoiéticas**

São Paulo
2019

FABÍOLA GERMANO DE CASTRO

**Mucosite oral em pacientes pediátricos submetidos a
transplante de células hematopoiéticas**

Versão Corrigida

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

Área de concentração: Patologia Oral e Maxilofacial e Pacientes Especiais

Orientador: Profa. Dra. Luciana Corrêa

São Paulo

2019

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

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

Castro, Fabíola Germano de.

Mucosite oral em pacientes pediátricos submetidos a transplante de células hematopoiéticas / Fabíola Germano de Castro ; orientador Luciana Corrêa -- São Paulo, 2019.

109 p. : fig. ; 30 cm.

Dissertação (Mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Ciências Odontológicas. Área de Concentração: Patologia Oral e Maxilofacial e Pacientes Especiais. – Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo.

Versão Corrigida

1. Mucosite. 2. Crianças. 3. Adolescentes. 4. Transplante de células. I. Corrêa, Luciana. II. Título.

Castro FG. Mucosite oral em pacientes pediátricos submetidos a transplante de células hematopoiéticas. Dissertação apresentada à Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências.

Aprovado em: 17 / 10 /2019

Banca Examinadora

Prof(a). Dr(a). Karem Lopez Ortega

Instituição: Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo

Julgamento: Aprovada

Prof(a). Dr(a). Cristina Giovannetti Del Conte

Instituição: FAPES ODONTOLOGIA

Julgamento: Aprovada

Prof(a). Dr(a). Letícia Mello Bezinelli

Instituição: Hospital Israelita Albert Einstein

Julgamento: Aprovada

AGRADECIMENTOS

Agradeço à Deus, por todas as bênçãos,

À minha orientadora e professora Luciana Corrêa, pelo acolhimento, pelos ensinamentos e pela disponibilidade. As suas críticas construtivas, as discussões e reflexões foram fundamentais para meu aprendizado. Tenho muita admiração por você como professora e como pessoa,

À Fernanda de Paula Eduardo e Letícia Bezinelli, pela oportunidade de pesquisa e de trabalho. Aprendo todo dia um pouco com vocês,

À Cristina Del Conte pela inspiração profissional. Você é uma profissional incrível e uma pessoa admirável,

Aos Professores do Departamento de Patologia, Fábio, Décio, Karen, Suzana, Marília, Paulo e Marina pelos riquíssimos ensinamentos,

À Universidade de São Paulo, pelo acolhimento,

Ao Hospital Israelita Albert Einstein pela oportunidade de pesquisa,

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pelo suporte financeiro

À equipe de Oncologia e Hematologia do Hospital Israelita Albert Einstein pela oportunidade de pesquisa,

Agradeço à Cinthya Corrêa pela ajuda na minha coleta de dados. Obrigada pela paciência e por ser prestativa sempre que precisei,

Agradeço a todos os funcionários do departamento da Patologia da FOUSP, em especial ao Vinícius por ser gentil quando precisei,

Agradeço aos meus colegas de mestrado, pela amizade e pelo apoio,

Agradeço minhas colegas de laboratório, Anaeliza, Cristina e em especial à Flavia por todos os momentos de convivência, pela paciência com os ensinamentos e pela disponibilidade em me ajudar sempre,

Agradeço às minhas amigas de trabalho, Mariana, Marcella, Roberta, Danielle e Paula. Obrigada pelo acolhimento de vocês e pelos ensinamentos diários.

Agradeço à minha família, pelo incentivo e apoio.

Agradeço todas minhas amigas, que mesmo à distância sempre me incentivaram. Agradecimento especial para a Juliana Sayuri Kimura e para a Anna Paula Verrastro que me incentivaram e ajudaram muito,

E, por fim, ao meu marido, amigo e companheiro Osmar, e meu filho amado Felipe. Sem o apoio e paciência de vocês nada disso seria possível. Vocês são meu porto seguro.

"Cada pessoa deve trabalhar para o seu aperfeiçoamento e, ao mesmo tempo, participar da responsabilidade coletiva por toda a humanidade." (Marie Curie)

RESUMO

Castro FG. Mucosite oral em pacientes pediátricos submetidos a transplante de células hematopoiéticas [dissertação]. São Paulo: Universidade de São Paulo, Faculdade de Odontologia; 2019. Versão Corrigida.

A mucosite oral (MO) constitui uma das principais morbidades nos períodos imediatos após o transplante de células hematopoiéticas (TCH). Em pacientes pediátricos, a MO é pouco descrita na literatura, não havendo protocolos específicos para prevenção e tratamento dessas lesões. O objetivo deste estudo foi caracterizar a MO em pacientes pediátricos antes e durante os períodos recentes após o TCH, bem como verificar quais fatores relacionados ao paciente e ao transplante podem estar associados ao tempo de duração e à gravidade dessas lesões. Foi também analisado o impacto da MO nas alterações de massa corpórea, na prescrição de opióides e nutrição artificial, bem como na sobrevida global. Para tanto, foram selecionados 115 prontuários de pacientes com idade igual ou menor que 18 anos, que foram submetidos a TCH, coletando-se informações sobre o paciente, o transplante e a toxicidade no trato gastrointestinal, desde o período de condicionamento até 10 dias após a pega da medula. Os pacientes foram divididos nas faixas etárias de 0 a 2, 3 a 6, 7 a 12, e 13 a 18 anos. Observou-se que houve maior frequência de pacientes com indicação de TCH devido a imunodeficiências primárias (34.78%), seguido de pacientes portadores de neoplasias hematológicas (24.34%) e anemias (18.26%). Houve alta frequência de pacientes na faixa etária de 0 a 2 anos (n=35 pacientes) e de 7 a 12 anos (n=38). Esses pacientes foram submetidos principalmente a transplante alogênico (87.83%) e condicionamento contendo bussulfano (57.40%). Observou-se maior frequência de MO graus 3 e 4 nos pacientes na faixa etária de 7 a 12 anos em comparação às demais faixas etárias (26.32%, $p=0.019$). Maior tempo de duração de dor para deglutir também foi observado nessa faixa etária e na de 13 a 18 anos ($p=0.024$). Em geral, em todas as idades, a MO não ficou restrita ao período de neutropenia, manifestando-se antes ou estendendo-se além desse período. A prescrição de nutrição artificial (71.30%) e de opióides (84.16%) foi alta na amostra como um todo. Os pacientes com 0 a 2 anos de idade necessitaram de nutrição artificial por mais tempo ($p=0.002$). A profilaxia

para doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH) com metotrexato foi fator de risco significativo para MO. Tanto a MO grau ≥ 2 (OR=12.6, $p=0.017$) quanto a duração de dor para deglutir ≥ 3 dias (OR=6.5, $p<0.001$) impactaram significativamente na prescrição de opióides. A dor para deglutir também impactou na prescrição de nutrição artificial (OR=2.7, $p=0.018$), mas a MO não. Nenhum fator relacionado à mucosite no trato digestivo teve associação significativa com perda ou ganho de massa corpórea, nem com sobrevida global. Concluiu-se que os pacientes pediátricos que foram submetidos a TCH exibiram perfis de MO distintos segundo a faixa etária, com variações no período de manifestação, na gravidade e na duração dessas lesões. Protocolos específicos de cuidados orais para essas faixas etárias devem ser instituídos, focados principalmente no controle da MO no tocante a analgesia.

Palavras-chave: Mucosite no trato digestivo. Crianças. Adolescentes. Transplante de células hematopoiéticas.

ABSTRACT

Castro FG. Oral mucositis in pediatric patients undergoing hematopoietic cell transplantation [thesis]. São Paulo: Universidade de São Paulo, Faculdade de Odontologia; 2019. Versão Corrigida.

Oral mucositis (OM) is one of the main morbidities in immediate periods after hematopoietic cell transplantation (HCT). In pediatric patients, OM is poorly described in the literature and there are no specific protocols for prevention and treatment of these lesions. The aim of this study was to characterize OM in pediatric patients before and during the periods after HCT, and also verify which patient and transplant-related factors may be associated with the duration and severity of these lesions. It was also analyzed the impact of OM on body mass changes, opioid prescription and artificial nutrition, as well as overall survival. For this, 115 medical records were selected from patients up to 18 years old, who underwent HCT, collecting information about the patient, transplantation and toxicity in gastrointestinal tract, from the conditioning period up to 10 days after the neutrophil engraftment. Patients were divided into age groups from 0 to 2, 3 to 6, 7 to 12, and 13 to 18 years old. There was a higher frequency of patients indicated to HCT due to primary immunodeficiencies (34.78%), followed by patients with hematologic malignancies (24.34%) and anemia (18.26%). There was a high frequency of patients from 0 to 2 years old (n=35 patients) and 7 to 12 years old (n=38). These patients were mainly submitted to allogeneic transplantation (87.93%) and conditioning containing busulfan (57.40%). A higher frequency of OM grades 3 and 4 was observed in patients from 7 to 12 years old compared to other age groups (26.32%, $p = 0.019$). Longer duration of swallowing pain was also observed in this age group and in 13 to 18 years old group ($p = 0.024$). In general, at all ages, OM was not restricted to the neutropenia period, manifesting before or extending beyond that period. The prescription of artificial nutrition (71.30%) and opioids (84.16%) was high in all the sample. Patients from 0 to 2 years old needed artificial nutrition for longer period ($p = 0.002$). Prophylaxis for graft versus host disease (GVHD) with methotrexate was a significant risk factor for OM. Both OM grade 2 (OR = 12.6, $p = 0.017$) and duration of swallowing pain ≥ 3 days (OR=6.5, $p<0.001$) significantly impacted opioid

prescription. Swallowing pain also impacted the prescription of artificial nutrition (OR = 2.7, $p = 0.018$), but OM did not. None factors related to mucositis in the digestive tract was significantly associated with loss or gain of body mass, nor with overall survival. It was concluded that pediatric patients who underwent HCT exhibited different OM profiles according to age group, with variations in the period of manifestation severity and duration of these lesions. Specific oral care protocols for these age groups should be instituted, focusing mainly on the control of OM regarding to analgesia.

Keywords: Mucositis in digestive tract. Children. Teens. Hematopoietic cell transplantation.

LISTA DE FIGURAS

- Figura 5.1 - Fluxograma de pacientes internados no Centro de Transplante do HIAE entre janeiro de 2012 e abril de 2019, e total de prontuários excluídos e incluídos.....53
- Figura 5.2 - Período de mucosite em relação ao período de neutropenia em cada paciente da faixa etária de 0 a 2 anos. O grau máximo de mucosite observado no período é listado à direita63
- Figura 5.3 - Período de mucosite em relação ao período de neutropenia em cada paciente da faixa etária de 3 a 6 anos. O grau máximo de mucosite observado no período é listado à direita64
- Figura 5.4 - Período de mucosite em relação ao período de neutropenia em cada paciente da faixa etária de 7 a 12 anos. O grau máximo de mucosite observado no período é listado à direita65
- Figura 5.5 - Período de mucosite em relação ao período de neutropenia em cada paciente da faixa etária de 13 a 18 anos. O grau máximo de mucosite observado no período é listado à direita66
- Figura 5.6 - Curva de Kaplan-Meier para sobrevida global e teste de Log rank comparando-se as faixas etárias75
- Figura 5.7 - Curva Kaplan-Meier para sobrevida global segundo a doença primária e teste de Log rank para comparar as diferentes categorias de doenças76
- Figura 5.8 - Curva Kaplan-Meier para sobrevida global em pacientes com ou sem condicionamento com bussulfano (valor de p pelo teste de Log rank)77

LISTA DE TABELAS

Tabela 2.1-	Tabela simplificada das imunodeficiências primárias: exemplos e apresentações clínicas	32
Tabela 2.2-	Principais estudos envolvendo transplante de células hematopoiéticas em pacientes pediátricos, contendo descrições sobre mucosite*	43
Tabela 5.1-	Características dos pacientes e dos tipos de transplante segundo a faixa etária	55
Tabela 5.2-	Detalhamento da distribuição das doenças primárias segundo a faixa etária dos pacientes.....	57
Tabela 5.3-	Características da profilaxia e da frequência de suspeita de doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH) segundo a faixa etária no período de transplante analisado.....	58
Tabela 5.4-	Variação do peso corpóreo e toxicidade no trato gastrointestinal segundo a faixa etária no período de transplante analisado	61
Tabela 5.5-	Frequência de mucosite oral cuja manifestação ocorreu antes ou além do período de neutropenia, bem como finalizou antes do término desse período crítico, segundo a faixa etária.....	67
Tabela 5.6-	Análise univariada da associação entre porcentagem de perda de massa corpórea e variáveis relacionadas ao transplante e à toxicidade no trato gastrointestinal	69
Tabela 5.7-	Regressão logística da associação de perda de massa corpórea com a variável condicionamento mieloablativo	70
Tabela 5.8-	Análise univariada da associação entre porcentagem de ganho de massa corpórea e variáveis relacionadas ao transplante e à toxicidade no trato gastrointestinal	70

Tabela 5.9- Regressão logística da associação de ganho de massa corpórea com as variáveis idade ≥ 6 anos, transplante alogênico, tempo de prescrição de opioides, condicionamento com bussulfano e duração de dor para deglutir	71
Tabela 5.10- Análise univariada da associação entre mucosite oral grau e variáveis relacionadas ao transplante	72
Tabela 5.11- Regressão logística multivariada da associação de mucosite oral grau ≥ 2 com as variáveis condicionamento mieloablativo, irradiação corpórea total e metotrexato	72
Tabela 5.12- Análise univariada da associação entre mucosite oral grau e prescrição de nutrição artificial e opioides.....	73
Tabela 5.13- Regressão logística da associação de prescrição de opioides com grau de mucosite oral ≥ 2 e variáveis relacionadas a dor para deglutir	74
Tabela 5.14- Regressão logística da associação de prescrição de nutrição artificial com duração de dor para deglutir	74

LISTA DE ABREVIATURAS

ACF	Anemia de células falciformes
ATG	Globulina antitimócito
DECH	Doença do enxerto contra o hospedeiro
G-CSF	Fator estimulante de colônias de granulócitos
HLA	Antígeno leucocitário humano
IDP	Imunodeficiência primária
LLA	Leucemia linfóide aguda
LMA	Leucemia mieloide aguda
MMF	Micofenolato de mofetil
MO	Mucosite oral
MTX	Metotrexato
SCID	Imunodeficiência combinada grave
TCH	Transplante de células hematopoiéticas
TBI	Irradiação corporal total

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	21
2	REVISÃO DE LITERATURA.....	23
2.1	Transplante de células hematopoiéticas	23
2.2	Indicações do transplante de células hematopoiéticas	27
2.2.1	Neoplasias hematológicas e não-hematológicas	27
2.2.2	Imunodeficiências primárias	30
2.2.3	Osteopetrose	35
2.2.4	Anemias	36
2.3	Principal evento adverso na cavidade oral: mucosite oral	39
2.4	Outros eventos adversos de interesse para a Odontologia: doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH) e infecções oportunistas.....	44
2.5	Sequelas tardias: Distúrbios de desenvolvimento dentário	46
3	PROPOSIÇÃO	47
4	CASUÍSTICA-MATERIAL E MÉTODOS.....	49
4.1	Casuística.....	49
4.2	Cuidados odontológicos e classificação da mucosite oral	49
4.3	Coleta dos dados.....	50
4.4	Período analisado	50
4.5	Faixas etárias	51
4.6	Cálculo da perda e do ganho de massa corpórea	51
4.7	Análise estatística.....	52
5	RESULTADOS	53
5.1	Características dos pacientes e do transplante.....	53
5.2	Massa corpórea e toxicidade no trato gastrointestinal.....	59
5.3	Fatores associados à perda de massa corpórea	68
5.4	Fatores associados à mucosite oral	71
5.5	Impacto da mucosite oral na prescrição de nutrição artificial e opioides	73
5.6	Análise da sobrevida.....	74

6	DISCUSSÃO	79
7	CONCLUSÕES	85
	REFERÊNCIAS	87
	ANEXOS	101

1 INTRODUÇÃO

O transplante de células hematopoiéticas (TCH) é um importante tratamento para crianças com neoplasias hematológicas e tumores sólidos refratários às terapias convencionais, bem como para anemias e imunodeficiências primárias, além de outras doenças não-malignas (Chow et al., 2016). A sobrevida de pacientes pediátricos tem aumentado substancialmente nos últimos anos após a instituição do TCH; por exemplo, para leucemia mielóide aguda, sobrevida de 5 anos livre de doença tem sido estimada em 49% a 63% dos pacientes pediátricos (Flower; Cairo, 2017), para pacientes portadores de imunodeficiência combinada grave (SCID) as taxas de sobrevida após o TCH podem ser acima de 90% (Heimall et al., 2017).

Os pacientes pediátricos são de alto risco para toxicidade derivada dos agentes antineoplásicos durante o TCH. Particularmente a mucosite no trato digestivo, associada a náuseas/vômitos, é considerada a principal responsável por diminuição da ingestão alimentar (Green et al., 2010), por distúrbios nutricionais durante o tratamento e também por acarretar redução na qualidade de vida (Bardellini et al., 2013; Eduardo et al., 2015; Bezinelli et al., 2016); aumentando a frequência e o tempo de prescrição de nutrição artificial e uso de opioides.

Durante o TCH, alteração bucal mais frequente encontrada em pacientes pediátricos é a mucosite oral (MO); a frequência e gravidade vão depender do tipo de condicionamento antineoplásico (Boztug et al., 2015; Balduzzi et al., 2002) e do tipo de transplante realizado (Eduardo et al., 2015). Outros fatores também podem estar associados a MO, como história prévia de MO e neutropenia (Cheng et al., 2011; Allen et al., 2018). Em pacientes adultos, há tendência em se afirmar que a MO tende a coincidir com o período de neutropenia (Kashiwazaki et al., 2012).

Apesar da alta morbidade que as alterações na cavidade bucal acarretam em pacientes pediátricos submetidos ao TCH, são poucos os relatos na literatura acerca dos tipos e da frequência dessas alterações bucais. Além disso, a análise de fatores de risco para essas alterações é pouco explorada; para adultos, por exemplo, existem recomendações validadas cientificamente para prevenção de MO e mucosite gastrointestinal (Bowen; Wardill, 2017).

No presente estudo, nossa proposta foi caracterizar a frequência, gravidade e duração da MO durante o TCH em pacientes pediátricos, bem como os fatores que poderiam estar associados a essa condição.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Transplante de células hematopoiéticas

O transplante de células hematopoiéticas (TCH) tem sido um tratamento de consolidação importante para crianças com neoplasias hematológicas de alto risco e tumores sólidos. O TCH ainda tem sido indicado como tratamento para doenças não malignas, como imunodeficiências primárias, erros inatos do metabolismo (Chow et al., 2016) e doenças autoimunes (Hamerschlak et al., 2012).

O TCH pediátrico difere significativamente dos adultos em vários aspectos, incluindo a indicação em função da doença primária, comorbidades associadas e fonte de células-tronco (Khandelwal et al., 2017). Com os avanços na tecnologia de isolamento e purificação das células-tronco, aliado ao desenvolvimento de fármacos eficazes no controle de infecções, o TCH tornou-se mais seguro e a sobrevida dos pacientes aumentou. Além disso, o uso de regimes de condicionamento não-mieloablativo e de toxicidade reduzida tem permitido a indicação de TCH para uma faixa etária mais ampla, incluindo bebês e idosos (Majhail et al., 2015).

Por outro lado, os pacientes que sobrevivem por mais tempo após o TCH têm um risco aumentado de desenvolver efeitos adversos tardios, como toxicidade renal e hepática, defeitos na formação dentária, aumento do risco de câncer secundário, dentre outros. Logo, esses pacientes devem ser instruídos sobre a importância do acompanhamento médico e odontológico por longo prazo (Chow et al., 2016). Além disso, a restituição da imunidade adaptativa, principalmente daquela proveniente da sinalização de células T, pode exigir um a dois anos para ser completamente restabelecida, fato que aumenta os riscos para infecções (Passweg et al., 2012).

Van Eyssen et al. (2017) realizaram um estudo retrospectivo com 48 crianças que receberam TCH alogênico: 24 foram indicados devido a neoplasias hematológicas, 20 devido a condições hematológicas não oncológicas, 3 em função de doenças imunológicas e 1 devido a adrenoleucodistrofia. A sobrevida para pacientes não oncológicos foi de 91,3%, enquanto que, para pacientes oncológicos,

foi de 56,8%, mostrando que o TCH oferece a muitos pacientes a oportunidade de sobrevida por longo prazo.

O objetivo do TCH é infundir uma população rica em células-tronco hematopoiéticas, com o intuito de renovar a medula hematopoiética do receptor. Inicialmente, o tratamento de TCH consiste na administração de altas doses de quimioterapia associada ou não a radioterapia corpórea total, com o objetivo de induzir imunossupressão no receptor e/ou erradicação ou diminuição da doença de base. Em seguida, é feita a infusão das células, que são selecionadas do próprio paciente (transplante autólogo) ou de doador compatível, aparentado ou não (transplante alogênico). O transplante autólogo é designado a alguns tipos de doenças, principalmente as que não atingem a medula óssea ou em que é possível separar a célula doente da célula sadia, como por exemplo, em linfomas e tumores sólidos. Já os alogênicos são realizados em leucemias agudas, imunodeficiências e doenças não malignas (Hamerschlak et al., 2012).

Para realizar um TCH, é necessário que haja compatibilidade entre doador e receptor. Caso contrário, as células serão rejeitadas. Essa compatibilidade é determinada por um conjunto de genes de histocompatibilidade (HLA). O complexo HLA do doador e do paciente deve ser idêntico (100% de compatibilidade) ou muito similar (90% de compatibilidade). Testes laboratoriais específicos são realizados para se verificar essa histocompatibilidade, utilizando-se amostras de sangue do doador e receptor (Tiercy, 2016). Para pacientes que não têm irmão HLA-compatível, a melhor alternativa é um doador adulto HLA-idêntico. Quando não são disponíveis doadores idênticos, algumas incompatibilidades específicas devem ser evitadas, por estarem associadas a maior chance de doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH) (Hamerschlak et al., 2012). A análise multivariada do estudo realizado por Kawase et al. (2007) revelou que 15 combinações de alelos HLA incompatíveis e 1 incompatibilidade de haplotipos HLA-DRB1-DQB1 aumentam significativamente a ocorrência de DECH grave. Para pacientes que não têm um doador compatível, usar um doador 50% pareado é uma opção; o transplante, nesse caso, passa a ser denominado de haploidêntico (Passweg et al., 2012). Variações nos regimes de condicionamento e de profilaxia para DECH têm permitido a indicação mais segura do transplante haploidêntico; vantagens desse tipo de

transplante são aumento de doadores potenciais por paciente e tempo mais curto de pega do enxerto (Dufort et al., 2016).

Avanços na disponibilidade de doadores não aparentados, incluindo os transplantes haploidênticos e aqueles provenientes do sangue do cordão umbilical, melhoraram o acesso a esse procedimento a pacientes que anteriormente não puderam se submeter a esse tratamento devido à falta de doador adequado (Passweg et al., 2012).

Segundo relatório que descreve a atividade de TCH pediátrico para cânceres nos Estados Unidos entre 2008-2014, usando dados do Centro Internacional de Pesquisa de Transplante de Sangue e Medula Óssea (CIBMTR), 4408 pacientes pediátricos com neoplasias foram submetidos ao TCH alogênico, enquanto 3076 ao autólogo. A leucemia foi a indicação mais comum para TCH alogênico. Com relação à fonte de células-tronco, doadores não aparentados foram os mais utilizados (Khandelwal et al., 2017).

A fonte clássica de células para o TCH é a medula óssea (Yesilipek, 2014). Porém, nos últimos anos, células-tronco do sangue periférico têm sido usadas com frequência crescente; a principal vantagem das células do sangue periférico é o menor tempo para pega medular. Por outro lado, existem efeitos colaterais de curto e longo prazo relacionados aos medicamentos utilizados para mobilização dessas células da medula para o sangue periférico, como o uso de fator estimulante de colônias de granulócitos (G-CSF) para mobilização de células-tronco hematopoiéticas; além disso, a coleta de células do sangue periférico aumenta o risco de DECH, já que o material colhido contém 10 a 100 vezes mais linfócitos T do que aquele proveniente da medula (Passweg et al., 2012). O uso do sangue do cordão umbilical também pode ser fonte alternativa, tendo como principais vantagens o fácil acesso e o baixo risco de contaminação viral (Yesilipek, 2014). Por outro lado, com esse tipo de células, a pega neutrofílica e de plaquetas demora mais tempo. O exame microscópico da reconstituição hematopoiética da medula óssea após um transplante de sangue de cordão umbilical demonstra atraso quando comparado ao dos transplantes de células provenientes diretamente da medula óssea. Apesar dessa diferença, a longo prazo, ambos os tipos de transplante geram resultados clínicos similares (Vigorito; Souza, 2009). Na Europa, cerca de 900

transplantes de sangue de cordão são realizados anualmente (Passweg et al., 2012).

Antes de realizar a infusão de células, o paciente passa por um regime de condicionamento feito com quimioterápicos em altas doses e/ou radiação corpórea total ou direcionada à medula óssea, com o intuito de depletar as células medulares e atrair células-tronco transplantadas, visando a recolonização da medula (Abbas et al., 2008). O condicionamento pode ser mieloablativo (com ablação total da medula), de toxicidade reduzida (com destruição parcial da medula e citopenia de menor intensidade) e não mieloablativo (sem destruição da medula) (Gyukocza; Sandmaier 2014). A opção pelo melhor tipo de condicionamento vai depender da doença primária, das condições sistêmicas e da idade do paciente. O TCH será mais bem tolerado se for realizado precocemente em relação ao curso da doença de base, devido aos maiores riscos de recaída. A DECH também ocorre com menos frequência se o tratamento for realizado no estágio inicial da doença (Passweg et al., 2012).

Os quimioterápicos utilizados no condicionamento são, em geral, agentes alquilantes, como bussulfano, melfalano e ciclofosfamida, e podem estar combinados a irradiação corpórea total (TBI) ou irradiação total da medula (TMI). A irradiação é utilizada para atingir células neoplásicas localizadas em sítios anatômicos de difícil penetração dos quimioterápicos, como, por exemplo, sistema nervoso central. Em função da toxicidade, durante o regime de condicionamento, são prescritos medicamentos profiláticos para proteção do sistema nervoso central e do fígado, bem como para prevenir infecções (Gyurkocza; Sandmaier, 2014). A administração de altas doses de quimioterapia e/ou radioterapia, associada à imunossupressão que estará presente durante o período crítico do transplante podem levar a diversas complicações, tais como convulsão, náusea, mucosite, xerostomia, diarreia, doença veno-oclusiva hepática, reações alérgicas, neuropatia periférica, dentre outras (Gyukocza; Sandmaier, 2014).

Balduzzi et al. (2002) realizaram um estudo prospectivo que avaliou a toxicidade precoce e a taxa de mortalidade em crianças transplantadas para leucemia aguda. Coração, pulmões e rins foram os órgãos mais associados à taxa de mortalidade devido ao impacto da toxicidade nestes órgãos. O fator de risco mais

associado à taxa de mortalidade foi transplante não aparentado ou parcialmente compatível.

Após a infusão das células o paciente passa por um período de neutropenia caracterizado pela redução drástica ou ausência de neutrófilos no sangue periférico. Esse é o período mais crítico do transplante, quando o paciente pode exibir infecções oportunistas. Quando os níveis de neutrófilos exibirem crescimento gradativo e atingirem níveis normais tem-se a enxertia neutrofilica; em geral, o critério mais aceito para se considerar que houve enxertia neutrofilica é contagem absoluta de neutrófilos acima de 500 células/mm³ de sangue, com valores crescentes nesse período (Spitzer, 2001). As células da linhagem mieloblástica, em particular os neutrófilos, são as primeiras células a exibir valores normais no sangue periférico, representando a recuperação da imunidade inata (Kent et al., 2016).

2.2 Indicações do transplante de células hematopoiéticas

2.2.1 Neoplasias hematológicas e não-hematológicas

O TCH é um tratamento de consolidação para neoplasias hematológicas em crianças. As neoplasias hematológicas são mais incidentes em crianças e adultos jovens; são principalmente leucemias (leucemia linfocítica aguda (LLA) e leucemia mielóide aguda (LMA)) e linfomas (linfoma de Hodgkin, linfoma linfoblástico pré-B ou T e linfoma mielóide de grandes células) (Steliarova-Foucer et al., 2017; Lehmann et al., 2016). As leucemias são encontradas em cerca de 35% dos pacientes oncológicos entre 0-15 anos de idade, e em 15% nos pacientes com 14-19 anos. No Brasil, a incidência de leucemias e linfomas é similar a dos países desenvolvidos (Silva et al., 2013).

A mortalidade por neoplasias hematológicas em crianças, especialmente por leucemia, tem diminuído em países desenvolvidos, por exemplo, EUA, Canadá, Japão, Itália, Inglaterra, e em países em desenvolvimento, como o Brasil e Colômbia

(Silva et al., 2013). A diminuição da mortalidade tem sido atribuída ao desenvolvimento de novas modalidades terapêuticas, incluindo a instituição do TCH em vários centros do mundo (Silva et al., 2013). Aproximadamente 80% dos pacientes pediátricos com LLA diagnosticados acima de um ano de idade são atualmente tratados com protocolos convencionais de poliquimioterapia (Dalle et al., 2018). Porém, o reconhecimento de características clínicas, biológicas e de resposta de tratamento permite a administração de terapias adaptadas ao risco, como o TCH (Merli et al., 2019). Cerca de 10% dos pacientes apresentam prognóstico ruim; 20% dos pacientes com LLA eventualmente recaem após a primeira remissão completa (Dalle et al., 2018). O TCH é um importante tratamento de consolidação para neoplasias hematológicas de alto risco ou recorrentes (Dalle et al., 2018), bem como para tumores sólidos. Particularmente ao TCH, a sobrevida de pacientes pediátricos tem aumentado substancialmente nos últimos anos; por exemplo, para a LMA, sobrevida de 5 anos livre de doença tem sido estimada em 49% a 63% dos pacientes pediátricos (Flower, Cairo, 2017). A principal falha no tratamento é a recidiva da neoplasia primária (Dalle et al., 2018).

Em estudo retrospectivo, Dalle et al. (2018) avaliaram 148 TCHs alogênicos realizados após regime de condicionamento mieloablativo realizado em pacientes menores de 18 anos, que tinham LLA de alto risco ou recorrente. A mediana de acompanhamento foi de 5,1 anos. As taxas de sobrevida global e sobrevida livre de doença foram de 56% e 52%, respectivamente; a incidência cumulativa de recidiva foi de 29% e a mortalidade de 19%. Outro estudo realizado no Japão (Okamoto et al., 2019) analisou dados de 417 pacientes com LMA refratária com idades entre 0 e 20 anos; a taxa de sobrevida global em 3 anos foi de 23%. Ainda nesse estudo, os pacientes com 10 anos de idade ou menos tiveram melhores desfechos comparados aos de idade superior a 10 anos; a causa mais frequente de falha foi progressão da leucemia (58%).

A irradiação corporal total (TBI) é um importante componente de condicionamento para o TCH em pacientes com LLA recidivante; contudo, está associada ao aumento da mortalidade. Em estudo utilizando 22 crianças com LLA, seis com LMA e um com linfoma de Hodgkin, Petropoulos et al. (2006) utilizaram TBI em doses menores (9Gy), fracionadas em 3 dias, associada a fludarabina e

melfalano. As toxicidades mais comuns foram mucosite oral e gastrointestinal; sete pacientes (24%) foram a óbito nos 100 primeiros dias.

Dentre as neoplasias não-hematológicas, na presente casuística destacam-se os casos de neuroblastoma. É o tumor sólido extracraniano mais comum em crianças, compreendendo 8% a 10% de todos os cânceres infantis. São considerados de alto risco os casos de neuroblastoma cujos pacientes têm idade superior a um ano e exibem metástases, assim como gradação histológica desfavorável (Yalçin et al., 2015). Apesar dos avanços no tratamento quimioterápico, cirúrgico e radioterápico, os pacientes com neuroblastoma metastático refratário ou recidivante continuam a ter um mau prognóstico (Illhardt et al., 2018). Segundo revisão feita por Tolbert e Matthay (2018), o tratamento para os pacientes de alto risco consiste em múltiplos ciclos de quimioterapia e ressecção cirúrgica seguida de terapia mieloablativa com TCH autólogo, acompanhado de terapia de manutenção. Em estudo realizado com 26 pacientes pediátricos portadores de neuroblastoma refratário, o TCH haploidêntico induziu remissão a longo prazo em alguns casos. A sobrevida livre de eventos adversos e a sobrevida global em 5 anos foram de 19% e 23%, respectivamente; pacientes com doença progressiva antes do TCH recidivaram no prazo de um ano (Illhardt et al., 2018).

Outra indicação de TCH para neoplasias sólidas na presente casuística foi para tumor de Wilms. As taxas de sobrevida para crianças portadoras de tumor de Wilms aumentaram e estão próximas de 90%. No entanto, a sobrevida a longo prazo para pacientes que recaem e são novamente tratados apenas com quimioterapia e cirurgia tem sido baixa. Devido aos resultados ruins a longo prazo, alguns pesquisadores têm adotado quimioterapia de doses altas, seguida de TCH autólogo. Contudo, a recorrência da doença continua a ser a causa mais comum de morte para esses pacientes (Malogolowkin et al., 2017).

O TCH autólogo também pode ter indicação para tumores do sistema nervoso central, como tumor neuroectodérmico primitivo (PNET) recidivado, principalmente quando não submetido anteriormente à radioterapia e com boa resposta à quimioterapia de resgate (Butturini et al., 2009).

2.2.2 Imunodeficiências primárias

As imunodeficiências primárias (IDPs) são um grupo amplamente heterogêneo de defeitos hereditários do sistema imune inato e/ou adaptativo (Mahloui et al., 2017). Esses defeitos podem afetar um ou mais componentes do sistema imune, expressando maior suscetibilidade a infecções, podendo ocorrer também uma maior incidência de doenças autoimunes e neoplásicas (Abbas et al., 2008). As IDPs são distintas das imunodeficiências secundárias, as quais podem resultar de outras causas, como infecções virais ou bacterianas, desnutrição, doenças malignas ou tratamento com drogas que induzem a imunossupressão (Abbas et al., 2008).

Atualmente, são classificados como IDP 354 distúrbios distintos, com 344 defeitos genéticos diferentes identificados até o momento (Picard et al., 2018). Esse número tende ao crescimento à medida que o conhecimento sobre o funcionamento e desenvolvimento do sistema imunológico vai aumentando (Al-Herz et al., 2011). As IDPs são mais frequentes do que se acreditava anteriormente, com uma prevalência estimada de 1 em 1.200 nascidos vivos (McCusker et al., 2018). A imunodeficiência combinada severa (SCID) foi relatada em 1 para 58.000 nascidos vivos nos Estados Unidos (Aydin et al., 2019).

A expressão clínica das IDPs é muito variável. Normalmente, os quadros clínicos são de grande gravidade, tanto pela elevada taxa de mortalidade nos primeiros meses de vida, como pelas morbidades que se complicam no processo evolutivo. Um diagnóstico precoce de IDP pode contribuir para a redução e controle de comorbidades (Vieira et al., 2012).

Defeitos no desenvolvimento e função de imunidade inata e adaptativa podem ser a base da IDP (McCusker et al., 2018). As crianças com IDP frequentemente exibem infecções bacterianas recorrentes e suscetibilidade a doenças autoimunes. Doença granulomatosa crônica, síndrome de Chediak-Higashi e deficiências da adesão leucocitária são exemplos de defeitos na imunidade inata (Abbas et al., 2008). Já na imunidade adaptativa, uma vez que a produção de anticorpos mediada por células B requer uma função intacta das células T, a maioria

dos defeitos das células T levam a desordens de imunodeficiências combinadas (CISs) (McCusker et al., 2018). Além disso, na imunidade humoral, anormalidades no desenvolvimento e função dos linfócitos B resultam em deficiência na produção de anticorpos e em uma maior suscetibilidade a infecções causadas por microrganismos extracelulares, especialmente bactérias. Já anormalidades no desenvolvimento e função dos linfócitos T causam deficiência na imunidade celular e aumento na incidência de infecções com microrganismos intracelulares (Abbas et al., 2008).

A Tabela 2.1 apresenta uma classificação simplificada, destacando as principais categorias de IDPs. Descobertas e avanços diagnósticos mudaram e melhoraram consideravelmente o manejo de pacientes com IDP nos últimos anos (Mahlaoui et al., 2017). O tratamento visa minimizar e controlar as infecções e substituir os componentes defeituosos ou ausentes do sistema imunológico. A profilaxia antibiótica pode funcionar como adjuvante no tratamento das IDPs na prevenção de infecções. Esse tratamento está indicado para os pacientes sem diagnóstico preciso ou que apresentem infecções recorrentes (Vieira et al., 2012).

Tabela 2.1 - Tabela simplificada das imunodeficiências primárias: exemplos e apresentações clínicas

Desordens da imunidade adaptativa	Apresentação clínica
Imunodeficiência de células T . IFN- γ /IL-12 . mutações AIRE Imunodeficiências de células B . deficiência seletiva de IgA . deficiência específica de anticorpo . deficiência de subclasses de IgG . XLA . CVID Imunodeficiências combinadas (CID) . Síndrome Wiskott-Aldrich . Síndrome Hiper IgE . SCID (T-, B+ ou T-, B-)	Infecções atípicas micobacterianas e de salmonela Candidíase e endocrinopatia autoimune Infecções recorrentes sinopulmonar com bactéria encapsulada Doença autoimune e aumento do risco de malignidade em CVID Trombocitopenia com sangramento, infecções bacterianas e virais recorrentes, doença autoimune Dermatite crônica, infecções pulmonares crônicas recorrentes, infecções de pele, retenção dos dentes decíduos, fragilidade óssea Infecções oportunistas severas recorrentes, diarreia, erupção cutânea
Desordens da imunidade inata	Apresentação clínica
Defeitos dos fagócitos . Doença granulomatosa crônica . Deficiência de adesão leucocitária Defeitos do sistema complemento . Deficiência nos componentes iniciais da via do complemento (C1q, C1r, C2, C4) . Deficiência tardia dos componentes da via do complemento (C5, C6, C7, C8, C9)	Infecções severas, abscessos com formação de granuloma Infecções bacterianas severas recorrentes, cicatrização ruim de feridas, separação atrasada do cordão umbilical Doença reumatoide, infecções, doenças autoimunes Infecções por Neisseria, Síndrome SLE-like
Desordens da regulação do sistema imune	Apresentação clínica
. HLH . ALPS . IPEX	Febre, citopenia, erupções cutâneas Adenopatia, esplenomegalia Enterite autoimune, diabetes de início precoce, tireoidite, anemia hemolítica, eczema

Adaptada de McCusker et al. (2018).

AIRE regulador autoimune, CVID deficiência comum variada, IgG imunoglobulina G, IgE imunoglobulina E, IgA imunoglobulina A, IFN γ interferon- γ , IL interleucina, CID imunodeficiência combinada, SCID imunodeficiência combinada grave, XLA agamaglobulinemia ligada ao X, SLE lúpus eritematoso sistêmico, HLH linfocitose hemofagocítica, ALPS síndrome linfoproliferativa autoimune, IPEX imunodesregulação poliendocrinopatia enteropatia ligada ao X.

A imunodeficiência combinada severa (SCID) é uma das mais comuns de indicação de TCH. Pacientes com SCID geralmente apresentam, no primeiro ano de vida, deficiências de crescimento, diarreia crônica, infecções graves e recorrentes por agentes patogênicos oportunistas, bem como erupções cutâneas. Alguns pacientes também podem ter defeitos neurológicos associados. A SCID é considerada uma emergência pediátrica, já que pode levar à morte e requer terapia definitiva para reconstituição imune o mais rápido possível (Roxo Júnior, 2009). As taxas de sobrevida após o TCH são maiores que 70%; dependendo do doador e da idade no momento do diagnóstico, podem ser acima de 90%. Diagnóstico precoce, boa condição clínica da criança no momento do TCH alogênico e fenótipo/genótipo da SCID são importantes preditores da sobrevida. Contudo, morbidades tardias são bastante comuns, incluindo retardo no crescimento, DECH crônica, complicações autoimunes e endocrinopatias, que dependem da idade do paciente durante o TCH, do tipo do doador, do tipo de condicionamento utilizado no transplante e, possivelmente, da qualidade da reconstituição imune, particularmente das células T e B (Heimall et al., 2017).

Os distúrbios de células B são o tipo mais comum de IDP, sendo responsáveis por aproximadamente 50% de todos os diagnósticos de imunodeficiência. Nesses casos, suscetibilidade aumentada a infecções do trato respiratório por bactérias pode estar presente (McCusker et al., 2018). A substituição de imunoglobulinas é a base da terapia para desordens de células B e é também um tratamento suporte para muitos pacientes com distúrbios de imunodeficiências combinadas. Já os distúrbios que afetam as células T, a exemplo da SCID, exigem reconstituição imunológica assim que possível (Elfeky et al., 2019).

O tratamento dos distúrbios da imunodeficiência inata varia de acordo com o tipo de defeito, mas pode envolver profilaxia antifúngica e antibiótica, reposição de citonas, vacinações e TCH (Elfeky et al., 2019). Quando o TCH for realizado a partir de doadores com HLA idêntico ao do receptor, há excelente sobrevida a longo prazo e reconstituição imunológica de longa duração (McCusker et al., 2018).

A substituição parcial ou completa da linhagem celular defeituosa por meio do TCH alogênico utilizando doadores aparentados ou não aparentados permanece sendo o tratamento curativo para a maioria dos pacientes (Amaya-Uribe et al., 2019).

Todos os elementos celulares do sangue, incluindo as células do sistema imune, derivam das células tronco hematopoiéticas pluripotentes da medula óssea. O objetivo do transplante é repor o número e/ou função de linfócitos ou fagócitos. A sobrevida após o TCH aumentou ao longo do tempo, devido à melhora na seleção de doadores, profilaxia e tratamento de infecções mais eficazes e controle da DECH (Fernandes et al., 2011). Contudo, DECH aguda e reativação viral pós-transplante continuam sendo desvantagens para os pacientes (Amaya-Urbe et al., 2019).

Uppuluri et al. (2019) realizaram estudo retrospectivo com 16 crianças menores de 18 anos com diagnóstico de IDP e que realizaram TCH do tipo haploidêntico. A sobrevida global foi de 62,5%, com seguimento mediano de 23,3 meses. Em 75% desses pacientes, houve sucesso no enxerto, permanecendo 91% destes em quimerismo completo. Dos seis óbitos ocorridos, dois foram devido a sepse e síndrome do desconforto respiratório agudo, duas crianças apresentaram falência primária do enxerto e faleceram por sepse neutropênica, e as outras duas morreram por infecção refratária por CMV, adenovírus e vírus BK, três meses após o TCH.

Em outro estudo retrospectivo realizado na Coreia (Yi et al., 2018), 26 crianças com imunodeficiências diversas foram submetidas ao TCH. Cinco pacientes apresentaram falha inicial do enxerto; a sobrevida de 3 anos foi de 72%; sete pacientes (26,9%) foram a óbito. O quimerismo completo foi atingido em 85% dos pacientes no primeiro ano após o TCH.

Elfeky et al. (2019) realizaram estudo retrospectivo em dois centros da Inglaterra. Selecionaram 147 prontuários de pacientes com IDPs, que foram submetidos a 155 transplantes de doadores aparentados ou não aparentados, utilizando diferentes fontes de enxerto e diferentes tipos de manipulação do enxerto. A mediana de idade foi de 23 meses. A sobrevida estimada em 8 anos foi de 79%, a mortalidade relacionada ao transplante foi de 21,7%, e a taxa de insucesso foi de 6,7%. A reconstituição imune de células T foi mais robusta entre os transplantes de cordão umbilical comparados às outras fontes de enxerto.

Em outro estudo com 15 pacientes portadores de IDPs que receberam um regime de condicionamento com treosulfano para TCH, a sobrevida global foi de 86,7%. Após o TCH, 14 dos 15 pacientes apresentaram quimerismo total com o doador. A toxicidade mais comum foi observada em pele (53,3%), como dermatites severas e úlceras. DECH aguda e crônica foram documentadas em 53% e 20% da população do estudo, respectivamente. Esse regime de condicionamento se mostrou seguro e com altas taxas de infiltração com quimerismo total (Haskoloğlu et al., 2018).

Norman et al. (2017) realizaram estudo retrospectivo no Hospital Infantil de Sydney com 22 pacientes com IDP submetidos a TCH. As indicações mais comuns foram SCID, doença granulomatosa crônica e linfo-histiocitose hemofagocítica. O condicionamento de toxicidade reduzida foi utilizado em 91% dos casos. A mortalidade relacionada ao transplante 100 dias após a infusão foi de 9,5%, e a sobrevida foi de 86%. Dois pacientes permaneceram em suporte imunológico, com o restante alcançando reconstituição imune adequada.

2.2.3 Osteopetrose

A osteopetrose é uma doença genética rara que causa disfunção na diferenciação e no desenvolvimento dos osteoclastos. No contexto do TCH, a osteopetrose pode ser considerada uma IDP, pois os genes envolvidos na disfunção osteoclástica podem determinar também defeitos em células imunes, principalmente da imunidade inata. Por exemplo, pacientes com osteopetrose severa podem exibir predisposição a infecções bacterianas e parasitárias, principalmente por defeitos na função de fagócitos, os quais são originários da mesma linhagem hematopoiética que origina os osteoclastos (linhagem mielomonocítica) (Bousfiha et al., 2018).

O papel dos osteoclastos é reabsorver os componentes da matriz óssea, bem como sinalizar os osteoblastos para depositar matriz óssea, tornando viável o processo de remodelação óssea. Quando os osteoclastos são incapazes de desempenhar seu papel, uma série de características clínicas são possíveis: baixa

estatura, fraturas, hipocalcemia, degeneração neurológica, anomalias dentárias e compressão do nervo craniano, levando a surdez e cegueira. Como o aumento da massa óssea invade o espaço medular, a hematopoese também é prejudicada; pancitopenia e imunodeficiência secundária são características da doença. Os pacientes apresentam graus variados de gravidade da doença, dependendo da deficiência específica nos osteoclastos (Shadur et al., 2018). Os casos mais graves são autossômicos recessivos e são denominados “osteopetrose maligna infantil”; esta, quando não tratada, tem uma taxa de mortalidade de aproximadamente 70% aos 6 anos de idade (Orchard et al., 2015).

Como os osteoclastos são células mielóides, a osteopetrose pode ser curada pelo TCH (Shadur et al., 2018). A diferenciação dos osteoclastos funcionais após o transplante pode levar ao remodelamento ósseo e à reversão da pancitopenia e da hematopoese extramedular (Orchard et al., 2015).

Shadur et al. (2018) concluíram, em estudo retrospectivo, que o TCH em crianças com osteopetrose utilizando fludarabina, treosulfano, tiotepa e globulina antitímócito é eficaz e seguro. Deve ser realizado o mais precocemente possível após o diagnóstico, antes do desenvolvimento de sequelas graves da doença.

Stepensky et al. (2019) apresentaram sete casos de pacientes (idades entre 5 a 30 anos) com osteopetrose que foram transplantados utilizando condicionamento baseado em fludarabina e treosulfano. Todos os pacientes estão vivos e com melhora significativa nos sintomas e na qualidade de vida.

2.2.4 Anemias

Para o presente estudo, foram de particular incidência as anemias aplásica e falciforme, sendo ambas então abordadas na presente revisão de literatura.

A anemia aplásica é um distúrbio hematopoiético raro imunomediado, associado a morbidade e mortalidade significativas (Peslak et al., 2017), caracterizada por pancitopenia associada a hipocelularidade da medula óssea, a qual é substituída por gordura (Pasquini, 2000). É considerada a mais comum das

síndromes de falência medular. Seu diagnóstico, é por exclusão de outras anormalidades, tendo em vista que várias outras causas de pancitopenia podem apresentar quadro clínico semelhante ao de aplasia (Pithan et al., 2013). Podem ser causadas por agentes físicos e químicos, drogas e agentes virais, diretamente ou por meio de mecanismo imune. A grande maioria dos casos de anemia aplásica é adquirida, com uma pequena proporção de pacientes apresentando a forma congênita da doença. Disqueratose congênita, anemia de Fanconi, síndrome de Shwachman-Diamond são suas formas constitucionais (Pithan et al., 2013). A falha na linhagem eritrocítica é resultado de mutações específicas, geralmente herdadas (Young, 2018). Evidências clínicas e experimentais suportam uma origem imunológica para a doença, onde o sistema imune, principalmente as células T, destroem células-tronco hematopoiéticas e células progenitoras (Young, 2018).

O correto diagnóstico é importante para estabelecer a gravidade da aplasia medular e estabelecer o melhor tratamento. A maioria dos pacientes com anemia aplásica tem pancitopenia, com diminuição de plaquetas, glóbulos brancos e eritrócitos (Young, 2018). A contagem de plaquetas abaixo de 50.000 células/mm³ é comum, podendo atingir níveis extremamente baixos. O prognóstico está diretamente relacionado à intensidade das citopenias, mais particularmente à neutropenia e à trombocitopenia, as quais, nitidamente, interferem na sobrevida (Pithan et al., 2013).

A anemia aplásica pode ser classificada em moderada e grave. Na moderada, a medula óssea possui menos de 30% de celularidade e presença de pelo menos citopenias em duas séries, com ausência de pancitopenia grave. Na forma grave, a medula tem menos de 25 % de celularidade e presença de, no mínimo, dois dos três critérios: contagens de reticulócitos abaixo de 20.000 células/mm³, contagem de neutrófilos abaixo de 500 células/mm³ e plaquetopenia abaixo de 20.000/mm³. Número de neutrófilos menor do que 200 células/mm³ caracteriza a anemia aplásica como muito grave (Pithan et al., 2013). Os pacientes com granulócitos em quantidade menor que 200U/L e aqueles com intensa trombocitopenia e refratários a transfusão de plaquetas constituem grupos de alto risco para desenvolver complicações fatais infecciosas e hemorrágicas (Pasquini, 2000). Pacientes com anemia aplásica têm maior probabilidade de desenvolver mielodisplasias e doenças neoplásicas hematológicas do que a população geral (Pithan et al., 2013).

O diagnóstico precoce associado ao imediato tratamento de suporte reduz as complicações fatais. O TCH e o tratamento imunossupressor são as únicas modalidades terapêuticas capazes de regenerar a medula óssea aplásica. O TCH é o tratamento de eleição para os casos de aplasia grave (Peslak et al., 2017) ou que não respondem à terapia imunossupressora, ou ainda em pacientes jovens com a anemia aplásica imunológica (Young, 2018). Os fatores que influenciam na sobrevida dos pacientes transplantados são o número de transfusões prévias e a idade do paciente, sendo favoráveis o menor número de transfusões e a idade mais baixa. Em pacientes pediátricos, novas estratégias de transplante e melhorias no tratamento de suporte aumentaram o uso do TCH em situações iniciais e refratárias (Peslak et al., 2017). Quando o transplante é realizado rapidamente após o diagnóstico, com o uso de um doador compatível, os resultados são excelentes, com uma taxa de sobrevida em longo prazo de mais de 90% entre crianças jovens e mais de 80% entre adolescentes (Young, 2018).

A anemia de células falciformes (ACF) é outra forma de anemia, de caráter crônico, genético-hereditário, causada por mutação na molécula de hemoglobina; essa mutação resulta em um eritrócito que, em determinadas condições, tem seu formato alterado para a forma de foice. O afoiçamento das células leva a dificuldades circulatórias e à sedimentação em pequenos vasos, induzindo obstrução vascular e infartos. Além disso, os eritrócitos modificados apresentam menor capacidade de transporte de oxigênio para os tecidos, o que torna os pacientes mais susceptíveis à infecção e a um processo reparativo deficitário. Os indivíduos portadores apresentam períodos de crises agudas, as quais ocorrem por obstrução de pequenos vasos sanguíneos, o que impede a circulação local, levando hipóxia, necrose e dor severa (Gomes et al., 2016). As complicações crônicas estão relacionadas a vasculopatia, lesão isquêmica progressiva e hemólise crônica, tais como doença cerebrovascular, retinopatia, hipertensão pulmonar, insuficiência renal, doença óssea e morte prematura (Zivot et al., 2018). As formas mais graves da doença falciforme ocorrem em homozigose (SS) e em associação com o gene beta da talassemia (Pieroni et al., 2007).

Atualmente o TCH alogênico é a única opção curativa definitiva para a anemia falciforme (Zivot et al., 2018). O objetivo do TCH é o restabelecimento de uma hematopoese normal, eliminando as obstruções vasculares causadas pelas hemácias falcizadas, bem como as lesões crônicas recorrentes do endotélio vascular (Pieroni et al., 2007). A sobrevida global após o TCH se aproxima de 90%. A maioria dos pacientes não tem doadores aparentados compatíveis, necessitando o uso de TCH não aparentado. Infelizmente esse tipo de transplante tem sido associado a morbidade e mortalidade significativas, resultantes de DECH e de falência do enxerto (Zivot et al., 2018). Os transplantes feitos a partir do sangue de cordão umbilical também podem ser uma alternativa para pacientes gravemente acometidos e que não disponham de doador relacionado (Pieroni et al., 2007).

Os critérios mais aceitos para se indicar um TCH em pacientes com doenças falciformes são os recentemente publicados pela Escola Europeia de Hematologia: crises vaso-oclusivas recorrentes e/ou priapismo sem resposta a tratamento, presença de vasculopatia cerebral, doença pulmonar falciforme graus I e II, nefropatia falciforme, hipertensão pulmonar, infarto cerebral silencioso e beta-talassemia dependente de transfusões (Simões et al., 2009).

Wiebking et al. (2017) realizaram TCH haploidêntico em três pacientes (5, 8 e 20 anos) com complicações graves relacionadas à doença, apesar de terem sofrido tratamento padrão. O condicionamento utilizado foi alemtuzumabe, fludarabina, treosulfano, tiotepa e ciclofosfamida. A profilaxia para DECH foi realizada usando ciclofosfamida, micofenolato mofetil e tacrolimus. Após um seguimento de 11, 14 e 30 meses, todos os pacientes ficaram vivos, sem imunossupressão e sem sintomas da doença.

2.3 Principal evento adverso na cavidade oral: mucosite oral

Especificamente na cavidade oral, a alteração mais frequentemente encontrada nos pacientes pediátricos é a mucosite no trato digestivo, que pode causar dor e disfagia, impactando negativamente no curso do tratamento (Chaudry

et al., 2016). Os agentes quimioterápicos afetam o DNA das células epiteliais da cavidade oral. Dessa forma, o potencial de replicação e substituição normais das células na mucosa oral é modificado, podendo levar à atrofia e ulceração (Guggenheimer et al., 1977).

A mucosite do trato gastrointestinal é comum no TCH devido ao condicionamento feito com doses elevadas de quimioterápicos (Gabriel et al., 2003). Na cavidade oral, os pacientes exibem múltiplas úlceras dolorosas, as quais limitam a mastigação, deglutição e fala, levando a distúrbios nutricionais derivados da baixa ingestão alimentar e predispondo o paciente a infecções secundárias.

A frequência de mucosite oral (MO) grave em pacientes pediátricos é bastante variada. Essa variação está associada principalmente ao tipo de condicionamento antineoplásico. Estudo com amostras amplas reportam 43%-45% de incidência de MO grave em pacientes pediátricos sob condicionamento com TBI, bussulfano/ciclosfosfamida, ou bussulfano/fludarabina (Balduzzi et al., 2002; Law et al., 2012). A adoção de condicionamento de intensidade reduzida tem sido feita para minimizar os efeitos tóxicos; por exemplo, a substituição de bussulfano por treosulfano em pacientes pediátricos acarretou uma redução da frequência de MO grave (26%) se comparada às descritas na literatura (Boztug et al., 2015). A MO foi também a principal toxicidade observada após o condicionamento com melfalano associado a TBI (12 e 13,2 Gy) em TCH alogênico indicado para neoplasias hematológicas em pacientes pediátricos; 74% desses pacientes exibiram grau moderado de gravidade e necessitaram de morfina para controle da dor (Inagaki et al., 2011). Outro estudo demonstrou que 100% das crianças submetidas a condicionamento com TBI (12-14 Gy), etoposide e ciclofosfamida exibiram graus discretos de MO (Duerst et al., 2000). Por outro lado, dose única de TBI (550 Gy) associada a ciclofosfamida provocou baixa frequência de MO grave (16% de graus III e 2 % de grau IV) em pacientes com menos de 20 anos de idade submetidos a TCH alogênico (Druley et al., 2009). A redução da dose de TBI para 9 Gy, distribuídos em 3 sessões de 3 Gy, seguida de melfalano/fludarabina, provocou MO graus discretos em 17,2% de pacientes pediátricos portadores de LLA e LMA, e graus mais intensos em 3,4% dos pacientes, acarretando menores efeitos tóxicos em geral; porém, houve menor eficácia na sobrevida dos pacientes, principalmente portadores de LLA (Petropoulos et al., 2006). Cerca de 80% dos pacientes

submetidos a altas doses de quimioterapia antes do TCH desenvolvem MO (Vera-Llonch et al., 2007). A MO costuma ser mais severa quando o uso de agentes altamente mucotóxicos, com ou sem TBI, leva a sérios danos em todo o trato alimentar (Bowen; WardII, 2017).

Outro estudo (Bardellini et al., 2013) envolvendo pacientes pediátricos com imunodeficiências primárias (IDPs) submetidas a TCH mostrou um maior risco de MO para os pacientes com IDP positiva para linfócitos T e/ou para receptor do transplante com mais de nove meses de idade. Dos pacientes com menos de 9 meses de idade, 59,0% desenvolveram MO, enquanto 87,8% dos pacientes com mais de 9 meses exibiram essa toxicidade. Somente 15,3% com menos de 9 meses de idade desenvolveu MO severa, em comparação a 58,6% daqueles com idade maior que 9 meses.

Outro fator associado a severidade da MO em pacientes pediátricos é o tipo de transplante; os alogênicos não-aparentados são maior risco do que os alogênicos haploidênticos e os autólogos (Eduardo et al., 2015).

Além do condicionamento e do tipo de transplante, outros fatores de risco relacionados a frequência de MO nos pacientes pediátricos são pouco conhecidos. Um estudo (Cheng et al., 2011) demonstrou que os fatores de risco para maior frequência e duração de MO em 149 pacientes com idades entre 6 e 18 anos, portadores de doenças hematológicas e de tumores sólidos, foram história prévia de MO (Risco relativo (RR) = 2.43), níveis altos de ansiedade (RR = 4.59) e neutropenia graus 1-2 (RR = 4.59) e 3-4 (RR = 9.19), após o ajuste do modelo de análise multivariada com relação aos agentes antineoplásico. Outro estudo (Allen et al., 2018), com crianças submetidas a TCH, relacionou a neutropenia com a MO, sendo que crianças neutropênicas antes de iniciar o transplante tiveram risco 7,5 maior de desenvolver MO.

A Tabela 2.2 mostra os principais estudos envolvendo pacientes pediátricos em TCH, evidenciando os graus de MO presentes e as características do condicionamento. A tabela mostra variações nas indicações para o TCH quanto aos tipos de doenças primárias. A mucosite se mostrou frequente em todos os estudos, principalmente as de graus 1 e 2. Durante o levantamento bibliográfico muitos artigos foram excluídos por não conterem citação de mucosite.

Um dos efeitos da MO em crianças é a necessidade de prescrição de alimentação artificial. Além de mucosite no trato digestivo, o paciente em TCH ainda exibe alteração de paladar, náusea, vômito e diarreia, fatores que contribuem para a indicação de nutrição enteral e parenteral. A nutrição artificial (enteral e parenteral), combinada a ingestão oral, é a alternativa mais adotada para garantir as necessidades calóricas diárias; contudo, a efetividade dos meios artificiais ainda é discutida nos pacientes pediátricos, já que vários fatores interferem na sua administração, principalmente o desequilíbrio hidroeletrólítico que leva ao acúmulo de líquidos, demandando frequentemente a interrupção da administração parenteral (Cohen; Maurice, 2010). A nutrição parenteral (alimentação através de linha intravenosa) é usada para prevenir a depleção nutricional e, assim, reduzir a morbidade e mortalidade. Por outro lado, a função hepática pode ser comprometida e ainda pode acarretar maior risco de sepse associada a cateteres de demora (Lough et al., 1990). Já a nutrição enteral é sempre o método preferencial de nutrição artificial devido ao seu caráter mais fisiológico. Ela ajuda a manter a função intestinal e reduz a disseminação bacteriana, estando associada a complicações mínimas (Bicakli et al., 2012).

A prescrição de opióides também pode ser intensa nos pacientes pediátricos. Um estudo com pacientes adultos e pediátricos avaliou a necessidade de prescrição de morfina após o TCH. Os autores verificaram que a dose de morfina por kg foi maior nas crianças comparada a dos adultos, devido principalmente à alta taxa metabólica infantil e a tolerância precoce aos opióides; nesse estudo, o limiar de dor dos pacientes pediátricos ficou entre 1 e 2 em uma escala de 0 a 5, a qual foi detectada em nove dos dez dias de acompanhamento; a pior média chegou ao valor 3 na escala de dor (Pederson; Parran, 2000).

Outro estudo verificou se citrulina (um marcador de lesão gastrointestinal) e proteína C reativa e IL-6 (marcadores de inflamação sistêmica) estavam associados a percepção de dor e prescrição de opióides em pacientes pediátricos em TCH. Os autores verificaram que houve associação significativa entre consumo de opióides e inflamação sistêmica, mas não com a citrulina, sugerindo que a dor é derivada da inflamação sistêmica e não necessariamente está ligada à perda de enterócitos (De Pietri et al., 2019).

Tabela 2.2 – Principais estudos envolvendo transplante de células hematopoiéticas em pacientes pediátricos, contendo descrições sobre mucosite*

Doença base	N	Idade (anos)	Regime de condicionamento	Graus de mucosite**	Ref
LLA/LMA	41	1,8-18,9	TBI+Etoposide Etoposide+Cy	Graus 1 ou 2 – 100%	Duerst et al. (2000)
Tumores cerebrais	27	1-15	Tiotepa+ Etoposide	Presente – 96.2% Graus 2-3 – 59.2%	Fagioli et al. (2004)
Leucemia/ linfoma	29	5-21	TBI+Flu+Mel	Grau 1- 6,89% Grau 2 – 10,34% Grau 3 – 3,44%	Petropoulos et al., 2006
Doenças hematológicas malignas	55	1-20,5	TBI+Cy	Grau 3 - 16% Grau 4 - 2%	Druley et al. (2009)
LLA/LMA/ Linfoma	23	2-15	TBI+Melfalano	Grau 1 – 26% Grau 2 – 73.9%	Inagashi et al. (2011)
Neoplasias, IDP e doenças inatas	35	0.4-20	Alemtuzumabe+Bu +Flu	Presente - 94% Grau 3 = 43% Grau 4 – 2.8%	Law et al. (2012)
IDP	55	0.16- 12	TBI+bussulfano+th iotepa, com ou sem alemtuzumabe e etoposide	Grau 1 – 45.2% Grau 2 – 38.1% Grau 3 – 16.7%	Bardellini et al., (2013)
LLA	71	0,8-17,9	Treosulfano+Cy Treosulfano+Flu+T hiotepa	Grau 1 – 31% Grau 2 – 11% Grau 3 – 19% Grau 4 – 7%	Boztug et al., (2015)
Anemia Fanconi	26	4-16	Flu+TBI+CY com ATG ou sem	Com ATG Grau 3 – 38,5% Sem ATG Grau 3 – 42,3%	Bonfim et al., (2017)
Doenças malignas e não malignas	19	5,1-12,8	Não descreve	Presente - 68%	Doss et al. (2018)
Leucemia, linfoma e tumores sólidos	45	2-25	Não descreve	Graus 1 e 2 – 47% Graus 3 e 4 – 53%	Donohoe et al. (2018)

* Foram inseridos somente os artigos com TCH pediátrico que descrevessem as características da MO e publicados entre os anos de 2000 e 2019.

** Com base no sistema de classificação da Organização Mundial de Saúde: 0 – ausente; 1 – eritema; 2 – presença de pseudomembrana ou ulcera isolada, sem comprometimento da ingestão alimentar; 3 – úlceras múltiplas, com ingestão somente de alimentos líquidos; 4 – úlceras múltiplas, ingestão alimentar somente com nutrição artificial.

Bu – bussulfano; Cy – ciclofosfamida; IDP – imunodeficiências primárias. LLA – leucemia linfocítica aguda. LMA – leucemia mielóide aguda. TBI – irradiação corpórea total

2.4 Outros eventos adversos de interesse para a Odontologia: doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH) e infecções oportunistas

Uma importante complicação dos transplantes alogênicos é a DECH, um conjunto de manifestações clínicas, patológicas e imunológicas deflagradas no receptor pelas células linfocíticas do doador. A DECH aguda resulta do ataque de linfócitos T do doador nos tecidos do hospedeiro, principalmente em células epiteliais. A DECH crônica envolve não apenas citotoxicidade, mas também um desarranjo da função imune do hospedeiro, estimulada por linfócitos do doador. Geralmente se desenvolve de 3 a 15 meses após o enxerto, afetando 20% das crianças (Nicolatou-Galitis et al., 2001). Apesar do uso de drogas imunomoduladoras e imunossupressoras, como ciclosporina, metotrexato e prednisona, as células enxertadas de natureza linfocítica frequentemente reconhecem que elas não estão em seu próprio ambiente e começam a atacar o que reconhecem como corpo estranho (Neville et al., 2009). A ciclofosfamida e o metotrexato (MTX) são agentes alquilantes utilizados para prevenir DECH. Outras drogas, incluindo esteroides, sirolimus, tacrolimus e micofenolato de mofetil (MMF) também provocam imunossupressão e são utilizadas nos regimes profiláticos para DECH (Al-Homsi et al., 2015).

As lesões orais da DECH crônica se assemelham às aquelas observadas em doenças do tecido conjuntivo autoimunes, incluindo líquen plano reticular e ulcerativo, lúpus eritematoso e síndrome de Sjogren (Gratwhol et al., 1977; Schubert, Sullivan, 1990); e a dor pode ser o primeiro sintoma presente (Nicolatou-Galitis et al., 2001). As estrias brancas da reação liquenóide, devido ao acometimento epitelial da mucosa oral, são as lesões bucais mais características e ocorrem em 80-100% dos pacientes com DECH crônica oral (Nicolatou-Galitis et al., 2001). Mucoseles superficiais formadas como resultado do envolvimento dos ductos das glândulas salivares menores também podem ocorrer (Schubert; Sullivan, 1990) e, ainda o epitélio das glândulas salivares também pode ser afetado, levando à xerostomia (Nagler et al., 1996).

Em estudo realizado com 90 pacientes pediátricos submetidos a TCH alogênico, 11 tiveram sinais clínicos orais de DECH crônica, como mucocelos superficiais e xerostomia (Nicolatou-Galitis et al., 2001).

As infecções oportunistas são comuns em pacientes de TCH e podem desempenhar um papel importante no aumento da morbidade e mortalidade (Young et al., 2016). As infecções podem estar associadas a procedimentos diagnósticos dolorosos e dispendiosos e podem requerer a administração de compostos antimicrobianos com potenciais efeitos adversos e interações medicamentosas (Lehrnbecher, 2019). Neutropenia prolongada e DECH são as duas principais complicações associadas à infecção (Young et al., 2016). Infecções bacterianas são mais comuns na fase inicial da aplasia medular; as infecções fúngicas e virais podem aparecer na fase pós-transplante. As infecções virais mais comuns são as que permanecem em uma fase de latência pertencente à família de herpesvirus (Passweg et al., 2012).

Em estudo retrospectivo com 336 pacientes pediátricos que receberam TCH utilizando cordão umbilical como fonte do enxerto, 92 pacientes (27,4%) desenvolveram infecções na corrente sanguínea, e bactérias gram-negativas foram as mais isoladas. Em comparação com outros tipos de transplantes, o desenvolvimento de infecções é mais comum nos TCHs utilizando cordão umbilical devido a recuperação neutrofílica e reconstituição imunológica mais lentas, contribuindo para infecções mais graves (Ge et al., 2018).

Pelas características anatômicas, a boca constitui o local ideal para a proliferação de uma microbiota diversa, sendo muitas espécies patogênicas. Quando o paciente se encontra imunocomprometido aumenta a susceptibilidade a infecções orais diversas, sendo as infecções por *Candida Sp* as mais frequentes (Gordón-Núñez et al., 2010). Entretanto, o paciente imunocomprometido tem risco aumentado para todos os tipos de infecções bucais durante o transplante; dentre elas as provocadas por vírus (Herpes – HSV, CMV e Adenovírus) ou bactérias (bactérias gram positivas – *Streptococcus spp*, *Staphylococcus spp*; bactérias gram negativas – *Pseudomonas*, *E.coli*, *Fusobacterium*). As infecções bacterianas envolvem mais comumente tecidos gengivais, embora qualquer superfície da mucosa esteja

potencialmente em risco; e ainda, podem resultar em bacteremia (Majorana et al., 2000).

2.5 Sequelas tardias: Distúrbios de desenvolvimento dentário

Os distúrbios de desenvolvimento dentário em pacientes pediátricos incluem principalmente alterações na extensão radicular, hipodontia, microdontia e anodontia. Esses distúrbios são evidentes após o tratamento quimioterápico, manifestando-se em geral após 5 a 6 anos da quimio e radioterapia, principalmente em crianças cujo tratamento foi iniciado antes dos 5 anos de idade e com exposição prolongada a antraciclinas (Wilberg et al., 2016).

Uma revisão sistemática demonstrou que, quanto maior a dose de radiação em idade precoce, maior é a chance de distúrbios de desenvolvimento dentário (Gawade et al., 2014). A radiação com 24 Gy ou na região cranial antes dos 5 anos de idade é de alto risco para o desenvolvimento de anomalias dentárias, assim como o tratamento quimioterápico feito em idade precoce (Gawade et al., 2014).

Um estudo realizado com o objetivo de avaliar e comparar o tipo e extensão dos efeitos colaterais da terapêutica mieloablativa (quimio associada a irradiação corporal total ou só quimio) avaliou radiografias panorâmicas de 18 pacientes com idades inferiores a 6 anos durante o TCH; 100% dos pacientes que realizaram irradiação corporal total tiveram hipodontia, em comparação com 40% dos que só realizaram quimio (Hölttä et al., 2002).

Este item não foi mais desenvolvido por não ser foco deste trabalho.

3 PROPOSIÇÃO

Geral:

Realizar levantamento retrospectivo de prontuários de pacientes pediátricos submetidos a TCH e analisar os fatores associados à mucosite oral.

Específicos:

- a) Descrever a mucosite oral e outras reações adversas no trato gastrointestinal (dor para deglutir, náuseas/vômitos, diarreia sugestiva de mucosite intestinal) em faixas etárias distintas nos pacientes pediátricos.
- b) Estabelecer os fatores relacionados ao paciente e ao transplante que estão associados significativamente à mucosite oral.
- c) Verificar o impacto da mucosite oral na perda de massa corpórea.
- d) Verificar o impacto da mucosite oral na prescrição de nutrição artificial e de opióides.
- e) Verificar o impacto da mucosite oral na sobrevida global.

4 CASUÍSTICA-MATERIAL E MÉTODOS

Foi realizado estudo retrospectivo envolvendo pacientes pediátricos submetidos a TCH. A metodologia foi previamente aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa (83280017.0.0000.0075) (Anexo A E B).

4.1 Casuística

Foi realizado um estudo retrospectivo utilizando os dados registrados nos prontuários de pacientes pediátricos tratados no Centro de Transplante de Medula Óssea do HIAE (período de janeiro de 2012 e abril de 2019). Os critérios de inclusão foram: prontuários de pacientes com idade entre um mês e 18 anos, de ambos os sexos, submetidos a TCH autólogo ou alogênico; prontuários de pacientes com avaliação odontológica antes do tratamento e durante o mesmo por cirurgião-dentista; prontuário com informações suficientes sobre estado de saúde bucal e geral antes do tratamento e durante o mesmo, até sua completa finalização, bem como informações sobre doença primária, tratamento antineoplásico e condições sistêmicas durante o tratamento. Foram critérios de exclusão: prontuários incompletos e prontuários de pacientes que foram a óbito antes da finalização do TCH.

4.2 Cuidados odontológicos e classificação da mucosite oral

Todos os pacientes pediátricos pertencentes ao Centro de Transplante de Medula Óssea do HIAE e ao Centro de Oncologia do HIAE foram submetidos a exame odontológico pré-tratamento, visando a remoção de focos de infecção e a adequação do meio bucal. Durante a terapia antineoplásica, os pacientes receberam cuidados bucais diários, que incluíram: orientação de higiene oral, crioterapia para os condicionamentos envolvendo melfalano; laserterapia de baixa intensidade para

prevenção e tratamento de MO em todas as situações terapêuticas; prevenção e atenuação de situações de xerostomia; diagnóstico e tratamento de lesões infecciosas e de DECH (Eduardo et al., 2015).

As condições bucais dos pacientes foram registradas diariamente no prontuário odontológico pelos cirurgiões-dentistas do HIAE. As características clínicas da MO também são descritas e posteriormente classificadas segundo a gradação da Organização Mundial de Saúde em: Grau 0 = ausência de MO; Grau I = eritema; Grau II = eritema e ulcerações sem dificuldade para engolir alimento sólido; Grau III = ulceração, sem aceitação de dieta sólida; e Grau IV = introdução de nutrição artificial.

4.3 Coleta dos dados

Foram coletadas as seguintes informações constantes no prontuário: idade, sexo, variação de massa corpórea, tipo de transplante, diagnóstico da doença primária, regime de condicionamento utilizado, número de dias de neutropenia severa (500 neutrófilos/ mm^3) e leve (1000 neutrófilos/ mm^3) (Han et al., 2013), profilaxia para DECH, frequência e duração de diarreia e de náuseas/vômitos, frequência, número de dias e gradação de MO, frequência/duração de dor para deglutir, frequência de suspeita DECH, número de dias de transplante (do primeiro dia de condicionamento até o momento da pega da medula) e dados sobre sobrevida global dos pacientes.

4.4 Período analisado

Os dados foram coletados desde o primeiro dia de condicionamento de TCH até dez dias após a recuperação medular.

4.5 Faixas etárias

Os pacientes foram distribuídos em grupos segundo as seguintes faixas etárias (Williams et al., 2012): 0 a 2 anos, 3 a 6 anos, 7 a 12 anos, e 13 a 18 anos. A descrição das frequências dos eventos adversos (mucosite oral e toxicidade no trato gastrointestinal), bem como de prescrição de opioides e nutrição artificial, foi realizada com base nessas faixas etárias. Essa classificação foi especificada como um sistema preferencial para definir categorias pediátricas pelo projeto StaR Child Health, patrocinado pela Organização Mundial da Saúde (Williams et al., 2012).

Crianças e adultos parecem ter respostas e eventos adversos distintos a diferentes tratamentos farmacológicos. Mesmo dentro de uma faixa etária definida, as respostas variáveis ao tratamento são complexas; por exemplo, durante o período neonatal, os parâmetros farmacocinéticos e farmacodinâmicos mudam constantemente. O resultado de intervenções para a pacientes de 0 a 18 anos podem diferir nesse intervalo de idade devido a uma mistura de características biológicas, de desenvolvimento e psicossociais (Williams et al., 2012).

4.6 Cálculo da perda e do ganho de massa corpórea

A massa corpórea antes do condicionamento foi considerada a inicial (baseline). O menor e o maior valor de massa corpórea durante o período analisado foram registrados, subtraídos do valor inicial e multiplicados por 100, tendo-se a porcentagem de perda e ganho de massa corpórea.

4.7 Análise estatística

Os dados categóricos foram apresentados em frequência absoluta e relativa; os dados numéricos foram expressos em mediana e valores mínimo e máximo. Comparações entre as faixas etárias foram feitas por intermédio de análise de variância Kruskal-Wallis, seguida do teste de Dunn, para dados numéricos, e por intermédio do teste do qui-quadrado com correção de Bonferroni, ou teste Exato de Fisher, para dados categóricos. Os dados numéricos foram dicotomizados segundo a mediana dos valores. Os fatores associados a MO, bem como o impacto da MO na prescrição de opioides e de nutrição artificial foram estabelecidos por análise univariada (teste do qui-quadrado) e análise multivariada (regressão logística). Somente as variáveis com valor $p > 0.100$ foram incluídas na análise multivariada. Análise de sobrevida global foi calculada tomando-se como base os casos com acompanhamento acima de seis meses, obtendo-se curvas de Kaplan-Meier para cada faixa etária. Fatores associados a sobrevida global foram analisados por intermédio do teste de *log-rank*. A sobrevida global foi entendida como o intervalo de tempo entre a data de início do transplante e o último contato do paciente com o centro de informações do HIAE. Os pacientes foram censurados no momento do último contato. O nível de significância adotado foi de 5%.

5 RESULTADOS

5.1 Características dos pacientes e do transplante

A Figura 5.1 mostra o fluxograma de pacientes internados no Setor de Transplante de Medula Óssea do HIAE, entre os anos de janeiro de 2012 e abril de 2019. Nesse período, foram feitos 123 transplantes em pacientes pediátricos; oito prontuários foram excluídos devido a óbito durante o transplante ou falta de dados no registro médico. No final, foram incluídos 115 prontuários de pacientes com idade ≤ 18 anos.

Figura 5.1 – Fluxograma de pacientes internados no Centro de Transplante do HIAE entre janeiro de 2012 e abril de 2019, e total de prontuários excluídos e incluídos

A Tabela 5.1 mostra as características dos pacientes e do transplante segundo a faixa etária. Em todas as faixas etárias, houve predomínio do sexo masculino ($p=0.024$). Os motivos do transplante mais predominantes foram as imunodeficiências primárias (34.78%), presentes principalmente na faixa etária de 0-2 anos (80.0%). As neoplasias hematológicas corresponderam a (24.34%), sendo mais frequentes na faixa etária 13-18 anos (42.11%). A maioria dos pacientes estava em 1ª remissão, sem diferenças significativas entre as idades. O tipo de transplante mais frequente foi alogênico (87.83%) (principalmente não-aparentado), diferindo estatisticamente do autólogo (12.17%, $p=0.008$). Na amostra em geral, houve predomínio de condicionamento mieloablativo em detrimento do não-mieloablativo/toxicidade reduzida ($p<0.001$); a frequência desses condicionamentos foi similar entre as faixas etárias. Os regimes de condicionamento mais comuns foram bussulfano/fludarabina, seguido ou não de ATG e tiotepa (29.57%), que predominou na faixa etária de 0-2 anos, e ciclosfosfamida/TBI, seguido ou não de ATG e tiotepa (28.70%), frequente na faixa etária de 13-18 anos. O tempo de duração de neutropenia e de transplante foi similar entre as idades.

A Tabela 5.2 detalha as doenças primárias presentes em cada categoria listada na Tabela 5.1. A SCID foi a mais frequente dentre as imunodeficiências primárias (18.26%); mais oito tipos de imunodeficiências foram também motivo do transplante. Dentre as neoplasias hematológicas, as leucemias linfocíticas foram mais frequentes (15.65%) e, dentre as anemias, destacam-se os casos de anemia falciforme (8.70%).

Tabela 5.1 – Características dos pacientes e dos tipos de transplante segundo a faixa etária

	0-2 anos (n=35)	3-6 anos (n=23)	7-12 anos (n=38)	13-18anos (n=19)	Valor de p*	Geral (n=115)	Valor de p**
Sexo – n (%)							
Masculino	19 (54.29)	14 (60.87)	27 (71.05)	13 (68.42)	0.478	73 (63.48)	0.024
Feminino	16 (45.71)	9 (39.13)	11 (28.95)	6 (31.58)		42 (36.52)	
Doença primária - n (%)							
Neoplasias hematológicas	4 (11.42)	3 (13.04)	13 (21.05)	8 (42.11)	0.107	28 (24.34)	<0.001
Imunodeficiências primárias	28 (80.00)	2 (8.70)	7 (18.42)	3 (15.79)	<0.001	40 (34.78)	
Anemias	0 (0.00)	3 (13.04)	13 (34.21)	5 (26.32)	0.010	21 (18.26)	
Neuroblastoma	2 (5.71)	5 (21.74)	0 (0.00)	0 (0.00)	0.011	7 (6.09)	
ALX	0 (0.00)	5 (21.74)	2 (5.26)	3 (15.79)	0.042	10 (8.70)	
Outros***	1 (2.86)	5 (21.74)	3 (7.89)	0 (0.00)	0.064	9 (7.82)	
Estado da doença - n (%)							
1ª remissão	31 (88.57)	16 (69.57)	23 (60.53)	10 (52.63)	0.624	80 (69.57)	<0.001
2ª remissão	4 (11.43)	7 (30.43)	13 (34.21)	9 (47.37)	0.161	33 (28.70)	
3ª remissão	0 (0.00)	0 (0.00)	2 (5.26)	0 (0.00)	0.270	2 (1.74)	
Tipo de transplante - n (%)							
Autólogo	3 (8.57)	7 (30.43)	3 (7.89)	1 (5.26)	0.093	14 (12.17)	0.008
Alogênico	32 (91.43)	16 (69.57)	35 (92.11)	18 (94.74)	0.888	101 (87.83)	0.137
Haploidêmico	8 (22.86)	9 (39.13)	11 (28.95)	9 (47.37)	0.564	37 (32.17)	
Aparentado	2 (5.71)	3 (13.04)	11 (28.95)	4 (21.05)	0.157	20 (17.39)	
Não-aparentado	22 (62.86)	4 (17.39)	13 (34.21)	5 (26.32)	0.097	44 (38.26)	

Condicionamento - n (%)							
Mieloablativo	23 (65.71)	15 (65.22)	22 (57.89)	9 (47.37)	0.910	69 (60.00)	<0.001
Não mieloablativo	3 (8.57)	6 (26.09)	8 (21.05)	6 (31.58)	0.330	23 (20.00)	
Toxicidade reduzida	9 (25.71)	2 (8.70)	8 (21.05)	4 (21.05)	0.607	23 (20.00)	
Regime de condicionamento - n (%)							
Bu/Flu/□	16 (45.71)	3 (13.04)	12 (31.58)	3 (15.79)	0.165	34 (29.57)	<0.001
Bu/Flu/Alemt/□	9 (25.71)	1 (4.35)	3 (7.89)	2 (10.53)	0.138	15 (13.04)	
Bu/Cy/□	2 (5.71)	1 (4.35)	2 (5.26)	2 (10.53)	0.869	7 (6.09)	
Bu/Mel, com ou sem Cy, Flu, gencitabina	1 (2.86)	5 (21.74)	4 (10.53)	0 (0.00)	0.078	10 (8.70)	
VP16/Carbo, com ou sem Mel	2 (5.71)	3 (13.04)	1 (2.63)	0 (0.00)	0.275	6 (5.22)	
Cy/TBI/□	4 (11.43)	9 (39.13)	13 (34.21)	7 (36.84)	0.211	33 (28.70)	
Flu/TBI/□	0 (0.00)	1 (4.35)	1 (2.63)	3 (15.79)	0.081	5 (4.35)	
Outros◆	1 (2.86)	0 (0.00)	2 (5.26)	2 (10.53)	0.431	5 (4.35)	
Dias de transplante – med (min-máx)	24 (17-44)	23 (17-31)	26 (18-40)	25 (18-36)	0.354	24 (17-44)	-
Dias neutropenia (<500cél/mm3) – med (min - max)	11 (4-41)	10 (5-20)	15 (0-27)	12.5 (0-22)	0.144	11 (0-41)	-

Valor de p pelo teste do χ^2 ou Kruskal-Wallis. * Comparação entre faixas etárias. ** Comparação entre variáveis na amostra geral. ALX – Adrenoleucodistrofia ligada ao X. Bu – bussulfano. Flu – fludarabina. Alemt – alemtuzumabe; Cy – ciclofosfamida. Mel – melfalano. Carbo – carboplatina. TBI – “total body irradiation”. ATG – globulina antitímócito.

□ Com ou sem ATG ou tiotepa.

*** Tumor neuroectodérmico primitivo (n=1, paciente de 1 ano de idade; n=2, 4 anos) Mucopolissacaridose (n=1, 7 anos; n=1, 11 anos); Tumor de Wilms (n=1, 4 anos); Epidermólise Bolhosa (n=1; 6 anos); Trombastenia de Glanzmann (n=1, 9 anos).

□ Flu/Mel, com ATG (n=1, paciente de 1 ano de idade); Flu/Cy/Alemt (n=1, 18 anos); VP16/TBI/ATG com ou sem Cy (n=2, 10 anos); BEAM (n=1, 14 anos).

Fonte: A autora

Tabela 5.2 – Detalhamento da distribuição das doenças primárias segundo a faixa etária dos pacientes

	0-2 anos (n=35)	3-6 anos (n=23)	7-12 anos (n=38)	13-18 anos (n=19)	Geral (n=115)
Imunodeficiências primárias	28 (80.00)	2 (8.70)	7 (18.42)	3 (15.79)	40 (34.78)
SCID	17 (48.57)	1 (4.35)	3 (7.89)	0 (0.00)	21 (18.26)
Doença granulomatosa crônica	5 (14.29)	1 (4.35)	3 (7.89)	0 (0.00)	9 (7.83)
Neutropenia congênita grave	1 (2.86)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.87)
Osteopetrose	2 (5.71)	0 (0.00)	1 (2.63)	0 (0.00)	3 (2.61)
Linfohistiocitose hemofagocítica familiar	2 (5.71)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	2 (1.74)
Síndrome de Griscelli	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (5.26)	1 (0.87)
Síndrome de IPEX	1 (2.86)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.87)
Síndrome linfoproliferativa ligada ao X	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (5.26)	1 (0.87)
Disqueratose congênita	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (5.26)	1 (0.87)
Neoplasias hematológicas	4 (11.43)	3 (13.04)	13 (36.84)	8 (42.11)	28 (24.35)
Leucemia linfocítica aguda	3 (8.57)	3 (13.04)	8 (21.05)	4 (21.05)	18 (15.65)
Leucemia mieloide aguda	1 (2.86)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (5.26)	2 (1.74)
Leucemia mieloide crônica	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (5.26)	1 (0.87)
Linfoma Hodgkin	0 (0.00)	0 (0.00)	3 (7.89)	2 (10.53)	5 (4.35)
Linfoma não-Hodgkin	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (2.63)	0 (0.00)	1 (0.87)
Síndrome mielodisplásica	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (2.63)	0 (0.00)	1 (0.87)
Anemias	0 (0.00)	3 (13.04)	13 (34.21)	5 (26.32)	21 (18.26)
Anemia falciforme	0 (0.00)	1 (4.35)	6 (15.74)	3 (15.79)	10 (8.70)
Anemia de Blackfan Diamond	0 (0.00)	0 (0.00)	3 (7.89)	0 (0.00)	3 (2.61)
Anemia aplásica severa	0 (0.00)	0 (0.00)	4 (10.53)	2 (10.53)	6 (5.22)
Esferocitose hereditária combinada com beta talassemia	0 (0.00)	1 (4.35)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.87)
Talassemia	0 (0.00)	1 (4.35)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.87)
Outras neoplasias	3 (8.57)	8 (34.78)	0 (0.00)	0 (0.00)	11 (9.57)
Tumor neuroectodérmico primitivo	1 (2.86)	2 (8.70)	0 (0.00)	0 (0.00)	3 (2.61)
Neuroblastoma	2 (5.71)	5 (21.74)	0 (0.00)	0 (0.00)	7 (6.09)
Tumor de Wilms	0 (0.00)	1 (4.35)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.87)
Demais alterações congênicas	0 (0.00)	6 (26.09)	5 (13.16)	3 (15.79)	14 (12.17)
Trombastenia Glazmann	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (2.63)	0 (0.00)	1 (0.87)
Adrenoleucodistrofia ligada ao X	0 (0.00)	5 (21.74)	2 (5.26)	3 (15.79)	10 (8.70)
Mucopolissacaridose	0 (0.00)	0 (0.00)	2 (5.26)	0 (0.00)	2 (1.74)
Epidermólise bolhosa	0 (0.00)	1 (4.35)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.87)

SCDI – Severe Combined Immunodeficiency.

Fonte: A autora.

A Tabela 5.3 evidencia os tipos de profilaxia para DECH, havendo predomínio da associação de ciclosporina com metotrexato, com ou sem ATG e tacrolimo (26.96%), a qual foi mais frequente na faixa etária de 7-12 anos ($p=0.013$); tacrolimo associado a micofenolato mofetil, com ou sem ciclofosfamida após o condicionamento também foi frequente (18.26%), principalmente na faixa de 3-6 anos, mas sem diferenças estatísticas em relação à demais idades. Houve alta frequência (59.13%, $p=0.003$) de ausência de DECH durante o período analisado na maioria dos pacientes, com destaque principalmente para os pacientes de 13-18 anos (78.95%).

Tabela 5.3 – Características da profilaxia e da frequência de suspeita de doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH) segundo a faixa etária no período de transplante analisado

	0-2 anos (n=35)	3-6 anos (n=23)	7-12 anos (n=38)	13-18anos (n=19)	Valor de p*	Geral (n=115)	Valor de p**
Profilaxia para DECH							
– n (%)							
CsA/corticoide, com ou sem solumedrol	6 (17.14)	1 (4.35)	2 (5.26)	0 (0.00)	0.142	9 (7.83)	
CsA/MMF, com ou sem ATG, Cy ou tacrolimo	2 (5.71)	4 (17.39)	7 (18.42)	4 (21.05)	0.451	17 (14.78)	
CsA/MTX, com ou sem ATG ou tacrolimo	2 (5.71)	4 (17.39)	18 (47.37)	7 (36.84)	0.013	31 (26.96)	<0.001
CsA/Alemt	1 (2.86)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0.523	1 (0.87)	
Tacrolimo/MMF, com ou sem Cy pós	3 (8.57)	7 (30.43)	6 (15.79)	5 (26.32)	0.291	21 (18.26)	
CsA, com ou sem solumedrol e seleção de CD34	5 (14.29)	0 (0.00)	2 (5.26)	2 (10.53)	0.272	9 (7.83)	
Suspeita de DECH –							
n (%)							
Ausente	20 (57.14)	11 (47.83)	22 (57.89)	15 (78.95)	0.428	68 (59.13)	0.003
Presente	12 (34.29)	5 (21.74)	13 (34.21)	3 (15.79)		33 (28.70)	
Somente pele	8 (22.86)	4 (17.39)	8 (21.05)	1 (5.26)		21 (18.26)	
Pele/figado	2 (5.71)	0 (0.00)	1 (2.63)	0 (0.00)		3 (2.61)	
Fígado	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (2.63)	0 (0.00)		1 (0.87)	
Intestino	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (5.26)		1 (0.87)	
Reto	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (5.26)		1 (0.87)	
Sim, sem localização	2 (5.71)	1 (4.35)	3 (7.89)	0 (0.00)		6 (5.22)	

Valor de p pelo teste do χ^2 .

*Comparação entre faixas etárias. **Comparação entre variáveis na amostra geral.

CsA – ciclosporina. MMF – micofenolato mofetil. ATG – globulina antitímócito. Cy – ciclofosfamida. Alemt – alemtuzumabe.

Fonte: A autora.

5.2 Massa corpórea e toxicidade no trato gastrointestinal

Na amostra em geral, os pacientes perderam uma mediana de 3.5% da massa corpórea durante o período analisado (Tabela 5.4). Essa perda ocorreu com maior intensidade na faixa etária de 13-18 anos (5.5%), com diferenças significativas em relação a faixa etária de 0-2 anos ($p<0.05$). Essa faixa etária, por outro lado, exibiu a maior mediana de ganho de peso (11.2%), diferindo estatisticamente das demais faixas etárias (para todas elas, $p<0.05$) (Tabela 5.4).

Os graus de mucosite foram leves (graus 1-2) na maioria dos pacientes (72.17%); somente 13.91% dos pacientes na amostra geral exibiram graus 3-4 de mucosite; destaca-se nesse caso a faixa etária de 7-12 anos, na qual 26.32% dos pacientes exibiram esses graus mais severos de mucosite, diferindo da faixa etária de 0-2 anos ($p=0.007$). O tempo de duração da mucosite oral foi similar entre as idades, tendo uma mediana geral de 10 dias (Tabela 5.4).

A presença de dor em cavidade oral foi detectada na maioria dos pacientes em todas as faixas etárias, com maior frequência nas idades de 7-12 anos (57.86%) e 13-18 anos (63.16%), as quais diferiram em relação à faixa etária de 0-2 anos ($p=0.022$ e $p=0.029$, respectivamente). Apesar de frequente, a duração da dor foi muito breve, com a maior mediana igual a 3 dias (faixa etária de 13-18 anos) (Tabela 5.4).

A dor para deglutir foi também muito frequente em todos pacientes, sem diferenças na frequência comparando-se as idades. A sintomatologia dolorosa para deglutir permaneceu mais tempo nas faixas etárias de 7-12 e 13-18 anos (cerca de 5 dias, $p=0.024$) (Tabela 5.4).

Na amostra geral, 66.09% dos pacientes exibiu diarreia com cultura microbiana negativa, sugestiva de mucosite intestinal. A frequência e a duração da diarreia foram similares entre as faixas etárias. Náuseas/vômitos foram observados em 73.91% dos pacientes, principalmente na faixa etária de 13-18 anos (84.21%), cujos pacientes exibiram maior duração desses eventos em relação à faixa etária de 0-2 anos (mediana de 4 dias de duração, $p<0.05$) (Tabela 5.4).

Nutrição artificial foi prescrita para 71.30% dos pacientes, com destaque para os bebês (82.86%), que permaneceram com esse tipo de nutrição por uma mediana de 16 dias. Essa duração foi significativamente diferente da observada para as faixas etárias de 3-6 e 13-18 anos (ambos com duração de 7 dias e $p<0.05$) (7 dias, $p<0.05$) (Tabela 5.4).

Foram prescritos opioides para 84.16% dos pacientes durante o período analisado, sem diferenças estatísticas dessa frequência e da duração dessa prescrição entre as faixas etárias. O motivo principal dessa prescrição foi dor para deglutir, sozinha ou acompanhada de dor na cavidade oral (22.77% dos pacientes, $p<0.001$ em relação aos demais motivos). Outros locais de dor reportados foram ombro, abdômen e anus, porém com frequência reduzida.

Tabela 5.4 – Variação do peso corpóreo e toxicidade no trato gastrointestinal segundo a faixa etária no período de transplante analisado

	0-2 anos (n=35)	3-6 anos (n=23)	7-12 anos (n=38)	13-18anos (n=19)	Valor de p*	Geral (n=115)	Valor de p**
Massa corpórea♦							
% Perda – med (min-max)	1.1 (0.0-19.6)	2.7 (0.0-9.5)	4.0 (0.0-21.7)	5.5 ^a (p<0.05) (1.7-13.9)	0.009	3.5 (0.0-21.7)	-
% Ganho - med (min-max)	11.2 (0.0-59.6)	7.2 ^a (p<0.05) (0.0-23.3)	4.2 ^a (p<0.05) (0.0-14.6)	2.7 ^a (p<0.05) (0.0-13.8)	<0.001	6.4 (0.0-59.6)	-
Mucosite oral							
Total de dias - med (min-max)	8 (0-21)	9 (0-16)	11.5 (0-20)	11 (0-31)	0.396	10 (0-31)	-
Grau – n (%)							
0	4 (11.43)	4 (17.39)	5 (13.16)	3 (15.79)	0.921	16 (13.91)	<0.001
1-2	30 (85.71)	15 (65.22)	23 (60.53)	15 (36.84)	0.080	83 (72.17)	
3-4	1 (2.86)	4 (17.39)	10 (26.32) ^a (p=0.007)	1 (5.26)	0.019	16 (13.91)	
Dor em cavidade oral							
Sim – n (%)	10 (28.57)	12 (52.17)	22 (57.86) ^a (p=0.022)	12 (63.16) ^a (p=0.029)	0.034	56 (48.70)	-
Não – n (%)	25 (71.43)	11 (47.83)	16 (42.11)	7 (36.84)		59 (51.30)	
Total de dias - med (min-max)	0 (0-11)	2 (0-13)	1.5 (0-16)	3 (0-16)	0.088	0 (0-16)	-
Dor para deglutir							
Sim – n (%)	17 (48.57)	16 (69.57)	26 (68.42)	15 (78.95)	0.106	74 (64.35)	-
Não – n (%)	18 (51.43)	7 (30.43)	12 (31.58)	4 (21.05)		41 (35.65)	
Total de dias - med (min-max)	1 (0-8)	4 (0-19)	5 (0-20)	5 (0-18)	0.024 ^{ns}	3 (0-20)	-
Diarréia							
Sim – n (%)	23 (65.71)	12 (52.17)	26 (68.42)	15 (78.85)	0.323	76 (66.09)	-
Não – n (%)	12 (34.29)	11 (47.83)	12 (31.58)	4 (21.05)		39 (33.91)	
Total de dias - med (min-max)	1 (0-13)	1 (0-14)	2 (0-11)	5 (0-18)	0.567	2 (0-18)	-
Náusea/Vômito							
Sim – n (%)	23 (65.71)	17 (73.91)	29 (76.32)	16 (84.21)	0.497	85 (73.91)	-
Não – n (%)	12 (34.29)	6 (26.09)	9 (23.68)	3 (15.79)		30 (26.09)	
Total de dias - med (min-max)	1 (0-7)	1 (0-9)	1 (0-17)	4 (0-16) ^a (p<0.05)	0.003	1 (0-17)	-

Nutrição artificial

Sim – n (%)	29 (82.86)	16 (69.57)	27 (71.05)	10 (52.63)	0.135	82 (71.30)	-
Não – n (%)	6 (17.14)	7 (30.43)	11 (28.95)	9 (47.37)		33 (28.70)	
Total de dias - med (min-max)	16 (0-40)	7 (0-30) a (p<0.05)	9 (0-24)	7 (0-28) a (p<0.05)	0.002	10 (0-40)	-

Prescrição de opióides

Sim – n (%)	30 (85.71)	17 (73.91)	24 (63.16)	14 (73.68)	0.186	85 (84.16)	-
Não – n (%)	5 (14.29)	6 (26.09)	14 (36.84)	5 (26.32)		30 (29.70)	
Total de dias - med (min-max)	9.5 (0-30)	5 (0-20)	6.5 (0-28)	6 (0-21)	0.387	7 (0-30)	
Motivo – n (%)							
Dor para deglutir	13 (37.14)	4 (17.39)	7 (18.42)	8 (42.10)	0.095	33 (22.77)	
Dor oral	1 (2.86)	0 (0.00)	1 (2.63)	0 (0.00)	0.758	2 (1.98)	
Dor para deglutir e dor oral	6 (17.14)	9 (39.13)	15 (39.47)	3 (15.78)	0.065	33 (22.77)	<0.001
Outras causas	10 (28.57)	4 (17.39)	1 (2.63) a (p=0.002)	2 (10.53)	0.017	17 (16.83)	
Sem informação	6 (17.14)	5 (21.74)	14 (36.84)	6 (31.58)	0.248	31 (30.69)	

Valor de p pelo teste do χ^2 e Kruskal-Wallis, seguido do teste de Dunn. *Comparação entre faixas etárias.

**Comparação entre variáveis na amostra geral.

a = estatisticamente diferente em relação a faixa etária de 0-2 anos. ns – não significante na análise de Dunn.

Fonte: A autora.

A Figura 5.2 ilustra o período de mucosite oral em relação ao período de neutropenia para cada paciente da faixa etária de 0-2 anos. Nota-se que, em 11 pacientes (39.2%), a mucosite oral persistiu, por mais algum tempo, mesmo depois de cessado o período de neutropenia. Por outro lado, em 13 pacientes (46.4%), apesar de o paciente ainda estar em neutropenia, a mucosite oral não foi mais observada. Em 10 pacientes (35.7%), a mucosite esteve presente antes do período de neutropenia. Os pacientes constantes no gráfico exibiram grau máximo de mucosite entre 1 e 2. Vale lembrar que quatro pacientes não estão computados por não terem exibido mucosite no período analisado e 3 não foram incluídos por ausência de dados.

Figura 5.2 – Período de mucosite em relação ao período de neutropenia em cada paciente da faixa etária de 0 a 2 anos. O grau máximo de mucosite observado no período é listado à direita

Fonte: A autora.

Para faixa etária de 3-6 anos, a mucosite oral persistiu além do período de neutropenia em nove pacientes (47.3%), e finalizou antes do término da neutropenia também em nove pacientes (Figura 5.3). Em dez pacientes (52.6%), a mucosite oral já estava presente mesmo antes de iniciar a neutropenia. Os pacientes constantes no gráfico exibiram grau máximo de mucosite entre 1 e 2. Quatro pacientes computados no gráfico exibiram mucosite graus 3-4. Vale lembrar que outros quatro pacientes não exibiram mucosite e, portanto, não constam no gráfico.

Figura 5.3 – Período de mucosite em relação ao período de neutropenia em cada paciente da faixa etária de 3 a 6 anos. O grau máximo de mucosite observado no período é listado à direita

Fonte: A autora.

Já para a faixa etária de 7-12 anos, a mucosite oral persistiu além do período de neutropenia em somente oito pacientes (28.5%). Na grande maioria (17 pacientes, 60.7%), o período de mucosite encerrou antes de finalizar o período de neutropenia. Destaca-se que essa faixa etária foi a que mais exibiu mucosite graus 3-4 (nove pacientes, 32.1%). Em 15 pacientes (53.5%), a mucosite oral esteve presente antes do período de neutropenia. Não foi possível cruzar essas duas variáveis em cinco pacientes, por ausência de informação; outros cinco pacientes não foram computados no gráfico por não exibirem mucosite.

Figura 5.4 – Período de mucosite em relação ao período de neutropenia em cada paciente da faixa etária de 7 a 12 anos. O grau máximo de mucosite observado no período é listado à direita

Fonte: A autora.

Na faixa etária de 13-18 anos, cinco pacientes (38.4%) exibiram período de mucosite que se estendeu além do período de neutropenia; na maioria dos pacientes (oito pacientes, 61.5%), não foi detectada mais mucosite antes de finalizar o período de neutropenia. Destacam-se que sete pacientes (53.8%) exibiram mucosite antes do período de neutropenia. Somente um paciente exibiu mucosite severa (grau 3). Não foi possível cruzar essas informações em três pacientes, por ausência de informação; outros três pacientes também não constam no gráfico por não exibirem mucosite oral.

Figura 5.5 – Período de mucosite em relação ao período de neutropenia em cada paciente da faixa etária de 13 a 18 anos. O grau máximo de mucosite observado no período é listado à direita

Fonte: A autora.

A Tabela 5.5 resume as frequências de situações em que a mucosite oral esteve presente antes ou além do período de neutropenia, bem como finalizou junto ou antes do término desse período. Observa-se que há uma tendência de haver distribuição similar nas três situações em relação à neutropenia nas faixas etárias de 0-2 anos, 3-6 anos e 13-18 anos. Contudo, na faixa etária de 7-12 anos, a mucosite tende a se manifestar mais antes da neutropenia e finalizar antes do término desse período crítico ($p=0.040$). Analisando-se somente as MOs com grau ≥ 2 , nota-se que não há manifestação dessas lesões antes da neutropenia, o que indica que a tendência da faixa etária de 7-12 anos é para MO grau 1. Ainda para as MOs grau ≥ 2 , nota-se que há frequência alta de casos que continuam além do período de neutropenia, apesar de não ter havido diferenças significativas com as situações em que a MO encerra antes ou ao mesmo tempo que a neutropenia.

Tabela 5.5 – Frequência de mucosite oral cuja manifestação ocorreu antes ou além do período de neutropenia, bem como finalizou antes do término desse período crítico, segundo a faixa etária

Faixa etária	Período de manifestação de mucosite oral em geral – n (%)			
	Antes da neutropenia	Além da neutropenia	Finalizada antes ou junto com o término da neutropenia	Valor de p
0 a 2 anos (n=28)	10 (35.7)	11 (39.2)	13 (46.4)	0.707
3 a 6 anos (n=19)	10 (52.6)	9 (47.3)	9 (47.3)	0.932
7 a 12 anos (n=28)	15 (53.5)	8 (28.5) ^a ($p=0.031$)	17 (60.7)	0.040
13 a 18 anos (n=13)	7 (53.8)	5 (38.4)	8 (61.5)	0.487
Valor de p	0.497	0.618	0.620	
Faixa etária	Período de manifestação de mucosite oral ≥ 2 – n (%)			
	Antes da neutropenia	Além da neutropenia	Finalizada antes ou junto com o término da neutropenia	Valor de p
0 a 2 anos (n=6)	0 (0.0) ^a ($p=0.030$)	2 (33.3)	4 (66.7)	0.049
3 a 6 anos (n=9)	0 (0.0) ^b ($p=0.030$)	6 (66.7)	3 (33.3)	0.011
7 a 12 anos (n=13)	0 (0.0) ^{a,b} ($p<0.010$)	7 (53.8)	6 (46.2)	0.007
13 a 18 anos (n=8)	0 (0.0) ^{a,b} ($p=0.038$)	4 (50.0)	4 (50.0)	0.049
Valor de p	1.000	0.650	0.650	

Valor de p pelo teste do χ^2 e Exato de Fisher.

a = estatisticamente diferente de “finalizada antes ou junto com o término neutropenia”.

B = estatisticamente diferente de “além da neutropenia”.

Fonte: A autora.

5.3 Fatores associados à perda de massa corpórea

A Tabela 5.6 lista as variáveis com potencial de associação à perda de massa corpórea maior que a mediana (3.5%) durante o período analisado. Na análise univariada, condicionamento mieloablativo ($p=0.010$) e profilaxia para DECH com tacrolimo ($p=0.010$) foram as variáveis que exibiram associação estatisticamente significativa. Somente seis pacientes com tacrolimo exibiram perda massa corpórea maior que a mediana, não sendo então considerada essa variável como fator de risco, mas sim como variável de confusão. Nenhum dos fatores ligados à toxicidade no trato gastrointestinal exibiu associação significativa com perda de massa corpórea. Na análise de regressão logística, condicionamento mieloablativo exibiu risco significativo de acarretar perda de massa corpórea maior que 3.5% ($OR=2.92$, $p=0.006$) (Tabela 5.7).

A Tabela 5.8 mostra as variáveis com potencial de associação a ganho de massa corpórea. Observa-se que idade ≥ 6 anos ($p<0.001$), transplante alogênico ($p=0.043$), condicionamento com bussulfano ($p=0.008$), duração de dor para deglutir ($p=0.031$) e tempo de prescrição de morfina ($p=0.024$) tiveram associação estatisticamente significativa com o ganho de massa corpórea. Na análise de regressão logística, após ajustes do modelo retirando-se duração de dor para deglutir ($p=0.860$), prescrição de morfina ($p=0.088$) e condicionamento com bussulfano ($p=0.104$), somente idade ≥ 6 anos ($OR=0.13$, $p<0.001$) e transplante alogênico ($OR=8.76$, $p=0.004$) foram as variáveis significativamente associadas a ganho de massa corpórea nos pacientes pediátricos (Tabela 5.9).

Tabela 5.6 – Análise univariada da associação entre porcentagem de perda de massa corpórea e variáveis relacionadas ao transplante e à toxicidade no trato gastrointestinal

Variáveis	Valor de p
Idade ≥6 anos	0.156
Transplante alogênico	0.802
Condicionamento mieloablativo	0.010
Bussulfano	0.263
Ciclofosfamida	0.346
Melfalano	1.000
Irradiação corpórea total (TBI)	0.153
Metotrexato	0.540
Tacrolimo	0.010
Duração leucopenia severa	0.420
Mucosite oral ≥grau 2	0.323
Tempo de duração de mucosite oral	0.397
Tempo de duração de dor para deglutir	0.456
Diarréia	0.306
Náuseas	0.560
Tempo de prescrição de morfina	0.222
Tempo de prescrição de nutrição artificial	0.578
Tempo de duração do transplante	0.185
Valor de p pelo teste do χ^2 .	

Fonte: A autora.

Tabela 5.7 – Regressão logística da associação de perda de massa corpórea com a variável condicionamento mieloablativo

Variáveis	OR	IC 95%	Valor de p
Condicionamento mieloablativo	2.92	1.34-6.34	0.006

Fonte: A autora.

Tabela 5.8 – Análise univariada da associação entre porcentagem de ganho de massa corpórea e variáveis relacionadas ao transplante e à toxicidade no trato gastrointestinal

Variáveis	Valor de p
Idade ≥ 6 anos	<0.001
Transplante alogênico	0.043
Condicionamento mieloablativo	0.572
Bussulfano	0.008
Ciclofosfamida	0.850
Melfalano	0.297
Irradiação corpórea total (TBI)	0.052
Metotrexato	0.126
Tacrolimo	0.160
Duração leucopenia severa	1.000
Mucosite oral $\geq$ grau 2	0.331
Tempo de duração de mucosite oral	1.000
Tempo de duração de dor para deglutir	0.031
Diarréia	0.133
Náuseas	0.834
Tempo de prescrição de morfina	0.024
Tempo de prescrição de nutrição artificial	0.853
Tempo de duração do transplante	1.000

Valor de p pelo teste do χ^2 .

Fonte: A autora.

Tabela 5.9 – Regressão logística da associação de ganho de massa corpórea com as variáveis idade ≥ 6 anos, transplante alogênico, tempo de prescrição de opioides, condicionamento com bussulfano e duração de dor para deglutir

Variáveis	OR	IC 95%	Valor de p
Duração de dor para deglutir	2.15	0.89-5.15	0.860
Tempo de prescrição de opioides	2.13	0.89-5.06	0.088
Condicionamento com bussulfano	2.03	0.86-4.78	0.104
Idade ≥ 6 anos	0.13	0.05-0.32	<0.001
Transplante alogênico	8.76	1.98-38.7	0.004

Fonte: A autora.

5.4 Fatores associados à mucosite oral

Na Tabela 5.10, estão listados os fatores que poderiam estar associados à presença de mucosite oral com grau ≥ 2 . Nota-se que condicionamento mieloablativo ($p=0.015$) e profilaxia para DECH com metotrexato ($p=0.012$) foram os fatores que exibiram associação significativa. Na análise multivariada (Tabela 5.11), com a inserção dessas variáveis significativas acrescidas de irradiação corpórea total ($p=0.068$), após ajustes no modelo, a profilaxia com metotrexato exibiu associação significativa com mucosite oral grau ≥ 2 ($OR=3.13$, $p=0.011$). Considerando agora o tempo de duração da mucosite maior que a mediana (10 dias), na análise univariada, não houve associação significativa com nenhuma variável. Adicionando os fatores globulina antitímócito (ATG) ($p=0.094$) e metotrexato ($p=0.083$) na análise multivariada (o fator neoplasias hematológicas não foi adicionado porque somente 11 pacientes exibirem associação positiva, sendo considerado um fator de confusão), nenhuma dessas variáveis exibiu associação significativa com a duração da mucosite oral (Tabela 5.10).

Tabela 5.10 – Análise univariada da associação entre mucosite oral grau e variáveis relacionadas ao transplante

Variáveis	Valor de p	
	Mucosite oral grau ≥ 2	Duração da mucosite oral ≥ 10 dias
Idade ≥ 6 anos	0.319	0.181
Anemias	0.613	0.227
Imunodeficiências	0.614	1.000
Neoplasias hematológicas	0.359	0.056
Transplante alogênico	0.223	1.000
Condicionamento mieloablativo	0.015	0.136
Globulina antitimócito (ATG)	0.331	0.094
Bussulfano	0.285	0.247
Ciclofosfamida	1.000	0.870
Melfalano	0.577	0.785
Irradiação corpórea total (TBI)	0.063	0.762
Metotrexato	0.012	0.061
Duração neutropenia severa	1.000	0.554

Valor de p pelo teste do χ^2 .

Fonte: A autora.

Tabela 5.11 – Regressão logística multivariada da associação de mucosite oral grau ≥ 2 com as variáveis condicionamento mieloablativo, irradiação corpórea total e metotrexato

Variáveis	OR	IC 95%	Valor de p
Mucosite oral grau ≥ 2			
Condicionamento mieloablativo	1.73	0.65-4.60	0.269
Irradiação corpórea total	0.48	0.18-1.24	0.130
Metotrexato	3.13	1.29-7.61	0.011
Duração da mucosite oral maior igual a 10 dias			
ATG	1.70	0.72-4.03	0.226
Metotrexato	2.30	0.98-5.38	0.054

Fonte: A autora.

5.5 Impacto da mucosite oral na prescrição de nutrição artificial e opioides

Mucosite oral grau ≥ 2 ($p < 0.001$) e duração de dor para deglutir ≥ 3 dias ($p < 0.001$) exibiram associação significativa com a prescrição de opioides; a dor para deglutir também associou-se significativamente à prescrição de opioides ≥ 7 dias (Tabela 5.12). Na análise de regressão logística, observou-se que todas essas variáveis foram determinantes significativamente para a frequência e duração da prescrição de opioides (Tabela 5.13). Já a nutrição artificial foi associada significativamente somente à dor para deglutir ≥ 3 dias ($p = 0.022$) (Tabela 5.12), com risco significativo ($OR = 2.7$, $p = 0.018$) (Tabela 5.13).

Tabela 5.12 – Análise univariada da associação entre mucosite oral grau e prescrição de nutrição artificial e opioides

Variáveis	Valor de p			
	Mucosite oral grau ≥ 2	Duração da mucosite oral ≥ 10 dias	Dor para deglutir	Duração de dor para deglutir ≥ 3 dias
Prescrição de opioides	<0.001	0.304	0.123	<0.001
Duração de opioides ≥ 7 dias	0.146	0.748	<0.001	0.711
Prescrição de nutrição artificial	0.292	0.311	0.282	0.022
Duração de nutrição artificial ≥ 10 dias	0.792	0.636	0.562	1.000

Valor de p pelo teste do χ^2 .

Fonte: A autora.

Tabela 5.13 – Regressão logística da associação de prescrição de opioides com grau de mucosite oral ≥ 2 e variáveis relacionadas a dor para deglutir

Variáveis	OR	IC 95%	Valor de p
Prescrição de opióides			
Grau de mucosite oral ≥ 2	12.6	1.5-101.0	0.017
Duração de dor para deglutir ≥ 3 dias	6.5	2.1-19.7	<0.001
Duração da prescrição de opioides ≥ 7 dias			
Presença de dor para deglutir	6.8	2.8-16.3	<0.001

Fonte: A autora.

Tabela 5.14 – Regressão logística da associação de prescrição de nutrição artificial com duração de dor para deglutir

Variáveis	OR	IC 95%	Valor de p
Prescrição de nutrição artificial			
Duração de dor para deglutir ≥ 3 dias	2.7	1.1-6.3	0.018

Fonte: A autora.

5.6 Análise da sobrevida

A sobrevida global em 1 ano foi de 83.5% (IC95% - 74.6-89.4%) e a de 5 anos foi de 54.20% (IC95% - 20.6-78.90%). A Figura 5.6 ilustra a curva de sobrevida global segundo a faixa etária. Não houve diferenças significativas entre as idades ($p=0.859$).

Figura 5.6 – Curva de Kaplan-Meier para sobrevida global e teste de Log rank comparando-se as faixas etárias

Fonte: A autora

A Figura 5.7A evidencia a curva de sobrevida global segundo o tipo de doença primária. Houve diferenças entre a tendência de sobrevida global comparando-se imunodeficiências, anemias, neoplasias hematológicas e demais doenças. Nota-se que os pacientes com outras doenças diferentes de imunodeficiências exibiram sobrevida pior ($p=0.031$) (Figura 5.7B), assim como os pacientes portadores de neoplasias hematológicas ($p=0.063$) e de anemias ($p = 0.256$); para essas duas últimas categorias as diferenças não foram significantes.

Figura 5.7 – Curva Kaplan-Meier para sobrevida global segundo a doença primária e teste de Log rank para comparar as diferentes categorias de doenças

Fonte: A autora.

O condicionamento com bussulfano determinou sobrevida global significativamente melhor ($p=0.044$) (Figura 5.8). Outras variáveis relacionadas ao transplante não tiveram influência significativa sobre a sobrevida global: condicionamento mieloablativo ($p=0.753$), transplante alogênico ($p=0.171$), profilaxia para DECH com metotrexato ($p=0.481$) e tacrolimo ($p=0.120$).

Figura 5.8 - Curva Kaplan-Meier para sobrevida global em pacientes com ou sem condicionamento com bussulfano (valor de p pelo teste de Log rank)

Fonte: A autora.

Foi também verificado se a mucosite interferiu na sobrevida global. Não houve diferenças na sobrevida de pacientes com ou sem mucosite oral de grau ≥ 2 ($p=0.442$) e de duração ≥ 10 dias ($p=0.221$), bem como duração de dor para deglutir ≥ 3 dias ($p=0.683$). Diarréia ($p=0.653$) e náuseas/vômitos ($p=0.921$) também não interferiram na sobrevida global.

Prescrição de nutrição parenteral ($p=0.651$) e de opioides ($p=0.418$), assim como duração de nutrição artificial ≥ 10 dias e duração de opioides ≥ 7 dias ($p=0.670$) também não interferiram significativamente na sobrevida global. O mesmo se deu com a perda $\geq 3.5\%$ ($p=0.344$) ou ganho $\geq 6.5\%$ ($p=0.885$) de massa corpórea.

6 DISCUSSÃO

Neste trabalho, objetivamos caracterizar a frequência e duração da MO durante o TCH em pacientes pediátricos, bem como os fatores que poderiam estar associados a essa condição. Também intencionamos verificar se a MO contribuiria para a perda de massa corpórea durante o TCH, bem como para a prescrição de nutrição artificial e opioides. Esse objetivo foi planejado em função da ausência de informações sobre MO em pacientes pediátricos sob quimioterapia e radioterapia de uma maneira geral, e em pacientes sob TCH em particular. Em nosso levantamento de literatura sobre tema, encontramos somente onze artigos envolvendo pacientes menores de 18 anos sob TCH nos quais foi descrita a mucosite. Vale dizer que nem sempre a mucosite foi identificada como sendo da cavidade oral, sendo dúvida tratar-se de lesões provenientes do trato digestivo como um todo. Nesses trabalhos, a mucosite foi tratada como um evento de toxicidade dentre outros descritos, não sendo detalhados os fatores determinantes para seu aparecimento, nem tampouco o impacto nas condições nutricionais, no tempo de transplante e nas prescrições de medicamentos. Ademais, em função da ausência de informações de MO em pacientes pediátricos em geral, não existem recomendações internacionais de manejo dessas lesões nesse grupo de pacientes; para adultos, por exemplo, a Multinational Association of Supportive Care in Cancer and International Society for Oral Oncology (MASCC/ISOO) traz recomendações validadas cientificamente para prevenção de mucosite oral e gastrointestinal (Bowen; Wardill, 2017).

Um achado interessante da presente casuística foi o fato de haver alta frequência (34.78%) de pacientes com indicação para TCH devido a IDPs; as neoplasias hematológicas foram a segunda maior indicação de TCH (24.34%). Essa tendência diferiu completamente dos dados da literatura sobre MO em pacientes pediátricos no período recente pós-transplante: dos onze artigos que conseguimos levantar, sete incluíram neoplasias hematológicas e somente dois, IDPs. Assim, nossa casuística possui características peculiares inerentes ao motivo de indicação do TCH, envolvendo um perfil de pacientes com doenças primárias raras, com pouca abordagem na literatura. Há uma tendência atual de se indicar TCH para IDPs em pacientes muito jovens, na primeira infância, com

resultados promissores em termos de sobrevida. Para a SCID, por exemplo, a principal IDP da presente amostra (18.26%), após o TCH, a sobrevida pode ser acima de 90% quando o procedimento do transplante for realizado precocemente e em condições sistêmicas favoráveis (Heimall et al., 2017). Em nossa casuística, os pacientes com IDP exibiram sobrevida similar (também em torno de 90% após cinco anos), taxa estatisticamente maior em relação aos pacientes com neoplasias hematológicas ou anemias. A menor sobrevida global foi para os pacientes com doenças hematológicas, a qual foi por volta de 60% em cinco anos. Essa taxa foi similar à citada na literatura para pacientes pediátricos com LLA (principal neoplasia presente na presente casuística), a qual gira em torno de 56% a 60% (Flower, Cairo, 2017; Dalle et al., 2018). Os pacientes com anemias também exibiram sobrevida em torno de 60% após cinco anos, a qual foi baixa em relação ao descrito na literatura. Para anemia falciforme, constam valores por volta de 90% de sobrevida global (Zivot et al., 2018), e para anemia aplásica severa, em torno de 70% a 92% (Yoshida et al., 2014; Darrigo et al., 2019). Pelo presente estudo, não foi possível depreender as causas da sobrevida global reduzida nos pacientes com anemias, sendo necessários mais dados sobre a doença primária, o transplante e os desfechos após esse procedimento em longo prazo para se entender essa taxa reduzida.

Outro aspecto peculiar da presente amostra foi a alta frequência de pacientes na faixa etária de 0 a 2 anos. Essa frequência se deu principalmente por abranger os pacientes com IDPs, os quais realizam o TCH precocemente. Dos onze trabalhos de TCH que fizeram menção a mucosite em pacientes pediátricos, sete apontaram a presença de pacientes nessa idade, contudo eles foram em menor frequência do que as demais faixas etárias. A maioria desses pacientes, na presente amostra, sofreu condicionamento mieloablativo, com predomínio da associação de bussulfano com fludarabina. Apesar desse condicionamento, esses pacientes não exibiram um perfil de intensa toxicidade, exibindo porcentagem de perda de massa corpórea estatisticamente menor do que a faixa etária de 13 a 18 anos. Por outro lado, esses pacientes exibiram porcentagem de ganho de peso estatisticamente maior em relação às demais faixas etárias, provavelmente devido a desequilíbrios hidroeletrolíticos derivados de prescrição de medicamentos, de administração de hemoderivados, bem como de insuficiência renal, hepática ou

respiratória (Cater et al., 2018). Idade ≥ 6 anos foi um fator protetor para o ganho de massa corpórea no presente trabalho, sugerindo que faixas etárias menores tiveram maior risco de exibir esse sinal. O aumento da massa corpórea constitui um sinal clínico importante de toxicidade em pacientes pediátricos durante o TCH, muitas vezes sendo um dos principais fatores preditivos para internação em unidade de terapia intensiva (Cater et al., 2018). Apesar dessa gravidade, nem a perda nem o ganho de massa corpórea tiveram influência na sobrevida global dos pacientes do presente estudo.

Em geral, as faixas etárias maiores (7 a 12 anos e 13 a 18 anos) exibiram uma tendência de maior tempo de duração náuseas/vômitos e de dor para deglutir, bem como maior porcentagem de perda de massa corpórea, o que conferiu um perfil de toxicidade mais intensa no trato gastrointestinal em relação às faixas etárias menores. Em particular as variáveis relacionadas a MO, principalmente frequência de graus 3 e 4 de MO e frequência de dor em cavidade oral, foram maiores nessas faixas etárias. Vale dizer que, no presente estudo, as frequências de MO graus 3 e 4 foram estatisticamente reduzidas em relação às de graus 1 e 2 na amostra como um todo. Fazendo-se as ressalvas no tocante a subjetividade inerente à classificação da mucosite nos períodos recentes após o TCH, essa tendência exibiu certa semelhança com aquela observada no levantamento de estudos de TCH pediátrico com descrição sobre mucosite. Somente em um estudo (Law et al., 2012) foi apontada frequência de 43% de mucosite grau 3 e 2.8% de grau 4 em uma amostra envolvendo ampla faixa etária pediátrica e perfil de doenças primárias similar ao do presente estudo.

A caracterização da MO nos pacientes pediátricos durante o TCH foi o principal objetivo do presente trabalho. Em pacientes adultos, há tendência em se afirmar que a MO tende a coincidir com o período de neutropenia, e que períodos prolongados de imunossupressão constituem risco para essas lesões (Kashiwazaki et al., 2012). Decidimos avaliar se essa tendência também ocorre em pacientes pediátricos. Para tanto, realizamos uma análise comparativa entre os períodos de neutropenia e de MO, com base nos dados de hemograma e de grau de MO registrados diariamente nos prontuários médicos. Analisando-se as MO em geral, observa-se que, em todas as faixas etárias, existe frequência importante de casos em que o paciente exibe MO grau 1 antes da neutropenia, o

que, na maioria das situações, representou o período de condicionamento. Esse resultado reforça a necessidade de se instituírem protocolos de cuidados orais focados na prevenção e tratamento de MO já durante o condicionamento, e não somente durante o período de neutropenia (Eduardo et al., 2015). Ao mesmo tempo, foi também importante a frequência de situações em que a MO, principalmente de grau ≥ 2 , continuou além do período de neutropenia. Esse achado sugere que outros fatores além do neutropenia podem estar associados à permanência de MO mais severa. No presente estudo, a longa duração do período de neutropenia não exibiu associação significativa com MO grau ≥ 2 . Contudo, a profilaxia para DECH com metotrexato foi um fator preditivo para esses graus de MO, resultado que coincide com alguns estudos avaliando fatores de risco para MO em pacientes de TCH adultos (Cutler et al., 2005; Chaudhry et al., 2016). Provavelmente a profilaxia para DECH, realizada em período que pode se estender além da neutropenia, pode ter contribuído para a manutenção da severidade da MO nos pacientes pediátricos nesses períodos.

O impacto da MO no tocante à prescrição de nutrição artificial também foi objeto de análise no presente estudo. Os pacientes pediátricos sob TCH demandam continuamente vigilância nutricional, devido ao alto risco de desnutrição, com cerca de 20% e 47% dos pacientes pediátricos expostos a essa condição (Cohen; Maurice, 2010; Koç et al., 2017). As causas dessa desnutrição são atribuídas a anorexia, náuseas, vômitos, alterações do paladar e mucosite no trato gastrointestinal, que limitam a ingestão voluntária (Cohen; Maurice, 2010). No presente estudo, não encontramos associação entre as variáveis da MO (gradação e tempo de duração) com a frequência e o tempo de prescrição de nutrição artificial. Isso deve ter ocorrido porque a porcentagem de pacientes que receberam esse tipo de prescrição foi alta (71.30%), sugerindo que, mesmo com MO graus 1 e 2, essa indicação foi feita. A porcentagem de prescrição de nutrição artificial detectada no presente estudo foi compatível à descrita na literatura, cuja frequência oscila por volta de 67% (Cohen; Maurice, 2010; Mosby et al., 2011).

É importante destacar que, durante a avaliação da MO, foi realizada distinção entre os sinais clínicos presentes na cavidade oral e os sinais/sintomas presentes em faringe e esôfago, avaliando-se a MO separadamente das demais mucosites do trato gastrointestinal. Assim, se na cavidade oral fosse observado

somente eritema, mesmo que o paciente estivesse sob nutrição artificial e, pelo inquérito, a interrupção da ingestão oral foi devido a dor no trato faríngeo e esofágico, a MO foi classificada como grau 1. Provavelmente devido a esse critério não detectamos associação da nutrição artificial com a MO. Contudo, houve associação positiva com duração de dor para deglutir, sugerindo que a mucosite no trato faríngeo e esofágico foi mais determinante para a indicação de nutrição artificial do que propriamente a MO. Provavelmente, o protocolo de cuidados orais instituídos para pacientes pediátricos, realizado diariamente desde o início do condicionamento até o momento da pega da medula, em que inclui laserterapia de baixa intensidade (Eduardo et al., 2015), deve ter influenciado nesse resultado.

Apesar de a MO não ter tido associação com prescrição de nutrição artificial, essas lesões orais de grau ≥ 2 , em conjunto com a dor para deglutir, influenciaram significativamente a prescrição de opióides. Outros autores também observaram essa associação em pacientes pediátricos sob TCH (Donohoe et al., 2018). Assim, provavelmente a mucosite no trato gastrointestinal como um todo contribuiu para essa prescrição. É importante destacar, contudo, a dificuldade de inquérito de dor em crianças, não estando descartada a possibilidade de ter havido prescrição de opióides sem muita certeza da origem da dor. Os pacientes reportaram outros locais com sintomatologia dolorosa, tais como ombro, abdômen e ânus; essas regiões e outras (por exemplo, joelho e cabeça) foram descritos por outros autores em condições similares às do presente estudo (Pederson; Parran, 2000). Ademais, o consumo de opióides pelos pacientes pediátricos em TCH pode estar associado à inflamação sistêmica gerada pelo condicionamento e não somente à destruição da mucosa gastrointestinal (De Pietri et al., 2019). Assim, em função da escassez de trabalhos, e considerando que um dos focos de protocolos de cuidados orais é o alívio da dor, sobretudo com o uso da laserterapia, mais estudos são necessários para o desenvolvimento de métodos eficientes de coleta de dados sobre dor em pacientes pediátricos.

Como última etapa do presente trabalho, analisou-se o papel da MO na sobrevida global. Para tanto, outros fatores de risco para sobrevida, tais como faixa etária, tipo de condicionamento, tipo de transplante e profilaxia para DECH também foram incluídos. Nenhuma das variáveis relacionadas a mucosite (grau e duração de MO, dor para deglutir, diarreia e náuseas/vômitos) teve influência na sobrevida global. Essa tendência diferiu daquela observada em outro estudo conduzido por nós em pacientes adultos do mesmo centro de transplante, em que a duração da MO, bem como diarreia, determinaram redução na sobrevida global em pacientes com transplante autólogo e alogênico, respectivamente (Eduardo et al., 2018). Encontramos, por outro lado, que os condicionamentos com bussulfano determinaram sobrevida global maior nos pacientes pediátricos, fato que já vem sendo relatado em outros estudos, desde que haja monitorização plasmática das doses desse quimioterápico, atingindo-se a área sob a curva ideal (AUC) (Philippe et al., 2016; Bartelink et al., 2016). Para todos os pacientes do presente estudo com indicação de condicionamento com bussulfano foi realizada monitorização terapêutica individual, ajustando-se a dose para a AUC alvo. Provavelmente em função disso, esse condicionamento contribuiu para a sobrevida global, já que esse procedimento minimiza a toxicidade desse quimioterápico em curto e longo prazo (Philippe et al., 2016; Bartelink et al., 2016).

Em suma, foi possível delinear a frequência, duração e gravidade da MO em pacientes pediátricos durante antes do TCH e durante os períodos iniciais do pós-transplante. Com base nas diferenças encontradas entre as faixas etárias analisadas, descritas em detalhes durante o TCH, e tendo como referência o impacto sobre os demais fatores do transplante abordados aqui, incluindo o período de neutropenia, julgamos ser possível aprimorar os protocolos de cuidados orais até então instituídos para esses pacientes. Esses protocolos devem visar o controle da MO, principalmente no tocante à analgesia, dado o alto impacto dessas lesões na prescrição de opióides.

7 CONCLUSÕES

- Houve predomínio de pacientes com indicação de TCH para imunodeficiências primárias em detrimento a neoplasias hematológicas, assim como alta frequência de pacientes na faixa etária de 0 a 2 anos.
- Perfis de MO distintos segundo a faixa etária foram detectados, havendo maior frequência de MO mais graves e maior duração de dor para deglutir nas faixas etárias de 7 a 12 anos e de 13 a 18 anos.
- O período de MO durante todo o procedimento do transplante não necessariamente se limitou ao período de neutropenia.
- A profilaxia para DECH com metotrexato foi fator de risco para a MO nos pacientes pediátricos, seguindo a mesma tendência observada para pacientes adultos.
- A prescrição de nutrição artificial não foi condicionada pela MO, mas pela dor para deglutir; já a prescrição de opióides sofreu forte influência de MO com grau ≥ 2 e com duração de dor para deglutir ≥ 3 dias.
- As variáveis relacionadas a mucosite no trato digestivo como um todo não impactaram nas alterações de massa corpórea e na sobrevida global.

REFERÊNCIAS¹

Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. *Imunologia celular e molecular*. 6. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2008. p. 375-96.

Al-Herz W, Bousfilha A, Casanova JL, et al. Primary immunodeficiency diseases: na update on the classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee for Primary Immunodeficiency. *Front Immunol*. 2011 Nov.; (2) Article 54. [citado 10 abr. 2019 Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2011.00054>

Al-Homsi AS, Roy TS, Cole K, Feng Y, Duffner U. Post-transplant high-dose cyclophosphamide for the prevention of graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015 Apr;21(4):604-11. doi: 10.1016/j.bbmt.2014.08.014.

Allen G, Logan R, Revesz T, Keefe D, Gue S. The Prevalence and Investigation of Risk Factors of Oral Mucositis in a Pediatric Oncology Inpatient Population; a Prospective Study. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2018 Jan;40(1):15-21. doi: 10.1097/MPH.0000000000000970

Amaya-Urbe L, Rojas M, Azizi G, Anaya JM, Gershwin ME. Primary immunodeficiency and autoimmunity: A comprehensive review. *J Autoimmun*. 2019 May;99:52-72. doi: 10.1016/j.jaut.2019.01.011.

Aydin SE, Freeman AF, Al-Herz W, Al-Mousa HA, Arnaout RK, Aydin RC, et al. Hematopoietic Stem Cell Transplantation as Treatment for Patients with DOCK8 Deficiency. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019 Mar;7(3):848-855. doi: 10.1016/j.jaip.2018.10.035.

Balduzzi A, Valsecchi MG, Silvestri D, Locatelli F, Manfredini L, Busca A, et al. Transplant-related toxicity and mortality: an AIEOP prospective study in 636 pediatric patients transplanted for acute leukemia. *Bone Marrow Transplant*. 2002 Jan;29(2):93-100.

Bardellini E, Schumacher F, Conti G, Porta F, Campus G, Majorana A. Risk factors for oral mucositis in children receiving hematopoietic cell transplantation for primary immunodeficiencies: a retrospective study. *Pediatr Transplant*. 2013 Aug;17(5):492-7. doi: 10.1111/petr.12094.

¹ De acordo com Estilo Vancouver.

Bartelink IH, Lalmohamed A, van Reij EM, Dvorak CC, Savic RM, Zwaveling J, et al. Association of busulfan exposure with survival and toxicity after haemopoietic cell transplantation in children and young adults: a multicentre, retrospective cohort analysis. *Lancet Haematol*. 2016 Nov;3(11):e526-e36. doi: 10.1016/S2352-3026(16)30114-4.

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

Bicakli DH, Yilmaz MC, Aksoylar S, Kantar M, Cetingul N, Kansoy S. Enteral nutrition is feasible in pediatric stem cell transplantation patients. *Pediatr Blood Cancer*. 2012 Dec 15;59(7):1327-9. doi: 10.1002/pbc.24275.

Bonfim C, Ribeiro L, Nichele S, Loth G, Bitencourt M, Koliski A, et al. Haploidentical Bone Marrow Transplantation with Post-Transplant Cyclophosphamide for Children and Adolescents with Fanconi Anemia. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2017 Feb;23(2):310-7. doi: 10.1016/j.bbmt.2016.11.006.

Bousfiha A, Jeddane L, Picard C, Ailal F, Bobby Gaspar H, Al-Herz W, et al. The 2017 IUIS Phenotypic Classification for Primary Immunodeficiencies. *J Clin Immunol*. 2018 Jan;38(1):129-143. doi:10.1007/s10875-017-0465-8.

Bowen JM, Wardill HR. Advances in the understanding and management of mucositis during stem cell transplantation. *Curr Opin Support Palliat Care*. 2017 Dec;11(4):341-346. doi: 10.1097/SPC.0000000000000310.

Boztug H, Zecca M, Sykora KW, Veys P, Lankester A, Slatter M, , et al. Treosulfan-based conditioning regimens for allogeneic HSCT in children with acute lymphoblastic leukaemia. *Ann Hematol*. 2015 Feb;94(2):297-306. doi:10.1007/s00277-014-2196-8.

Butturini AM, Jacob M, Aguajo J, Vander-Walde NA, Villablanca J, Jubran R, et al. High-dose chemotherapy and autologous hematopoietic progenitor cell rescue in children with recurrent medulloblastoma and supratentorial primitive neuroectodermal tumors: the impact of prior radiotherapy on outcome. *Cancer*. 2009 Jul 1;115(13):2956-63. doi: 10.1002/cncr.24341.

Cater DT, Tori AJ, Moser EAS, Rowan CM. Modification and Assessment of the Bedside Pediatric Early Warning Score in the Pediatric Allogeneic Hematopoietic Cell Transplant Population. *Pediatr Crit Care Med*. 2018 May;19(5):483-488. doi:10.1097/PCC.0000000000001521.

Chaudhry HM, Bruce AJ, Wolf RC, Litzow MR, Hogan WJ, Patnaik MS, et al. The Incidence and Severity of Oral Mucositis among Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation Patients: A Systematic Review. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2016 Apr;22(4):605-616. doi: 10.1016/j.bbmt.2015.09.014.

Cheng KK, Lee V, Li CH, Goggins W, Thompson DR, Yuen HL, Epstein JB. Incidence and risk factors of oral mucositis in paediatric and adolescent patients undergoing chemotherapy. *Oral Oncol*. 2011 Mar;47(3):153-62. doi: 10.1016/j.oraloncology.2010.11.019.

Chow EJ, Anderson L, Baker KS, Bhatia S, Guilcher GM, Huang JT, et al. Late Effects Surveillance Recommendations among Survivors of Childhood Hematopoietic Cell Transplantation: A Children's Oncology Group Report. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2016 May;22(5):782-95. doi: 10.1016/j.bbmt.2016.01.023.

Cohen J, Maurice L. Adequacy of nutritional support in pediatric blood and marrow transplantation. *J Pediatr Oncol Nurs*. 2010 Jan-Feb;27(1):40-7. doi:10.1177/1043454209345362.

Cutler C, Li S, Kim HT, Laglenne P, Szeto KC, Hoffmeister L, et al. Mucositis after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a cohort study of methotrexate- and non-methotrexate-containing graft-versus-host disease prophylaxis regimens. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2005 May;11(5):383-8.

Dalle JH, Balduzzi A, Bader P, Lankester A, Yaniv I, Wachowiak J, , et al. Allogeneic Stem Cell Transplantation from HLA-Mismatched Donors for Pediatric Patients with Acute Lymphoblastic Leukemia Treated According to the 2003 BFM and 2007 International BFM Studies: Impact of Disease Risk on Outcomes. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2018 Sep;24(9):1848-55. doi: 10.1016/j.bbmt.2018.05.009.

Darrigo LG Jr, Colturato V, de Souza MP, Loth G, Calixto R, Seber A, et al. Allogeneic bone marrow transplants for pediatric severe aplastic anemia: real-world data comparing matched related and unrelated donors in a developing country. Retrospective study on behalf of pediatric hematopoietic stem cell transplant working group of the Brazilian bone marrow transplantation society (SBTMO) and the Brazil-Seattle Consortium (Gedeco). *Pediatr Transplant*. 2019 Jul 11:e13552. doi:10.1111/petr.13552.

De Pietri S, Nielsen BN, Ifversen M, Kielsen K, Müller KG. Morphine consumption is associated with systemic inflammation in children undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Immunopharmacol Immunotoxicol*. 2019 Apr;41(2):285-291. doi: 10.1080/08923973.2019.1590846.

Donohoe C, Bosi JK, Sykes A, Lu Z, Mandrell B. Clinical Characteristics of Children and Adolescents Undergoing Hematopoietic Cell Transplantation Who Develop Oral Mucositis. *Oncol Nurs Forum*. 2018 Jul 2;45(4):457-462. doi: 10.1188/18.ONF.457-62.

Doss LM, Dandoy CE, Kramer K, Pate A, Flesch L, El-Bietar J, Lane A, Davies SM, Thikkurissy S. Oral health and hematopoietic stem cell transplantation: A longitudinal evaluation of the first 28 days. *Pediatr Blood Cancer*. 2018 Jan;65(1). doi: 10.1002/pbc.26773.

Duerst RE, Horan JT, Liesveld JL, Abboud CN, Zwetsch LM, Senf ES, , et al. Allogeneic bone marrow transplantation for children with acute leukemia: cytoreduction with fractionated total body irradiation, high-dose etoposide and cyclophosphamide. *Bone Marrow Transplant*. 2000 Mar;25(5):489-94.

Dufort G, Castillo L, Pisano S, Castiglioni M, Carolina P, Andrea I, , et al. Haploidentical hematopoietic stem cell transplantation in children with high-risk hematologic malignancies: outcomes with two different strategies for GvHD prevention. Ex vivo T-cell depletion and post-transplant cyclophosphamide: 10 years of experience at a single center. *Bone Marrow Transplant*. 2016 Oct;51(10):1354-1360. doi: 10.1038/bmt.2016.161.

Druley TE, Hayashi R, Mansur DB, Zhang QJ, Barnes Y, Trinkaus K, et al. Early outcomes after allogeneic hematopoietic SCT in pediatric patients with hematologic malignancies following single fraction TBI. *Bone Marrow Transplant*. 2009 Feb;43(4):307-14. doi: 10.1038/bmt.2008.327.

Eduardo FP, Bezinelli LM, Gobbi MF, Pereira AZ, Vogel C, Hamerschlag N, et al. Impact of Oral and Gastrointestinal Mucositis on Body Weight Alterations during Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Nutr Cancer*. 2018 Feb-Mar;70(2):241-8. doi: 10.1080/01635581.2018.1412476.

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

Elfeky R, Shah RM, Unni MNM, Ottaviano G, Rao K, Chiesa R, , et al. New graft manipulation strategies improve the outcome of mismatched stem cell transplantation in children with primary immunodeficiencies. *J Allergy Clin Immunol*. 2019 Jul;144(1):280-93. doi:10.1016/j.jaci.2019.01.030.

Fagioli F, Biasin E, Mastrodicasa L, Sandri A, Ferrero I, Berger M, et al. High-dose thiotepa and etoposide in children with poor-prognosis brain tumors. *Cancer*. 2004 May 15;100(10):2215-21.

Fernandes JF, Kerbaux FR, Ribeiro AA, Kutner JM, Camargo LF, Stape A, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in children with primary immunodeficiencies: Hospital Israelita Albert Einstein experience. *Einstein (São Paulo)*. 2011 Jun;9(2):140-4. doi: 10.1590/S1679-45082011AO2007.

Flower A, Cairo MS. The evolution of allogeneic stem cell transplant for children and adolescents with acute myeloid leukemia. *Clin Adv Hematol Oncol*. 2017 Jan;15(1):52-62.

Gabriel DA, Shea T, Olajida O, Serody JS, Comeau T. The effect of oral mucositis on morbidity and mortality in bone marrow transplant. *Semin Oncol*. 2003 Dec;30(6 Suppl 18):76-83.

Gawade PL, Hudson MM, Kaste SC, Neglia JP, Constine LS, Robison LL, Ness KK. A systematic review of dental late effects in survivors of childhood cancer. *Pediatr Blood Cancer*. 2014 Mar;61(3):407-16. doi: 10.1002/pbc.24842.

Ge J, Yang T, Zhang L, Zhang X, Zhu X, Tang B, et al. The incidence, risk factors and outcomes of early bloodstream infection in patients with malignant hematologic disease after unrelated cord blood transplantation: a retrospective study. *BMC Infect Dis*. 2018 Dec 13;18(1):654. doi: 10.1186/s12879-018-3575-x.

Gomes APM, Ferreira HCG, Guaré RO, Gomes AMM. Manifestações bucais da anemia de células falciformes em gêmeos heterozigóticos. *Rev Bras Pesq Saúde*. 2016 abr-jun;18(2):136-45.

Gordón-Núñez MA, Silva Júnior FL, Galvão HC. Neutropenia e mucosite oral: fatores de risco para candidíase e crianças com câncer. *Rev Odontol Bras Central*. 2010;18(48):51-6.

Gratwohl AA, Moutsopoulos HM, Chused TM, Akizuki M, Wolf RO, Sweet JB, et al. Sjögren-type syndrome after allogeneic bone-marrow transplantation. *Ann Intern Med*. 1977 Dec;87(6):703-6. Erratum in: *Ann Intern Med*. 2008 Oct 21;149(8):596.

Green R, Horn H, Erickson JM. Eating experiences of children and adolescents with chemotherapy-related nausea and mucositis. *J Pediatr Oncol Nurs*. 2010 Jul-Aug;27(4):209-16. doi: 10.1177/1043454209360779.

Guggenheimer J, Verbin RS, Appel BN, Schmutz J. Clinicopathologic effects of cancer chemotherapeutic agents on human buccal mucosa. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1977 Jul;44(1):58-63.

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

Han SB, Bae EY, Lee JW, Lee DG, Chung NG, Jeong DC, et al. Clinical characteristics and antimicrobial susceptibilities of viridans streptococcal bacteremia during febrile neutropenia in patients with hematologic malignancies: a comparison between adults and children. *BMC Infect Dis*. 2013 Jun 17;13:273. doi: 10.1186/1471-2334-13-273.

Hamerschlak N, Bouzas LFS, Seber A, Silla L, Ruiz MA. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Transplante de Medula Óssea. Rio de Janeiro: SBTMO; 2012. Capítulo 14, p.239-84.

Haskoloğlu Ş, Köstel Bal S, İslamoğlu C, Altun D, Kendirli T, Doğu EF, et al. Outcome of treosulfan-based reduced-toxicity conditioning regimens for HSCT in high-risk patients with primary immune deficiencies. *Pediatr Transplant*. 2018 Nov;22(7):e13266. doi: 10.1111/petr.13266.

Heimall J, Puck J, Buckley R, Fleisher TA, Gennery AR, Neven B, et al. Current Knowledge and Priorities for Future Research in Late Effects after Hematopoietic Stem Cell Transplantation (HCT) for Severe Combined Immunodeficiency Patients: A Consensus Statement from the Second Pediatric Blood and Marrow Transplant Consortium International Conference on Late Effects after Pediatric HCT. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2017 Mar;23(3):379-387. doi: 10.1016/j.bbmt.2016.12.619.

Hölttä P, Alaluusua S, Saarinen-Pihkala UM, Wolf J, Nyström M, Hovi L. Long-term adverse effects on dentition in children with poor-risk neuroblastoma treated with high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation with or without total body irradiation. *Bone Marrow Transplant.* 2002 Jan;29(2):121-7.

Illhardt T, Toporski J, Feuchtinger T, Turkiewicz D, Teltschik HM, Ebinger M, Haploidentical Stem Cell Transplantation for Refractory/Relapsed Neuroblastoma. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2018 May;24(5):1005-1012. doi: 10.1016/j.bbmt.2017.12.805.

Inagaki J, Nagatoshi Y, Sakiyama M, Nomura Y, Teranishi H, Sasaki T, Okamura J. TBI and melphalan followed by allogeneic hematopoietic SCT in children with advanced hematological malignancies. *Bone Marrow Transplant.* 2011 Aug;46(8):1057-62. doi: 10.1038/bmt.2010.253.

Kashiwazaki H, Matsushita T, Sugita J, Shigematsu A, Kasashi K, Yamazaki Y, et al. A comparison of oral mucositis in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation between conventional and reduced-intensity regimens. *Support Care Cancer.* 2012 May;20(5):933-9. doi: 10.1007/s00520-011-1164-2.

Kawase T, Morishima Y, Matsuo K, Kashiwase K, Inoko H, Saji H, et al. High-risk HLA allele mismatch combinations responsible for severe acute graft-versus-host disease and implication for its molecular mechanism. *Blood.* 2007 Oct 1;110(7):2235-41.

Kent MW, Kelher MR, Silliman CC, Quinones R. Neutrophil function in children following allogeneic hematopoietic stem cell transplant. *Pediatr Transplant.* 2016 Aug;20(5):658-66. doi: 10.1111/petr.12714.

Khandelwal P, Millard HR, Thiel E, Abdel-Azim H, Abraham AA, Auletta JJ, et al. Hematopoietic Stem Cell Transplantation Activity in Pediatric Cancer between 2008 and 2014 in the United States: A Center for International Blood and Marrow Transplant Research Report. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2017 Aug;23(8):1342-1349. doi:10.1016/j.bbmt.2017.04.018.

Koç N, Gündüz M, Tavil B, Azik MF, Coşkun Z, Yardımcı H, et al. Beneficial Effect of the Nutritional Support in Children Who Underwent Hematopoietic Stem Cell Transplant. *Exp Clin Transplant*. 2017 Aug;15(4):458-62. doi: 10.6002/ect.2015.0298.

Law J, Cowan MJ, Dvorak CC, Musick L, Long-Boyle JR, Baxter-Lowe LA, et al. Busulfan, fludarabine, and alemtuzumab as a reduced toxicity regimen for children with malignant and nonmalignant diseases improves engraftment and graft-versus-host disease without delaying immune reconstitution. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2012 Nov;18(11):1656-63. doi: 10.1016/j.bbmt.2012.05.006.

Lehmann L, El-Haddad A, Barr RD. Global Approach to Hematologic Malignancies. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2016 Apr;30(2):417-32. doi: 10.1016/j.hoc.2015.11.008.

Lehrnbecher T. The clinical management of invasive mold infection in children with cancer or undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Expert Ver Anti Infect Ther*. 2019 Jul;17(7):489-499. doi: 10.1080/14787210.2019.1626718.

Lough M, Watkins R, Campbell M, Carr K, Burnett A, Shenkin A. Parenteral nutrition in bone marrow transplantation. *Clin Nutr*. 1990 Apr;9(2):97-101.

Mahlaoui N, Warnatz K, Jones A, Workman S, Cant A. Advances in the Care of Primary Immunodeficiencies (PIDs): from Birth to Adulthood. *J Clin Immunol*. 2017 Jul;37(5):452-460. doi: 10.1007/s10875-017-0401-y.

Majhail NS, Farnia SH, Carpenter PA, Champlin RE, Crawford S, Marks DI, et al. Indications for Autologous and Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: Guidelines from the American Society for Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015 Nov;21(11):1863-9. doi:10.1016/j.bbmt.2015.07.032.

Majorana A, Schubert MM, Porta F, Ugazio AG, Sapelli PL. Oral complications of pediatric hematopoietic cell transplantation: diagnosis and management. *Support Care Cancer*. 2000 Sep;8(5):353-65.

Malogolowkin MH, Hemmer MT, Le-Rademacher J, Hale GA, Mehta PA, Smith AR, et al. Outcomes following autologous hematopoietic stem cell transplant for patients with relapsed Wilms' tumor: a CIBMTR retrospective analysis. *Bone Marrow Transplant*. 2017 Nov;52(11):1549-1555. doi: 10.1038/bmt.2017.178.

McCusker C, Upton J, Warrington R. Primary immunodeficiency. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2018 Sep 12;14(Suppl 2):61. doi: 10.1186/s13223-018-0290-5. eCollection 2018.

Merli P, Algeri M, Del Bufalo F, Locatelli F. Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia. *Curr Hematol Malig Rep*. 2019 Apr;14(2):94-105. doi: 10.1007/s11899-019-00502-2.

Mosby TT, Griffith LK, Jones M, Allen G, Yang J, Wang C, et al. Comparing administration of nutrition support with prescribed dose. *J Pediatr Oncol Nurs*. 2011 Sep-Oct;28(5):273-86. doi: 10.1177/1043454211418664.

Nagler A, Brautbar C, Slavin S, Bishara A. Bone marrow transplantation using unrelated and family related donors: the impact of HLA-C disparity. *Bone Marrow Transplant*. 1996 Nov;18(5):891-7.

Neville BW, Damm DD, Allen CM, Bouquot JE. Doenças Mediadas Imunologicamente e Suas Avaliações. In: *Patologia oral e maxilofacial*. 3rd ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2009. Capítulo 16, p. 743-817.

Nicolatou-Galitis O, Kitra V, Van Vliet-Constantinidou C, Peristeri J, Goussetis E, Petropoulos D, et al. The oral manifestations of chronic graft-versus-host disease (cGVHD) in paediatric allogeneic bone marrow transplant recipients. *J Oral Pathol Med*. 2001 Mar;30(3):148-53.

Norman M, David C, Wainstein B, Ziegler JB, Cohn R, Mitchell R, et al. Haematopoietic stem cell transplantation for primary immunodeficiency syndromes: A 5-year single-centre experience. *J Paediatr Child Health*. 2017 Oct;53(10):988-994. doi:10.1111/jpc.13643.

Okamoto Y, Kudo K, Tabuchi K, Tomizawa D, Taga T, Goto H, et al. Hematopoietic stem-cell transplantation in children with refractory acute myeloid leukemia. *Bone Marrow Transplant*. 2019 Feb 4. doi:10.1038/s41409-019-0461-0. [Epub ahead of print].

Orchard PJ, Fasth AL, Le Rademacher J, He W, Boelens JJ, Horwitz EM, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for infantile osteopetrosis. *Blood*. 2015 Jul 9;126(2):270-6. doi:10.1182/blood-2015-01-625541.

Pasquini R. Transplante de medula óssea em anemias aplásticas. *Medicina, Ribeirão Preto*. 2000 jul./set.;33(3):219-31.

Passweg JR, Halter J, Bucher C, Gerull S, Heim D, Rovó A, et al. Hematopoietic stem cell transplantation: a review and recommendations for follow-up care for the general practitioner. *Swiss Med Wkly*. 2012 Oct 15;142:w13696. doi: 10.4414/smw.2012.13696.

Pederson C, Parran L. Opioid tapering in hematopoietic progenitor cell transplant recipients. *Oncol Nurs Forum*. 2000 Oct;27(9):1371-80.

Peslak SA, Olson T, Babushok DV. Diagnosis and Treatment of Aplastic Anemia. *Curr Treat Options Oncol*. 2017 Nov 16;18(12):70. doi: 10.1007/s11864-017-0511-z.

Philippe M, Goutelle S, Guitton J, Fonrose X, Bergeron C, Girard P, Bertrand Y, Bleyzac N. Should busulfan therapeutic range be narrowed in pediatrics? Experience from a large cohort of hematopoietic stem cell transplant children. *Bone Marrow Transplant*. 2016 Jan;51(1):72-8. doi: 10.1038/bmt.2015.218.

Petropoulos D, Worth LL, Mullen CA, Madden R, Mahajan A, Choroszy M, et al. Total body irradiation, fludarabine, melphalan, and allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for advanced pediatric hematologic malignancies. *Bone Marrow Transplant*. 2006 Mar;37(5):463-7.

Picard C, Bobby Gaspar H, Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova JL, Chatila T, et al. International Union of Immunological Societies: 2017 Primary Immunodeficiency Diseases Committee Report on Inborn Errors of Immunity. *J Clin Immunol*. 2018 Jan;38(1):96-128. doi: 10.1007/s10875-017-0464-9.

Pieroni F, Barros GMN, Voltarelli JC, Simões BP. Transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH). *Rev Bras Hematol. Hemoter*. 2007;29(3):327-30.

Pithan CF, Bittencourt HNS, Ferreira MAP, et al. Anemia Aplástica Adquirida. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas. Portaria SAS/MS n 1300, de 21 de novembro de 2013.

Roxo Júnior P. Primary immunodeficiency diseases: relevant aspects for pulmonologists. *J Bras Pneumol*. 2009 Oct;35(10):1008-17.

Schubert MM, Sullivan KM. Recognition, incidence, and management of oral graft-versus-host disease. *NCI Monogr*. 1990;(9):135-43.

Shadur B, Zaidman I, NaserEddin A, Lokshin E, Hussein F, Oron HC, et al. Successful hematopoietic stem cell transplantation for osteopetrosis using reduced intensity conditioning. *Pediatr Blood Cancer*. 2018 Jun;65(6):e27010. doi: 10.1002/pbc.27010.

Silva DS, Mattos IE, Teixeira LR. Tendência de mortalidade por leucemias e linfomas em menores de 20 anos, Brasil. *Rev Bras Cancerologia*. 2013;59(2):165-73.

Simões BP, Pieroni F, Barros GMN., Machado CL, Cançado RD, Salvino MA, et al. Consenso brasileiro em transplante de células-tronco hematopoéticas: comitê de hemoglobinopatias. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2010 May 32(Supl 1):46-53.

Spitzer TR. Engraftment syndrome following hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2001 May;27(9):893-8.

Steliarova-Foucher E, Colombet M, Ries LAG, Moreno F, Dolya A, Bray F, et al. International incidence of childhood cancer, 2001-10: a population-based registry study. *Lancet Oncol*. 2017 Jun;18(6):719-31. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30186-9. Epub 2017 Apr 11. Erratum in: *Lancet Oncol*. 2017 Jun;18(6):e301.

Stepensky P, Grisariu S, Avni B, Zaidman I, Shadur B, Elpeleg O, et al. Stem cell transplantation for osteopetrosis in patients beyond the age of 5 years. *Blood Adv*. 2019 Mar 26;3(6):862-8. doi:10.1182/bloodadvances.2018025890.

Tiercy JM. How to select the best available related or unrelated donor of hematopoietic stem cells? *Haematologica*. 2016 Jun;101(6):680-7. doi:10.3324/haematol.2015.141119.

Tolbert VP, Matthay KK. Neuroblastoma: clinical and biological approach to risk stratification and treatment. *Cell Tissue Res*. 2018 May;372(2):195-209. doi:10.1007/s00441-018-2821-2.

Uppuluri R, Sivasankaran M, Patel S, Swaminathan VV, Ramanan KM, Ravichandran N, et al. Haploidentical Stem Cell Transplantation with Post-Transplant Cyclophosphamide for Primary Immune Deficiency Disorders in Children: Challenges and Outcome from a Tertiary Care Center in South India. *J Clin Immunol*. 2019 Feb;39(2):182-7. doi: 10.1007/s10875-019-00600-z.

Van Eyssen A, Novitsky N, De Wit P, Schlaphoff T, Thomas V, Pillay D, et al. Single-centre experience of allogeneic haemopoietic stem cell transplant in paediatric patients in Cape Town, South Africa. *S Afr Med J*. 2017 Feb 27;107(3):232-238. doi: 10.7196/SAMJ.2017.v107i3.11313.

Vera-Llonch M, Oster G, Ford CM, Lu J, Sonis S. Oral mucositis and outcomes of allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation in patients with hematologic malignancies. *Support Care Cancer*. 2007 May;15(5):491-6.

Vieira T, Leblanc A, Santos N, Costa JT. Imunodeficiências primárias: da suspeita clínica ao tratamento. Porto: Serviço de Imunoalergologia. Centro Hospitalar de São João, EPE Porto; 2012.

Vigorito AC, Souza CA. Transplante de células-tronco hematopoéticas e a regeneração da hematopoese. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2009;31(4):280-4.

Wiebking V, Hütker S, Schmid I, Immler S, Feuchtinger T, Albert MH. Reduced toxicity, myeloablative HLA-haploidentical hematopoietic stem cell transplantation with post-transplantation cyclophosphamide for sickle cell disease. *Ann Hematol*. 2017 Aug;96(8):1373-7. doi: 10.1007/s00277-017-3030-x.

Wilberg P, Kanellopoulos A, Ruud E, Hjermstad MJ, Fosså SD, Herlofson BB. Dental abnormalities after chemotherapy in long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia 7-40 years after diagnosis. *Support Care Cancer*. 2016 Apr;24(4):1497-506. doi: 10.1007/s00520-015-2940-1.

Williams K, Thomson D, Seto I, Contopoulos-loannidis DG, Ioannidis JP, Curtis S, et al. Standard 6: age groups for pediatric trials. *Pediatrics*. 2012 Jun;129 Suppl 3:S153-60. doi: 10.1542/peds.2012-0055I.

Yalçın B, Kremer LC, van Dalen EC. High-dose chemotherapy and autologous haematopoietic stem cell rescue for children with high-risk neuroblastoma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Oct 5;(10):CD006301. doi: 10.1002/14651858.CD006301.

Yeşilipek MA. Hematopoietic stem cell transplantation in children. *Turk Pediatri Ars*. 2014 Jun 1;49(2):91-8. doi: 10.5152/tpa.2014.2010.

Yi ES, Choi YB, Lee NH, Lee JW, Sung KW, Koo HH, et al. Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation in Patients with Primary Immunodeficiencies in Korea: Eleven-Year Experience in a Single Center. *J Clin Immunol*. 2018 Oct;38(7):757-66. doi: 10.1007/s10875-018-0542-7.

Yoshida N, Kobayashi R, Yabe H, Kosaka Y, Yagasaki H, Watanabe K, et al. First-line treatment for severe aplastic anemia in children: bone marrow transplantation from a matched family donor versus immunosuppressive therapy. *Haematologica*. 2014 Dec;99(12):1784-91. doi: 10.3324/haematol.2014.109355.

Young JH, Logan BR, Wu J, Wingard JR, Weisdorf DJ, Mudrick C, et al. Infections after Transplantation of Bone Marrow or Peripheral Blood Stem Cells from Unrelated Donors. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2016 Feb;22(2):359-370. doi: 10.1016/j.bbmt.2015.09.013.

Young NS. Aplastic Anemia. *N Engl J Med*. 2018 Oct 25;379(17):1643-56. doi: 10.1056/NEJMr1413485.

Zivot A, Lipton JM, Narla A, Blanc L. Erythropoiesis: insights into pathophysiology and treatments in 2017. *Mol Med*. 2018 Mar 23;24(1):11. doi:10.1186/s10020-018-0011-z.

ANEXO A – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa FOUSP

USP - FACULDADE DE ODONTOLOGIA DA UNIVERSIDADE DE SÃO
PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP														
DADOS DO PROJETO DE PESQUISA														
Título da Pesquisa: Levantamento das condições de saúde bucal em pacientes pediátricos oncológicos e/ou submetidos a transplante de células hematopoiéticas														
Pesquisador: Luciana Corrêa														
Área Temática:														
Versão: 2														
CAAE: 83280017.0.0000.0075														
Instituição Proponente: Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo														
Patrocinador Principal: Financiamento Próprio														
DADOS DO PARECER														
Número do Parecer: 2.585.008														
Apresentação do Projeto:														
<p>As alterações bucais em pacientes pediátricos oncológicos e naqueles submetidos a transplante de células hematopoiéticas (TCH) podem estar presentes durante ou após o tratamento instituído. As frequências e os fatores de risco dessas alterações são pouco descritos na literatura. Este estudo é dividido em duas partes. Na primeira parte, será feito um estudo retrospectivo coletando-se dados das condições bucais e gerais de pacientes pediátricos submetidos à TCH. Na segunda parte, será feito um estudo prospectivo incluindo-se pacientes pediátricos, tanto submetidos à TCH quanto tratados somente com quimioterapia e radioterapia.</p>														
Objetivo da Pesquisa:														
<p>Analisar os principais fatores de risco para as alterações bucais mais frequentes, envolvendo principalmente variáveis relacionadas à doença primária, faixa etária e terapia antineoplásica. Os resultados do presente projeto de pesquisa poderão contribuir para o estabelecimento de protocolos mais direcionados para a prevenção e o tratamento das alterações bucais nos pacientes pediátricos tratados com quimioterapia, radioterapia e TCH, minimizando as sequelas na cavidade bucal a longo prazo.</p>														
Avaliação dos Riscos e Benefícios:														
<p>Riscos: Tanto o estudo retrospectivo quanto o prospectivo não apresentam risco para o paciente, pois ambos envolvem somente a coleta de informações de prontuários (retrospectivo) e de exame</p>														
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td colspan="2">Endereço: Av Prof Lineu Prestes 2227</td> <td>CEP: 05.508-900</td> </tr> <tr> <td>Bairro: Cidade Universitária</td> <td>Município: SAO PAULO</td> <td></td> </tr> <tr> <td>UF: SP</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Telefone: (11)3091-7960</td> <td>Fax: (11)3091-7814</td> <td>E-mail: cepfo@usp.br</td> </tr> </table>			Endereço: Av Prof Lineu Prestes 2227		CEP: 05.508-900	Bairro: Cidade Universitária	Município: SAO PAULO		UF: SP			Telefone: (11)3091-7960	Fax: (11)3091-7814	E-mail: cepfo@usp.br
Endereço: Av Prof Lineu Prestes 2227		CEP: 05.508-900												
Bairro: Cidade Universitária	Município: SAO PAULO													
UF: SP														
Telefone: (11)3091-7960	Fax: (11)3091-7814	E-mail: cepfo@usp.br

USP - FACULDADE DE
ODONTOLOGIA DA
UNIVERSIDADE DE SÃO

Continuação do Parecer: 2.585.008

clínico não-invasivo (prospectivo).

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Na primeira parte da pesquisa será feito um estudo retrospectivo (n=100), coletando-se dados das condições bucais e gerais dos pacientes pediátricos submetidos a transplante de células hematopoéticas (TCH) no Hospital Israelita Albert Einstein - SP. Na segunda parte será feito um estudo prospectivo, incluindo -se pacientes pediátricos tanto submetidos a TCH quanto tratados somente com quimioterapia e radioterapia (n=45, na mesma instituição, listada como Centro Coparticipante nas Informações Básicas do Projeto).

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Foram apresentados: Projeto Detalhado, TCLE, Termo de Assentimento e Autorização do HIAE.

Recomendações:

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

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

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não há pendências.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1014711.pdf	08/03/2018 10:31:55		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE2.docx	08/03/2018 10:28:52	Luciana Corrêa	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE1.docx	08/03/2018 10:28:41	Luciana Corrêa	Aceito

Endereço: Av Prof Lineu Prestes 2227
Bairro: Cidade Universitária CEP: 05.508-900
UF: SP Município: SAO PAULO
Telefone: (11)3091-7960 Fax: (11)3091-7814 E-mail: cepto@usp.br

Continuação do Parecer: 2.585.008

TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TASemTCTH.docx	08/03/2018 10:28:32	Luciana Corrêa	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TAComTCTH.docx	08/03/2018 10:28:21	Luciana Corrêa	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetoFinalEinsteinPlataformaBrasil.doc	15/02/2018 22:07:20	Luciana Corrêa	Aceito
Declaração de Pesquisadores	AssinaturaFernanda.pdf	16/11/2017 16:40:34	Luciana Corrêa	Aceito
Folha de Rosto	FolhaRosto.pdf	16/11/2017 16:38:23	Luciana Corrêa	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SAO PAULO, 06 de Abril de 2018

Assinado por:
Maria Gabriela Haye Biazevic
 (Coordenador)

Endereço: Av Prof Lineu Prestes 2227
 Bairro: Cidade Universitária CEP: 05.508-900
 UF: SP Município: SAO PAULO
 Telefone: (11)3091-7960 Fax: (11)3091-7614 E-mail: cepfo@usp.br

ANEXO B – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa Hospital Israelita Albert Einstein - SP

ALBERT EINSTEIN <small>INSTITUTO DE ENSINO E PESQUISA</small>	HOSPITAL ISRAELITA ALBERT EINSTEIN-SP
PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP										
Elaborado pela Instituição Coparticipante										
DADOS DO PROJETO DE PESQUISA										
Título da Pesquisa: Levantamento das condições de saúde bucal em pacientes pediátricos oncológicos e/ou submetidos a transplante de células hematopoiéticas										
Pesquisador: Luciana Corrêa										
Área Temática:										
Versão: 2										
CAAE: 83280017.0.3001.0071										
Instituição Proponente: SOCIEDADE BENEF ISRAELITABRAS HOSPITAL ALBERT EINSTEIN										
Patrocinador Principal: Financiamento Próprio										
DADOS DO PARECER										
Número do Parecer: 2.702.363										
Apresentação do Projeto:										
As alterações bucais em pacientes pediátricos oncológicos e naqueles submetidos a transplante de células hematopoiéticas (TCH) podem estar presentes durante ou após o tratamento instituído. As frequências e os fatores de risco dessas alterações são pouco descritos na literatura. Este Projeto de pesquisa é dividido em duas partes. Na primeira parte, será feito um estudo retrospectivo coletando-se dados das condições bucais e gerais de pacientes pediátricos submetidos a TCH. Na segunda parte, será feito um estudo prospectivo incluindo-se pacientes pediátricos tanto submetidos a TCH quanto tratados somente com quimioterapia e radioterapia. Serão analisados os principais fatores de risco para as alterações bucais mais frequentes, envolvendo principalmente variáveis relacionadas a doença primária, faixa etária e terapia antineoplásica.										
Os resultados do presente projeto podem contribuir para o estabelecimento de protocolos mais direcionados para a prevenção e o tratamento das alterações bucais nos pacientes pediátricos tratados com quimioterapia, radioterapia e TCH, minimizando as sequelas na cavidade bucal a longo prazo.										
Objetivo da Pesquisa:										
Objetivo Primário:										
Realizar levantamento retrospectivo e prospectivo das condições de saúde bucal de pacientes										
<table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="border: none;">Endereço: Av. Albert Einstein 627 - 266</td> <td style="border: none;">CEP: 05.652-000</td> </tr> <tr> <td style="border: none;">Bairro: Morumbi</td> <td style="border: none;">Município: SAO PAULO</td> </tr> <tr> <td style="border: none;">UF: SP</td> <td style="border: none;">E-mail: cep@einstein.br</td> </tr> <tr> <td style="border: none;">Telefone: (11)2151-3729</td> <td style="border: none;">Fax: (11)2151-0273</td> </tr> </table>			Endereço: Av. Albert Einstein 627 - 266	CEP: 05.652-000	Bairro: Morumbi	Município: SAO PAULO	UF: SP	E-mail: cep@einstein.br	Telefone: (11)2151-3729	Fax: (11)2151-0273
Endereço: Av. Albert Einstein 627 - 266	CEP: 05.652-000									
Bairro: Morumbi	Município: SAO PAULO									
UF: SP	E-mail: cep@einstein.br									
Telefone: (11)2151-3729	Fax: (11)2151-0273

Continuação do Parecer: 2.702.363

oncológicos e/ou submetidos a TCH e analisar os fatores de risco para as principais alterações detectadas.

Objetivo Secundário:

- Descrever as condições de saúde bucal antes e durante o tratamento antineoplásico (quimioterapia e radioterapia) e o TCH em pacientes pediátricos;
- Realizar levantamento retrospectivo acerca da toxicidade geral e no trato digestivo, com especial ênfase à mucosite oral e xerostomia, em pacientes pediátricos submetidos a TCH;
- Estabelecer os fatores de risco para as principais alterações encontradas nas duas situações anteriores.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Tanto o estudo retrospectivo quanto o prospectivo não representam risco para o paciente, pois ambos envolvem somente a coleta de informações de prontuários (retrospectivo) e de exame clínico não-invasivo (prospectivo). No exame clínico, será utilizado espelho e lanterna, realizando-se somente inspeção visual da mucosa oral e da superfície dentária. Pode haver risco mínimo de perda de sigilo de dados, mas os pesquisadores se comprometem a fazer todo o necessário para garantir a proteção das informações dos participantes de pesquisa.

Benefícios:

Os resultados desta pesquisa poderão elucidar os riscos de toxicidade na cavidade oral em crianças submetidos a tratamento antineoplásico, incluindo o transplante de células hematopoiéticas, orientando protocolos de prevenção e cuidados bucais específicos para esses pacientes.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de um estudo parte retrospectivo e parte prospectivo, sem intervenção. Os exames a serem aplicados envolvem a rotina habitual. No total serão avaliados 145 participantes e o HIAE entrará como coparticipante.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Em conformidade com a Resolução CNS 466/12.

Recomendações:

É atribuição do CEP acompanhar o desenvolvimento dos projetos, por meio de relatórios

Endereço: Av. Albert Einstein 627 - 26s
 Bairro: Morumbi CEP: 05.652-000
 UF: SP Município: SAO PAULO
 Telefone: (11)2151-3729 Fax: (11)2151-0273 E-mail: cep@einstein.br

Continuação do Parecer: 2.702.363

semestrais dos pesquisadores e de outras estratégias de monitoramento, de acordo com o risco inerente à pesquisa". Por isso o/a pesquisador/a responsável deverá encaminhar para o CEP Einstein os Relatórios Parciais a cada seis meses e o Relatório Final de seu projeto, até 30 dias após o seu término.

Relatório Parcial:

<https://www.einstein.br/pesquisa/servicos/comite-etica-em-pesquisa/relatorio-pesquisas-aprovadas>

Relatório Final:

<https://www.einstein.br/pesquisa/servicos/comite-etica-em-pesquisa/relatorio-pesquisas-aprovadas>

Relatório de suspensão do estudo:

<https://www.einstein.br/pesquisa/servicos/comite-etica-em-pesquisa/relatorio-pesquisas-aprovadas>

Segundo a Resolução CNS 466/2012 o pesquisador responsável deve prever procedimentos que assegurem a confidencialidade e a privacidade, a proteção da imagem e a não estigmatização dos participantes da pesquisa, garantindo a não utilização das informações em prejuízo das pessoas e/ou das comunidades, inclusive em termos de autoestima, de prestígio e/ou de aspectos econômico-financeiros.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Apos análise os seguintes documentos foram Aprovados:

- 1) Projeto de Pesquisa versão 2 datado de 22 de Maio de 2018;
- 2) Termo de Consentimento Livre e Esclarecido Responsável versão 2.0 datado de 22/05/2018;
- 3) Termo de Consentimento Livre e Esclarecido 18 anos versão 2.0 datado de 22/05/2018;
- 4) Termo de Assentimento com TCTH versão 2.0 datado de 22/05/2018;
- 5) Termo de Assentimento sem TCTH versão 2.0 datado de 22/05/2018.

Endereço: Av. Albert Einstein 627 - 2ss
 Bairro: Morumbi CEP: 05.652-000
 UF: SP Município: SAO PAULO
 Telefone: (11)2151-3729 Fax: (11)2151-0273 E-mail: cep@einstein.br

Continuação do Parecer 2.702.363

Considerações Finais a critério do CEP:

DOCUMENTAÇÃO APROVADA PELO CEP DO HOSPITAL ISRAELITA ALBERT EINSTEIN EM REUNIÃO REALIZADA EM 05/06/2018.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1108765.pdf	23/05/2018 12:08:40		Aceito
Brochura Pesquisa	Projeto_Einstein_PlataformaBrasil_Versao2Definitiva.doc	23/05/2018 11:52:34	Luciana Corrêa	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE1_18anosVersao2Definitiva.docx	23/05/2018 11:51:48	Luciana Corrêa	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE2_PaiseResponsaveisVersao2Definitiva.docx	23/05/2018 11:51:39	Luciana Corrêa	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_Assentimento_semTCTHVersao2Definitiva.docx	23/05/2018 11:51:28	Luciana Corrêa	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_Assentimento_comTCTHVersao2Definitiva.docx	23/05/2018 11:51:06	Luciana Corrêa	Aceito
Declaração de Pesquisadores	CartaHIAE.pdf	21/05/2018 16:43:01	Luciana Corrêa	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	DocCoparticipanteEinstein.pdf	12/04/2018 17:35:55	Luciana Corrêa	Aceito
Declaração de Pesquisadores	DocPesquisadorFeEinstein.pdf	12/04/2018 17:35:32	Luciana Corrêa	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE2.docx	08/03/2018 10:28:52	Luciana Corrêa	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE1.docx	08/03/2018 10:28:41	Luciana Corrêa	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento /	TASemTCTH.docx	08/03/2018 10:28:32	Luciana Corrêa	Aceito

Endereço: Av. Albert Einstein 627 - 2ss
 Bairro: Morumbi CEP: 05.652-000
 UF: SP Município: SÃO PAULO
 Telefone: (11)2151-3729 Fax: (11)2151-0273 E-mail: cep@einstein.br

Continuação do Parecer: 2.702.363

Justificativa de Ausência	TASemTCTH.docx	08/03/2018 10:28:32	Luciana Corrêa	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TAComTCTH.docx	08/03/2018 10:28:21	Luciana Corrêa	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetoFinalEinsteinPlataformaBrasil.doc	15/02/2018 22:07:20	Luciana Corrêa	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SAO PAULO, 08 de Junho de 2018

Assinado por:
Fabio Pires de Souza Santos
(Coordenador)

Endereço: Av. Albert Einstein 627 - 2ss
 Bairro: Morumbi CEP: 05.652-000
 UF: SP Município: SAO PAULO
 Telefone: (11)2151-3729 Fax: (11)2151-0273 E-mail: cep@einstein.br