

**PAULO SÉRGIO DA SILVA SANTOS**

**AVALIAÇÃO DA MUCOSITE ORAL EM PACIENTES QUE  
RECEBERAM ADEQUAÇÃO BUCAL PRÉVIA AO TRANSPLANTE DE  
MEDULA ÓSSEA**

São Paulo

2005

**Paulo Sérgio da Silva Santos**

**Avaliação da mucosite oral em pacientes que receberam adequação bucal  
prévia ao transplante de medula óssea**

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

Área de Concentração: Patologia Bucal

Orientadora: Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Marina H. C. Gallottini de  
Magalhães

São Paulo

2005

## FOLHA DE APROVAÇÃO

Santos PSS. Avaliação da mucosite oral em pacientes que receberam adequação bucal prévia ao transplante de medula óssea [Dissertação de Mestrado]. São Paulo: Faculdade de Odontologia da USP; 2005.

São Paulo, \_\_/\_\_/\_\_\_\_.

### Banca Examinadora

1) Prof(a). Dr(a). \_\_\_\_\_

Titulação: \_\_\_\_\_

Julgamento: \_\_\_\_\_ Assinatura: \_\_\_\_\_

2) Prof(a). Dr(a). \_\_\_\_\_

Titulação: \_\_\_\_\_

Julgamento: \_\_\_\_\_ Assinatura: \_\_\_\_\_

3) Prof(a). Dr(a). \_\_\_\_\_

Titulação: \_\_\_\_\_

Julgamento: \_\_\_\_\_ Assinatura: \_\_\_\_\_

## **DEDICATÓRIA**

À Márcia, minha esposa, com amor, admiração, carinho e gratidão por sua compreensão e paciência durante a elaboração deste trabalho.

Aos meus filhos, Paulo Roberto e Tiago, com amor, carinho e por vocês fazerem os momentos felizes em minha vida.

A Roberto e Abigail, meus pais, vocês são parte desta realização.

À Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Karem Lopez Ortega, seu apoio e incentivo desde o início deste trabalho foram muito importantes.

## **AGRADECIMENTOS**

À Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Marina, minha orientadora, pela oportunidade de ser seu orientado e por ter acreditado em mim e em meu projeto.

Aos amigos do CAPE: Alexandre Fraige, Ana Miriam Gebara, Marcelo Zamunaro, Nathalie P. Rezende, Roberto B. Lima e Walmyr R. Mello, vocês sempre me apoiaram em todos os momentos de convivência agradável.

À equipe médica de Transplante de Medula Óssea da Santa Casa de São Paulo, Dr José Carlos A. Barros, Dr. Nelson S. Castro, Dra. Paula Y. Tanaka, pelo apoio sempre disponível nas áreas técnica e clínica da elaboração deste trabalho.

À equipe de enfermagem do TMO da Santa Casa de São Paulo, que contribuiu para o bom acompanhamento clínico-odontológico dos pacientes avaliados.

A todos os amigos que me apoiaram para a conclusão deste trabalho.

À Dra. Mayti F. Pinto, por estar sempre disposta a ajudar em todos os momentos em que precisei.

Santos PSS. Avaliação da mucosite oral em pacientes que receberam adequação bucal prévia ao transplante de medula óssea [Dissertação de Mestrado]. São Paulo: Faculdade de Odontologia da USP; 2005.

## RESUMO

Nesta pesquisa foi avaliada a incidência e a severidade da mucosite oral em pacientes que foram submetidos à adequação bucal previamente ao Transplante de Medula Óssea. Foi realizado exame clínico e radiográfico dos pacientes portadores de Leucemia Mielóide Crônica que estavam se preparando para o transplante. Após a avaliação inicial dos pacientes foram realizados os tratamentos odontológicos necessários para a remoção de quaisquer focos de infecção bucal. Todos os pacientes receberam o mesmo tipo de condicionamento quimioterápico e de profilaxia para Doença do Enxerto-Contra-Hospedeiro. Todos os pacientes receberam adequação bucal e foram avaliados durante o período de internação hospitalar para o transplante pelo mesmo Cirurgião Dentista. Os resultados mostraram que a mucosite grau 0 foi encontrada em 5 pacientes (14,29%), grau 1 em 8 pacientes (22,85%), grau 2 em 17 pacientes (48,57%), grau 3 em 3 pacientes (8,57%) e grau 4 em 2 pacientes (5,71%). Estes dados sugerem que a adequação bucal realizada previamente ao Transplante de Medula Óssea reduziu a severidade da mucosite oral, salientando a importância da presença do Cirurgião Dentista na equipe multidisciplinar em um serviço de Transplante de Medula Óssea.

Palavras-chave: Efeitos adversos, Manifestações bucais, Transplante de Medula Óssea

Santos PSS. Evaluation of oral mucositis in patients submitted to oral care previous to Bone Marrow Transplantation [Dissertação de Mestrado]. São Paulo: Faculdade de Odontologia da USP; 2005.

## **ABSTRACT**

The aim of this research was to evaluate the incidence and the severity of the oral mucositis in patients submitted to dental treatment before the Bone Marrow Transplantation. Clinical and radiographical examination was performed in patients with Chronic Myeloid Leukemia who would be submitted to transplantation. After patient's initial evaluation, dental treatment was performed in order to remove any site of oral infection. All patients received the same chemotherapy conditioning regimen and the Graft-versus-host-disease prophylaxis. All patients received oral care during the hospital intern period and were evaluated by the same dentist. The results showed that 5 patients (14,29%) presented level 0 of oral mucositis, 8 patients (22,85%) presented level 1 of oral mucositis were, 17 patients (48,57%) presented level 3 of oral mucositis and 2 patients (5,71%) presented level 4 of oral mucositis. These data suggest that oral care and dental treatment previous to the Bone Marrow Transplantation reduced the severity of oral mucositis and emphasizes the importance of the Dentist as a member of a multidisciplinary team in a Bone Marrow Transplantation unit.

**Keywords:** Adverse effects, Oral manifestations, Bone Marrow Transplantation

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO .....</b>	<b>8</b>
<b>2 REVISÃO DA LITERATURA .....</b>	<b>10</b>
<b>2.1 Transplante de Medula Óssea .....</b>	<b>10</b>
<b>2.2 Mucosite Oral.....</b>	<b>13</b>
<b>2.3 Prevenção e Tratamento .....</b>	<b>24</b>
<b>3 PROPOSIÇÃO .....</b>	<b>28</b>
<b>4 MATERIAL E MÉTODOS .....</b>	<b>29</b>
<b>5 RESULTADOS .....</b>	<b>33</b>
<b>6 DISCUSSÃO .....</b>	<b>45</b>
<b>7 CONCLUSÕES.....</b>	<b>52</b>
<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>53</b>



# 1 INTRODUÇÃO

O Transplante de Medula Óssea (TMO) tem se tornado o tratamento de escolha para muitas doenças que afetam a produção de “Stem cells”- célula mãe hematopoiética - e elementos do sistema imunológico. Os pacientes receptores de transplante geralmente apresentam alterações bucais em consequência da severa imunodepressão, necessária para que o transplante não seja rejeitado pelo sistema imunológico do hospedeiro, causada por quimioterapia e/ou radioterapia. Essas manifestações bucais podem ser graves e interferir nos resultados da terapêutica médica e leva a complicações sistêmicas, aumentando o tempo de internação hospitalar, os custos do tratamento, afetando diretamente o conforto do paciente.

Dentre as complicações bucais relatadas durante o período do TMO a mais freqüente é a mucosite, que se caracteriza como uma reação tóxica inflamatória que afeta o trato gastrointestinal da boca ao ânus, que pode ocorrer por exposição a agentes quimioterápicos ou radiação ionizante. Na cavidade oral esta toxicidade sobre as células epiteliais, que normalmente apresentam um alto “turn-over”, levam à descamação em função do atrito presente na boca (DIB et al., 1994). Como a reposição celular está comprometida, ocorre exposição do tecido conjuntivo subjacente, desencadeando dor intensa, ulcerações, dificuldade de alimentação e fala. Estas complicações exigem um uso de maior quantidade de antibióticos, aumento do período de internação e aumento do risco de bacteremia.

Algumas condições orais podem ser consideradas de risco para complicações infecciosas nos pacientes transplantados, como: cálculos salivares, raízes residuais, abscessos periapicais crônicos, dentes cariados, restaurações infiltradas, doença periodontal, aparelhos protéticos; Colonização bacteriana e fúngica de cálculos dentais, placa bacteriana, polpa dental, restos radiculares, bolsas periodontais, lesões de periápice e próteses removíveis

constituem um reservatório de organismos patogênicos e oportunistas que podem desencadear infecções durante episódios de imunossupressão ou neutropenia.

A presença do Cirurgião Dentista no preparo do paciente para o Transplante de Medula Óssea, bem como sua colaboração no diagnóstico precoce e correto das manifestações orais, podem contribuir positivamente para o sucesso do tratamento multidisciplinar do paciente onco-hematológico.

Este trabalho tem por objetivo avaliar a repercussão da adequação bucal sobre a incidência e a severidade da mucosite oral em pacientes portadores de Leucemia Mielóide Crônica submetidos a Transplante de Medula Óssea, atendidos em um Hospital de grande porte da cidade de São Paulo.

## **2 REVISÃO DA LITERATURA**

### **2.1 Transplante de Medula Óssea**

O Transplante de Medula Óssea é uma modalidade terapêutica que visa o tratamento da doença com uso de altas doses de agentes quimioterápicos (QT) associados ou não à radioterapia (RT) corporal. A reconstituição hematopoética do paciente é feita pela infusão de células viáveis da medula óssea ou do sangue periférico. (MASSUMOTO, 2002).

O Transplante de Medula Óssea (TMO) tem se tornado o tratamento de escolha para muitas doenças que afetam a produção de “Stem cells”- célula mãe hematopoiética - e elementos do sistema imunológico (ARMITAGE, 1994; FORMAN; BLUME; THOMAS, 1994).

As indicações para o TMO (MASSUMOTO, 2002; WOO et al., 1993) são:

#### 2.1.1 Doenças onco-hematológicas

1. Leucemias Mielóide Agudas
2. Leucemia Mielóide Crônica
3. Síndrome Mielodisplástica
4. Linfomas não Hodgkin
5. Doença de Hodgkin
6. Mieloma Múltiplo
7. Mieloesclerose Aguda Maligna

### 2.1.2 Doenças Hematológicas

8. Anemia Aplástica Severa
9. Anemia de Fanconi
10. Hemoglobinopatias
11. Talassemia Tipo Maior
12. Aplasia Congênita da Série Vermelha
13. Hemoglobinúria Paroxística Noturna
14. Imunodeficiência Severa Combinada
15. Osteopetrose
16. Síndrome de Wiskott-Aldrich
17. Acidentes de Radiação

### 2.1.3 Doenças Oncológicas

18. Tumor de Testículo
19. Tumor de mama
20. Tumor de Ovário
21. Tumor pulmonar de pequenas células
22. Neuroblastoma
23. Tumor de Sistema Nervoso Central
24. Outros Tumores

Os transplantes de medula óssea são classificados de acordo com a relação paciente-doador, e a origem anatômica das células-tronco em:

- *Singênico* – TMO realizado entre gêmeos idênticos.
- *Alogênico* – realizado entre doador e receptor que não são imunologicamente idênticos; pode haver resposta de rejeição às células transplantadas produzindo Doença do Enxerto-Contra-Hospedeiro (DECH). Nestes casos a utilização adequada do imunossupressor é fundamental para não haver rejeição do enxerto.
- *Autólogo* – O paciente se submete à remoção e conservação das próprias células-tronco, com reinfusão após a terapia mieloablativa em altas doses. (AMOS; GORDON, 1995)

A indicação do transplante depende, em geral, da fase da doença em que os pacientes se encontram. A realização do transplante consiste na retirada da medula óssea da crista ilíaca posterior, através de múltiplas aspirações por agulhas especiais para este procedimento ou pela retirada com máquinas de aférese, das células tronco periféricas estimuladas. Estas células vão circular na corrente sanguínea e por tropismo se alojam na medula óssea iniciando a reconstituição hematopoética do paciente (MASSUMOTO, 2002).

Previamente ao TMO, o paciente deve ser submetido a esquemas de condicionamento, também conhecidos como regimes preparatórios, a fim de erradicar as células malignas e destruir o seu sistema imune. A destruição do sistema imune do receptor tem como objetivo evitar a rejeição nos casos de TMO alogênico (SILVA, 2002).

Os transplantes bem sucedidos determinam aumento do número de leucócitos, com surgimento de neutrófilos maduros em um período de 2 a 4 semanas após o TMO. Os níveis normais de granulócitos e plaquetas só aparecem ao redor do 40º dia e o hematócrito normaliza-se entre os dias 60 e 90 após o TMO. A imunidade celular e humoral ficam deficientes por aproximadamente 4 meses após o transplante. Após este prazo, os receptores de enxertos autólogos, singênicos ou alogênicos que não apresentarem Doença do Enxerto-Contra-Hospedeiro voltam a ter imunidade normal (NASH, 1999).

O processo do TMO inicia-se geralmente entre 5 a 10 dias antes do dia de infusão da

medula óssea, de acordo com o tipo de condicionamento e tipo de transplante, e são considerados dias negativos (ex: -5, -10). O dia de infusão da medula óssea é considerado o dia (0) do TMO, e a partir deste dia a contagem do tempo pós-transplante é positiva (ex: dia +1, +2 e, consecutivamente).

## **2.2 Mucosite oral**

Os pacientes receptores de transplante geralmente apresentam alterações bucais em consequência da severa imunodepressão, necessária para que o transplante não seja rejeitado pelo sistema imunológico do hospedeiro, causada por quimioterapia e/ou radioterapia. Essas manifestações bucais podem ser graves e interferir nos resultados da terapêutica médica, podendo levar a complicações sistêmicas, que por consequência aumentam o tempo de internação hospitalar, os custos do tratamento e afetam diretamente o conforto e a qualidade de vida do paciente submetido a esta terapêutica. Por exemplo, em pacientes submetidos a TMO autólogo por doenças hematológicas malignas, a permanência de pacientes internados com mucosite é cinco vezes maior que de pacientes sem mucosite (RUESCHER et al., 1998).

Dentre as complicações bucais relatadas durante o período do TMO a mais freqüente é a Mucosite Oral (MO). A mucosite é uma reação tóxica inflamatória que afeta todo o trato gastrintestinal, da boca ao ânus, podendo ocorrer por exposição a agentes quimioterápicos que são utilizados na fase de ablação, ou seja, na supressão da medula óssea. Na cavidade oral esta toxicidade age diminuindo ou inibindo a divisão celular das células epiteliais da camada basal. Geralmente estas células apresentam um alto “turn-over”, o que garante a reposição do epitélio que se descama em função do atrito presente na boca. Não havendo reposição desta

população celular, ocorre a exposição do tecido conjuntivo subjacente. Esse processo desencadeia dor intensa, ulcerações, dificuldade de alimentação e fala. Esses sintomas levam à necessidade do uso de antibióticos, aumento do período de internação hospitalar, aumento do risco de bacteremia, podendo aumentar a morbidade e mortalidade (BOROWSKI et al., 1994; HOROWITZ et al., 1999; SONIS, 1998; SONIS et al., 2001).

Schubert et al. (1992), relataram que as alterações de mucosa oral em pacientes submetidos a tratamento do câncer são resultado de complexa interação de um variado número de fatores, que incluem a direta e indireta toxicidade decorrente do tratamento por quimioterapia e/ou radioterapia, microflora bucal, infecções virais e trauma.

Sonis e Costello (1995) avaliaram que a mucosite oral é decorrente de toxicidade dose-limitante, acompanhada de dor severa, destruição da mucosa oral e da barreira anatômica bucal servindo como uma porta de entrada sistêmica para a flora microbiológica.

Sonis (1998) dividiu a mucosite oral em 4 fases: inflamatória/vascular, epitelial sob a ação da flora microbiana, que evoluía para a fase ulcerativa e infecciosa chegando à fase de cicatrização (DONNELLY et al., 2003). A fase inflamatória/vascular ocorre rapidamente após a administração da quimio ou radioterapia, onde citocinas são liberadas do tecido epitelial. São elas o fator- $\alpha$  de necrose tumoral, interleucina-1 e talvez, interleucina-6. Radiação ionizante também provoca liberação de citocinas do tecido conjuntivo adjacente. Provavelmente estas citocinas causam destruição local dos tecidos desencadeando a mucosite. O aumento da vascularização causada pela IL-1 pode resultar em adicional concentração de drogas citotóxicas na mucosa. Na fase epitelial, ambos radiação e quimioterapia, têm impacto sobre a divisão celular da camada basal do epitélio bucal, resultando em redução da renovação epitelial, atrofia e ulceração. Posteriormente ocorrerá exacerbação das lesões por trauma funcional e amplificação por uma invasão localmente produzida por citocinas. A fase ulcerativa/bacteriana é mais sintomática e talvez a mais complexa. Áreas ulceradas se tornam

cobertas por uma pseudomembrana fibrinosa, que é secundariamente colonizada por bactérias, principalmente por microorganismos Gram negativos, os quais proporcionam uma fonte de endotoxinas que promoverão estimulação de liberação de citocinas do tecido conjuntivo de sustentação em torno das células. Estas citocinas, mais óxido nítrico, servem para intensificar a condição do paciente. É importante salientar o aumento da morbidade, pois a fase ulcerativa geralmente ocorre no momento máximo de neutropenia do paciente. A fase de cicatrização consiste da renovação da proliferação e diferenciação epitelial normalização da contagem das células sanguíneas da série branca periféricas e restabelecimento da flora microbiana local (Anexo B e C) (DONNELLY et al., 2003; KÖSTLER et al., 2001).

Mais recentemente, Sonis et al. ( 2004) consideraram a mucosite como um complexo processo biológico que pode ocorrer em 5 fases: Iniciação, Super-regulação, Sinalização e amplificação, Ulceração e Cicatrização (Anexo D); descritas a seguir:

- **Iniciação:** A quimioterapia e/ou radioterapia pode iniciar a mucosite por ação direta ao DNA aos fatores oxidativos e radicais livres presentes no epitélio bucal, que levam a danos celulares, danos nos tecidos e nos vasos sanguíneos, e outros eventos biológicos.
- **Super-regulação** – Nesta fase, múltiplos eventos ocorrem simultaneamente. Fatores oxidativos causam destruição do DNA levando a morte celular. Ativação de fatores de transcrição em resposta aos fatores oxidativos, quimioterapia, ou radioterapia resultam em super-regulação gênica, incluindo os genes fator- $\alpha$  de necrose tumoral (TNF- $\alpha$ ), e as interleucinas IL-1 $\beta$  e IL-6 levando à injúria tecidual e apoptose das células da submucosa e injúria das células da camada basal do epitélio. Outros genes também são super-regulados, conduzindo à expressão de moléculas de adesão, cicloxigenase-2 (COX-2), e subsequente angiogênese.
- **Sinalização e Amplificação** – Parece provável que, somando-se à manifestação de um efeito de destruição direta sobre as células alvo da mucosa, as citocinas proinflamatórias



também executem uma função indireta na amplificação da injúria da mucosa iniciada pela radioterapia e quimioterapia. Os danos representados nessa fase estão localizados na submucosa e camada basal do epitélio, onde clinicamente a aparência da mucosa é normal.

- **Ulceração** – É resultante das citotoxicidades nas células primordiais da camada basal se caracterizando por alterações atróficas que culminam com ulceração.

A Presença de macrófagos (produtos oxidativos mediados por células T ativadas e precedidos pela produção de moléculas de adesão) representam a resposta inflamatória intermediária. Nesta fase ocorre a colonização bacteriana que vai ativar os macrófagos teciduais aumentando as citocinas pró-inflamatórias, as quais vão amplificar e acelerar danos teciduais. Em pacientes neutropênicos, essa fase pode levar a bacteremia e sepsis pela invasão dos microorganismos através dos vasos da submucosa.

- **Cicatrização** – Se inicia com um sinal da matriz extracelular. O que leva a uma renovação do epitélio, diferenciação e restabelecimento da microflora. Isto pode acontecer simultaneamente à recuperação da medula óssea com o aumento de leucócitos. Após esta fase de cicatrização a mucosa oral parece se normalizar. Pode haver angiogênese residual e o paciente fica susceptível a futuros episódios de mucosite e às complicações decorrentes das terapias oncológicas.

Analisando as alterações histopatológicas da mucosite oral, Corrêa (1999) relatou que alterações histológicas bucais em pacientes que receberam tratamento quimioterápico são variadas e não envolvem somente epitélio, pois a camada submucosa encontra-se envolvida na histogênese da mucosite e das ulcerações.

As manifestações da mucosite oral podem surgir em vários sítios. Woo et al. (1993) investigou através de um estudo longitudinal o início, duração, e resolução da mucosite ulcerativa em 60 pacientes que receberam TMO, e observou que as áreas da boca afetadas

pela mucosite em ordem decrescente foram: assoalho da boca, mucosa jugal, língua, vestibulo, mucosa labial, palato, rafe palatina e região retromolar.

Clinicamente a mucosite apresenta-se como um eritema, ardência bucal, lesões ulcerativas às vezes sangrantes, comprometendo principalmente lábios, língua, mucosas, gengivas, garganta, qualidade da saliva e da voz, dor, dificuldade em deglutir, incapacidade de se alimentar (SONIS, 1998; SONIS et al., 2001).

Os sinais e sintomas mais precoces da mucosite oral incluem eritema e edema, sensação de queimação, e um aumento da sensibilidade a alimentos quentes e condimentados. Áreas eritematosas podem desenvolver placas brancas elevadas descamativas e subseqüentes úlceras dolorosas. Posteriormente estas úlceras podem desencadear infecções secundárias além de impossibilitar a nutrição e a ingestão de fluídos, resultando em mal nutrição e desidratação o que vai interferir na regeneração da mucosa. A mucosa não queratinizada do palato mole, bochechas e lábios, a superfície ventral da língua, e o assoalho de boca são as áreas mais vulneráveis a estomatotoxicidade direta, enquanto que a gengiva, dorso da língua, ou palato duro são mais raramente afetados, provavelmente devido à sua menor renovação celular. As lesões orais costumam desaparecer sem cicatriz a não ser que a mucosite seja complicada por infecção importante ou xerostomia (KÖSTLER et al., 2001).

Donnelly et al. (2003) descreveram as características da mucosite por eritema, edema, sangramento, ulceração e formação de pseudomembranas, acompanhada de dor e incapacidade levando a uma pobre qualidade de vida.

Quanto ao período em que ocorre a mucosite, Schubert, Peterson e Lloid (1999) observaram que os primeiros sinais da MO são percebidos entre os dias +2 e +18 pós-infusão da medula óssea.

Segundo Burt et al. (1998), a dose e o tipo de quimioterápico são preditivos para o desencadeamento da mucosite oral. Os autores relacionaram as drogas quimioterápicas que

possuem maior capacidade de desencadear a mucosite. São elas: Bleomicina, Citarabina, Methotrexate, Fluorouracil, Floxuridina, Hydroxiurea, Vinblastina e Vincristina. Pico, Ávila-Garavito e Naccachic (1998), consideraram que altas doses de etoposide e melfalan causam as mais severas formas de mucosite.

Em um estudo longitudinal, avaliando 59 pacientes submetidos a TMO, Woo et al. (1993) observaram que 77,8% dos pacientes que receberam esquema de condicionamento com Bussulfano e Ciclofosfamida desenvolveram mucosite oral, demonstrando que estas drogas são grandes de desencadeadoras de mucosite.

Analisando 25 pacientes transplantados de medula óssea Bocca et al. (1999) observaram que as lesões mais comuns foram decorrentes de reações a ciclofosfamida e/ou metotrexato.

Além das drogas utilizadas para o condicionamento dos pacientes, há a necessidade do uso das drogas que têm por objetivo reduzir o risco de rejeição ao transplante, como o metotrexato, droga que afeta a síntese de DNA e provoca um dos mais pronunciados efeitos de estomatotoxicidade (KÖSTLER et al., 2001), o que favorece a incidência e a severidade da mucosite.

Epstein et al. (2002) descreveram que pacientes submetidos à quimioterapia apresentam concentrações destes agentes quimioterápicos na saliva, o que resulta em exposição da mucosa oral à toxicidade. As principais alterações são: redução no volume salivar, mudança dos constituintes da saliva, alteração da microflora oral e redução do nível de imunoglobulinas salivares.

Sonis (1998) observou que pacientes de mesma idade, tendo o mesmo tipo de doença, recebendo a mesma dose e tipo de quimioterapia e com condição bucal equivalente não desenvolveram mucosite na mesma freqüência; O que sugere uma complexidade fisiológica significativa no desenvolvimento da mucosite.

Duncan e Grant (2003) após revisão de literatura, concluíram que condições ruins de saúde bucal e a presença de patógenos oportunistas da flora bucal podem afetar os resultados do tratamento dos pacientes submetidos a tratamento quimioterápico. Pacientes com cáries dentais, doença periodontal, destruição de mucosa ou área de irritação/inflamação na boca prévios à QT ou RT têm uma propensão a desenvolver mucosite severa. Estes autores recomendam que estes tipos de problemas bucais sejam minimizados ou adequadamente eliminados antes do início da terapia ser iniciada. Estes cuidados podem ser desenvolvidos através de programas de higiene oral os quais podem ser muito eficientes na redução da incidência e severidade da MO.

Embora as circunstâncias clínicas que levam ao desenvolvimento de mucosite sejam altamente complexas, um fator comum é a intensidade do regime de condicionamento. Outros fatores como: fonte de “stem cell”, uso de fatores de crescimento de medula e idade do paciente estão associados ao desenvolvimento da mucosite oral, mas a intensidade do regime de condicionamento foi o mais significativo fator preditivo de mucosite oral, através de uma análise multivariada dos vários tipos de condicionamento quimioterápico. Dados obtidos por Gabriel et al. (2003) após extensa revisão bibliográfica de análise dos efeitos da mucosite oral em TMO.

A mucosite oral relacionada ao TMO pode ser classificada de acordo com a incidência e a severidade: A incidência da mucosite varia de acordo com os autores pesquisados Esta variação decorre da metodologia utilizada e da amostragem de pacientes.

De acordo com Woo et al. (1993) avaliando 59 pacientes transplantados, a mucosite severa e dolorosa, se desenvolveu em mais de  $\frac{3}{4}$  (75%) dos receptores de TMO, podendo chegar a 100%.

A porcentagem de pacientes que desenvolveram mucosite variou de acordo com os autores revisados. Desta forma, McGuire et al. (1993) constataram que 89%(42) dos pacientes

submetidos a TMO alogeneico ou autólogo, apresentaram mucosite oral; Eisen, Essel e Brown (1997), constataram que 75% dos pacientes transplantados tiveram mucosite severa, e quase todos os pacientes transplantados desenvolveram algum grau de mucosite; Gabriel et al. (2003) constataram que 75% a 99% dos pacientes transplantados avaliados apresentaram mucosite oral .

A maioria dos autores considera que os protocolos preventivos têm se mostrado ineficazes até então. (BEARMAN et al., 1988; BELLM et al., 2001; PICO; ÁVILA-GARAVITO; NACCACHIE, 1998; SCHUBERT et al., 1992).

Carneiro (1999) estudou alterações bucais pós-TMO em 52 pacientes e observou MO ausente ou leve em 15 pacientes e moderada ou grave em 37 pacientes, sendo que neste grupo de pacientes com MO moderada ou grave 16 (43%) pacientes foram a óbito.

Wardley et al. (2000) observaram em 429 pacientes submetidos a TMO devido a tumores sólidos ou doenças hematológicas malignas, que 67% apresentaram mucosite oral Graus 3 e 4 (escala WHO), o que os levou a concluir que a citotoxicidade do regime de condicionamento quimioterápico é o principal determinante de MO.

Em estudo desenvolvido na Escola de Medicina da Universidade da Carolina do Norte (USA), dentre 60 pacientes que receberam TMO foi encontrado 97% de incidência de mucosite graus 3 e 4 (SHEA et al., 2003).

Yuen et al. (2001) observaram em um estudo experimental prospectivo randomizado em 70 pacientes, que a mucosite oral como resultado de altas doses de quimioterapia com ou sem radioterapia, ocorre em 90% dos pacientes submetidos ao TMO, e está associado com significativa morbidade e mortalidade.

Sonis et al. (2001) demonstraram em um estudo com 92 pacientes submetidos a transplante com células-tronco hematopoiéticas tanto autólogo como alogeneicos, que 88% dos pacientes apresentaram algum tipo de ulceração bucal compatível com sinais de MO.

Concluíram que é um freqüente e significativo efeito colateral do tratamento por QT e RT.

No estudo de Melkos et al. (2003) foram avaliados 58 pacientes submetidos ao TMO, dos quais 25 apresentaram mucosite oral, sendo que destes 21 apresentaram severidade de mucosite graus 3 e 4.

No trabalho desenvolvido por Stiff (2001) os autores concluíram que a mucosite oral, que acontece no período pós-TMO (dia +7 a +10), e foi considerada pelos 41 pacientes avaliados, como a pior e mais severa reação de toxicidade. A avaliação da complicação mais importante durante a fase do transplante foi baseada em questionário elaborado pelo tipo de complicação e de uma escala de graduação de MO, aplicada aos pacientes.

Pacientes com doenças hematológicas malignas são mais susceptíveis a desenvolver MO com presença de ulcerações que os pacientes com tumores sólidos. Este grupo de doenças hematológicas malignas é relativamente mais freqüente em crianças que em adultos, e seus tratamentos tendem a produzir mais prolongada e intensa mielossupressão, o que pode resultar em mais severa mucotoxicidade indireta (SONIS, 1997).

Estudos como de Epstein e Schubert (1999) e de Sonis (1998) têm demonstrado que pacientes mais jovens desenvolvem mucosite mais freqüentemente que pacientes mais idosos, recebendo o mesmo tipo de tratamento quimioterápico para similares doenças malignas. Por outro lado as lesões também cicatrizam mais rapidamente na população jovem. Alguns autores atribuem isso ao fato do alto índice proliferativo celular do epitélio da mucosa oral e a baixa resistência do paciente pediátrico.

Melkos et al. (2003) em um estudo prospectivo em 50 pacientes, observaram que os que receberam terapia para doenças hematológicas malignas tiveram aumento do risco de desenvolver complicações orais como: mucosite severa, gengivite, e ulcerações da mucosa, que podem contribuir para a morbidade e mortalidade, em relação às outras doenças que tiveram indicação para TMO.

A radiação concomitante à quimioterapia aumenta o potencial de estomatotoxicidade. Em um estudo longitudinal concluiu-se que os indivíduos que receberam radiação corporal total como condicionamento para o TMO desenvolveram mucosite de intensidade e frequência que ultrapassaram a dos pacientes que receberam somente quimioterapia. (WOO et al., 1993).

Com o objetivo de avaliarem o papel do herpesvírus tipo 1 na etiopatogenia da mucosite, Woo, Sonis e Sonis (1990), estudaram 60 pacientes que receberam TMO e foram avaliados nos 30 dias pós-TMO quanto à mucosite ulcerativa e a presença de cultura positiva para Herpes Simples. Os autores concluíram que o Herpes Simples Vírus (HSV) não está implicado na etiologia da mucosite de forma consistente em pacientes submetidos a TMO, e que o Aciclovir é um agente efetivo na prevenção da reativação do HSV.

Poucos autores têm demonstrado que a boa saúde dental em indivíduos que mantêm criteriosa higiene oral durante o tratamento do câncer está relacionada com diminuição de episódios de mucosite, quando comparados àqueles com pobre saúde e manutenção dos cuidados bucais (SONIS, 1998).

Geralmente a mucosite oral é detectada concomitantemente com as infecções. A mucosite oral é um importante fator de risco para o desenvolvimento de infecção sistêmica em pacientes neutropênicos (SONIS, 1998; STIFF, 2001). Infecções orais causadas por Enterobacteriaceae são as mais comumente encontradas, e estão relacionadas com a diminuição do poder bactericida salivar.

A cavidade oral juntamente com todo o trato gastrointestinal é uma importante porta de entrada para infecções sistêmicas nos pacientes transplantados (BERGMANN, 1988; HEIMDAHL et al., 1989).

Sale, Shulman e Hackman(1995) concluíram que a cavidade bucal é um sítio frequente de infecções e também uma importante porta de entrada para infecções sistêmicas em

pacientes que vão ser submetidos a TMO. Antes do TMO, infecções na cavidade bucal podem interferir, negativamente, no condicionamento desses pacientes.

Ruescher et al. (1998) concluíram que a mucosite é um significativo e identificável fator de risco para septicemia por estreptococos alfa-hemolíticos em pacientes submetidos a TMO autólogo.

Na presença de neutropenia, a mucosite severa também pode predispor os pacientes à septicemia (SONIS et al., 2001).

Rappaport et al. (1999) reportaram que a mucosite severa parece estar associada a um aumento da incidência de bacteremia e mortalidade. A associação da mucosite com a bacteremia mostra a importância da boca como sentinela para mudanças clínicas em outros órgãos (SONIS et al., 2001).

Os estudos de Sonis et al. (2001) indicaram que a extensão e a severidade da mucosite oral em pacientes submetidos a TMO de Células-Tronco Hematopoiéticas estão correlacionados com o uso de Nutrição Parenteral Prolongada, uso de terapia com narcóticos injetáveis, risco de significativa infecção e morte, além de aumento no tempo de internação e dos custos hospitalares.

O aumento de infecções sistêmicas, aumento dos dias de internação hospitalar e aumento dos custos estão relacionados com a resistência da mucosite que leva à dor e diminuição da qualidade de vida (STIFF, 2001).



### 2.3 Prevenção e tratamento

O uso de protocolos de prevenção de infecções orais em pacientes a serem submetidos ao TMO, os quais se referem à erradicação dos focos de infecção previamente ao transplante, têm mostrado diminuição de culturas positivas de bactérias orais no fim do TMO (GALILI et al., 1995). Os autores avaliaram 40 pacientes onde foram coletadas culturas de biofilme bucal em meio específico para Enterobacteriaceae no pré e pós-TMO a cada três dias. Os resultados mostraram redução de 35% no pré-TMO para 5,4% nas culturas positivas após a remoção dos focos infecciosos, reduzindo a severidade da MO..

Os depoimentos de e pacientes transplantados descritos por Bellm et al. (2000) mostraram que a mucosite oral levou a dificuldade de comer, beber, engolir, e falar. O uso de terapia com analgésicos narcóticos parenterais foi frequentemente requerido para alívio da dor oral.

Os sintomas da mucosite oral como dor, e diminuição da ingesta alimentar podem desencadear alterações psicossociais como depressão e estresse tornando os pacientes mais vulneráveis a efeitos adversos como ansiedade e necessidade de terapia com morfina durante o transplante (SCHULZ-KINDERMANN et al., 2002).

Redução na severidade e duração de mucosite oral apresentou um importante impacto sobre a morbidade e mortalidade. Um melhor controle da mucosite pode também permitir a otimização da intensidade do regime quimioterápico para a máxima resposta tumoral e reduzir os custos do transplante (GABRIEL et al., 2003).

Em um trabalho clínico desenvolvido por Borowski et al. (1994) comparando dois grupos de pacientes submetidos a cuidados de higiene oral limitada e outro grupo submetido a cuidados intensivos, observou que os pacientes sob cuidado intensivo tiveram redução da

possibilidade de desenvolver mucosite moderada/severa em 70%.

Alguns protocolos de cuidados bucais no preparo para o transplante têm sido recomendados. Schubert et al. (1992), incluiu cuidadoso exame oral e dental, acompanhado de avaliação de radiografia panorâmica dos ossos maxilares. Infecções ativas foram tratadas com dentisteria, tratamento periodontal, terapia endodôntica e exodontias. Todos os pacientes foram instruídos a realizarem os cuidados de higiene oral rotineiros, utilizando escova macia e freqüentes bochechos com solução salina. Antimicrobianos tópicos como clorexidina ou iodopolvidona foram utilizados para garantir a saúde periodontal. Para o controle da mucosite foram utilizados anestésicos tópicos e analgesia por narcóticos injetáveis. Todos os pacientes foram monitorados rotineiramente pela equipe de Medicina Oral durante o período de TMO.

O protocolo de Melkos et al. (2003), incluiu restauração de todas as lesões ativas de cáries, exodontia de todos os dentes não restauráveis e daqueles com doença periodontal avançada. Dentes não vitais são tratados endodonticamente ou removidos quando existem lesões periapicais. A avaliação do hematologista foi conduta tomada antes de procedimentos odontológicos invasivos para estabelecer o grau de imunossupressão, e a capacidade do paciente para tolerar o tratamento, e a necessidade de cobertura antibiótica para prevenir infecções orais e generalizadas. Foi adicionado a avaliação laboratorial (hemograma completo e contagem de plaquetas, Tempo de Protrombina, Tempo de Tromboplastina Parcial Ativada, ou INR – International Normalized Ration) para determinar o perfil de coagulação e evitar o risco de hemorragia severa.

Em protocolos de cuidados bucais durante TMO utilizados em diversas instituições, um dos coadjuvantes na prevenção de infecções orais tem sido a clorexidina para bochechos, a qual tem efeito antibacteriano de amplo-espectro e antifúngico (DONNELLY et al., 2003).

Rutkauskas e Davis (1993) observaram que pacientes que utilizaram clorexidina durante o período de TMO apresentaram menos lesões dolorosas de mucosite oral do que o

grupo placebo.

Costa et al. (2003) em um estudo comparativo em 14 crianças com Leucemia Linfoblástica Aguda, utilizando clorexidina 0,12%, observaram diminuição significativa na incidência de MO nas crianças que fizeram bochecho profilático ( $p < 0,05$  Fisher). Os autores sugerem o uso sistemático de clorexidina na prevenção de mucosite oral.

Segundo Yuen et al. (2001), o principal tratamento de suporte da mucosite tem sido sintomático, usando antiinflamatórios não-esteroidais e analgésicos narcóticos. Embora vários agentes tenham sido testados para aliviar a severidade da sintomatologia da MO, nenhum tem sido universalmente reconhecido como profilaxia de escolha para mucosite.

Franceschini, Jung e Amante (2003) propõem que uma revisão diária dos sintomas bucais, combinado a uma estratégia bem definida para cuidados bucais e analgesia, poderia aumentar o controle da dor, devido à maior atenção dada às necessidades do paciente.

Van Hamme et al. (2003) demonstraram que a laserterapia com Hélio-Neon apresentou significativa redução da incidência e da severidade de mucosite oral em pacientes submetidos à quimioterapia, além de parecer promover reparação tecidual.

Santos et al. (2004) em um estudo comparativo demonstraram que o uso do laser de baixa potência, infravermelho com potência de  $5\text{J}/\text{cm}^2$ , profilático em pacientes transplantados de medula óssea reduziu a severidade da mucosite oral, quando comparados a um grupo controle que não recebeu laserterapia pré-TMO.

Na busca de alternativas para a prevenção e o tratamento da MO, em um estudo duplo cego em 212 pacientes onco-hematológicos, Spielberger et al. (2004) avaliaram o uso de palifermin, um fator de crescimento de queratinócitos, comparado com um placebo na avaliação da incidência e severidade da MO. Os autores observaram que houve redução em 20% de MO grau 4 (WHO), redução do uso de analgésicos opióides e redução do uso de Nutrição Parenteral Prolongada, nos pacientes tratados com a droga em comparação com o

grupo placebo.

Garfunkel et al. (1994) concluíram que os especialistas em Medicina Oral deveriam se tornar parte integral da equipe envolvida no tratamento de pacientes transplantados de medula óssea, devido à sua importância no diagnóstico e prevenção de complicações bucais.

Os estudos de Bocca et al. (1999) concluíram que é importante salientar que pacientes que receberam tratamento preventivo para corrigir infecções dentais apresentaram menos lesões terciárias que aqueles que não receberam os mesmos cuidados bucais.

Carneiro (1999) avaliando as alterações bucais em pacientes transplantados ressaltou a importância da integração da Odontologia na equipe de TMO, participando em novos métodos de diagnóstico, tratamento e outros estudos prospectivos necessários para a melhoria das condições bucais e sistêmicas destes pacientes.

Woo e Treister (2005) consideram que um bom pré-tratamento para a saúde bucal provavelmente esteja associado com redução de incidência e de uma menos severa MO.

### **3 PROPOSIÇÃO**

O objetivo deste trabalho é avaliar a incidência e a severidade da mucosite oral em pacientes portadores de Leucemia Mielóide Crônica que receberam TMO e que foram submetidos a adequação bucal prévia.

## 4 MATERIAL E MÉTODOS

O projeto deste trabalho foi submetido e aprovado pelos Comitês de Ética em Pesquisa da Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo e da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo (Anexo A – Parecer do Comitê de Ética).

Foram examinados e atendidos 35 pacientes portadores de Leucemia Mielóide Crônica (LMC) indicados para TMO no Serviço de Hematologia – Unidade de Transplante de Medula Óssea da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo (ISCMSP) de 1994 a 2003.

Os pacientes receberam o mesmo tipo de terapêutica para o tratamento da doença de base, e para o condicionamento para o TMO. Todos os pacientes deste estudo foram tratados com Ciclofosfamida e Bussulfano (Bu-Cy), Receberam os mesmos esquemas terapêuticos profiláticos de infecções (Cefepime), e de Doença do Enxerto-Contra-Hospedeiro (DECH) - Metotrexato.

O protocolo de condicionamento quimioterápico utilizado para LMC nesta amostra foi de Bussulfano ( 4mg/kg) a partir do dia -7 ao dia -4, associado a Ciclofosfamida (60mg/kg) nos dias -3 e -2 e Ciclosporina-A a partir do dia -7 com uso prolongado após o TMO.

Todos os pacientes receberam transplantes alogeneicos por coleta direta da medula ou por “stem-cells” periférico.

Foi realizado o acompanhamento odontológico por um único avaliador, Cirurgião Dentista, autor deste trabalho, desde o momento em que houve a decisão de realização do TMO até a alta ou óbito do paciente.

Durante a anamnese foram coletadas informações tais como: nome, idade, sexo, data do diagnóstico da doença de base (LMC), hábitos (fumo, álcool, drogas, traumas), medicamentos em uso, outras doenças sistêmicas, realização de tratamento odontológico

desde o diagnóstico da doença de base.

Os pacientes foram avaliados clinicamente, em maca ambulatorial, sob luz artificial, com o auxílio de espelho. No exame extra-oral avaliou-se: assimetria, coloração da pele, condição do vermelhão dos lábios, cadeia ganglionar. No exame intra-oral foi realizada a inspeção de mucosas, língua, palato, gengivas, dentes, uso de aparelhos protéticos ou ortodônticos e suas condições.

Todos os pacientes foram submetidos à realização de radiografia panorâmica e avaliação laboratorial de hemograma completo. Foram solicitados outros exames complementares de acordo com a necessidade de cada caso.

O diagnóstico de doenças periodontais foi realizado através de exame clínico e radiográfico para a confirmação da presença ou ausência de gengivite e de periodontite.

A partir dos dados clínicos e radiográficos foram planejados os procedimentos odontológicos a serem realizados antes do TMO. Esses procedimentos incluíram: exodontias, periodontia, endodontia e dentisteria.

A realização do tratamento odontológico se baseou no tempo disponível entre a avaliação e a internação para o transplante. Os tratamentos cirúrgicos e os procedimentos em periodontia onde havia risco de sangramento com necessidade de administração de hemoderivados, além de procedimentos locais de hemostasia, foram realizados em ambiente cirúrgico hospitalar. Os demais procedimentos foram realizados em ambulatório, em parte, no Centro de Atendimento a Pacientes Especiais da faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo – CAPE/FOUSP.

Durante o período do TMO os pacientes foram avaliados semanalmente, com orientação técnica e acompanhamento da higienização bucal, além do uso de antimicrobiano tópico – clorexidina aquosa a 0,12%. A orientação técnica de higienização utilizada, foi baseada na técnica de Stillmann, e os pacientes orientados a realizá-la no mínimo 3 vezes ao

dia. A orientação de higienização foi realizada com os pacientes e com a equipe de enfermagem, que acompanhou e checkou a higienização dos pacientes. Estes pacientes fizeram o uso de solução de clorexidina 0,12% em solução aquosa, solução fisiológica a 0,9% e solução bicarbonatada desde o dia de internação até sua alta pós-TMO.

Todos os pacientes receberam antibioticoterapia/profilaxia de largo espectro durante todo o período de internação para o TMO, que faz parte do protocolo do Serviço de TMO, visando prevenir disseminação hematogênica de qualquer foco de infecção em qualquer ponto do organismo.

Durante o período de internação para o transplante todos os pacientes foram avaliados para a detecção de incidência e severidade de mucosite oral e de outras eventuais alterações bucais, pelo mesmo Cirurgião Dentista, em média 3 vezes por semana,. As avaliações foram realizadas no leito do paciente sob luz artificial com auxílio de espátulas de madeira.

Quando a mucosite era detectada, sua graduação era estabelecida segundo a escala de graduação de mucosite oral da World Health Organization - WHO baseada em observações clínicas e queixas dos pacientes (Quadro 4.1). De acordo com a evolução dos pacientes e as alterações na graduação da mucosite oral, foram consideradas para este estudo as graduações mais elevadas que os pacientes atingiram durante a vigência dos sintomas. Foi aplicada a análise percentual para a avaliação da incidência e severidade da mucosite.



Escala WHO
Grau 0 – sem alterações
Grau 1 – eritema, irritação, dor
Grau 2 – eritema, úlceras, pode alimentar-se com sólidos
Grau 3 – úlceras, requer somente dieta líquida
Grau 4 – impossível a alimentação

Quadro 4.1 - Escala de Graduação de mucosite oral (WHO – 1979)  
Knox, Puodziunas e Feld (2000)

Para os pacientes que exibiram mucosite graus 3 e 4 o tratamento instituído foi a base de analgesia sistêmica (ex: Tramal®). Nos pacientes que apresentaram MO graus 1 e 2 foi realizado tratamento tópico com cloridrato de benzidamida, com ação antiinflamatória, analgésica e anestésica tópica além das soluções já utilizadas previamente para todos os pacientes desde o início do tratamento (solução de clorexidina 0,12% em solução aquosa, solução fisiológica a 0,9% e solução bicarbonatada), Para os pacientes que apresentaram infecção fúngica oral associada à MO foi prescrita terapêutica antifúngica tópica ou sistêmica.

## 5 RESULTADOS

Dentre os 35 pacientes estudados, 22 eram do sexo masculino e 13 do sexo feminino, com idade média de 38,5 anos, variando entre 15 e 57 anos de idade. O Apêndice A resume os aspectos clínicos bucais de cada paciente.

As medicações usadas por estes pacientes no período pré-TMO, estão relacionadas no Quadro 5.1.

<b>Medicações em uso</b>	<b>Nº de pacientes</b>
Hydrea	29
Zyloric	07
Interferon	02
Allopurinol	02
Antak	01
Adalat	01
Hidroxizine	01
Propranolol	01
Ganciclovir	01
Zentel	01
Bactrim	01
Parlodel	01
Daonil	01
Captopril	01
Sem uso de medicação/ Não souberam informar	05

Quadro 5.1 – Medicações em uso pelos pacientes no período pré-TMO

A avaliação da história de doenças associadas à doença de base destes pacientes mostrou que 31,42% (11 pacientes) exibiam outras doenças associadas, as quais não necessariamente estavam recebendo tratamento no momento do transplante. A relação e porcentagem das doenças associadas nestes pacientes estão representadas na Tabela 5.1.

Tabela 5.1 – Doenças associadas presentes nos pacientes na fase pré-TMO

<b>Doenças associadas</b>	<b>Nº pacientes com doença</b>	<b>% pacientes com doença</b>
Gastrite	03	8,57
Hipertensão Arterial	02	5,71
Litíase Renal	02	5,71
Diabetes Mellito tipo 1	01	2,86
Prolapso Mitral	01	2,86
Doença Pulmonar	01	2,86
Prolactinoma	01	2,86
Hanseníase	01	2,86
Meningite	01	2,86
Sem doenças associadas	22	62,85
Não informaram	02	5,71

O primeiro exame clínico dos pacientes detectou alterações bucais em 33 dos 35 pacientes avaliados. As alterações mais prevalentes foram doenças periodontais e cáries dentárias, respectivamente (Figuras 5.1, 5.2 e 5.3). A relação de todas as alterações bucais diagnosticadas no período pré-TMO encontra-se na tabela 5.2.



Figura 5.1 – condição bucal de paciente pré - TM

Tabela 5.2 – Alterações bucais encontradas na avaliação inicial do preparo para o transplante

<b>Alterações bucais</b>	<b>No.de pacientes</b>
Doenças periodontais	24
Cáries	10
Distúrbios de ATM	4
Restos radiculares infectados	3
Abscessos dento-alveolares	3
Candidíase oral	2
Traumatismos bucais	2
Úlceras aftosas	2
Língua saburrosa	1
Hiperplasia gengival	1
Fissuras labiais	1
Pacientes portadores de próteses removíveis	12
Edêntulos totais	2



Figura 5.2 – Condição bucal do paciente pré – TMO



Figura 5.3 – Condição bucal do paciente pré - TMO

Os procedimentos odontológicos realizados foram baseados nos achados clínicos e laboratoriais, de acordo com as queixas e necessidades dos pacientes. Todos os 35 pacientes receberam orientação técnica de higienização, e os procedimentos realizados estão apresentados no Tabela 5.3.

Tabela 5.3 – Relação dos procedimentos odontológicos realizados para a adequação bucal dos pacientes para receberem o transplante.

Paciente	Tratamento Odontológico
1	STH + RAPD
2	STH
3	STH+RAPD
4	STH+Exodontia+ RAPD
5	STH+RAPD
6	STH+RAPD
7	STH
8	STH + RAPD
9	STH+exodontias+ RAPD+ ION
10	STH + RAPD
11	STH + RAPD
12	STH
13	STH + RAPD
14	STH + RAPD
15	STH + RAPD
16	STH + exodontias
17	STH + exodontias
18	STH
19	STH
20	STH + NIST
21	STH
22	STH
23	STH + NIST
24	STH
25	STH + RAPD
26	STH
27	STH + RAPD + exodontia
28	STH + RAPD
29	STH + RAPD
30	STH + RAPD
31	STH + RAPD + exodontias +ION
32	STH + RAPD + ION
33	STH + RAPD
34	STH
35	STH + exodontias

Legenda: STH (Sessão Técnica de Higienização)  
 RAPD (Raspagem, Alisamento Corono-Radicular)  
 ION (Remoção de cárie/adequação c/ Ionômero de Vidro)  
 NIST (Tratamento de lesões fúngicas com Nistatina)

Com relação a mucosite oral foi observado que 30 (85,71%) pacientes apresentaram algum tipo de mucosite oral, e somente 5 (14,29%) pacientes não apresentaram sinais ou sintomas de mucosite oral (Gráfico 5.1). A avaliação da severidade da mucosite oral mostrou que a maioria dos pacientes apresentou mucosite variando entre graus 1 e 2, permitindo a ingestão de algum tipo de alimento, e uma minoria apresentou mucosite oral mais intensa impedindo totalmente a alimentação pela via digestiva. A mucosite grau 0 foi encontrada em 5 pacientes (14,29%), Grau 1 (Figuras 5.4 e 5.5) em 8 pacientes (22,85%), Grau 2 (Figuras 5.6 e 5.7) em 17 pacientes (48,57%), Grau 3 (Figuras 5.8 e 5.9) em 3 pacientes (8,57%) e Grau 4 (Figuras 10 e 11) em 2 pacientes (5,71%), conforme mostra o Gráfico 5.2.

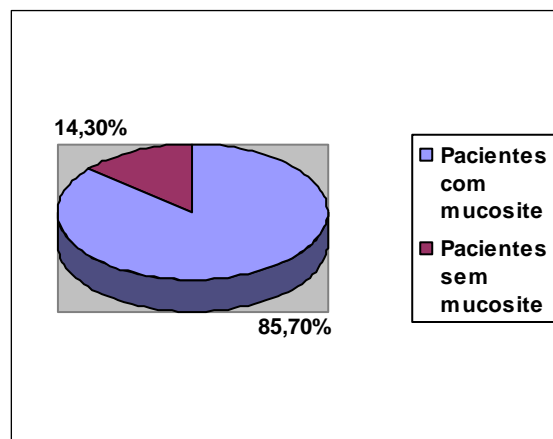


Gráfico 5.1 – Incidência de Mucosite Oral

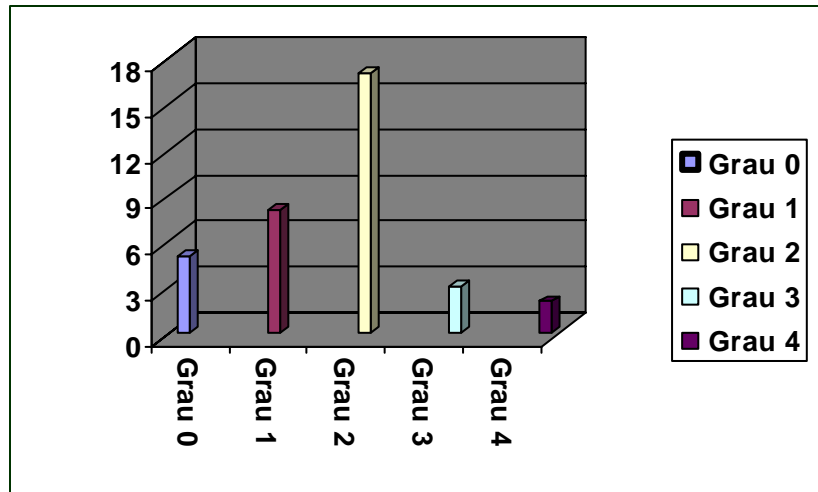


Gráfico 5.2 – Severidade da Mucosite Oral



Figura 5.4 – Mucosite oral grau 1 (WHO)





Figura 5.5 – Mucosite oral grau 1 (WHO)

A Tabela 5.4 ilustra os sinais e sintomas da mucosite oral. As seguintes alterações foram encontradas: eritema de mucosas, leucoedema, ulcerações de mucosas nas regiões – jugais, freio lingual, fórnix, bordo lateral de língua, pilares palatinos, palato, assoalho de boca, petéquias, pseudomembranas queratinizadas, língua saburrosa, hiperplasia gengival, hematoma por trauma de mucosas, queilite angular e odinofagia.



Figura 5.6 – Mucosite oral grau 2 (WHO)

Tabela 5.4 – Alterações bucais encontradas nos pacientes transplantados durante o período de manifestação da mucosite oral

Sinais e Sintomas	incidência /nº pacientes / (%)
Eritema	22 (62.8)
Úlceras:	22 (62.8)
Freio lingual	06 (17.1)
Língua	05 (14.2)
Palato	04 (11.4)
Mucosa jugal	04 (11.4)
Pilar palatino	04 (11.4)
Assoalho de boca	03 (8.5)
Fórnix	02 (5.7)
Leucoedema	16 (45.7)
Odinofagia	13 (37.1)
Pseudomembranas	08 (22.8)
Petéquias	06 (17.1)
Língua saburrosa	05 (14.2)
Hiperqueratose de língua	02 (5.7)
Hiperplasia gengival medicamentosa	02 (5.7)
Sinais de sangramento	01 (2.8)
Disfasia	01 (2.8)
Queilite angular	01 (2.8)
Candidíase pseudomembranosa	01 (2.8)
Hiperssalivorréia	01 (2.8)
Mucocele	01(2.8)



Figura 5.7 – Mucosite oral grau 2 (WHO)



Figura 5.8 – Mucosite oral grau 3 (WHO)



Figura 5.9 – Mucosite oral grau 3 (WHO)

Na maioria dos pacientes (30 pacientes), os primeiros sinais e sintomas da mucosite oral apareceram no dia + 2 e desapareceram no máximo no dia + 23 pós-TMO, e o tempo de duração médio dos sinais e sintomas foi de 10,86 dias (Gráfico 5.3).

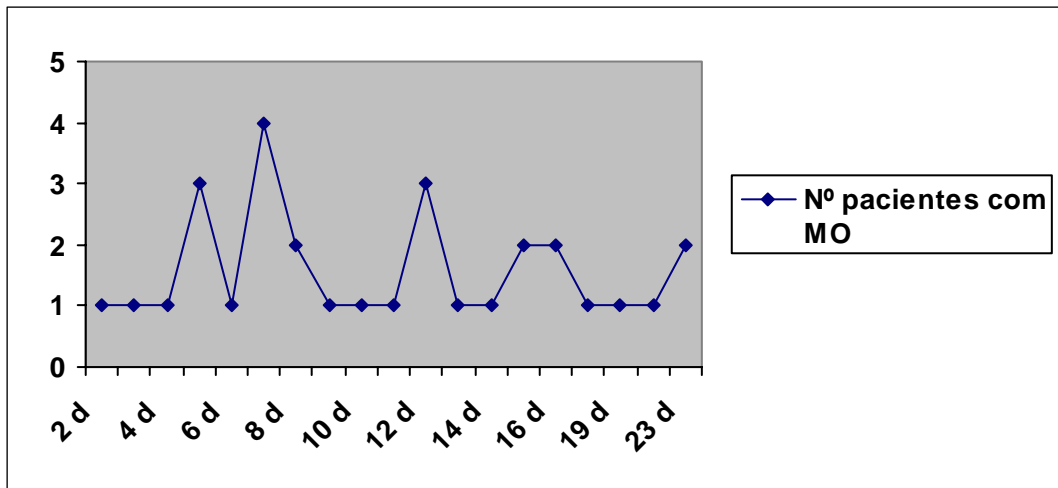


Gráfico 5.3 – Relação entre a quantidade de pacientes com mucosite oral (MO) e o tempo (em dias) de duração das manifestações clínicas

Algumas complicações bucais observadas durante o tempo de internação para o TMO, tais como: candidíase, DECH agudo de mucosa oral, gengivite, amigdalite, hiperplasia gengival medicamentosa.

Dos 8 pacientes que apresentaram candidíase oral, somente 1 recebeu além da terapêutica sistêmica antifúngica, a medicação tópica.

A avaliação laboratorial realizada nestes pacientes mostrou que no período em que os pacientes apresentaram a maior quantidade de sinais e sintomas da mucosite oral foi o período em que eles estiveram sob o maior período de aplasia medular, com quantidade mínima de leucócitos e plaquetopenia grave.

Observou-se que 10 dos 35 pacientes foram a óbito em decorrência da toxicidade da quimioterapia ou por complicações decorrentes da imunossupressão; E os (2) pacientes que apresentaram mucosite oral grau 4 foram a óbito por septicemia durante o período de internação para o TMO.



Figura 5.10 – Mucosite oral grau 4 (WHO)



Figura 5.11 – Mucosite oral grau 4 (WHO)

## 6 DISCUSSÃO

A mucosite oral é uma complicação freqüente dos regimes de quimioterapia e radioterapia comumente utilizados na terapia oncológica. É considerada um problema grave especialmente para pacientes que recebem transplante de medula óssea, pois está relacionada com a alta dose de quimioterapia mieloablativa usada para o condicionamento (SONIS et al., 2001). Nos pacientes submetidos ao TMO, a MO é tão freqüentemente grave que os pacientes necessitam receber narcóticos por via parenteral para alívio da dor. Quando a ingesta oral é impossível, há a necessidade de Nutrição Parenteral Prolongada (NPP). Do ponto de vista do paciente, a MO é a mais debilitante complicação do transplante. Na presença de neutropenia severa a mucosite pode predispor os pacientes à septicemia e óbito (BELLM et al., 2000; RUESCHER et al., 1998; SONIS et al., 2001).

A compreensão da fisiopatologia da MO e suas fases, tais como iniciação, super-regulação, sinalização e amplificação, ulceração e cicatrização, permite a ação do profissional com medidas específicas para prevenção e/ou terapêutica em cada fase, proporcionando maior efetividade no tratamento destas alterações (SONIS et al., 2004).

Em nosso estudo, clinicamente a MO se apresentou com características variadas como: eritema, úlceras (freio lingual, língua, palato, mucosas jugais, pilares palatinos, fôrnix e assoalho de boca), leucoedema, pseudomembranas queratinizadas, queixas de odinofagia, presença de petéquias em mucosas, língua saburrosa, hiperqueratose de bordos linguais, hiperplasia gengival medicamentosa, queilite angular, candidíase pseudomembranosa, mucocele e hiperssialorréia. Os aspectos clínicos são compatíveis com as manifestações descritas na literatura e confirmam a complexidade do diagnóstico precoce (DONNELLY et al., 2003; SONIS et al., 2001).

A presença do Cirurgião Dentista na equipe multidisciplinar de Transplante de Medula Óssea tem se demonstrado de fundamental importância na qualidade de vida dos pacientes, nos cuidados preventivos e paliativos da MO (GARFUNKEL et al., 1994), na redução de quadros infecciosos, desconforto bucal, redução de tempo de internação com redução de custos hospitalares, podendo interferir no sucesso deste procedimento tão complexo que é o transplante de tecidos.

Dentre as alterações bucais encontradas nos pacientes onco-hematológicos e transplantados de medula óssea, podemos considerar as mais preocupantes as infecções orais de origem dentária, as periodontopatias, e as lesões de mucosas que podem servir como porta de entrada para infecções oportunistas e serem bastante debilitantes para os pacientes. Neste estudo observamos que 33 dos 35 pacientes avaliados na fase pré-TMO apresentavam alterações bucais com riscos de foco de infecção durante o período do transplante. As alterações mais prevalentes foram doenças periodontais e cáries dentárias, respectivamente.

Podemos considerar condições orais de risco para complicações nos pacientes: cálculos salivares, raízes residuais, abscessos periapicais crônicos, dentes cariados, restaurações infiltradas, doença periodontal, aparelhos protéticos; todas contribuem para o desenvolvimento de infecções locais que podem se transformar em infecções sistêmicas. Colonização bacteriana e fúngica de cálculos dentais, placa bacteriana, polpa dental, restos radiculares, bolsas periodontais, lesões de periápice, próteses removíveis constituem um reservatório de organismos patogênicos e oportunistas que podem desenvolver infecções durante episódios de imunossupressão ou neutropenia (MELKOS et al., 2003; SCHUBERT et al., 1992).

Conduas e protocolos mais antigos, que não consideravam estes fatores como complicadores do TMO, permitem-nos comparar nossos achados com as complicações dos pacientes que não recebiam adequação bucal.

O preparo bucal prévio ao condicionamento quimioterápico a que os pacientes a serem transplantados foram submetidos no presente estudo tem por objetivo reduzir os índices de complicações bucais e sistêmicas durante o período de imunossupressão proporcionado pelo condicionamento do TMO (BOROWSKI et al., 1994). Realizamos, no grupo avaliado, os procedimentos odontológicos planejados após o exame inicial sendo que todos receberam uma STH (Sessão Técnica de Higienização); os portadores de periodontopatias receberam o tratamento periodontal adequado, e os dentes cariados foram adequados com ionômero de vidro ou restaurados com amálgama ou resina, as lesões bucais encontradas (fúngicas) foram tratadas com antifúngicos. Todos os esforços foram direcionados para que os pacientes recebessem todos os cuidados necessários antes da internação para o TMO, com o objetivo de proporcionar boas condições de saúde bucal e reduzir complicações durante o período do transplante. A conscientização dos pacientes quanto à necessidade das condutas necessárias é de fundamental importância, o que foi percebido neste grupo pela adesão dos pacientes aos tratamentos realizados, além da manutenção dos cuidados durante o período hospitalar.

A avaliação sistêmica dos pacientes a serem submetidos ao tratamento odontológico previamente ao TMO é de fundamental importância; Os pacientes avaliados apresentaram além das suas doenças de base que levaram ao transplante, outras doenças associadas, além do uso de várias medicações, as quais devem ser levadas em consideração no momento da atuação do profissional de odontologia.

Os pacientes avaliados neste estudo são todos portadores de LMC e foram submetidos a TMO alogeneico recebendo o mesmo condicionamento de Bussulfano e Ciclofosfamida, que é considerado um esquema de condicionamento quimioterápico com grandes possibilidades de desencadear mucosite oral, chegando a 80% dos casos segundo relatos de Woo et al. (1993). A profilaxia de Doença do Enxerto-Contra-Hospedeiro realizada com o Metotrexato também é considerado um agente que proporciona aumento da incidência e



severidade da MO (KÖSTLER et al., 2001); Todos os pacientes analisados receberam profilaxia com Metotrexato. Podemos considerar que o condicionamento quimioterápico e a terapêutica de profilaxia de DECH recebidos pelos pacientes como sendo os principais fatores desencadeantes da MO, o que demonstra que o grupo estudado em nada difere dos outros estudos levantados por revisão bibliográfica quanto aos riscos de desenvolver a MO (GABRIEL et al., 2003).

Pacientes com cáries dentais, doença periodontal, destruição de mucosa ou área de irritação/inflamação na boca prévios à QT ou RT têm uma propensão a desenvolver mucosite severa (DUNCAN; GRANT, 2003). Avaliando a severidade de mucosite oral nos pacientes deste estudo podemos verificar que a porcentagem de pacientes ( 14,2 % ) que desenvolveu mucosite oral graus 3 e 4 foi bastante pequena, o que leva a acreditar que os cuidados bucais realizados previamente ao condicionamento quimioterápico conseguiram reduzir possíveis focos de infecção durante o período do transplante, propiciando menor severidade de MO nos pacientes.

Analisando os vários relatos em literatura quanto à incidência da mucosite oral em pacientes submetidos à QT/RT que receberam TMO, podemos perceber que a incidência da MO oscila entre 75 a 100 % (GABRIEL et al., 2003; WOO et al., 1993;). Pudemos verificar que em nosso grupo de pacientes portadores de LMC submetidos a TMO alogeneico com condicionamento quimioterápico (Bu-Cy) a incidência de MO foi de 30 (85,71%). Somente 5 (14,29%) pacientes não apresentaram sinais ou sintomas de MO. Diante destes resultados podemos perceber que a incidência de MO dos pacientes deste estudo não apresentaram diferença quando comparados com os resultados da literatura mundial. No entanto quando comparamos o grau de severidade observado em nosso estudo com os dados da literatura, notamos que nossos resultados são mais otimistas. Na análise da severidade da MO Carneiro (1999) estudou alterações bucais pós-TMO em 52 pacientes e observou MO moderada ou

grave em 37 pacientes, sendo que neste grupo de pacientes 16 (43%) pacientes foram a óbito. Wardley et al. (2000) observou que 67% dos pacientes apresentaram mucosite oral Graus 3 e 4 (escala WHO). No estudo de Melkos et al. (2003) foram avaliados 58 pacientes submetidos ao TMO, sendo que destes 21(36.2%) apresentaram severidade de mucosite graus 3 e 4 (WHO). Os pacientes que participaram deste estudo apresentaram MO Grau 3 (WHO) em 3 pacientes (8,57%) e Grau 4 (WHO) em 2 pacientes (5,71%), num total de 5 (14.29%) pacientes.

Estes dados evidenciam a importância da adequação bucal realizada previamente ao transplante bem como dos cuidados intensivos do Cirurgião Dentista e da equipe de enfermagem dedicados aos pacientes durante o período de internação.

A mucosite oral é um importante fator de risco para o desenvolvimento de infecção sistêmica em pacientes neutropênicos (SONIS, 1998; STIFF, 2001). Rappaport et al. (1999) reportaram que a mucosite severa parece estar associada a um aumento da incidência de bacteremia e mortalidade. (SONIS et al. 2001) demonstrou que a associação da mucosite com a bacteremia mostra a importância da boca como sentinela para mudanças clínicas em outros órgãos. Toda a preocupação com a adequação bucal pré-TMO está dirigida à prevenção de infecções oportunistas que tenham como foco primário à boca, durante o período de imunossupressão acentuada a que este grupo de pacientes é submetido. Através dos dados coletados nesta pesquisa pudemos observar que associados à MO somente 2 pacientes desenvolveram infecções fúngicas (queilite angular e candidíase oral), e 2 (14,29%) apresentaram mucosite grau 4 (WHO), os quais foram a óbito por septicemia. Os demais óbitos foram decorrentes de toxicidade dos quimioterápicos. Borowski et al. (1994) observaram que os pacientes sob cuidado intensivo tiveram redução do risco de desenvolver mucosite moderada/severa em 70%. Tais resultados direcionam no sentido de que a redução dos focos de infecção bucal podem reduzir a severidade da MO e conseqüentemente reduzir

os riscos de infecções graves nos pacientes transplantados.

O uso de protocolos de prevenção de infecções orais em pacientes a serem submetidos ao TMO, os quais se referem à erradicação dos focos de infecção previamente ao transplante, têm mostrado diminuição de culturas positivas de bactérias orais no fim do TMO (GALILI et al., 1995). A proposta de cuidados orais apresentados neste trabalho, que incluiu: redução de focos infecciosos dentários e gengivais no pré-TMO, orientação técnica de higienização, uso de antimicrobianos e antiinflamatórios tópicos, e um acompanhamento freqüente pela odontologia e enfermagem demonstraram contribuir para o sucesso nos cuidados com a MO e suas complicações. Vale salientar que um melhor controle da mucosite pode também permitir a otimização da intensidade do regime quimioterápico para a máxima resposta tumoral e reduzir os custos do transplante (GABRIEL et al., 2003).

O uso de antimicrobiano tópico, a clorexidina a 0,12%, tem sido estudada por vários serviços com a intenção de se avaliar a sua ação na redução de biofilme bucal, e relacionar esta condição de diminuição da microflora com a incidência e a severidade da MO (COSTA et al., 2003; DONNELLY et al., 2003; RUTKAUSKAS; DAVIS, 1993.). O que temos observado é que não há a redução da incidência da MO, mas que a clorexidina é um coadjuvante importante na redução da condição de infecções das lesões bucais da MO, o que leva a uma menor condição de severidade da MO.

Na busca de uma terapêutica eficaz na prevenção e tratamento da MO, podemos considerar que a laserterapia de baixa potência e os fatores de crescimento são mecanismos que deverão proporcionar cada vez mais conforto e qualidade de vida aos pacientes transplantados e os que se submetem a tratamento químico e/ou radioterápico (SANTOS et al., 2004; SPIELBERGER et al., 2004; VAN HAMME et al., 2003). Neste sentido maiores estudos são necessários para que estas manobras terapêuticas sejam utilizadas rotineiramente nos serviços de TMO.

Um contínuo estudo conduzido nos últimos anos tem revelado que, de fato, a mucosite é a culminação de uma série de eventos biologicamente complexos e interativos que ocorre em todo os tecidos da mucosa. Embora a completa definição de mucosite como um processo biológico permaneça em andamento, o atual entendimento dos eventos celulares e moleculares que levam à injúria da mucosa tem proporcionado várias direções potenciais de intervenção terapêutica. Acredita-se que em um futuro próximo a terapia baseada nos fatores de risco e monitoração da doença, torne-se uma realidade (SONIS, 2004) .

A MO é uma das manifestações bucais mais freqüentes nos pacientes transplantados, relacionada a altas taxas de morbidade e mortalidade, além de problemas sociais como elevação dos custos hospitalares. No entanto não podemos menosprezar as demais manifestações bucais como as observadas neste estudo , tais como cáries, abscessos dento-alveolares, restos radiculares infectados e doença periodontal. Se não prevenidas ou tratadas, estas alterações podem se manifestar simultaneamente à MO, aumentando sua severidade e agravando o quadro geral do paciente. Portanto se torna cada vez mais nítida a importância da presença do Cirurgião Dentista na equipe envolvida no tratamento de pacientes transplantados de medula óssea.(CARNEIRO, 1999; GARFUNKEL et al., 1994).

## **7 CONCLUSÕES**

Nossos resultados permitiram nos concluir que:

7.1 A adequação bucal prévia ao transplante não altera a incidência de mucosite oral.

7.2 A adequação bucal prévia ao transplante reduz de forma importante a severidade da mucosite oral

7.3 O Cirurgião Dentista é profissional fundamental dentro da equipe multidisciplinar de Transplante de Medula Óssea.

## REFERÊNCIAS <sup>1</sup>

Amos TAS, Gordon MY. Sources of human hematopoietic stem cells for transplantation - a review. *Cell Transplant* 1995;4:547-69.

Armitage JO. Bone marrow transplantation. *New Eng Med* 1994;330(12):827-38.

Bearman SI, Appelbaum FR, Buckner CD, Petersen FB, Fisher LD, Clift RA, et al. Regimen-related toxicity in patients undergoing bone marrow transplantation. *J Clin Oncol* 1988;6:1562-8.

Bellm LA, Epstein JB, Rose-Ped AM, Martin PJ, Fuchs HJ. Patient reports of complications of bone marrow transplantation. *Supp Care Cancer* 2000;8:33-9.

Bellm LA, Epstein JB, Rose-Ped AM, Fu R, Martin PJ, Fuchs HJ. Assessment of various topical oral formulations by bone marrow transplant recipients. *Oral Oncol* 2001;37:42-9.

Bergmann O . Oral Infections and septicemia in immunocompromised patients with hematologic malignancies. *J Clin Microbiol* 1988;26:2105-9.

Bocca M, Coscia D, Bottalico L, De Estefano R. Management odontostomatologico in pazienti con emopatie maligne in attesa di trapianto di midollo. *Minerva Stomatol* 1999;48(12):615-9.

Borowski B; Benhamou E; Pico JL; Laplanche A; Margainaud JP; Hayat M. Prevention of oral mucositis in patients treated with high-dose chemotherapy and bone marrow transplantation: a randomized controlled trial comparing two protocols of dental care. *Oral Oncol Eur F Câncer* 1994;30B(2):93-7.

Burt R, Deeg J, Lothan ST, Santos G. Bone marrow transplantation. Seattle: RG Landes Company; 1998. cap. 11, p. 478-97.

Carneiro MA. Avaliação das complicações bucais em pacientes submetidos ao transplante de medula óssea no hospital das clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais [Dissertação de mestrado]. Belo Horizonte: Faculdade de Odontologia da UFMG; 1999.

1. De acordo com o Estilo Vancouver. Abreviatura de periódicos segundo as bases Medline.

Corrêa MEP. A mucosa oral e glândulas salivares acessórias na doença do enxerto-contrahospedeiro crônica pós transplante de medula óssea; análise comparativa com parâmetros clínicos e biópsia de pele [Dissertação de mestrado]. Campinas: Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP; 1999.

Costa EMMB, Fernandes MZ, Quinderé LB, Souza LB de, Pinto LP. Evaluation of an oral preventive protocol in children with acute lymphoblastic leukemia. *Pesqui Odontol Bras* 2003;17(2):147-50.

Dib LL, Curi MM, Precioso VC, Esteves ARF, Souza AM. Atuação odontológica na prevenção de complicações orais em crianças submetidas à quimioterapia. *Âmbito Hospitalar* 1994;64:79-84.

Donnelly JP, Bellm LA, Epstein JB, Sonis ST, Symonds RP. Antimicrobial therapy to prevent or treat oral mucositis. *Lancet Infect Dis* 2003;3:405-12.

Duncan M, Grant G. Review article: oral and intestinal mucositis — causes and possible treatments. *AP&T* 2003;18(9): 853–74.

Eisen D, Essel J, Broun ER. Oral cavity complications of bone marrow transplantation. *Semin Cutan Med Surg* 1997;16(4): 265-72.

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

Epstein JB, Tsang AH, Warkentin D, Ship JA. The role of salivary function in modulating chemotherapy-induced oropharyngeal mucositis: A review of literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2002;94:39-44.

Forman SJ, Blume KG, Thomas ED. Bone marrow transplantation. Massachusetts: Blackwell; 1994.

Franceschini C, Jung JE, Amante CJ. Mucosite oral pós-quimioterapia em pacientes submetidos à supressão de medula óssea. *RBPO* 2003;2(1):40-3.

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

Galili D, Tagger N, Sela MN, Garfunkel AA. Surveillance of oral cultures for Enterobacteriaceae during bone marrow transplantation. *Eur J Cancer B Oral Oncol* 1995;31B(1):58-62.

Garfunkel AA, Tagger N, Chausu S, Haze C, Galili D. Oral complications in bone marrow transplantation patients: Recent advances. *Isr J Med Sci* 1994;30:120-4.

Heimdahl A, Mattson T, Dahllof G, Lonnquist B, Tingden O. The oral cavity as a port of entry for early infections in patients treated with bone marrow transplant. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1989;68:711-6.

Horowitz MM, Oster G, Fuchs H. Oral Mucositis Assessment Scale (OMAS) as a predictor of clinical and economic outcomes in bone marrow transplant patients [Abstract]. *Blood* 1999; 94(suppl. 1):399a.

Knox JJ, Puodziunas ALV, Feld R. Chemotherapy-induced oral mucositis: prevention and management. *Drugs Aging* 2000;17(4):257-67.

Köstler WJ, Hejna M, Wenzel C, Zielinski CC. Oral mucositis complicating chemotherapy and/or radiotherapy: Options for prevention and treatment. *CA Cancer J Clin* 2001;51:290-315

Massumoto C. Transplante de medula óssea. 10 Jan.2002. texto disponível em URL: <http://www.tmo.br.com.br/oque.htm>.

McGuire DB, Altomonte V, Peterson DE, Wingard JR, Jones RJ, Grochow LB. Patterns of mucositis and pain in patients receiving preparative chemotherapy and bone marrow transplantation. *Oncol Nurs Forum* 1993;20(10):1493-502.

Melkos AB, Massenkeil G, Arnolde R, Reichart PA. Dental treatment prior to stem cell transplantation and its influence on the prosttransplantation outcome. *Clin Oral Invest* 2003;7:113-5.

Nash RA. Hematopoietic Stem Cell Transplantation. In: Lee GR, Foerster J, Lukens J, Paraskevas J, Greer JP, Rodgers GM. *Wintrobe's clinical hematology*. 10<sup>a</sup> ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 1999. cap.15, p.875-89.

Pico JL, Avila-Garavito A, Naccachie P. Mucositis: its occurrence, consequences, and treatment in the oncology setting. *Oncologist* 1998;3:446-51.

Rappaport AP, Watelet LF, Linder T, Eberly S, Raubertas RF, Lipp J, et al. Analysis of factors that correlate with mucositis in recipients of autologous and allogeneic stem-cell transplants. *J Clin Oncol* 1999;17:2446-53.



Ruescher JT, Sodeifi A, Scrivani SJ, Kaban LB, Sonis ST. The impact of mucositis on  $\alpha$ -hemolytic streptococcal infection in patients undergoing autologous bone marrow transplantation for hematologic malignancies. *Cancer* 1998;82(11):2275-81.

Rutkauskas JS, Davis JW. Effects of chlorhexidine during immunosuppressive chemotherapy: a preliminary report. *Oral Surg Oral Med Oral Path* 1993;76(4):441-8.

Sale GE, Shulman HM, Hackman RC. Bone marrow in diagnostic immunopathology. Colvin RB, Bhan AK, McCluskey RT. 2<sup>a</sup> ed. New York: Raven Press; 1995. Cap. 25, p. 435-53.

Santos PSS, David RV, Castro NS, Barros JCA. Profilaxia de mucosite oral com laser de baixa potência em pacientes transplantados de medula óssea. *Rev Brás Hematol Hemoter* 2004;26(supl 1):55.

Schubert MM, Williams BE, Lloid ME, Donaldson G, Chapko MK. Clinical assessment scale for the rating of oral mucosal changes associated with bone marrow transplantation. *Cancer* 1992;69(10):2469-77.

Schubert MM, Peterson DE, Lloid ME. Oral complications In: Thomas ED, Blume KG, Forman SJ. Hematopoietic cell transplantation. 2<sup>a</sup> ed. Massachusetts: Blackwell Science; 1999. Cap. 64, p. 751-75.

Schulz-Kindermann F, Hennings U, Ramm G, Zander AR, Hasenbring M. The role of biomedical and psychosocial factors for the prediction of pain and distress in patients undergoing high-dose therapy and BMT/PBSCT. *Bone Marrow Transplant* 2002;29:341-51.

Shea TC, Brunner R, Wiley JM, Serody JS, Sailer S, Gabriel DA, et al. An expanded phase I/II trial of cyclophosphamide, etoposide, and carboplatin plus total body irradiation with autologous marrow or stem cell support for patients with hematologic malignancies. *Biol Blood Marrow Transplant* 2003;9:443-52.

Silva L. Identificação dos fatores de risco para desenvolvimento de mucosite oral precoce em pacientes submetidos a transplante de medula óssea [Tese de Doutorado]. São Paulo. Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo, 2002.

Sonis ST, Costello KA. A database for mucositis induced by cancer chemotherapy. *Eur J Cancer B Oral Oncol* 1995;31B(4):258-60.

Sonis ST. Oral complications. In: *Cancer Medicine*. In: Bast RC, Kufe DW, Pollock RE, Weichselbaum RR, Holland JF, Frei E, et al. *Cancer medicine*. 4<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1997. p. 3255-64.

Sonis ST. Mucositis as a biological process: a new hypothesis for the development of chemotherapy-induced stomatotoxicity. *Oral Oncology* 1998;34(1):39-42.

Sonis ST, Oster G, Fuchs H, Bellm L, Bradford WZ, Edeslberg J, et al. Oral mucositis and the clinical and economic outcomes of hematopoietic stem-cell transplantation. *J Clin Oncol* 2001;19(8):2001-5.

Sonis ST, Elting LS, Keefe D, Peterson DE, Schubert M, Hauer-Jensen M, et al. Mucositis: perspectives and clinical practice guidelines. *Cancer* 2004;Suppl.100(9):1995-2025.

Sonis ST. The pathobiology of mucositis. *Nat Rev Cancer* 2004;4(4):277-84.

Spielberger R, Stiff P, Bensinger W, Gentile T, Weisdorf D, Kewalramani T, et al. Palifermin for oral mucositis after intensive therapy for hematologic cancers. *New Engl Med* 2004;351(25):2590-8.

Stiff P. Mucositis associated with stem cell transplantation: current status and innovative approaches to management. *Bone Marrow Transplant* 2001;27(suppl. 2):S3 –S11.

Van Hamme AS, Malevez C, Ferster A, Abbeele AV. Evaluation of HeNe laser therapy in prevention and healing of chemotherapy induced oral mucositis lesions in children. *Int J Paediatr Dent* 2003;13(suppl 1):33.

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

Woo SB, Sonis ST, Sonis AL. The role of herpes simplex virus in the development of oral mucositis in bone marrow transplant recipients. *Cancer* 1990;66:2375-9.

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

Woo SB, Treister N. Chemotherapy-Induced oral mucositis. Texto disponível em URL: [www.eMedicine.com/derm/topic682.htm](http://www.eMedicine.com/derm/topic682.htm) [2005 Feb. 10].

Yuen KY, Woo PCY, Tai JWM, Lie AKW, Luk J, Liang R. Effects of clarithromycin on oral mucositis in bone marrow transplant recipients. *Haematologica* 2001;86:554-5.

ANEXO A – Parecer do Comitê de Ética



CEP/OF.316/02


UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO  
FACULDADE DE ODONTOLOGIA

São Paulo, 25 de novembro de 2002

Senhor Pesquisador

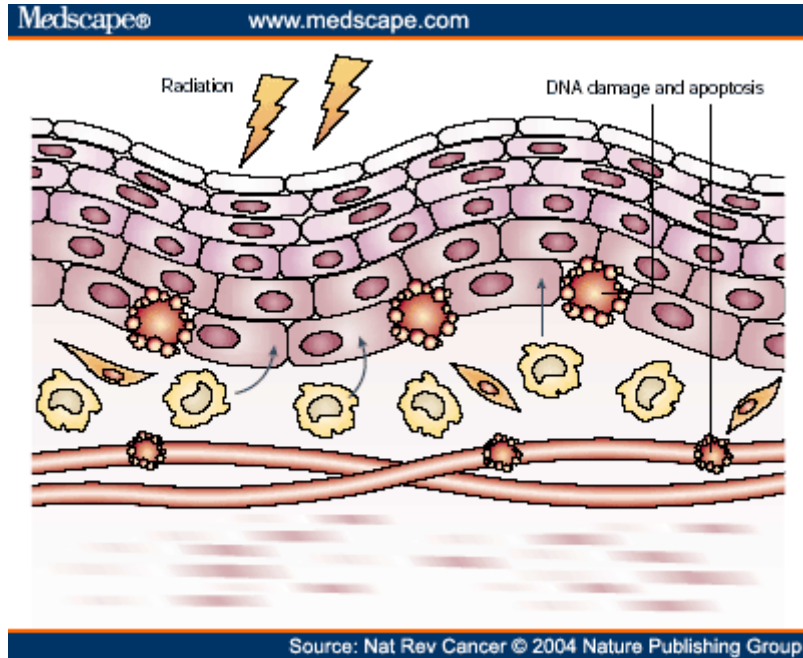
Informamos a Vossa Senhoria, que diante do Parecer de Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, estamos cientes da aprovação do projeto de pesquisa intitulado "*Relação entre adequação bucal e incidência de mucosite oral em pacientes submetidos a transplante de medula óssea*" de sua autoria, não havendo nenhuma oposição por parte deste CEP, com relação a sua realização.

Sendo o que se nos apresentava, valemo-nos da oportunidade para reiterar-lhe os nossos protestos de elevada estima e distinta consideração.

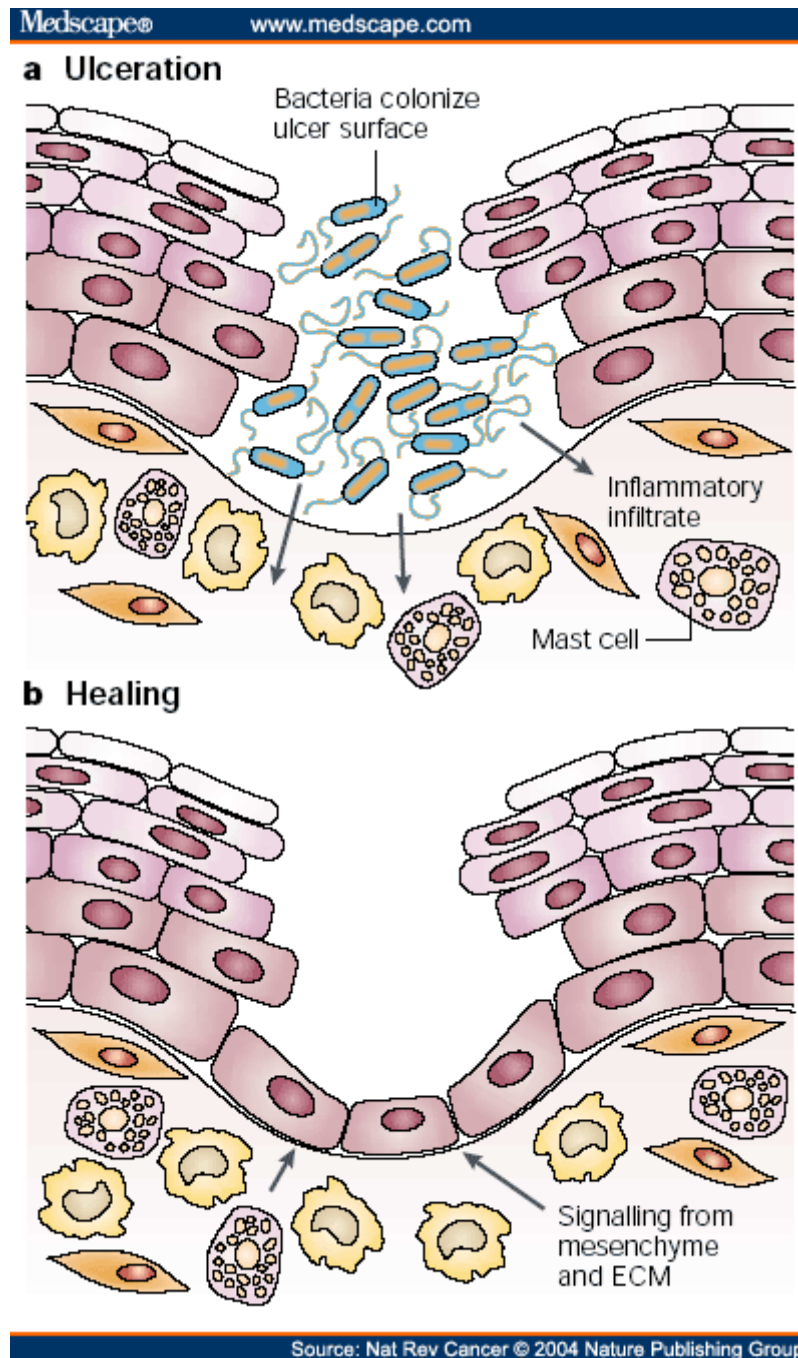
  
Prof. Dra. *Célia Regina Martins Delgado Rodrigues*  
Coordenadora do CEP-FOUSP

Ilustríssimo Senhor  
**Paulo Sérgio da Silva Santos**  
Disciplina de Patologia Bucal

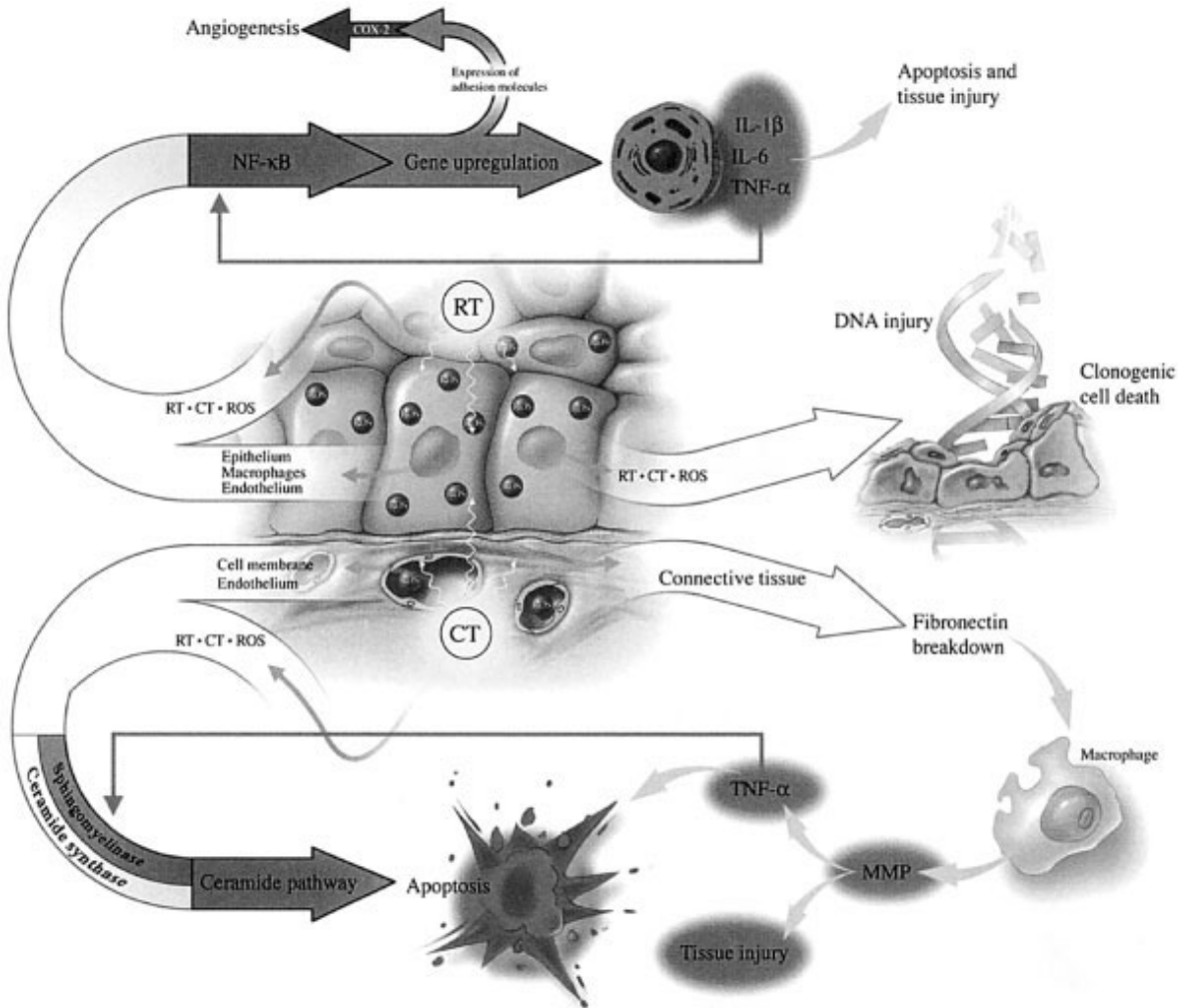
## ANEXO B – Fase inflamatória/vascular e fase epitelial da mucosite oral (Sonis – 1998)



ANEXO C – Fase ulcerativa/bacteriana e fase de cicatrização em mucosite oral, segundo Sonis (1998)



ANEXO D – Patobiologia da mucosite oral (Sonis – 2004)



APÊNDICE A – Avaliação dos pacientes quanto ao sexo, idade, condição bucal pré-TMO e severidade da mucosite oral (WHO).

Paciente	Sexo	Idade	Condição bucal pré-TMO	Grau (WHO)	mucosite
1	F	27	cáries, cálculos salivares, aftas bucais	2	
2	M	15	trauma jugal	2	
3	M	44	periodontite, disfunção de .ATM, falhas dentárias	2	
4	M	49	disfunção de ATM, cáries, raiz residual, bruxismo, PPRS	1	
5	M	36	cáries, gengivite	1	
6	F	34	gengivite, cálculos salivares	2	
7	F	51	edêntula,	0	
8	M	46	Disfunção de ATM, periodontite	0	
9	M	34	cáries, abscessos dento-alveolares, gengivite	1	
10	F	36	cáries, gengivite	1	
11	M	49	gengivite, cálculos salivares	0	
12	M	49	edêntulo com trauma da PTS	1	
13	M	41	Disfunção de ATM, gengivite, PPRI, PPRS	2	
14	M	49	periodontite	2	
15	F	23	gengivite	3	
16	F	20	cáries, raízes residuais	2	
17	F	39	abscesso dento-alveolar, gengivite	2	
18	M	39	cáries, PPR	2	
19	M	55	gengivite	2	
20	M	38	edêntulo, candidíase, língua saburrosa	2	
21	M	37	Saúde bucal	2	
22	M	39	aftas, fissuras de lábio	2	
23	F	34	PTS, gengivite, candidíase	4	
24	M	32	HGM	1	
25	F	34	úlceras traumáticas, gengivite, cálculos salivares, PPR	2	
26	M	57	Saúde bucal	0	
27	F	33	gengivite, cáries, abscesso dento-alveolar, PPR	4	
28	F	52	Gengivite, PPR	3	
29	F	35	gengivite, PPR	2	
30	M	46	cálculos	3	
31	M	28	cáries, gengivite, raízes residuais	1	
32	F	34	gengivite, cáries, PPR	0	
33	M	18	gengivite	1	
34	M	51	gengivite, PTS	2	
35	M	43	periodontite severa, PTS E PPR	2	

Legendas: ATM (Articulação Temporo-Mandibular)  
 PPRS (Prótese Parcial Removível Superior)  
 PPRI (Prótese Parcial Removível Inferior)  
 PTS (Prótese Total Superior)  
 HGM (Hiperplasia Gengival Medicamentosa).