



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO NORTE
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE ODONTOLOGIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PATOLOGIA ORAL

EMELINE DAS NEVES DE ARAÚJO LIMA

**AVALIAÇÃO DE ALTERAÇÕES ORAIS EM PACIENTES
SUBMETIDOS A TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA**

NATAL / RN

2010

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

EMELINE DAS NEVES DE ARAÚJO LIMA

**AVALIAÇÃO DE ALTERAÇÕES ORAIS EM PACIENTES
SUBMETIDOS A TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA**

Dissertação apresentada ao Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Patologia Oral do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Rio Grande do Norte, como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Patologia Oral.

Orientadora: Prof^ª. Dr^ª. Ana Miryam Costa de Medeiros.

NATAL / RN

2010

Catálogo na Fonte. UFRN/ Departamento de Odontologia
Biblioteca Setorial de Odontologia "Prof^o Alberto Moreira Campos".

Lima, Emeline das Neves de Araújo.

Avaliação de alterações orais em pacientes submetidos a transplante de medula óssea / Emeline das Neves de Araújo Lima. – Natal, RN, 2010.

99 f. : il.

Orientador: Profa. Dra. Ana Miryam Costa de Medeiros.

Dissertação (Mestrado em Patologia Oral) – Universidade Federal do Rio Grande do Norte. Centro de Ciências da Saúde. Programa de Pós-Graduação em Patologia Oral.

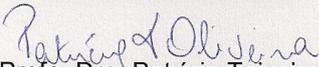
1. Transplante de Medula Óssea – Dissertação. 2. Imunossupressão – Dissertação. 3. Manifestações Bucais – Dissertação. I. Medeiros, Ana Miryam Costa de. II. Título.

RN/UF/BSO

Black D66

A defesa deste trabalho foi realizada no dia 18 de fevereiro de 2010, em Natal/RN, tendo sido aprovada com conceito "A".

COMISSÃO EXAMINADORA



Profa. Dra. Patricia Teixeira de Oliveira
Universidade Potiguar



Profa. Dra. Roseana de Almeida Freitas
Universidade Federal do Rio Grande do Norte



Profa. Dra. Ana Myriam Costa de Medeiros
Universidade Federal do Rio Grande do Norte

DEDICATÓRIA

Dedico essa conquista ao meu grande **Deus**, sempre presente em minha vida, me guiando, iluminando meus caminhos, e me dando forças para enfrentar cada obstáculo, possibilitando assim que eu seguisse buscando a concretização dos meus objetivos.

À minha mãe **Magda**, grande incentivadora, sempre presente em todos os momentos importantes da minha vida, por cada gesto de amor e de doação a mim dispensados.

Ao meu pai, **Valderique**, exemplo de trabalho, luta e perseverança, que, mesmo distante fisicamente, sempre foi presente, me mostrando que eu sou muito mais capaz do que eu imaginava.

À minha tia **Zélia**, fonte de sabedoria, espelho da bondade e do amor ao próximo, um exemplo de mulher forte, por ter me ajudado, me abrindo as portas e mostrando o caminho a seguir.

Ao meu grande amigo **Fábio**, que esteve comigo nos momentos mais decisivos dessa jornada, por sua paciência e por ter me incentivado a não desistir, me dando forças para lutar e alcançar essa conquista.

Finalmente, eu não poderia deixar de dedicar esse trabalho a **todos os pacientes transplantados de medula óssea**, exemplos de fê, força e vida, por terem permitido a concretização dessa pesquisa, abrindo seus corações, nos mostrando não apenas suas bocas, mais principalmente, nos ensinando o real valor das coisas...

Uma longa viagem começa com um único passo

Lao Tse

AGRADECIMIENTO ESPECIAL

O silêncio é o muro construído em torno da sabedoria

Talmud

À minha orientadora, **Prof^a. Dr^a. Ana Miryam Costa de Medeiros**, meus sinceros agradecimentos pela paciência, dedicação e transmissão de seus conhecimentos, contribuição imensamente importante na concretização deste trabalho e na minha formação, não só profissional, mas também humana. *Muito obrigada por me orientar com tamanha humildade, característica conhecida sua, confiando e me estimulando a investigar e buscar as respostas para minhas dúvidas. Seus ensinamentos foram de grande importância no despertar de um espírito investigativo que eu não sabia ter, e que certamente será fundamental na construção de uma carreira acadêmica que pretendo seguir.*

O dom da fala foi concedido aos homens não para que eles enganassem uns aos outros, mas sim para que expressassem seus pensamentos uns aos outros

Santo Agostinho

A **Deus**, por ter me dado a oportunidade de viver este sonho, fazendo-me sempre forte e persistente para enfrentar as dificuldades que se apresentam no caminho de busca por um enriquecimento profissional e amadurecimento pessoal.

À **minha família**, por ter me dado a educação necessária e depositado a confiança no meu potencial, me motivando a seguir em frente.

Ao meu irmão, **Davi**, por ter me ajudado sempre a entender as “complicações tecnológicas” e, sobretudo por sua contribuição nos ajustes finais dessa dissertação.

Ao meu amor, **Luís**, por ter me ensinado a sorrir, a viver a vida plenamente, me fazendo crescer como pessoa, e por ter confiado em mim com paciência, me mostrando que as coisas mais complicadas podem ser descomplicadas quando se tem amor.

Ao **Profº Dr. Leão Pereira Pinto**, exemplo de disciplina, dedicação, amor ao ensino e à pesquisa, pela confiança e estímulo em mim depositados e pelo constante apoio durante o decorrer deste curso. Agradeço seus ensinamentos de Patologia Oral e de Vida. *Obrigada pela especial atenção que sempre me dispensou, motivação fundamental para a realização deste sonho.*

À **Profª Drª. Lélia Batista de Souza**, mulher forte que representa a sabedoria, força e firmeza que se deve ter na condução de um objetivo. *Obrigada pela disponibilidade, elogios e confiança em mim depositados.*

À **Profª Drª. Roseana de Almeida Freitas**, exemplo de generosidade, integridade, sensatez e amor à ciência. *Obrigada pelos seus ensinamentos, carinho, confiança e compreensão.*

À **Profª Drª. Lélia Maria Guedes Queiroz**, por, sem mesmo saber, ter me ensinado a olhar com mais simplicidade para as dificuldades, me dando forças para enfrentá-las e superá-las.

À **Profª Drª. Hébel Cavalcanti Galvão**, pelo exemplo de alegria e entusiasmo com que se dedica aos seus alunos, transformando caminhos árduos em uma simples etapa de uma grande jornada.

Ao **Profº Dr. Antônio de Lisboa Lopes Costa**, pela presença amiga e descontraída, tornando o ambiente onde está sempre mais leve.

À **Profª Drª. Márcia Cristina da Costa Miguel**, referência de dedicação, capacidade e perseverança. Exemplo que esteve presente nos momentos de indecisão e incertezas no final da minha graduação. *Obrigada pelas palavras de incentivo antes de eu dar o primeiro passo, motivação fundamental para que eu seguisse em frente.*

À **Profª Drª. Éricka Janine Dantas da Silveira**, pela presença amiga e generosa, pela transmissão de conhecimentos científicos e pelo exemplo de como se conduzir uma verdadeira aula, nos mostrando qual é o verdadeiro significado de ser professora e pesquisadora.

Ao **Profº Dr. Manuel Antonio Gordón Nuñez**, exemplo de calma, dedicação e amor à docência, pela disponibilidade em ajudar sempre que possível, com generosidade e solicitude únicas.

À **Profª Drª. Patrícia Teixeira de Oliveira**, pelos ensinamentos e por ter tornado a clínica de estomatologia um ambiente de construção da ciência, com tamanha atenção dispensada aos pacientes de forma simples e competente.

À **Profª Drª. Maria Ângela Fernandes Ferreira**, pessoa simples e extremamente competente. Obrigada pelo carinho e confiança a mim

dispensados e por ter me ajudado com a estatística deste trabalho, tornando-o mais rico e preciso.

Aos funcionários **Andréa, Gracinha, Idelzuite, Sandrinha, Lurdinha, Canindé e Hévio**, por contribuírem de forma indispensável para a realização do difícil e gratificante trabalho de um grupo que faz da Faculdade de Odontologia da UFRN a instituição de ensino bem conceituada que é.

Aos meus amigos do Mestrado, **Thaís, Cyntia, Maiara, Marianne, Felipe e Joabe**, pela amizade, companheirismo de turma e ajuda nos momentos mais difíceis. *Com vocês, vivi circunstâncias de grandes alegrias, angústias, nervosismo e dificuldades. Dividimos conquistas, dúvidas e conhecimentos. Adquiri valores que seguirão comigo durante toda a jornada da vida. Levo no coração um pedacinho de cada um de vocês.*

Aos companheiros da “Família Patológica”, **Valéria, George, Pollianna, Cristina, Cassiano, Karuza, Débora, Bruna Rafaela, Bruna Amaral, Pedro Paulo, Alessandra, Ana Rafaela e Águida**, agradeço o convívio sempre alegre, a ajuda desinteressada e a troca de experiências, em um ambiente de descontração e de construção do conhecimento. Especial agradecimento a **Cassiano**, que se apresentou tão solícito e generoso, ajudando na estatística deste trabalho com tamanha competência e desprendimento.

À **CAPES/CNPq**, pela bolsa de mestrado que me possibilitou dedicação em tempo integral durante o curso.

Finalmente, agradeço a todas as pessoas que, direta ou indiretamente contribuíram e fizeram parte dessa conquista, tão importante na minha formação humana e profissional.

Grandes realizações são possíveis quando se dá atenção aos pequenos começos

Lao Tse

RESUMO

O transplante de medula óssea (TMO) atualmente constitui a melhor opção terapêutica para pacientes com doenças hematológicas, tumores sólidos ou desordens autoimunes. Caracteriza-se pela infusão intravenosa de células progenitoras hematopoéticas com o objetivo de restabelecer a função medular. No entanto, esse procedimento requer tratamento concomitante de imunossupressão, o que favorece o desenvolvimento de determinadas complicações, as quais freqüentemente se manifestam na cavidade oral. Este estudo objetivou avaliar a incidência de alterações orais em pacientes submetidos ao TMO e correlacionar esses resultados com aspectos clínicos referentes aos pacientes e aos transplantes realizados. Trata-se de um estudo de prevalência, com desenho do tipo seccional, realizado no serviço de TMO do Instituto de Onco-Hematologia de Natal (ION) e Natal Hospital Center. A coleta de dados baseou-se em aplicação de questionário, exame clínico da cavidade oral e consulta de informações nos prontuários médicos. A amostra foi constituída por 51 pacientes submetidos ao TMO. Após a análise, constatou-se quadro geral com boas condições de saúde e presença de alterações orais em aproximadamente metade dos pacientes que compunham a amostra. As manifestações observadas foram, em ordem decrescente de frequência: mucosite; alteração gengival e púrpura trombocitopênica; pigmentação da mucosa; reação liquenóide e candidíase. As alterações orais foram mais frequentes em casos de TMO alogênico, em diferentes períodos pós-transplantes, sem diferença significativa quanto à origem das células. Constatou-se associação estatisticamente significante entre a presença de doença do enxerto contra hospedeiro (DECH) e alterações orais ($p < 0,001$). Portanto, conclui-se que há uma incidência relativamente alta de alterações na cavidade oral de pacientes transplantados de medula óssea, fato que confirma a necessidade de se considerar a importância desse sítio para exame, diagnóstico, tratamento e prognóstico de possíveis complicações do TMO.

PALAVRAS-CHAVE: Transplante de medula óssea. Imunossupressão. Manifestações bucais.

ABSTRACT

Bone marrow transplantation (BMT) is currently the best therapeutic option for patients with hematologic diseases, solid tumors or autoimmune disorders. It is characterized by intravenous infusion of hematopoietic stem cells in order to restore marrow function. However, this procedure requires concomitant immunosuppression treatment, which favors the development of certain complications, often manifested in the oral cavity. This study aimed to evaluate the incidence of oral changes in patients undergoing BMT and to correlate these results with clinical aspects related to the patients and the transplants performed. This is a prevalence study, with cross-sectional design, carried out in a BMT service at the Institute of Onco-Hematology of Natal (ION) and Natal Hospital Center. Data collection was based on questionnaires, clinical examination of the oral cavity and consultation in the medical records. The sample consisted of 51 patients undergoing BMT. After the analysis, was found a general status with good health conditions and presence of oral changes in about half of patients who composed the sample. The manifestations observed were, in decreasing order of frequency: mucositis; gingival alteration and thrombocytopenic purpura; mucosal pigmentation; lichenoid reaction and candidiasis. The oral changes were observed more frequently in cases of allogeneic TMO, in different periods post-transplant, without significant differences related to the source of cells. It was found statistically significant association between the presence of graft-versus-host disease (GVHD) and oral changes ($p < 0,001$). Therefore, it is concluded that there is a relatively high incidence of changes in oral cavity of patients receiving bone marrow transplantation, a fact which confirms the need to consider this site for examination, diagnosis, treatment and prognosis of possible complications of BMT.

KEYWORDS: Bone marrow transplantation. Immunosuppression. Oral manifestations.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Gráfico 1:	Distribuição relativa dos casos de acordo com o sexo e a faixa etária dos pacientes. Brasil, Natal-RN, 2010.....	53
Gráfico 2:	Distribuição relativa das alterações orais de acordo com o tempo categorizado de realização do transplante. Brasil, Natal-RN, 2010.....	58
Figura 1:	Mucosite em região dorsal de língua, onde evidenciam-se áreas eritematosas, leucoplásicas e ulceradas.....	63
Figura 2:	Alteração gengival, caracterizada pela presença de inflamação e sangramento em região de gengiva inserida e móvel entre os incisivos centrais.....	63
Figura 3:	Púrpuras trombocitopênicas representadas por áreas de pigmentações avermelhadas e arroxeadas em região ventral de língua e assoalho bucal.....	64
Figura 4:	Candidíase atrófica representada por área avermelhada em região dorsal posterior de língua.....	64
Figura 5:	Reação liquenóide em mucosa jugal de paciente com a doença do enxerto contra hospedeiro (DECH).....	65
Figura 6:	Pigmentação caracterizada por áreas avermelhadas envolvendo toda a mucosa labial superior e inferior.....	65

LISTA DE TABELAS

Tabela 1:	Tamanho da amostra, variação, média de idade (em anos), desvio padrão e intervalo de confiança em relação ao sexo dos pacientes. Brasil, Natal-RN, 2010.....	52
Tabela 2:	Distribuição absoluta e relativa dos casos de acordo com o sexo e faixa etária dos pacientes. Brasil, Natal-RN, 2010.....	53
Tabela 3:	Distribuição absoluta e relativa dos casos de acordo com o sexo e a doença de base. Brasil, Natal-RN, 2010.....	54
Tabela 4:	Distribuição absoluta e relativa dos casos de acordo com o sexo em relação ao tipo de transplante e origem das células transplantadas. Brasil, Natal-RN, 2010.....	55
Tabela 5:	Tamanho da amostra, variação, média do tempo de realização do transplante (em dias), desvio padrão e intervalo de confiança em relação ao sexo dos pacientes. Brasil, Natal-RN, 2010.....	55
Tabela 6:	Distribuição absoluta e relativa dos casos de acordo com o sexo em relação à presença de DECH em pacientes submetidos a TMO alogênico. Brasil, Natal-RN, 2010.....	56
Tabela 7:	Distribuição absoluta e relativa dos casos de acordo com a presença de DECH e a doença de base. Brasil, Natal-RN, 2010.....	56
Tabela 8:	Distribuição absoluta e relativa das alterações orais de acordo com o tempo categorizado de realização do transplante. Brasil, Natal-RN, 2010.....	57
Tabela 9:	Distribuição absoluta e relativa e significância estatística da presença ou ausência da DECH em relação ao tempo de transplante categorizado. Brasil, Natal-RN, 2010.....	58
Tabela 10:	Distribuição absoluta e relativa e significância estatística da presença ou ausência da DECH em relação à origem das células transplantadas. Brasil, Natal-RN, 2010.....	59
Tabela 11:	Distribuição absoluta e relativa e significância estatística da presença ou ausência de alterações orais em relação ao tempo de transplante categorizado. Brasil, Natal-RN, 2010.....	59
Tabela 12:	Distribuição absoluta e relativa e significância estatística da presença ou ausência de alterações orais em relação à ocorrência da DECH. Brasil, Natal-RN, 2010.....	60
Tabela 13:	Distribuição absoluta e relativa e significância estatística da presença ou ausência de	

	alterações orais em relação ao tipo de transplante. Brasil, Natal-RN, 2010.....	60
Tabela 14:	Distribuição absoluta e relativa e significância estatística da presença ou ausência de alterações orais em relação à origem das células transplantadas. Brasil, Natal-RN, 2010.....	61
Tabela 15:	Distribuição absoluta e relativa e significância estatística da presença ou ausência de pigmentação oral em relação ao uso de ciclosporina. Brasil, Natal-RN, 2010.....	61
Tabela 16:	Distribuição absoluta e relativa e significância estatística da presença ou ausência de púrpura trombocitopênica em relação à contagem de plaquetas. Brasil, Natal-RN, 2010.....	62
Tabela 17:	Distribuição absoluta e relativa e significância estatística da presença ou ausência de alteração gengival em relação à contagem de plaquetas. Brasil, Natal-RN, 2010.....	62

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

- ❖ AAS – Anemia aplástica severa
- ❖ AF – Anemia de Fanconi
- ❖ CEP – Comitê de Ética em Pesquisa
- ❖ CsA – Ciclosporina A
- ❖ DA – Desordem autoimune
- ❖ DECH – Doença do enxerto contra hospedeiro
- ❖ DGV – Desordem de glóbulos vermelhos
- ❖ FK506 - Tacrolimus
- ❖ GAL – Globulina antilinfocítica
- ❖ GAT – Globulina antitimocítica
- ❖ HLA – do inglês, *Human Leukocytic Antigen*, Antígeno leucocitário humano
- ❖ IL-2 – Interleucina-2
- ❖ INF- γ – Interferon gama
- ❖ ION – Instituto de Onco-Hematologia de Natal
- ❖ LLA – Leucemia linfoblástica aguda
- ❖ LMA – Leucemia mielóide aguda
- ❖ LMC – Leucemia mielóide crônica
- ❖ LMJ – Leucemia mielomonocítica juvenil
- ❖ MMF – Micofenolato mofetil
- ❖ MTX – Metotrexato
- ❖ NIH – do inglês, *National institutes of health*, Institutos nacionais de saúde
- ❖ NK – do inglês, *Natural Killer*, Célula Exterminadora Natural
- ❖ SMD – Síndrome mielodisplásica
- ❖ TBI – do inglês, *Total body irradiation*, Irradiação corpórea total
- ❖ TCLE – Termo de consentimento livre e esclarecido
- ❖ TMO – Transplante de medula óssea
- ❖ TNF- α – Fator de necrose tumoral alfa
- ❖ UFRN – Universidade Federal do Rio Grande do Norte
- ❖ VEGF – do inglês, *Vascular endothelial growth factor*, fator de crescimento vascular endotelial

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	26
2	REVISÃO DA LITERATURA	29
2.1	HISTÓRICO.....	29
2.2	IMUNOSSUPRESSÃO.....	30
2.3	TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA.....	35
2.4	DOENÇA DO ENXERTO CONTRA HOSPEDEIRO.....	38
2.5	MANIFESTAÇÕES ORAIS ASSOCIADAS AO TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA.....	40
3	PROPOSIÇÃO	46
4	MATERIAL E MÉTODOS	48
4.1	CARACTERIZAÇÃO DO ESTUDO.....	48
4.2	POPULAÇÃO.....	48
4.3	AMOSTRA.....	48
4.3.1	Critérios de inclusão	48
4.3.2	Critérios de exclusão	48
4.4	COLETA DE DADOS.....	49
4.5	PROCESSAMENTO E ANÁLISE DOS DADOS.....	50
4.6	CONSIDERAÇÕES ÉTICAS.....	50
5	RESULTADOS	52
5.1	ANÁLISE DESCRITIVA DOS ASPECTOS CLÍNICOS REFERENTES AOS PACIENTES.....	52
5.2	ANÁLISE DESCRITIVA DOS ASPECTOS CLÍNICOS REFERENTES AOS TRANSPLANTES.....	55
5.3	ANÁLISE DESCRITIVA DAS CONDIÇÕES SISTÊMICA E ORAL DOS PACIENTES TRANSPLANTADOS.....	56
5.4	ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	58
6	DISCUSSÃO	67
7	CONCLUSÕES	77
	REFERÊNCIAS	79
	APÊNDICES	90
	ANEXO	96

1 INTRODUÇÃO

A medula óssea constitui o tecido encontrado no interior dos ossos, possui aspecto gelatinoso e está relacionada com a produção de células sanguíneas (hemácias, leucócitos e plaquetas), sendo assim, um órgão hematopoético. É formada principalmente por células sanguíneas imaturas, denominadas hemocitoblastos, e células adiposas. A medula óssea vermelha está presente nos fetos, em quase todos os seus ossos, porém a quantidade de hemocitoblastos sofre redução conforme aumenta a idade do indivíduo, sendo substituídos por células adiposas. Assim, a medula passa a servir como depósito de gordura, sendo chamada então de medula óssea amarela. A medula vermelha permanece ativa apenas nas extremidades dos ossos longos, como úmero e fêmur, e nos ossos chatos, como a bacia (SILVER; TEFERI, 2008).

Existem diversas doenças que podem alterar o funcionamento normal da medula óssea, com prejuízo para a hematopoese. Atualmente, o tratamento mais indicado para grande parte dessas doenças é o transplante de medula óssea (TMO). Esse procedimento pode ser dividido em dois tipos de acordo com a origem das células transplantadas, as quais podem ser obtidas do próprio paciente (transplante autogênico/autólogo) ou de um doador (transplante alogênico). Quando o doador é um irmão gêmeo do paciente, o TMO é do tipo singênico. Além disso, essas células podem ser colhidas a partir da medula óssea, do sangue periférico ou ainda do cordão umbilical (LAUGHLIN et al., 2004).

Nos últimos 40 anos, o TMO vem assumindo uma grande porcentagem entre os transplantes realizados em todo o mundo. Dentre as principais indicações para sua realização estão: estados de falha da medula óssea, como anemia aplástica severa e anemia de Fanconi, doenças pré-malignas ou malignas, como leucemia linfoblástica aguda, leucemia mielóide aguda, leucemia mielóide crônica, síndromes mielodisplásicas e linfomas dos tipos Hodgkin e não-Hodgkin (SILVA; BOUZAS; FILGUEIRA, 2005). Além disso, o TMO também tem sido aplicado com sucesso no tratamento de desordens autoimunes e/ou hematológicas não neoplásicas como imunodeficiências primárias, hemoglobinúria paroxística noturna, talassemia e anemia falciforme (TAKAHASHI; CHILDS, 2004).

A literatura atual evidencia a existência de inúmeros fatores decorrentes desse procedimento que podem resultar em transtornos físicos e/ou psicológicos para os pacientes (CONTEL et al., 2000; ANDERS; LIMA, 2004). Dentre os problemas de ordem física, complicações pulmonares, toxicidade medicamentosa, doença do enxerto contra hospedeiro

(DECH), infecções e outras disfunções orgânicas são consequências frequentes e bem-reconhecidas do TMO (LEE; VOLGESANG; FLOWERS, 2003).

Manifestações na cavidade oral, decorrentes da DECH ou não, são comuns e correspondem a uma grande parcela dos efeitos colaterais relacionados ao TMO, representando uma das principais causas de morbidade para os pacientes (AL-MOHAYA; DARWAZEH; AL-KHUDAIR, 2002; KUSHNER et al., 2008). Entre 30 e 69% dos indivíduos submetidos a esse procedimento desenvolvem algum tipo de complicação oral (KUSHNER et al., 2008). Dentre as ocorrências mais frequentes relatadas na literatura, estão: mucosite, reação liquenóide, infecção fúngica, leucoplasia pilosa, infecção herpética, pigmentações, púrpura trombocitopênica e alterações gengivais (FLOWERS; KANSU, 2000).

Os fatores de risco associados ao desenvolvimento de lesões orais pós-TMO descritos na literatura são: tipo de transplante, origem das células, tratamento da doença primária com radio e/ou quimioterapia, medicamentos utilizados no regime de condicionamento para transplante, profilaxia imunossupressora, ocorrência da DECH e fatores externos como infecções (DEMAROSI et al., 2005). Essas alterações podem ser relativamente graves e interferirem nos resultados da terapêutica médica, aumentando o tempo de internação hospitalar, os custos do tratamento, além de afetarem diretamente o estado emocional do paciente (SANTOS, 2008).

Diante do exposto, o presente estudo justifica-se pela alta prevalência de complicações em pacientes transplantados de medula óssea, sendo a cavidade oral um dos sítios de maior acometimento dessas lesões ou manifestações características. Nesse sentido, objetiva-se avaliar a incidência de alterações orais em pacientes submetidos ao TMO e associar essas lesões com variáveis relativas à situação sistêmica dos pacientes e características do transplante realizado.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 HISTÓRICO

A idéia de utilizar partes de um indivíduo para substituir órgãos defeituosos em outro têm referências bastante antigas na humanidade. Uma famosa lenda envolvendo transplante de órgãos relata que os santos São Cosme e São Damião teriam contemplado um sacristão deficiente de uma perna, e implantado a perna de um etíope que havia acabado de falecer. Segundo a lenda, o sacristão foi curado e voltou a caminhar (RIELLA, 2003). Assim como em outros ramos da medicina, pode-se notar que pesquisas em busca de melhorar a qualidade de vida das pessoas sempre estiveram presentes entre os homens. Porém, somente no início do século XX, os transplantes de órgãos e tecidos tornaram-se possíveis com o aprimoramento de técnicas cirúrgicas.

Os primeiros transplantes foram realizados em animais em 1912 por Alexis Carrel. Nesse mesmo ano, Carrel recebeu o prêmio Nobel de Medicina. Naquela época, os estudos em humanos estavam apenas iniciando (DONNALL; FORMAN; BLUME, 1994). No começo dos anos 50, o Prof. Jean Dausset descreveu as bases de um sistema antigênico expresso na superfície das células, denominado “Antígenos Leucocitários Humanos (HLA)”, verificando posteriormente ser esse o sistema principal de histocompatibilidade no homem, critério fundamental para se prevenir rejeição ao enxerto e conferir maior possibilidade de sucesso à realização de transplantes (DÓRO; PASQUINI, 2000).

Os estudos com drogas imunossupressoras alcançaram grande avanço a partir dos anos 80, quando o cientista Jacques Borel, pesquisando antibióticos no Laboratório Sandoz, na Suíça, descobriu a ciclosporina A (CsA). Os primeiros ensaios mostraram o efeito imunossupressor da CsA, e logo essa droga passou a ser utilizada em todo o mundo com excelentes resultados (RIELLA, 2003). Com o advento das drogas imunossupressoras, os transplantes passaram da simples experimentação para a prática médica. Inicialmente, as experiências tinham o intuito de testar o sistema e estabelecer os princípios iniciais, isto é, as intervenções continham características de rastreamento, quando os pacientes com câncer demandavam buscas científicas para detectar tratamentos com resultados mais satisfatórios e com menos restrições ao funcionamento físico. Assim, entre as propostas intervencionistas, destaca-se o transplante de medula óssea (TMO), procedimento desenvolvido para tratamentos de doenças hematológicas malignas, não-malignas e alguns casos de tumores sólidos (DÓRO; PASQUINI, 2000). Apesar dos avanços tecnológicos e científicos, definir a

forma e níveis ideais de imunossupressão ainda é tarefa árdua na área médica, pois deve promover prevenção de rejeição ao enxerto e, ao mesmo tempo, minimizar seus efeitos colaterais (RIELLA, 2003).

Inicialmente, a medula óssea foi utilizada numa preparação oral pelo Dr. Charles Eduard Brown-Sequard, em 1891, para tratar leucemias. As primeiras tentativas de se utilizar a infusão de células sangüíneas da medula óssea para tratamento em humanos ocorreu em 1957, quando o Dr. Donnall Thomas usou esse procedimento em pacientes com leucemia aguda após uma dose considerada letal de irradiação corpórea total (400 a 600 rads) (KUSS; BOURGET, 1992). Em 1990, o Dr. Thomas recebeu o prêmio Nobel de medicina e o TMO passou a ser reconhecido como uma modalidade terapêutica eficaz para uma variedade de doenças hematológicas (DONNALL; FORMAN; BLUME, 1994).

Com o passar dos anos, os métodos se aprimoraram e o conhecimento sobre transplantes começou a ser difundido. No Brasil, os estudos iniciais foram realizados pelo Dr. Ricardo Pasquini e sua equipe, no Paraná, seguido do grupo chefiado pela Dra Mary E. Flowers, no CEMO/INCA (1982). O grupo do Dr. Pasquini foi o pioneiro no país, realizando o primeiro transplante em 1979. Atualmente o Dr. Pasquini é professor de Clínica Médica na Universidade Federal do Paraná (UFPR), em Curitiba e chefe do serviço de TMO do Hospital das Clínicas da UFPR. A Dra Mary Flowers chefia uma das unidades ambulatoriais do *Fred Hutchinson Cancer Research Center* em *Seattle*, Estados Unidos.

Segundo dados do Ministério da Saúde (BRASIL, 2002), o Brasil representa atualmente o segundo país com maior número de transplantes, em detrimento apenas dos Estados Unidos, possuindo um dos maiores programas públicos de transplantes de órgãos e tecidos do mundo. Entre os tipos de transplantes realizados, o TMO vem se destacando, com um alto índice de sucesso, em vários centros distribuídos pelo país. O número de TMOs no Brasil vem crescendo a cada ano. Nos últimos seis anos, foram mais de sete mil procedimentos realizados e esse desempenho só é possível graças aos avanços da medicina no país, evolução da tecnologia, dos métodos, das drogas e da constante capacitação das equipes envolvidas (BRASIL, 2002).

2.2 IMUNOSSUPRESSÃO

Os tratamentos de imunossupressão têm como objetivo principal promover adequada implantação de um tecido enxertado, evitando rejeição pelas células do hospedeiro, porém sem tornar esse organismo propenso ao desenvolvimento de outras enfermidades como

infecções oportunistas ou doenças malignas. No entanto, apesar dos avanços atuais nas pesquisas médicas, não se obteve ainda um protocolo padrão que responda satisfatoriamente a esse objetivo (RIELLA, 2003). O tratamento imunossupressor ideal deveria promover a aceitação do enxerto sem interferir nas outras ações do sistema imunológico, tais como a defesa contra as infecções e a vigilância anticâncer. Assim, busca-se em primeiro lugar, prevenir o desencadeamento da resposta imune no receptor contra o enxerto e, em segundo lugar, conter quando necessário o processo de rejeição já instalado (BRASIL, 2002).

Os protocolos vigentes para o tratamento imunossupressor incluem três tipos de fármacos, cada um direcionado a uma determinada localização na ativação dos linfócitos T ou na cascata de proliferação dessas células, processos diretamente envolvidos nos eventos de rejeição. São eles: inibidores de calcineurina, responsáveis por bloquear a transcrição de genes envolvidos na síntese e liberação de interleucina-2 (IL-2), inibindo assim a ativação de linfócitos T; drogas antiproliferativas, que inibem a síntese das purinas e, conseqüentemente, a proliferação de células T e B; e os corticosteróides, que bloqueiam a transcrição de genes envolvidos na liberação de citocinas pró-inflamatórias, interferindo no recrutamento e ativação de células T (BRASIL, 2002). Para cada classe, existem diferentes medicamentos como: ciclosporina ou tacrolimus; azatioprina, micofenolato mofetil ou sirolimus; e corticóides em geral, respectivamente.

Algumas terapêuticas se baseiam nas premissas de que mecanismos imunes têm papel na gênese das doenças hematológicas e de que o clone normal hematopoético convive com o clone neoplásico nas fases iniciais da doença. Assim, agentes diferenciadores, imunossupressores e antiapoptóticos, que possam estimular a hematopoese normal residual, podem melhorar a pancitopenia observada em algumas classes de doenças. Drogas imunossupressoras, talidomida, ácido valpróico e fatores de crescimento são algumas das medicações utilizadas nas desordens hematológicas de baixo risco (GUBA et al., 2004).

Agentes imunossupressores como globulina antitimocítica (GAT) ou antilinfocítica (GAL) e ciclosporina A (CsA) são ainda utilizados em algumas doenças hematológicas, visando a melhora da pancitopenia observada quando ocorre supressão da hematopoese por clones de células T auto-reativos. Estudos *in vitro* mostram que a depleção de células T ou a incubação com CsA aumenta a formação de colônias celulares em pacientes com síndrome mielodisplásica (SMD). (MOLLIDREM et al., 2002).

Nos casos de TMO, os estudos apresentam resultados variáveis, não havendo ainda uma padronização dos protocolos utilizados. Hansen et al. (1998) analisaram a segurança e eficácia dos transplantes com doadores não aparentados para o tratamento de leucemia

mielóide crônica. Um dos fatores relacionados com as complicações provenientes desse tipo de transplante é a utilização de medicações imunossupressoras. Já na fase pré-transplante (regime de condicionamento), as drogas utilizadas na ablação da medula levam também a alterações mucocutâneas específicas. Segundo Silva, Bouzas e Filgueira (2005), da mesma forma que essas drogas permitem mais segurança na realização dos TMOs, podem também gerar sérias complicações.

A seguir, estão listadas as principais drogas imunossupressoras utilizadas no TMO e seus respectivos efeitos colaterais.

Ciclosporina: ciclosporina A (CsA) é um membro do grupo dos inibidores de calcineurina que suprimem a proliferação de células T através de ligação à calcineurina, uma proteína citoplasmática presente em diversos tipos celulares como os linfócitos e células dendríticas. Essa proteína está relacionada com a transcrição de genes para interleucina-2 (IL-2) e interferon- γ (INF- γ) (GUBA et al., 2004). Conseqüentemente, esse fármaco inibe a transcrição desses genes. Seus principais efeitos colaterais incluem nefrotoxicidade, neurotoxicidade, aumento da incidência de infecções, hipertensão, hiperlipidemia, tremores, aumento da quantidade de pêlos no corpo, hipertrofia gengival e aumento do colesterol. Dentre as alterações cardiovasculares estão: formigamentos, dor no peito, infarto do miocárdio e batimentos rápidos do coração. Os problemas neurológicos possíveis são: convulsões, confusão, ansiedade, depressão, fraqueza e dores de cabeça. Alterações gastrointestinais: náuseas, vômitos, perda de apetite, gastrite, úlcera péptica, soluços, inflamação na boca, dificuldade para engolir, hemorragias, inflamação do pâncreas, constipação intestinal e desconforto abdominal. Hematopoéticos: síndrome hemolítico-urêmica, diminuição das células brancas do sangue e linfoma. Diversos: calorões, hipercalcemia, hipomagnesemia, hiperuricemia, toxicidade para os músculos, disfunção respiratória, sensibilidade aumentada à temperatura e reações alérgicas, toxicidade renal e hepática, ginecomastia (HOGAN; STORB, 2004). A incidência de cânceres sólidos, especialmente do carcinoma de células escamosas, também é aumentada após uso prolongado (KOC et al., 2002).

Talidomida: recentemente, tem-se observado um novo interesse pela Talidomida como agente imunomodulatório. Essa droga tem mostrado atividade importante em diversas condições inflamatórias, incluindo a síndrome de Behçet, colite ulcerativa e lúpus eritematoso. Seu exato mecanismo de ação é incerto, porém entre os efeitos observados estão: diminuição da atividade de TNF- α , da expressão de moléculas de adesão, da quimiotaxia para

células inflamatórias e da razão CD4/CD8. Seus principais efeitos tóxicos afetam o sistema hematológico e gastrointestinal, como descritos a seguir: Hematológicos: anemia, diminuição das células brancas, vermelhas e plaquetas do sangue. Gastrointestinais: náuseas, vômitos, diarreia, dor abdominal, fezes com sangue e toxicidade para o fígado. Diversos: febre, calafrios, diminuição de apetite, vermelhidão da pele, alopecia, aftas, dores articulares, retinopatia, falta de ar, pressão baixa e reações de hipersensibilidade (PARKER et al., 1995).

Micofenolato Mofetil: micofenolato mofetil (MMF) é um inibidor reversível de monofosfato inosine desidrogenase e é citostático para ambos, linfócitos T e B. Toxicidade gastrointestinal e hematológica frequentemente limitam o uso dessa droga (LIPSKY, 1996). As principais reações adversas associadas ao uso desse medicamento incluem: diarreia, diminuição das células brancas do sangue, sepse (infecção generalizada) e vômitos (BASARA et al., 1998), além de alterações cardiovasculares: dores no peito, arritmias (palpitações), pressão baixa, trombose, insuficiência cardíaca, hipertensão pulmonar, morte súbita e desmaio. Neurológicas: ansiedade, depressão, rigidez muscular, formigamentos, sonolência, neuropatia, convulsões, alucinações, vertigens, tremores, insônia e tonturas. Dermatológicas: calvície (queda de cabelo), coceiras, ulcerações na pele, espinhas e vermelhidão. Gastrointestinais: constipação intestinal, náuseas, azia, dor no estômago, perda de apetite, gases, gastrite, gengivite, hipertrofia gengival e hepatite. Genitourinárias: sangue na urina, aumento da frequência ou retenção urinária, insuficiência renal, desconforto para urinar, impotência sexual. Hematológicas: anemia e diminuição das plaquetas do sangue. Endócrinas: diabetes, síndrome de Cushing e hipotireoidismo. Metabólicas: edema (inchaço), alteração de eletrólitos (hipofosfatemia, hipocalcemia, hipercalcemia, hipocloremia), hiperglicemia, hipercolesterolemia e alteração de enzimas hepáticas. Diversos: febre, dor de cabeça, fraqueza, dor nas costas e no abdômen, pressão alta, falta de ar e tosse (BUSCA et al., 2003).

Metotrexato: metotrexato (MTX) é um antimetabólito com propriedades imunomodulatórias e anti-inflamatórias, usado extensivamente para o tratamento de artrite reumatóide. No TMO, essa droga tem sido indicada para profilaxia da doença do enxerto contra hospedeiro (DECH) aguda em combinação com CsA. Seu principal efeito adverso é a hepatotoxicidade, requerendo, portanto, monitoramento regular em terapias prolongadas. Outros efeitos comuns incluem distúrbios gastrointestinais, mucosite oral e citopenias. A seguir são detalhados os principais problemas observados: Neurológicos: insônia, nervosismo, vertigem, convulsões, psicose, pseudotumor cerebral, dor de cabeça, delírio, alucinações e euforia. Gastrointestinais: úlcera péptica, náuseas, vômitos, distensão abdominal, esofagite ulcerativa e pancreatite. Oftálmicos: catarata e glaucoma. Dermatológicos: aumento da

quantidade de pêlos no corpo, espinha, atrofia de pele, hiperpigmentação, síndrome de Cushing. Endócrinos: aumento do apetite, diabetes, edema, supressão adrenal, supressão do crescimento, retenção de líquidos e parada da menstruação. Diversos: dores articulares, sangramentos nasais, pressão alta, hipocalcemia, alcalose, fraqueza muscular, osteoporose, fraturas e reações de hipersensibilidade (HUANG et al., 2005).

Sirolimus: sirolimus ou rapamicina é um macrolídeo utilizado extensivamente em transplantes renais. Embora se ligue à mesma proteína que o Tacrolimus, possui ação diferente, promovendo inibição de sinais coestimulatórios de células-T (KAHAN, 2001). Seus efeitos colaterais mais comuns são: Cardiovasculares: pressão baixa, arritmias (palpitação), insuficiência cardíaca, desmaios, hemorragias, trombose, microangiopatia trombótica e doença vascular periférica. Neurológicos: insônia, tremores, ansiedade, confusão, depressão, tontura, fraqueza ou rigidez muscular, neuropatia, formigamento e sonolência. Dermatológicos: aumento da quantidade de pêlos, espinhas, vermelhidão na pele, coceiras no corpo e ulcerações na pele. Gastrointestinais: arrotos, flatulência, gastrites, diarreia, constipação intestinal, náusea, vômitos, perda de apetite, perda de peso, hipertrofia gengival, gengivites, inflamação na boca e alteração de enzimas hepáticas. Hematológicos/linfáticos: diminuição das células brancas, vermelhas e plaquetas do sangue, retardamento da cicatrização, síndrome hemolítico-urêmica e acúmulo de linfa (linfocele). Endócrinos/Metabólicos: aumento do colesterol e dos triglicerídeos, alteração de eletrólitos no sangue (cálcio, fósforo, sódio, potássio e magnésio), síndrome de Cushing e diabetes. Diversos: febre, sangramento nasal, toxicidade renal, edema facial, dores no corpo, osteoporose, catarata e alterações visuais (JOHNSTON et al., 2005).

Tacrolimus: Também conhecida como FK506, essa droga é semelhante à CsA, possuindo ação inibidora da proliferação de células T. Os principais efeitos adversos são semelhantes à CsA, com maior incidência de nefrotoxicidade, tremores, dor de cabeça, diarreia, pressão alta, náusea, diabetes e disfunção renal (JACOBSON; VOGELSANG, 2002). Cardiovasculares: dor no peito, pressão baixa, palpitações, formigamentos e falta de ar. Gastrointestinais: colangite, icterícia (amarelão), constipação intestinal, vômitos, diminuição do apetite, azia, dor no estômago, gases, hemorragia e dano hepático (NAGLER; MENACHEN; ILAN, 2001). Neurológicos: agitação, ansiedade, convulsão, depressão, tontura, alucinações, incoordenação, psicose, sonolência e neuropatia. Dermatológicos: alopecia, vermelhidão na pele e coceiras. Hematológicos/linfáticos: anemia, aumento ou diminuição das células brancas do sangue, diminuição das plaquetas do sangue, desordens na coagulação, síndrome hemolítico-urêmica e edema periférico. Endócrinos/Metabólicos:

alterações metabólicas (hipo/hipercalcemia, hiperglicemia, hipomagnesemia, hiperuricemia), *diabetes mellitus* e elevação de enzimas hepáticas. Diversos: toxicidade renal, diminuição importante do volume da urina, febre, acúmulo de líquido no abdome e na pleura, fraqueza, dor lombar, atelectasias, osteoporose, dores no corpo, peritonite, foto-sensibilidade e alterações visuais (CARNEVALE-SCHIANCA et al., 2000).

2.3 TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA

Os primeiros TMOs humanos foram realizados por Thomas e colaboradores em 1957. Atualmente centenas desse procedimento são registrados anualmente no mundo, sendo considerada uma modalidade terapêutica bastante eficaz no tratamento de diversas doenças, sobretudo as leucemias (THOMAS, 1987). No entanto, a falha na implantação do enxerto e a doença do enxerto contra hospedeiro (DECH) foram as principais razões para que esse procedimento fosse descontinuado (MURAI et al., 2003) até que técnicas para definir a histocompatibilidade humana (HLA) fossem criadas. Com isso, o número de transplantes vem aumentando gradativamente em todo o mundo. Um estudo realizado pela sociedade brasileira de pediatria (CASTRO JR.; GRECIANIN; BRUNETTO, 2003) encontrou como doenças mais frequentes com indicação para TMO, a anemia aplástica severa (34,5%), anemia de Fanconi (17,6%), leucemia linfoblástica aguda (13,3%) e leucemia mielóide aguda (13,2%).

Felizmente, as taxas de sobrevida das pessoas submetidas ao TMO vêm sendo elevadas em decorrência do maior conhecimento do processo de rejeição, dos avanços nos métodos de prevenção dos órgãos, da melhoria no cuidado com o paciente e do desenvolvimento de novas drogas imunossupressoras (AL-MOHAYA; DARWAZEH; AL-KHUDAIR, 2002). Assim, esse procedimento vem sendo amplamente incluído na prática clínica rotineira (LJUNGMAN et al., 2006). Um estudo recente descreveu a experiência brasileira em relação ao TMO para a leucemia mielóide aguda, comparando os resultados no país com dados internacionais. Como conclusões, os autores afirmaram que os centros de transplantes no Brasil apresentam resultados adequados de sobrevida tanto nos transplantes alogênicos como nos autólogos, comparáveis aos dados da literatura (HAMERSCHLAK et al., 2006).

O TMO pode ser dividido em duas categorias: autólogo, quando as células são colhidas do próprio indivíduo, submetidas a tratamento apropriado e reimplantadas; e alogênico, quando o doador é outra pessoa, a qual pode ser aparentada ou não. Quando o doador é um irmão gêmeo do paciente, o transplante é classificado no subtipo singênico (VIGORITO;

SOUZA, 2009). O transplante autólogo é considerado principalmente em casos de pacientes que apresentam remissão total ou parcial da doença, com baixo risco de recidiva (LJUNGMAN et al., 2006). Apresenta menor taxa de mortalidade, quando comparado com o TMO alogênico, porém as taxas de recidiva são superiores a este último e os resultados clínicos dependem da doença de base e do seu estadiamento clínico. A sobrevida livre de doença é maior quando os pacientes são transplantados sem evidência de doença ou com doença residual mínima (MASSUMOTO; MIZUKAMI, 2000).

Atualmente, o TMO do tipo alogênico vem sendo preconizado no tratamento de diversas doenças onco-hematológicas ou quando ocorre recidiva da doença após transplante autólogo (SATO et al., 2006; HASSÉUS et al., 2001; LEVER et al., 2005; MERAD, 2005; NICOLATOU-GALITIS et al., 2001). No entanto, alguns autores (ROY; WEISDORF, 1997) referem que os primeiros meses após a realização desse tipo de transplante são considerados críticos para o desenvolvimento de infecções, visto que é utilizada uma maior concentração de drogas imunossupressoras. Segundo Vassallo et al. (2007), os pacientes submetidos ao TMO alogênico sofrem alto risco para infecções por uma grande variedade de patógenos durante diferentes fases da sua realização. Isso poderia estar relacionado com o uso de medicações imunossupressoras ou mesmo com o estado debilitante da própria doença. Krüger et al. (1999) afirmam que as infecções correspondem às maiores responsáveis por morte precoce após realização de TMO alogênico, estando tais complicações associadas com um pobre prognóstico para esses pacientes.

Sherer e Shoenfeld (1998) realizaram um estudo sobre as doenças autoimunes relacionadas com o TMO alogênico e perceberam que os fatores mais comumente envolvidos com o desenvolvimento de autoimunidade pós-transplante incluem predisposição genética e fatores ambientais como alguns vírus. Bader et al. (1997) investigaram o prognóstico de pacientes pediátricos após TMO alogênico, e concluíram que o risco individual para desenvolver recidiva da doença primária ou rejeição ao transplante é diretamente dependente da compatibilidade genética entre doador e receptor de células hematopoéticas.

Quanto às diferenças entre os tipos de transplantes e tratamentos alternativos como quimioterapia e/ou radioterapia, a literatura mostra resultados variados. Attal et al. (1996) realizaram um estudo visando comparar quimioterapia e TMO autólogo no tratamento do mieloma múltiplo, e chegaram à conclusão de que esse tipo de transplante auxilia na melhora da sobrevida geral desses pacientes, evitando o desenvolvimento de efeitos colaterais relativos à quimioterapia. Hale et al. (1999), em seu estudo sobre infecção por adenovírus, relataram que pacientes submetidos ao TMO alogênico apresentavam maior risco para esse tipo de

infecção, promovendo significativa morbidade e mortalidade. Tsai et al. (1997) avaliaram a eficácia do TMO alogênico após falha no transplante autólogo e observaram que esse procedimento levava a uma alta mortalidade, além de elevada incidência de DECH aguda. Assim sendo, esses autores sugerem a realização de tratamentos baseados em quimio ou radioterapia como outras alternativas nos casos de TMOs autólogos que não apresentam sucesso.

Zittoun et al. (1995) compararam os TMOs autólogo e alogênico com quimioterapia para o tratamento de leucemia mielóide aguda e observaram reais diferenças entre os grupos que se submeteram aos dois tipos de transplantes. Os do tipo autólogo apresentaram maior frequência de falhas, porém o grau de mortalidade foi maior entre os transplantados alogênicos. Outra consideração foi que os regimes condicionantes para a realização do transplante causaram infertilidade, o que levou pacientes jovens a preferirem a quimioterapia.

Alguns estudos (SVOBODA; KOTLOFF; TSAI, 2006; MICALLEF et al., 1998;) levantam a possibilidade de surgirem desordens linfoproliferativas após realização de TMO. Segundo Ojha et al. (2008), na maioria dos casos, essas complicações originam-se a partir de infecções pelo vírus Epstein-Barr, podendo ser primárias ou secundárias, em um hospedeiro que apresenta alteração na imunidade celular.

Outro aspecto que tem sido estudado com relação ao transplante de células hematopoéticas é em casos de transplante de órgãos, em que a indução de tolerância imune frente a “antígenos” provenientes de células ou tecidos do doador representa um importante objetivo na biologia do transplante. Até o presente momento, a indução de tolerância por meio do transplante de células hematopoéticas é a única possibilidade comprovada clinicamente em humanos. A eficiência e alta durabilidade desse processo, que provê manutenção continuada da tolerância, representam maiores vantagens dessa técnica frente a outras propostas (OPHIR; REISNER, 2009).

Com relação ao local de coleta das células, sabe-se que estas podem ser obtidas da medula óssea, do sangue periférico ou mesmo de cordão umbilical. Para transplantes autólogos, atualmente preconiza-se a obtenção de células do sangue periférico devido à sua maior rapidez na reconstituição hematopoética. Nos casos de TMO alogênico, ambas as fontes são utilizadas (LJUNGMAN et al., 2006). Estudos relatam que células progenitoras do sangue periférico têm sido preferíveis às células da medula óssea em alguns casos de TMO alogênico, principalmente por reagirem bem aos estímulos de fatores de crescimento do hospedeiro. Além disso, apresentam vantagens frente às células da medula óssea quanto à facilidade de coleta e cinética na reconstituição hematopoética, o que leva, portanto, à

implantação e recuperação neutrofílica mais aceleradas. Entretanto, os problemas mais importantes relativos à utilização dessas células no TMO parecem estar relacionados à incidência e severidade da DECH, sendo encontrada uma média de desenvolvimento dessa complicação 2,37 vezes maior em transplantes desse tipo comparados com os que utilizam células da medula óssea (STOREK et al., 1997; FLOWERS; KANSU, 2000).

Em estudo realizado por Vigorito et al. (1998), comparou-se a eficácia do transplante alogênico de células progenitoras do sangue periférico com aquele cujas células são obtidas da medula óssea. Corroborando outros estudos, esses autores concluíram que as primeiras resultaram em uma implantação mais rápida. Além disso, a incidência da DECH, tanto aguda quanto crônica, foi similar em ambos os grupos, porém a severidade da doença foi maior no grupo de transplantes que obtiveram células do sangue periférico.

2.4 DOENÇA DO ENXERTO CONTRA HOSPEDEIRO

A doença do enxerto contra hospedeiro (DECH) é uma síndrome sistêmica comum em pacientes que recebem linfócitos imunocompetentes. Foi descrita inicialmente em animais experimentais, nos quais se observou que a infusão de células esplênicas geneticamente idênticas, transplantadas de animais com aplasia de medula óssea induzida por radiação, foi seguida por doença grave, cujas manifestações clínicas mais comuns foram astenia, diarreia e lesões cutâneas (POBER et al., 1996; BHUSHAN; COLLINS, 2003).

Embora a fisiopatologia da DECH não esteja totalmente esclarecida, acredita-se ser primariamente desenvolvida pela capacidade das células T do doador reconhecerem os tecidos do hospedeiro como antígenos, devido a diferenças em maior ou menor grau de histocompatibilidade (MIKLOS et al., 2005; RUGGERI et al., 2005). Essa doença apresenta aspectos similares a algumas patologias autoimunes como escleroderma, lúpus eritematoso sistêmico, síndrome de Sjogren, artrite reumatóide e cirrose biliar primária (FLOWERS; KANSU, 2000; REMBERGER et al., 2001). Suas manifestações envolvem alterações sistêmicas e orais, podendo ser classificada como aguda ou crônica. Tradicionalmente, estabeleceu-se um marco temporal aleatório para essa classificação. Assim, considera-se aguda quando a doença apresenta-se durante os 100 primeiros dias pós-transplante, enquanto que a forma crônica ocorreria após esse período. Atualmente, a classificação em aguda ou crônica requer critérios mais específicos baseados em características clínicas e sinais patológicos da doença, independente do período de ocorrência (SOUZA et al., 2004; IMANGULI et al., 2006; HAHN et al., 2008).

Segundo o *National Institutes of Health* (NIH), o diagnóstico de DECH crônica é estabelecido na presença de pelo menos um sinal clínico ou manifestação distinta, confirmada por biópsia pertinente ou outros testes relevantes. Além disso, outros possíveis diagnósticos para os sintomas clínicos devem ser excluídos. A contraparte aguda da doença é definida na ausência de diagnóstico por aspectos distintos de DECH crônica e inclui duas categorias: 1 – DECH aguda clássica, que ocorre antes de 100 dias pós-transplante e 2 – DECH aguda persistente, recorrente ou tardia, com aspectos de DECH aguda, porém ocorrendo após 100 dias de transplante, geralmente durante um período de imunossupressão. A ampla categoria da DECH crônica inclui: 1 – DECH crônica clássica, sem aspectos característicos da forma aguda e 2 – uma síndrome, em que os aspectos diagnósticos característicos de DECH crônica e aguda aparecem simultaneamente (FILIPOVICH et al., 2005).

A DECH crônica é tida como um fenômeno autoimune em que o funcionamento da tolerância para tecidos do hospedeiro é perdida ou apresenta falhas (WOO; LEE; SCHUBERT, 1997). O surgimento das manifestações clínicas da DECH crônica pode ser abrupto, porém na maioria dos casos é insidioso, afetando mais frequentemente a pele e a mucosa oral (SULLIVAN et al., 1991; LEE; FLOWERS, 2008). Em situações mais graves, pode se apresentar de forma disseminada, atingindo dois ou mais órgãos, isto é, a pele e/ou mucosa oral, combinada com alterações hepáticas, oftálmicas, pulmonares e/ou do sistema nervoso central (RATANATHARATHORN et al., 2001; SOARES et al., 2005).

A incidência e severidade da DECH crônica dependem do grau de histocompatibilidade entre o doador e o hospedeiro, idade do doador e receptor, fonte das células implantadas e tipo de preparo pré-transplante (HOLMBERG et al., 2006). Ocorre em pelo menos 30% a 50% dos receptores de transplantes alogênicos aparentados e 60% a 70% dos receptores de transplantes alogênicos não aparentados (RATANATHARATHORN et al., 2001; BHUSHAN; COLLINS, 2003; SILVA; BOLZAS; FILGUEIRA, 2005). Essa complicação do TMO pode persistir por meses ou anos e requer que o paciente tenha acompanhamento multidisciplinar por longo prazo pós-transplante (MICHALLET et al., 2005).

Após a confirmação do diagnóstico, uma gradação global da DECH crônica tem sido proposta baseada no número de órgãos ou sítios envolvidos e na severidade dos sintomas, com descrições globais de leve, moderada e severa. Essa gradação global reflete o grau de envolvimento dos órgãos e *status* funcional do paciente decorrente da doença (FILIPOVICH et al., 2005).

Com relação ao manejo dessa condição, pode-se lançar mão de agentes tópicos ou sistêmicos (LOUGHRAN et al., 1990). Quando a doença limita-se à pele e/ou mucosa oral, apenas o tratamento local pode amenizar as manifestações. Exemplos incluem solução oral de dexametasona e esteróides tópicos (QUARANTA et al., 1999). Quando a doença afeta amplamente outros órgãos, preconiza-se terapia imunossupressora sistêmica, incluindo uma combinação de agentes como corticosteróides, ciclosporina, talidomida e FK506. (SULLIVAN et al., 1981). O tratamento inicial recomendado atualmente é à base de corticosteróide em dose de um mg/kg/dia. No “Centro de Pesquisa do Câncer *Fred Hutchinson*”, em Seattle, essas doses de esteróide são prescritas por aproximadamente duas semanas, seguidas por mudança no esquema, com remoção gradual da medicação baseada nos sinais e sintomas apresentados (LEE; FLOWERS, 2008).

2.5 MANIFESTAÇÕES ORAIS ASSOCIADAS AO TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA

Os cuidados gerais relativos ao paciente submetido ao TMO incluem avaliações odontológicas rotineiras, as quais devem estar inseridas em um contexto multiprofissional. A cavidade oral representa um sítio propício para infecções, com grande potencial de desenvolvimento de bacteremia (CASTRO JR.; GRECIANIN; BRUNETTO, 2003). É consenso entre os órgãos internacionais de tratamento do câncer o fato de que focos infecciosos na cavidade oral são fontes potenciais de infecções sistêmicas; dentre estes, destacam-se a doença periodontal avançada e a lesão periapical de natureza endodôntica (LUIZ et al., 2008). Dessa forma, é de fundamental importância a realização de exame minucioso desse sítio e adequado manejo de possíveis lesões, se possível, previamente à realização do transplante.

Após TMO, o paciente torna-se susceptível a uma grande variedade de complicações, dentre as quais 25 a 70% envolvem a cavidade oral (SATO et al., 2006). Essas lesões orais podem estar representadas por áreas eritematosas, ulcerativas e dolorosas, tendo como regiões mais comumente envolvidas, a mucosa jugal e a língua (região ventral e lateral). Podem ainda causar sintomatologia dolorosa significativa e aumentam o risco para infecções (ELAD et al., 2003). Além disso, muitos estudos têm mostrado a cavidade oral dos receptores de TMO como ambiente favorável para o desenvolvimento de infecções oportunistas, bem como manifestações estomatológicas de maior gravidade, tais como lesões malignas

(NICOLATOU-GALITIS et al., 2001; AL-MOHAYA; DARWAZEH; AL-KHUDAIR, 2002).

As lesões mais comumente encontradas na cavidade oral após realização de TMO são: mucosites, reações liquenóides, eritemas, ulcerações, púrpura trombocitopênica, infecção fúngica, infecção herpética e leucoplasia pilosa (DE LA ROSA-GARCÍA; BOLOGNA-MOLINA; VEGA-GONZÁLEZ, 2006). Em muitas ocasiões, essas manifestações podem fazer parte de um quadro de DECH, em ambas as formas (aguda ou crônica), podendo causar significativa morbidade para o paciente transplantado (SALE et al., 1981; SCHUBERT; CORREA, 2008). Além das alterações orais da DECH, pode-se encontrar ainda características de secura, queimação, pigmentação nos lábios, gengivite, atrofia, glossite atrófica, granuloma piogênico, eritema difuso, distúrbios do paladar e hipofunção das glândulas salivares, levando à xerostomia (FLOWERS; KANSU, 2000; DE LA ROSA-GARCÍA; BOLOGNA-MOLINA; VEGA-GONZÁLEZ, 2006). Essa última pode predispor o indivíduo ao desenvolvimento de cárie dental e superinfecção por cândida, além de restrição de abertura bucal em virtude do processo de esclerodermatose (NAKAMURA et al., 1996). A dor e sensibilidade aos alimentos são comuns e o desconforto oral está associado à diminuição da ingestão de alimentos e conseqüentemente à perda ponderal significativa (IMANGULI et al., 2006). Pavletic et al. (2005a) observaram que a mucosa oral foi afetada em 53% dos pacientes receptores de células tronco de medula óssea com DECH crônica. Da mesma forma, Busca et al. (2005) observaram que em 147 pacientes submetidos a TMO, 71% desenvolveram DECH crônica e 54% apresentaram manifestações na mucosa oral.

O diagnóstico definitivo da DECH é obtido através de anamnese e exame físico, sendo confirmado pela biópsia da pele, mucosa oral ou trato digestivo (NICOLATOU-GALITIS et al., 2001; ELAD et al., 2009; FILIPOVICH et al., 2005). A biópsia da mucosa oral evidencia hiperqueratose ou atrofia do epitélio, degeneração hidrópica da camada basal, fenda subepitelial, ceratinócitos necróticos com núcleos picnóticos isolados na camada espinhosa, edema intracelular epitelial e corpos apoptóticos. No tecido conjuntivo, pode-se observar infiltrado linfocítico sub-epitelial difuso e fibrose da lâmina própria (SHULMAN et al., 2006). Histologicamente, a DECH deve ser distinguida do líquen plano, lúpus eritematoso e síndrome de Sjögren (DE LA ROSA-GARCÍA; BOLOGNA-MOLINA; VEGA-GONZÁLEZ, 2006). Em estudo realizado por Orti-Raduan et al. (2009), foi feita uma análise quantitativa das células de Langerhans em DECH oral crônica. Os resultados comprovaram a ocorrência de intenso recrutamento dessas células em pacientes transplantados exibindo

quadro clínico de DECH, provavelmente como resultado da grande quantidade de citocinas secretadas pelas células inflamatórias.

A mucosite representa atualmente uma das principais manifestações orais da DECH. Caracteriza-se clinicamente por lesões eritematosas e ulcerativas que podem acometer o vermelhão dos lábios e toda a mucosa oral. Essa alteração foi descrita inicialmente por Sonis (1998) como um processo biológico complexo, classificado em quatro graduações: grau 0 – sem modificações do padrão de normalidade; grau 1 – presença de eritema; grau 2 – presença de eritema e ulcerações, com preservação da alimentação com líquidos e sólidos; grau 3 – presença de ulcerações, com alimentação apenas líquida; grau 4 – sem possibilidade de alimentação por via oral. Mais recentemente, Sonis et al. (2004) estabeleceram cinco diferentes fases que, apesar de descritas linearmente, acontecem de forma bastante rápida e simultânea. São elas: 1 – iniciação; 2 – super-regulação e geração de mensageiros, 3 – sinalização e amplificação, 4 – ulceração e 5 – reparação.

Nos pacientes submetidos ao TMO, a mucosite oral é considerada fator de alta morbidade, principalmente devido à sintomatologia dolorosa e às dificuldades de mastigação e deglutição que essa lesão acarreta (SONIS et al., 2004; KEEFE et al., 2007). Sua fase mais sintomática é referida na literatura como sendo entre 7 e 10 dias após a realização do transplante, sendo que a ulceração pode persistir por um longo período em caso de infecção (KUSHNER et al., 2008). A incidência dessa lesão está condicionada diretamente pelo regime quimioterápico associado ou não à irradiação corpórea total (*total body irradiation - TBI*): 75% a 85% para pacientes com neoplasias malignas de origem hematológica submetidos ao TMO (HAHN et al., 2008). Normalmente, surge na primeira semana de quimioterapia e regride espontaneamente após 21 dias; quando induzida por radioterapia, tem um pico na segunda semana e pode persistir por até sete semanas após o término da terapia (SONIS et al., 2004). Em estudo realizado por Castro Jr., Grecianin e Brunetto (2003), foram analisadas lesões orais em 41 pacientes submetidos a TMOs, sendo a mucosite oral observada em 40 casos. Embora o início da manifestação dessa lesão tenha sido mais precoce nos pacientes submetidos a transplantes autólogos, a gravidade foi semelhante nos dois tipos de transplantes.

Outra alteração oral caracteristicamente observada em pacientes transplantados de medula óssea é a reação liquenóide. As lesões reticulares são as mais comumente observadas e estão em sua maioria simetricamente distribuídas na mucosa jugal, labial, gengival e lingual. O diagnóstico diferencial inclui líquen plano, eritema multiforme, lupus eritematoso, pênfigo vulgar, escleroderma e lesões associadas à quimioterapia (SCHUBERT et al., 1984).

Menos frequentemente, os pacientes transplantados podem desenvolver patologias mais graves como doenças malignas. Demarosi et al. (2005) descreveram um caso de Carcinoma Epidermóide em região de gengiva originado de DECH em paciente submetida a TMO alogênico. Salum et al. (2006) também relataram um caso de Carcinoma Epidermóide, porém em região de língua após TMO em paciente com Anemia de Fanconi. Outro quadro que pode estar associado à DECH é a xerostomia, que se caracteriza pela sensação subjetiva de boca seca, não sendo necessariamente relacionada com uma significativa redução do fluxo salivar (NICOLATOU-GALITIS et al., 2001). Essa sensação torna-se evidente quando a saliva apresenta-se viscosa, pegajosa e escassa em função da alteração de seus componentes (KEEFE et al., 2007). As modificações do fluxo e da composição salivar acarretam desconforto oral, dor e aumento do risco de cáries e outras infecções, bem como dificuldades de fala e disfagia. Na terapia mieloablativa para TMO em adultos, observa-se que o fluxo salivar diminui depois do condicionamento citorreduutivo pré-TMO e após a terapia antibiótica profilática pós-TMO. Estudos têm demonstrado uma redução paulatina do fluxo salivar desde o período final do pré-condicionamento, havendo uma completa restituição desse fluxo entre dois a cinco meses pós-TMO (LUIZ et al., 2008).

As infecções fúngicas orais têm sido observadas em 15% a 56% dos pacientes transplantados de medula óssea, sendo que 1/3 desses pacientes vão a óbito (LUIZ et al., 2008). As infecções mais comuns são causadas por cepas de *Candida*, sendo a orofaringe um sítio propício para a sua colonização. Os fatores de risco para o seu desenvolvimento são: presença de mucosite oral, neutropenia grave e persistente, uso de antibiótico de amplo espectro e de esteróides, DECH e xerostomia. Os transplantes autólogos parecem oferecer menor risco para candidíase do que os alogênicos (LUIZ et al., 2008). Esse risco aumenta como resultado da diminuição da concentração de IgA na saliva associada à xerostomia e neutropenia (DE LA ROSA-GARCÍA; BOLOGNA-MOLINA; VEGA-GONZÁLEZ, 2006). Epstein, Hancock, Nantel (2003) relataram uma prevalência de 31% para a colonização por *Candida* em pacientes transplantados de medula óssea, sendo que 56% destes desenvolveram candidíase. A apresentação pseudomembranosa aguda foi encontrada com maior frequência, associada ao comprometimento de glândulas salivares.

O tratamento para as lesões orais decorrentes do TMO pode envolver medicações sistêmicas ou substâncias tópicas, sendo que tais lesões frequentemente mostram-se refratárias ao tratamento sistêmico (DEL POZO; GARCÍA-SILVA; YEBRA-PIMENTEL, 2008). Além disso, nos casos em que a mucosa oral é o único sítio de envolvimento, a utilização apenas de medicamentos tópicos pode contribuir para a prevenção de severos efeitos colaterais

associados aos tratamentos sistêmicos. Dentre os agentes tópicos mais utilizados nesses casos, a literatura relata cremes paliativos, agentes imunossupressores tópicos, como esteróides, ciclosporina e azatioprina, além de fototerapia (EPSTEIN; HANCOCK; NANTEL, 2003). Preconiza-se ainda a execução de higienização oral adequada para evitar infecções e medidas para prevenir complicações associadas com xerostomia, como fluoretos tópicos, saliva artificial e sialagogos (ELAD et al., 2003).

A prevenção e o tratamento da mucosite oral ainda são bastante controversos. Vários estudos têm demonstrado a eficácia da administração de fator de crescimento para queratinócitos-1 (Palifermin®), com indicação principalmente para pacientes submetidos ao TMO (MCDONNELL; LENZ, 2007). Há ainda recomendações para a utilização de crioterapia e a aplicação de laser de baixa potência em institutos equipados com essa tecnologia (ANTUNES et al., 2007; EPSTEIN; SCHUBERT, 2004). Segundo a *Multinational Association of Supportive Care in Cancer and the International Society for Oral Oncology*, não é recomendável a utilização de antibióticos tipo lozenge, sulfacrato, fator estimulador de colônias de granulócitos e macrófagos e glutamina para prevenção ou cura da mucosite oral, uma vez que ainda não existem evidências que comprovem sua eficácia (KEEFE et al., 2007).

Como medida paliativa para a xerostomia é recomendada a utilização de bochechos, géis ou pastas fluoretadas, bem como solução de clorexedina a 0,12% não alcoólica, para evitar a cárie rampante e a desmineralização dentária. A utilização de estimulantes colinérgicos, como a pilocarpina, também é recomendada, a qual estimula o fluxo salivar e repõe os níveis de proteínas totais e de sódio na saliva de pacientes que desenvolveram DECH. A estimulação salivar por intermédio de gomas de mascar e tabletes só é eficiente quando há integridade do parênquima glandular. Quando este parênquima apresenta hipofunção por destruição, podem ser utilizados substitutos dos componentes salivares (Glandosane®, Saliva Orthana®, Biotene® Oral Balance®, Salivan®, Bioextra® etc) ou bochechos para lubrificação da mucosa, incluindo solução salina ou de bicarbonato de sódio (LUIZ et al., 2008; DE LA ROSA-GARCÍA; BOLOGNA-MOLINA; VEGA-GONZÁLEZ, 2006).

Diante dos achados literários sobre o assunto, o presente estudo apresenta como hipóteses um aumento na incidência de lesões orais específicas após a realização de TMO e sua relação com características referentes ao paciente transplantado e ao transplante realizado.

3 PROPOSIÇÃO

O presente estudo teve como objetivo avaliar a incidência de alterações orais em pacientes submetidos ao TMO, além de estabelecer as possíveis correlações estatísticas entre essas variáveis e características referentes aos pacientes e aos transplantes realizados. Objetiva-se ainda propor a inclusão de exames orais nos protocolos de avaliações periódicas realizadas para acompanhamento em longo prazo dos pacientes transplantados. Finalmente, essa pesquisa pretende contribuir para um maior esclarecimento científico acerca da importância da cavidade oral como sítio de possíveis alterações debilitantes para o paciente transplantado, bem como no diagnóstico e controle de complicações sistêmicas relacionadas ao TMO.

4 MATERIAL E MÉTODOS

4.1 CARACTERIZAÇÃO DO ESTUDO

Trata-se de um estudo de prevalência, com desenho do tipo seccional. Foi desenvolvido através das seguintes etapas: aplicação de questionário previamente validado (APÊNDICE B), exame clínico da cavidade oral dos pacientes transplantados e análise dos prontuários médicos.

4.2 POPULAÇÃO

Para realização do estudo, a população foi representada por todos os casos de pacientes submetidos ao transplante de medula óssea (TMO) em acompanhamento no Serviço de TMO do Instituto de Onco-Hematologia de Natal (ION) em parceria com o Natal Hospital Center, no período de 2004 a 2009.

4.3 AMOSTRA

A amostra foi intencional, constituída por 51 casos de pacientes transplantados de medula óssea em acompanhamento no local do estudo.

4.3.1 Critérios de inclusão

Foram incluídos no estudo todos os pacientes cadastrados no arquivo de acompanhamento pós-transplante do Instituto de Onco-Hematologia de Natal (ION), no período de 2004 a 2009, bem como aqueles que permaneciam internados no Natal Hospital Center após realização de TMO recente.

4.3.2 Critérios de exclusão

Foram excluídos do estudo, os casos de pacientes com rejeição ao tecido transplantado, portadores de doenças neuro-psiquiátricas ou que foram a óbito.

4.4 COLETA DE DADOS

A coleta dos dados foi realizada através das seguintes etapas:

1º - Aplicação de questionário / Instrumento de coleta de dados (APÊNDICE B), com obtenção de dados referentes às características pessoais dos pacientes e aspectos dos transplantes realizados.

2º - Exame clínico por profissional especializado. No exame extra-oral foram analisados: assimetria, coloração da pele, condição do vermelhão dos lábios e cadeia ganglionar cérvico-facial. O exame intra-oral compreendeu a inspeção de mucosas, língua, palato e gengivas, buscando-se observar a ocorrência de alterações como: mucosite, infecção fúngica, infecção herpética, leucoplasia pilosa, alteração gengival, crescimento gengival, pigmentação, reação liquenóide e púrpura trombocitopênica, entre outras possíveis lesões.

➤ O diagnóstico de mucosite foi baseado na presença de alteração clinicamente visível da mucosa oral, caracterizada por eritema, edema, ulceração, associadas ao relato do indivíduo, referindo dor e/ou desconforto.

➤ A presença de infecção fúngica ou herpética foi determinada pelos aspectos clínicos dessas lesões e resposta ao tratamento antifúngico ou antiviral, respectivamente.

➤ Leucoplasia pilosa foi considerada com base nos aspectos clínicos de uma lesão esbranquiçada com superfície rugosa, principalmente em borda lateral de língua.

➤ O termo “alteração gengival” englobou a presença de inflamação, sangramento gengival e/ou edema, que poderia caracterizar uma gengivite ou alteração dos níveis de plaquetas.

➤ A ocorrência de crescimento gengival foi considerada em casos onde se pudesse observar significativo aumento de volume da gengiva.

➤ A presença de pigmentação foi caracterizada por quaisquer manchas, principalmente de coloração avermelhada ou acastanhada em região de mucosa oral e/ou lábios.

➤ A reação liquenóide foi diagnosticada quando da presença de alterações eritematosas e/ou leucoplásicas, possivelmente com presença de estrias esbranquiçadas, principalmente em região de mucosa jugal e/ou borda de língua.

➤ A caracterização de púrpura trombocitopênica baseou-se na presença de pigmentação, de coloração avermelhada ou arroxeadada, provavelmente decorrente de alterações dos níveis de plaquetas.

3º - Quando necessário, foi utilizado o prontuário médico do paciente para complementação das informações.

4.5 PROCESSAMENTO E ANÁLISE DOS DADOS

As informações obtidas foram devidamente registradas num banco de dados e submetidas a tratamento estatístico apropriado. As variáveis categóricas foram apresentadas como frequências e percentuais e as variáveis contínuas como média e desvio padrão (técnicas de estatística descritivas). As variáveis contínuas, quando necessário, foram categorizadas de acordo com a distribuição padrão de normalidade estabelecida pelo método, e o teste do qui-quadrado foi empregado para testar a associação entre as variáveis. Foi considerado nível de significância de 5% ($\alpha = 0,05$) para todos os testes. Os dados foram digitados na planilha Excel e o “software” utilizado para cálculos estatísticos foi o SPSS (*Statistical Package for the Social Science*) versão 17.0.

4.6 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

Foi enviada uma carta de anuência ao Instituto de Onco-Hematologia de Natal (ION), requerendo autorização para a realização da pesquisa na referida instituição, esclarecendo-se os objetivos do projeto e a metodologia a ser aplicada. O projeto foi submetido à avaliação pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da UFRN, sendo aprovado sob protocolo de número 068/2009 (ANEXO). Através do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (APÊNDICE A), o objetivo da pesquisa foi explicado aos envolvidos no estudo, aos quais foi solicitado que o assinassem em caso de concordância para participação. O exame foi realizado em local reservado, visando respeitar a privacidade do paciente, sem proporcionar risco ou dano ao mesmo. Nos casos em que existiu a necessidade de biópsia e/ou tratamento para lesões diagnosticadas, o paciente foi orientado a procurar a Clínica de Estomatologia do Departamento de Odontologia da Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN).

5 RESULTADOS

O Serviço de transplante de medula óssea do Instituto de Onco-Hematologia de Natal (ION) em parceria com o Natal Hospital Center teve início no ano de 2004. Até Março de 2009, foram registrados 63 casos. Participaram da pesquisa, um total de 51 pacientes, que foram selecionados de acordo com os critérios de inclusão e exclusão pré-estabelecidos.

5.1 ANÁLISE DESCRITIVA DOS ASPECTOS CLÍNICOS REFERENTES AOS PACIENTES

Baseado na análise descritiva dos dados clínicos referentes aos pacientes submetidos ao transplante de medula óssea (TMO) observou-se que, na amostra em questão, não houve predominância significativa por sexo, com distribuição de 52,9% (n=27) para o sexo feminino e 47,1% (n=24) para o sexo masculino. A idade variou de 5 a 54 anos, com uma média de 34,59 anos. Analisando-se isoladamente, os pacientes do sexo masculino apresentaram uma média de idade de 32,08 anos e os do sexo feminino, 36,81 anos (Tabela 1).

Tabela 1. Tamanho da amostra, variação, média de idade (em anos), desvio padrão e intervalo de confiança em relação ao sexo dos pacientes. Brasil, Natal-RN, 2010

Sexo	n	Variação	Média	Desvio padrão	IC (95%)
Masculino	24	12 – 43	32,08	9,78	27,95 – 36,22
Feminino	27	5 – 54	36,81	10,71	32,58 – 41,05
Total	51	5 – 54	34,59	10,46	31,65 – 37,53

Fonte: ION/Natal Hospital Center

Com relação à faixa etária dos pacientes transplantados, 86,3% (n=43) dos casos apresentaram-se entre a terceira e a quinta décadas de vida, fato observado similarmente quando da análise individual para ambos os sexos (Gráfico 1, Tabela 2).

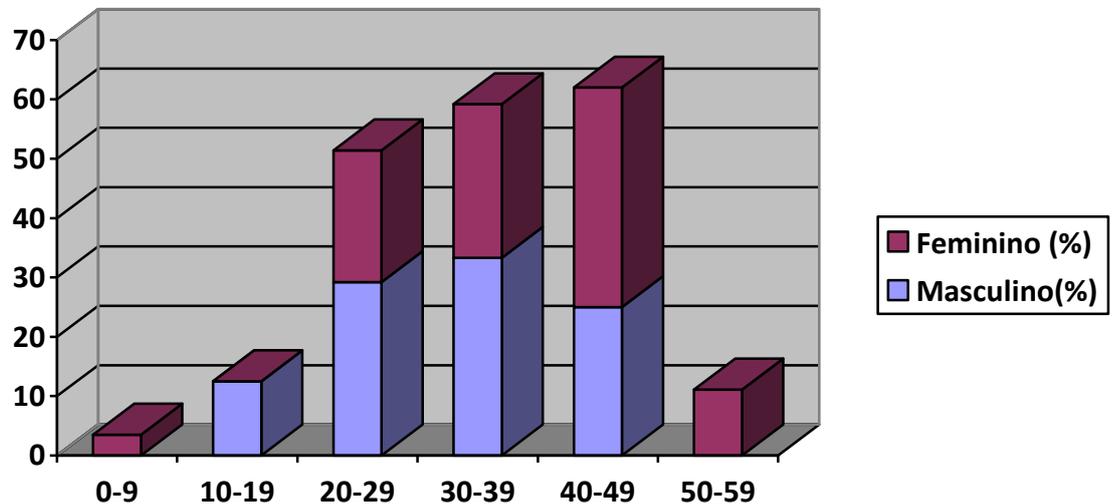


Gráfico 1. Distribuição relativa dos casos de acordo com o sexo e a faixa etária dos pacientes. Brasil, Natal-RN, 2010

Tabela 2. Distribuição absoluta e relativa dos casos de acordo com o sexo e faixa etária dos pacientes. Brasil, Natal-RN, 2010

Faixa etária	Sexo				Total	
	Masculino		Feminino		n	%
	n	%	n	%		
0 – 9 anos	0	0,0	1	3,7	1	2,0
10 – 19 anos	3	12,5	0	0,0	3	5,9
20 – 29 anos	7	29,2	6	22,2	13	25,5
30 – 39 anos	8	33,3	7	25,9	15	29,4
40 – 49 anos	6	25,0	10	37,0	16	31,4
50 – 59 anos	0	0,0	3	11,1	3	5,9
Total	24	100,0	27	100,0	51	100,0

Fonte: ION/Natal Hospital Center

Quanto à doença de base, causa da necessidade do transplante, observou-se uma predominância da leucemia mielóide aguda, com percentual de 47,1% (n=24) dos casos, seguida por leucemia mielóide crônica, com 15,7% (n=8) e mieloma múltiplo, com 11,8% (n=6) (Tabela 3).

Tabela 3. Distribuição absoluta e relativa dos casos de acordo com o sexo e a doença de base. Brasil, Natal-RN, 2010

Doença de base	Sexo				Total	
	Masculino		Feminino		n	%
	n	%	n	%		
Leucemia mielóide aguda	12	50	12	44,4	24	47,1
Leucemia mielóide crônica	1	4,2	7	25,9	8	15,7
Mieloma múltiplo	4	16,7	2	7,4	6	11,8
Anemia aplástica severa	1	4,2	3	11,1	4	7,8
Linfoma não-Hodgkin	2	8,3	1	3,7	3	5,9
Linfoma de Hodgkin	2	8,3	0	0	2	3,9
Leucemia linfocítica aguda	1	4,2	0	0	1	1,9
Síndrome mielodisplásica	0	0	1	3,7	1	1,9
Linfoma de Burkitt	0	0	1	3,7	1	1,9
Hemoglobinúria paroxística noturna	1	4,2	0	0	1	1,9
Total	24	100,0	27	100,0	51	100,0

Fonte: ION/Natal Hospital Center

5.2 ANÁLISE DESCRITIVA DOS ASPECTOS CLÍNICOS REFERENTES AOS TRANSPLANTES

Com relação aos transplantes realizados, observou-se uma predominância do tipo alogênico aparentado, com 78,4% dos casos (n=40), enquanto que 21,6% (n=11) representaram o tipo autólogo (Tabela 4). Quanto à fonte das células transplantadas, não houve grandes diferenças, sendo que 52,9% dos casos (n=27) foram realizados com células obtidas do sangue periférico e 47,1% (n=24), da medula óssea (Tabela 4). O tempo de realização do transplante variou de 0 a 1291 dias, com média de 370,39 (Tabela 5).

Tabela 4. Distribuição absoluta e relativa dos casos de acordo com o sexo em relação ao tipo de transplante e origem das células transplantadas. Brasil, Natal-RN, 2010

Transplante	Sexo				Total	
	Masculino		Feminino		n	%
	n	%	n	%		
Tipo						
Alogênico aparentado	18	75,0	22	81,5	40	78,4
Alogênico não aparentado	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Autólogo	6	25,0	5	18,5	11	21,6
Total	24	100,0	27	100,0	51	100,0
Origem das células						
Medula óssea	8	33,3	16	59,3	24	47,1
Sangue periférico	16	66,7	11	40,7	27	52,9
Total	24	100,0	27	100,0	51	100,0

Fonte: ION/Natal Hospital Center

Tabela 5. Tamanho da amostra, variação, média do tempo de realização do transplante (em dias), desvio padrão e intervalo de confiança em relação ao sexo dos pacientes. Brasil, Natal-RN, 2010

Sexo	n	Variação	Média	Desvio padrão	IC (95%)
Masculino	24	0 – 1170	373,83	390,13	209,09 – 538,57
Feminino	27	1 – 1291	367,33	389,79	213,14 – 521,53
Total	51	0 – 1291	370,39	386,04	261,81 – 478,97

Fonte: ION/Natal Hospital Center

5.3 ANÁLISE DESCRITIVA DAS CONDIÇÕES SISTÊMICA E ORAL DOS PACIENTES TRANSPLANTADOS

A doença do enxerto contra hospedeiro (DECH) foi observada em 32,5% (n=13) dos pacientes submetidos ao TMO alogênico (Tabela 6).

Tabela 6. Distribuição absoluta e relativa dos casos de acordo com o sexo em relação à presença de DECH em pacientes submetidos a TMO alogênico. Brasil, Natal-RN, 2010

DECH	Sexo				Total	
	Masculino		Feminino		n	%
	n	%	n	%		
Não	10	25	17	42,5	27	67,5
Sim	8	20	5	12,5	13	32,5
Total	18	45	22	55	40	100,0

Fonte: ION/Natal Hospital Center

Entre os casos avaliados nessa pesquisa, a maioria dos pacientes que compunham a amostra (64%, n=16) apresentaram como doença de base a leucemia mielóide aguda (LMA) (Tabela 7). Além disso, a maioria dos pacientes que desenvolveram DECH tinham LMA como doença de base, causa da necessidade do transplante (36%, n=9) (Tabela 7).

Tabela 7. Distribuição absoluta e relativa dos casos de acordo com a presença de DECH e a doença de base. Brasil, Natal-RN, 2010

Doença de base	DECH				Total	
	Não		Sim		n	%
	n	%	n	%		
Leucemia mielóide aguda	7	28	9	36	16	64
Leucemia mielóide crônica	3	12	1	4	4	16
Mieloma múltiplo	2	8	0	0	2	8
Anemia aplástica severa	0	0	1	4	1	4
Linfoma não-Hodgkin	0	0	0	0	0	0
Linfoma de Hodgkin	0	0	0	0	0	0
Leucemia linfocítica aguda	0	0	1	4	1	4
Síndrome mielodisplásica	0	0	1	4	1	4

Linfoma de Burkitt	0	0	0	0	0	0
Hemoglobinúria paroxística noturna	0	0	0	0	0	0
Total	12	48	13	52	25	100

Fonte: ION/Natal Hospital Center

Quanto à presença de alterações orais, estas foram encontradas em 49% (n=25) dos pacientes. As principais manifestações orais observadas foram: mucosite, acometendo 27,5% (n=14) dos pacientes; alteração gengival e púrpura, cada uma acometendo 11,8% (n=6) dos pacientes (Tabela 8, Gráfico 2).

Tabela 8. Distribuição absoluta e relativa das alterações orais de acordo com o tempo categorizado de realização do transplante. Brasil, Natal-RN, 2010

Manifestação oral	Tempo					
	≤ 100 dias		> 100 dias		Total	
	n	%	n	%	n	%
Mucosite	5	9,8	9	17,6	14	27,5
Alteração gengival	3	5,9	3	5,9	6	11,8
Púrpura Trombocitopênica	5	9,8	1	2	6	11,8
Pigmentação	0	0	4	7,8	4	7,8
Reação Liquenóide	0	0	2	3,9	2	3,9
Candidíase	1	2	1	2	2	3,9
Leucoplasia pilosa	0	0	0	0	0	0
Infecção herpética	0	0	0	0	0	0
Total	14	27,5	20	39,2	34	66,7

Fonte: ION/Natal Hospital Center

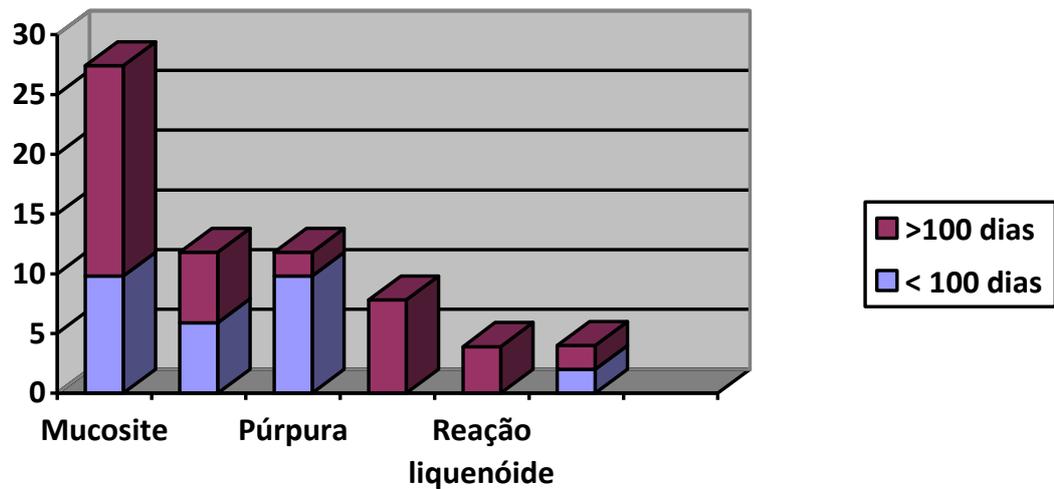


Gráfico 2. Distribuição relativa das alterações orais de acordo com o tempo categorizado de realização do transplante. Brasil, Natal-RN, 2010

5.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA

O período mais freqüente de acometimento da DECH foi após o centésimo dia de realização do transplante (69,2%, n=9), o que caracteriza a forma crônica da doença. Entretanto, não foi observada associação estatisticamente significativa entre a presença ou ausência de DECH em relação ao tempo de realização do transplante ($p=0,575$) (Tabela 9).

Tabela 9. Distribuição absoluta e relativa e significância estatística da presença ou ausência da DECH em relação ao tempo de transplante categorizado. Brasil, Natal-RN, 2010

DECH	Tempo de transplante (em dias)		Total n (%)	χ^2	p
	≤ 100 dias	> 100 dias			
	n (%)	n (%)			
Ausente	15 (39,5)	23 (60,5)	38 (100,0)	0,314	0,575*
Presente	4 (30,8)	9 (69,2)	13 (100,0)		

Fonte: ION/Natal Hospital Center * Teste do Qui-quadrado

Quanto à origem das células transplantadas, observou-se um maior número de casos de DECH em pacientes que receberam células da medula óssea (61,5%, n=8). Porém, não houve correlação estatisticamente significativa entre a presença ou ausência de DECH e a origem das células transplantadas ($p=0,226$) (Tabela 10).

Tabela 10. Distribuição absoluta e relativa e significância estatística da presença ou ausência da DECH em relação à origem das células transplantadas. Brasil, Natal-RN, 2010

DECH	Origem das células		Total n (%)	χ^2	P
	Medula óssea n (%)	Sangue periférico n (%)			
Ausente	16 (42,1)	22 (57,9)	38 (100,0)	1,468	0,226*
Presente	8 (61,5)	5 (38,5)	13 (100,0)		

Fonte: ION/Natal Hospital Center * Teste do Qui-quadrado

De forma similar ao constatado para a DECH, não se observou associação estatisticamente significativa entre a presença ou ausência de manifestações orais em relação ao tempo de realização do transplante ($p=0,691$) (Tabela 11).

Tabela 11. Distribuição absoluta e relativa e significância estatística da presença ou ausência de alterações orais em relação ao tempo de transplante categorizado. Brasil, Natal-RN, 2010

Manifestações orais	Tempo de transplante (em dias)		Total n (%)	χ^2	P
	≤ 100 dias n (%)	> 100 dias n (%)			
Ausente	9 (34,6)	17 (65,4)	26 (100,0)	0,158	0,691*
Presente	10 (40,0)	15 (60,0)	25 (100,0)		

Fonte: ION/Natal Hospital Center * Teste do Qui-quadrado

Os 13 pacientes que apresentaram a DECH possuíam manifestações orais. Em contrapartida, as complicações orais ocorreram tanto na presença como na ausência da DECH, acometendo ao todo 25 pacientes. Com aplicação do teste do qui-quadrado, observou-se associação estatisticamente significativa entre a presença de manifestações orais e a DECH ($p < 0,001$) (Tabela 12).

Tabela 12. Distribuição absoluta e relativa e significância estatística da presença ou ausência de alterações orais em relação à ocorrência da DECH. Brasil, Natal-RN, 2010

DECH	Manifestações orais		Total n (%)	χ^2	p
	Ausente n (%)	Presente n (%)			
Ausente	26 (68,4)	12 (31,6)	38 (100,0)	18,145	< 0,001*
Presente	0 (0,0)	13 (100,0)	13 (100,0)		

Fonte: ION/Natal Hospital Center * Teste do Qui-quadrado

Com relação ao tipo de transplante realizado, a maioria das complicações orais ocorreram em casos de transplante alogênico (88%, n=22) (Tabela 13). No entanto, não se observou associação estatisticamente significativa entre as alterações orais e o tipo de transplante realizado ($p=0,103$) (Tabela 13).

Tabela 13. Distribuição absoluta e relativa e significância estatística da presença ou ausência de alterações orais em relação ao tipo de transplante. Brasil, Natal-RN, 2010

Manifestações orais	Tipo de transplante		Total n (%)	χ^2	p
	Alogênico n (%)	Autólogo n (%)			
Ausente	18 (69,2)	8 (30,8)	26 (100,0)	2,654	0,103*
Presente	22 (88,0)	3 (12,0)	25 (100,0)		

Fonte: ION/Natal Hospital Center * Teste do Qui-quadrado

Quanto à origem das células transplantadas, constatou-se uma distribuição equilibrada das manifestações orais, com 52% (n=13) para casos de células colhidas da medula óssea e 48% (n=12) para os casos de células recebidas do sangue periférico (Tabela 14). Similarmente ao encontrado para o tipo de transplante, não se observou associação estatisticamente significativa entre as alterações orais e a origem das células transplantadas ($p=0,488$) (Tabela 14).

Tabela 14. Distribuição absoluta e relativa e significância estatística da presença ou ausência de alterações orais em relação à origem das células transplantadas. Brasil, Natal-RN, 2010

Manifestações orais	Origem das células		Total n (%)	χ^2	P
	Medula óssea n (%)	Sangue periférico n (%)			
Ausente	11 (42,3)	15 (57,7)	26 (100,0)	0,481	0,488*
Presente	13 (52,0)	12 (48,0)	25 (100,0)		

Fonte: ION/Natal Hospital Center * Teste do Qui-quadrado

No tocante às drogas imunossupressoras utilizadas pelos pacientes transplantados de medula óssea, observou-se uma maior frequência de uso da ciclosporina (CsA) no momento em que os pacientes foram examinados. Entre os indivíduos que apresentaram pigmentação oral, a maioria (75%, n=3) estava usando CsA no momento do exame. Porém, não se constatou associação estatisticamente significativa entre o uso desse fármaco e a presença de pigmentação em mucosa oral ($p=0,317$) (Tabela 15).

Tabela 15. Distribuição absoluta e relativa e significância estatística da presença ou ausência de pigmentação oral em relação ao uso de ciclosporina. Brasil, Natal-RN, 2010

Pigmentação oral	Uso de ciclosporina		Total n (%)	χ^2	P
	Não n (%)	Sim n (%)			
Ausente	24 (51,1)	23 (48,9)	47 (100,0)	1,002	0,317*
Presente	1 (25,0)	3 (75,0)	4 (100,0)		

Fonte: ION/Natal Hospital Center * Teste do Qui-quadrado

Todos os pacientes que apresentaram púrpura trombocitopênica possuíam exame de plaquetas abaixo dos padrões de normalidade (≤ 150.000). Porém, em virtude da amostra disponibilizada, não foi possível realizar análise estatística entre a presença ou ausência de púrpura e o exame de plaquetas (Tabela 16).

Tabela 16. Distribuição absoluta e relativa e significância estatística da presença ou ausência de púrpura trombocitopênica em relação à contagem de plaquetas. Brasil, Natal-RN, 2010

Púrpura trombocitopênica	Contagem de plaquetas (células/ mm ³)		Total n (%)	χ^2	P
	≤ 150.000	> 150.000			
	n (%)	n (%)			
Ausente	20 (44,4)	25 (55,6)	45 (100,0)	6,538	0,011**
Presente	6 (100,0)	0 (0,0)	6 (100,0)		

Fonte: ION/Natal Hospital Center * Teste do Qui-quadrado **Valor não aplicável com amostra disponibilizada

Quanto aos pacientes que apresentaram alteração gengival, observou-se variação equilibrada dos níveis de plaquetas, estando 50% (n=3) com os níveis abaixo do esperado, e 50% (n=3) com os níveis dentro dos padrões de normalidade (Tabela 17). Portanto, não se estabeleceu correlação estatisticamente significativa entre a presença ou ausência de alteração gengival e a contagem de plaquetas ($p=0,959$) (Tabela 17).

Tabela 17. Distribuição absoluta e relativa e significância estatística da presença ou ausência de alteração gengival em relação à contagem de plaquetas. Brasil, Natal-RN, 2010

Alteração gengival	Contagem de plaquetas (células/ mm ³)		Total n (%)	χ^2	P
	≤ 150.000	> 150.000			
	n (%)	n (%)			
Ausente	23 (51,1)	22 (48,9)	45 (100,0)	0,003	0,959*
Presente	3 (50,0)	3 (50,0)	6 (100,0)		

Fonte: ION/Natal Hospital Center * Teste do Qui-quadrado

A seguir estão algumas fotos de casos clínicos registrados nessa pesquisa.



Figura 1. Mucosite em região dorsal de língua, onde se evidenciam áreas eritematosas, leucoplásicas e ulceradas em paciente transplantado de medula óssea.



Figura 2. Alteração gengival caracterizada pela presença de inflamação e sangramento em região de papila interdental e gengiva inserida entre os incisivos centrais em paciente transplantado de medula óssea.



Figura 3. Púrpuras trombocitopênicas representadas por áreas de pigmentações avermelhadas e arroxeadas em região ventral de língua e assoalho bucal em paciente transplantado de medula óssea.



Figura 4. Candidíase atrófica representada por área avermelhada em região dorsal de língua em paciente transplantado de medula óssea.



Figura 5. Reação liquenóide em mucosa jugal de paciente transplantado de medula óssea apresentando a doença do enxerto contra hospedeiro (DECH).



Figura 6. Áreas de pigmentação acastanhada em lábio inferior de paciente transplantada de medula óssea.

6 DISCUSSÃO

Segundo a literatura atual, o TMO é indicado principalmente para o tratamento de patologias que afetam a produção de *stem cells* – células-mãe hematopoéticas e de elementos do sistema imunológico. Dentre as principais doenças com essa indicação de tratamento, estão: leucemia mielóide aguda, leucemia mielóide crônica, leucemia linfoblástica aguda, síndrome mielodisplásica, linfomas Hodgkin e não-Hodgkin, anemia aplástica severa, anemia de Fanconi e mieloma múltiplo, entre outras (DEMAROSI et al., 2007; SANTOS; MAGALHÃES, 2006; FLOWERS; KANSU, 2000). No presente estudo, observou-se que a doença hematológica mais frequente foi a leucemia mielóide aguda (47,1%), seguida por leucemia mielóide crônica (15,7%) e mieloma múltiplo (11,8%).

Os levantamentos de casos de TMO registrados atualmente na literatura não demonstram grandes diferenças em relação ao sexo dos pacientes, estando os casos registrados mundialmente em equidade quanto a esse fator (HAMERSCHLAK et al., 2006; DONNAL; FORMAN; BLUME, 1994). Corroborando esses achados, o estudo em questão encontrou equilíbrio entre os dois sexos, com discreta predileção pelo sexo feminino (52,9%). Blijlevens et al. (2008) verificaram que o sexo feminino foi um preditor de mucosite significante, o que não foi observado no presente estudo, onde a manifestação citada esteve distribuída uniformemente entre os dois sexos.

A idade do indivíduo representa um dos mais importantes fatores de prognóstico para ambos os tipos de transplantes (autólogo e alogênico), devendo ser incluída em um grupo de fatores que podem constituir risco para o paciente transplantado. Geralmente, as crianças apresentam melhores resultados que os adultos. O limite de idade preconizado na literatura para realização de TMO é, em geral, até 55 anos. Entre os adultos, a média de idade é de aproximadamente 30 anos (HAMERSCHLAK et al., 2006). Entretanto, deve-se reconhecer que não é a idade cronológica, mas sim a biológica que influencia no sucesso do tratamento; além disso, com os avanços da técnica, um grupo mais amplo de pacientes tem sido admitido com bons resultados ao tratamento com TMO (LJUNGMAN et al., 2006). Na amostra analisada, a idade variou entre 5 e 54 anos, com uma média de 34,59, estando a maioria dos pacientes concentrada entre a terceira e a quinta décadas de vida, o que condiz com a faixa etária atualmente recomendada.

Como descrito na revisão da literatura, o TMO é dividido em duas categorias: autólogo e alogênico, sendo este último subcategorizado em aparentado ou não. O TMO autólogo é considerado principalmente para pacientes que apresentam remissão total ou em

grande parcela da doença, com risco mínimo de recidiva (LJUNGMAN et al, 2006). É indicado nos casos de doenças que não atingem a medula óssea ou quando é possível separar as células doentes das saudáveis. Nesses casos, a medula é coletada e armazenada enquanto o paciente recebe tratamento com quimioterapia ou radioterapia. Ocasionalmente, a medula necessita receber tratamento para separar as células malignas das benignas. Finalmente, a medula óssea é devolvida ao paciente contendo apenas células benignas. O TMO alogênico é preconizado principalmente para as leucemias ou em casos onde há falha do transplante autólogo (LJUNGMAN et al., 2006; TABAK, 2000). Um estudo que relata a experiência brasileira no tratamento de leucemia mielóide aguda e compara resultados do TMO com dados internacionais analisou uma amostra de 731 pacientes de 16 instituições brasileiras. O tipo de transplante para esses pacientes foi alogênico em 526 casos e autólogo em 205 (HAMERSCHLAK et al., 2006). Como observado, o TMO alogênico muitas vezes é preferível em detrimento do autólogo, principalmente por apresentar taxas de recidiva inferiores a este último. No entanto, estudos relatam uma maior taxa de mortalidade para os transplantes alogênicos, muitas vezes em decorrência da doença do enxerto contra hospedeiro (DECH) (DE LA ROSA-GARCÍA; BOLOGNA-MOLINA; VEGA-GONZÁLEZ, 2006; MASSUMOTO; MIZUKAMI, 2000). No presente estudo, o tipo de transplante mais realizado foi o alogênico aparentado, representando 78,4% dos casos.

A DECH representa uma complicação comum do TMO alogênico, sendo considerada a maior causa de morbidade e mortalidade após realização do transplante (SATO et al., 2006). Suas manifestações podem ocorrer de forma aguda ou crônica, de acordo com os aspectos clínicos e patológicos (IMANGULI et al., 2006). Estima-se que de 30% a 70% dos pacientes que realizam TMO alogênico desenvolvem DECH crônica, cujas alterações podem ser restritas a um único órgão ou envolver diversos tecidos do corpo, persistindo por meses ou anos (IMANGULI et al., 2008; IMANGULI et al., 2006; PAVLETIC et al., 2005b; FLOWERS et al., 2002). Dentre os principais sítios dessas alterações estão: pele, mucosa oral, fígado, pulmões e rins (LEE; VOLGESANG, FLOWERS, 2003; AKPEK et al., 2003). Em muitos casos, a mucosa oral pode ser o primeiro sítio de manifestação da doença, sugerindo a investigação e o diagnóstico nos outros órgãos (TREISTER et al., 2009; SANTOS; LIMA; MAGALHÃES, 2005; LEE et al., 2002). Entre os casos aqui estudados, corroborando os achados da literatura, a DECH foi observada em 32,5% dos pacientes submetidos ao TMO alogênico.

Com relação à origem das células transplantadas, sabe-se que estas podem ser colhidas a partir da medula óssea, do sangue periférico ou, mais recentemente, do cordão

umbilical (VIGORITO; SOUZA, 2009). Estudos têm revelado a preferência por células do sangue periférico frente às da medula óssea em determinados casos. Essa preferência pode ser justificada por uma maior facilidade de coleta das células, rapidez no restabelecimento da hematopoese, além de menor morbidade, com redução do número de transfusões de plaquetas, concentrado de glóbulos vermelhos e diminuição do período de antibioticoterapia (MASSUMOTO; MIZUKAMI, 2000). Em uma análise de estudos comparando a recuperação imunológica após realização de TMO com células da medula óssea e do sangue periférico, os autores encontraram que os casos com sangue periférico tiveram uma recuperação mais rápida dos monócitos circulantes, células NK e T *helper* (CD4+). Esses resultados confirmam um melhor prognóstico para esses pacientes, além de conferirem melhor resposta à imunoterapia adjuvante pós-TMO (TALMADGE et al., 1997). Na amostra avaliada nessa pesquisa, não houve diferença significativa com relação à origem das células transplantadas, com 52,9% dos casos representando TMO com células obtidas do sangue periférico e 47,1%, da medula óssea.

Teoricamente, as células-tronco periféricas alogênicas podem apresentar muitas vantagens por constituírem linfócitos T e células NK (*Natural Killer*), as quais poderão desempenhar importante função no efeito “enxerto contra leucemia”, diminuindo assim o risco de recidiva após o transplante. Uma desvantagem, entretanto, é o aumento da frequência de DECH (STEM CELL TRIALISTS' COLLABORATIVE GROUP, 2005). Gallardo et al. (2009) realizaram um estudo retrospectivo com pacientes submetidos ao TMO alogênico, com o objetivo de comparar os casos de células da medula óssea com aqueles que utilizaram células do sangue periférico. Como conclusão observou-se que, apesar da sobrevida média dos pacientes não ter sido afetada pela origem das células, o TMO com células periféricas foi associado ao maior risco para desenvolvimento de DECH aguda e crônica. Na presente investigação, os resultados diferem dos encontrados por esses autores, sendo observado um número relativamente maior de casos da DECH em pacientes que receberam células da medula óssea (61,5% dos casos). Porém, não se constatou associação estatisticamente significativa entre a presença de DECH e a origem das células transplantadas. Em estudo semelhante realizado por Bensinger et al. (2001), os autores concluíram que, em pacientes que receberam altas doses de quimioterapia, com ou sem radiação associada, para o tratamento de câncer hematológico, a realização de TMO alogênico com células do sangue periférico resultou em restauração da hematopoese mais rapidamente do que nos casos em que se obtiveram as células da medula óssea. Além disso, não se observou aumento do risco para o desenvolvimento de DECH.

Como mencionado anteriormente, a cavidade oral representa um sítio freqüente de acometimento de alterações após realização de TMO. Fatores de risco como hospitalização prolongada, mudança da microbiota oral, uso de antibióticos de largo espectro, titulação positiva para o vírus herpes simples, infecção dentária preexistente, higiene oral deficiente e estado nutricional precário, podem contribuir para o aumento da incidência e severidade das complicações orais em pacientes transplantados de medula óssea (MELKOS et al., 2003). Como esse sítio possui um grande número de microrganismos residentes, pode servir como fonte de infecção durante uma mielossupressão severa, agravando as condições clínicas do paciente (MAJORANA et al., 2000). Entre as manifestações orais mais frequentemente encontradas estão: mucosite, eritema, reação liquenóide, candidíase, leucoplasia pilosa, infecção herpética, atrofia, pigmentação, gengivite, ulceração, mucoceles e hipofunção das glândulas salivares (TREISTER et al., 2009; WOO; LEE; SCHUBERT, 1997; SCHUBERT et al., 1984).

No presente estudo, foram encontrados 34 casos de alterações orais distribuídas em 49% dos pacientes transplantados, por vezes fazendo parte de quadros de DECH. Esse número está em consonância com os observados na literatura (SANTOS; MAGALHÃES, 2006). Entre as principais manifestações observadas na amostra analisada, destacaram-se: mucosite (27,5%); em segundo lugar, alteração gengival (11,8%) e púrpura (11,8%), seguidas por pigmentação (7,8%); reação liquenóide e candidíase (ambos com 3,9%). O termo “alteração gengival” utilizado nesse estudo se refere à presença de inflamação e/ou sangramento da gengiva.

Em uma pesquisa com pacientes submetidos a transplante renal, observou-se uma porcentagem de 66,7% dos indivíduos apresentando algum tipo de manifestação oral (GONDIM, 2009). As principais alterações encontradas foram: língua saburosa (33,3%), crescimento gengival (25%) e candidíase (17,7%). As duas primeiras foram associadas, dentre outros fatores, ao uso de fármaco imunossupressor (CsA) associado à Nifedipina. Essa associação aumentou em cinco vezes a chance de desenvolver crescimento gengival. Esses resultados estiveram em consonância com os relatos encontrados na literatura, que referem como principal manifestação oral em pacientes transplantados renais, o crescimento gengival (GONDIM et al., 2009). No presente estudo, essa alteração não foi observada, provavelmente devido à menor dosagem de CsA utilizada nesses pacientes.

Núñez (2001) realizou um estudo com pacientes pediátricos, visando comparar a saúde oral de um grupo de crianças em tratamento para diferentes neoplasias com um grupo de crianças saudáveis. De forma similar aos resultados da presente investigação, esse autor

encontrou como principal alteração oral, a mucosite (36%). Além disso, concluiu-se que os pacientes com neoplasias sistêmicas possuem um maior risco para desenvolver mucosite do que os pacientes com tumores sólidos.

Apesar de acometer uma pequena porcentagem dos casos estudados (27,5%), a mucosite foi a manifestação oral mais freqüente entre as observadas nessa pesquisa. Esse resultado já era esperado, visto que tal alteração representa o efeito adverso mais prevalente entre pacientes submetidos ao TMO (SANTOS et al., 2009; ROBIEN et al., 2004; NÚÑES, 2001). Seu surgimento pode ser decorrente de exposição a agentes quimioterápicos ou radiação ionizante, procedimentos necessários durante o condicionamento para transplante (SANTOS, 2008; RUBENSTEIN et al., 2004). Couto et al. (2002) observaram uma prevalência de 71,9% de mucosite em crianças com leucemia, sendo a área mais afetada a mucosa labial. Um estudo realizado por Santos e Magalhães em 2006 avaliou a incidência e severidade da mucosite oral em indivíduos submetidos à adequação bucal antes de sofrerem TMO. Como resultado, esses autores encontraram um índice de 87,71% de pacientes apresentando mucosite, porém com baixos graus de severidade, o que confirma a grande freqüência dessa lesão entre pacientes transplantados de medula óssea e a necessidade de controle através de tratamento prévio e acompanhamento pós-transplante. Em estudo realizado por Costa et al. (2003), foi observada uma diminuição significativa da incidência de mucosite e ulcerações em crianças que fizeram bochechos profiláticos com clorexidina a 0,12% ($p < 0,05$), sugerindo a utilização sistemática de um protocolo preventivo nesses pacientes.

Nesse estudo, a incidência de púrpura trombocitopênica ocupou, juntamente com alteração gengival, o segundo lugar entre as alterações orais mais frequentes. Esse achado pode estar associado a uma relativa trombocitopenia, freqüente em pacientes pós-transplantados. Confirmando essa assertiva, todos os pacientes que apresentaram púrpura possuíam exame de plaquetas abaixo dos padrões de normalidade (≤ 150.000). Porém, em virtude da amostra disponibilizada, não foi possível realizar análise estatística entre a presença de púrpura e o exame de plaquetas. Quanto às alterações gengivais, observou-se variação equilibrada dos níveis de plaquetas, estando 50% com os níveis abaixo do esperado, e 50% com os níveis dentro dos padrões de normalidade. Portanto, não se estabeleceu correlação estatisticamente significativa entre a presença de alteração gengival e a contagem de plaquetas. Deve-se levar em consideração que a presença de irritantes locais pode ter influenciado na ocorrência dessas alterações gengivais.

Quando causadas pela quimioterapia, as alterações orais se manifestam mais frequentemente associadas a agentes farmacológicos específicos. Algumas drogas produzem toxicidade direta através de seus metabólitos e outros agentes sintéticos como hidroxauréia e hidrocloreto de procarbazina, que levam à degeneração glandular, alterações no colágeno e à displasia epitelial. Além disso, há relatos de que a CsA causa pigmentação em pele e mucosas. (HOGAN; STORB, 2004; CARNEVALE-CHIANCA et al., 2000; PICO; AVILA-GARAVITO; NACCACHE, 1998). Um estudo realizado por Lee e Kang em 2003 avaliou o efeito da CsA na proliferação de melanócitos humanos e melanogênese *in vitro*, e encontrou resultados inconsistentes com a sugestão de que a terapia sistêmica com esse fármaco causaria hiperpigmentação em pele e/ou mucosas.

No presente estudo, entre os pacientes que apresentaram pigmentação oral, a maioria (75%) estava usando CsA no momento do exame. Porém, não se constatou associação estatisticamente significativa entre o uso de CsA e a presença de pigmentação em mucosa oral, resultado esse possivelmente consequente da pequena porcentagem de casos (quatro casos) com acometimento dessa manifestação, o que por sua vez decorre da eficácia do protocolo ao qual os pacientes são submetidos nos períodos pré, trans e pós-transplante.

Apesar de a reação liquenóide ser considerada uma das principais características diagnósticas de DECH, sendo amplamente observada em pacientes transplantados de medula óssea (SANTOS; LIMA; MAGALHÃES, 2005; LUIZ et al., 2008), nessa pesquisa, tal alteração foi restrita a apenas dois pacientes, ambos apresentando quadros clínicos de DECH. Esse resultado pode ser consequente de um protocolo de associações medicamentosas bem estruturado, visando a prevenção de efeitos indesejados como a lesão citada.

As infecções fúngicas orais são observadas em 15% a 56% dos pacientes que realizam TMO (EPSTEIN; HANCOCK; NANTEL, 2003; LUIZ et al., 2008). Tem sido postulado que as candidíases sistêmicas em pacientes submetidos ao TMO são em sua maioria derivadas da orofaringe. *Candida albicans* é considerada a mais patogênica dentre todas as espécies de *Candida* e frequentemente está associada à candidíase oral em suas mais variadas formas clínicas (pseudomembranosa, hiperplásica crônica, eritematosa e queilite angular) (LUIZ et al., 2008). O diagnóstico precoce da candidíase oral muitas vezes é dificultado pela presença de outras lesões, principalmente mucosite. Assim, a profilaxia sistêmica ainda é bastante utilizada nos estados de neutropenia. Nesse estudo, todos os pacientes que compunham a amostra realizaram tratamento profilático com antifúngico, o que provavelmente refletiu na baixa incidência de candidíase (dois casos). Além disso, pode ter ocorrido sobreposição de lesões, dificultando assim possíveis diagnósticos de candidíase.

As infecções da família dos herpesvírus nos tecidos orais são um achado rotineiro em pacientes submetidos ao TMO. Nos pacientes imunocomprometidos, essas lesões geralmente são mais dolorosas, extensas e de reparação mais demorada em comparação com indivíduos saudáveis (SCHUBERT et al., 1990). Nessa investigação, não se observaram características clínicas de infecção herpética, o que pode estar relacionado com a administração profilática de medicamentos antivirais para todos os pacientes.

Com relação ao tipo de transplante realizado, maiores incidências de alterações orais são relatadas em casos de TMO alogênico, muitas vezes relacionadas com a DECH (BUSCA et al., 2005; ELAD et al., 2009; TREISTER et al., 2009). Nessa investigação, corroborando esses achados, a maioria das manifestações orais ocorreram em casos de transplante alogênico (88%). No entanto, não se observou associação estatisticamente significativa entre as alterações orais e o tipo de transplante realizado.

Segundo relatado na literatura, o período de acometimento de alterações orais pode variar desde os primeiros dias após o TMO até estágios mais avançados de tempo pós-transplante. No entanto, as manifestações tardias são mais frequentes, principalmente quando associadas à presença de DECH (ORTI-RADUAN et al., 2009; RAMPINI et al., 2009). Em um estudo de 147 transplantes consecutivos, 104 (71%) desenvolveram DECH crônica e 56 (54%) apresentaram manifestações na mucosa oral (SCHUBERT et al., 1984). Na amostra aqui estudada, as lesões orais foram observadas em períodos distintos após realização dos transplantes, não havendo correlação estatisticamente significativa entre a presença dessas alterações e o tempo de realização do transplante. Entretanto, houve maior acometimento após o centésimo dia de transplante, o que sugere uma maior ocorrência de alterações crônicas ou tardias com manifestações na cavidade oral. Quanto aos locais de acometimento das lesões orais, a mucosa jugal, lábios e língua foram predominantes, ratificando os achados registrados na literatura (TREISTER et al., 2008).

Com relação à origem das células transplantadas, constatou-se uma distribuição equilibrada das manifestações orais, com 52% para casos de células colhidas da medula óssea e 48% para os casos de células recebidas do sangue periférico. Similarmente ao encontrado para o tipo de transplante, não se observou associação estatisticamente significativa entre as alterações orais e a origem das células transplantadas. Em uma revisão retrospectiva recente (PAVLETIC et al., 2005b), a cavidade oral foi afetada em 70% dos pacientes submetidos ao TMO com células do sangue periférico e 53% nos casos de TMO com medula óssea. Em estudo randomizado que comparou TMO com células da medula óssea e do sangue periférico, concluiu-se que as alterações orais foram as manifestações mais comuns de DECH crônica em

TMO com células da medula óssea e a segunda mais comum (depois de pele) em TMO com células periféricas (FLOWERS et al., 2002), demonstrando uma alta prevalência de alterações orais, independentemente da origem das células transplantadas.

Quando se buscou associação entre as alterações orais e a presença de DECH, observou-se que todos os pacientes que apresentaram essa doença possuíam manifestações orais. Além disso, constatou-se associação estatisticamente significativa entre as alterações orais e a presença de DECH ($p < 0,001$). Em contrapartida, as complicações orais ocorreram tanto na presença como na ausência da DECH, acometendo ao todo 25 pacientes. Esse resultado confirma a importância de se utilizar um protocolo de preparação e acompanhamento em longo prazo dos pacientes, com avaliações periódicas da cavidade oral no sentido de prevenir a ocorrência de alterações nesse órgão, além de buscar sinais de possíveis complicações sistêmicas. Assim, possibilita-se um diagnóstico precoce da DECH, visando o tratamento imediato e a prevenção de agravamento da doença.

A associação entre mucosite oral e bacteremia demonstra a importância da boca como sentinela para alterações clínicas em outros órgãos (SONIS et al., 2001). A literatura especializada aborda a necessidade de se implementar protocolos de cuidados orais quando do preparo para o transplante, como o minucioso exame oral e dentário, acompanhado pela avaliação de radiografia panorâmica dos ossos maxilares (SCHUBERT et al., 1992). O adequado tratamento pré-TMO pode reduzir a incidência e a severidade da mucosite oral e gastrointestinal. Entre os procedimentos preventivos, há controvérsia na literatura, porém fatores de crescimento e citocinas podem apresentar bons resultados, estando entre os compostos eficazes, os fatores estimuladores de colônias de granulócitos (WOO; LEE; SCHUBERT, 1997; VON BÜLTZINGSLÖWEN et al., 2006). Entretanto, a utilização desses fármacos não é recomendada pela *Multinational Association of Supportive Care in Cancer and International Society for Oral Oncology* para prevenção ou cura da mucosite oral, uma vez que ainda não existem evidências científicas que comprovem a sua eficiência (KEEF et al., 2007).

O tratamento das complicações orais se baseia em orientações nutricionais, intensa ingestão de líquidos, uso de fio dental, escovação dos dentes de forma cuidadosa para evitar traumas na gengiva e mucosa, bochechos alternados com soluções de cloridrato de difenidramina, hidrocloreto de benzidamina e leite de magnésia de Philips a cada duas horas, xilocaína viscosa a 2%, antiinflamatórios, analgésicos, crioterapia e laserterapia (RUBENSTEIN et al., 2004; MARCUCCI, 2005). Com o passar dos anos, evidências clínicas e laboratoriais têm sido acumuladas dando suporte ao uso do laser de baixa potência. Seu uso

terapêutico tem sido eficaz na tentativa de reduzir a incidência de mucosite oral e fatores associados à dor em pacientes que recebem altas doses de radio e/ou quimioterapia (RAMPINI et al., 2009). Um estudo recente buscou avaliar a eficácia da terapia com laser de baixa potência na prevenção de mucosite oral em pacientes transplantados de medula óssea, e concluíram que esse procedimento reduz a severidade da lesão quando presente, levando a uma menor intensidade de dor. Além disso, essa terapia foi bem tolerada e não apresentou efeitos adversos (SCHUBERT et al., 2007).

No serviço onde o estudo foi realizado, todos os pacientes são submetidos à avaliação prévia da situação de saúde oral, com realização de procedimentos odontológicos possivelmente necessários. Além disso, são submetidos a uma abordagem preventiva com bochechos profiláticos de clorexidina a 0,12% e administração de Granulokine® (fator estimulador de colônias de granulócitos). Quando desenvolvem mucosite, o protocolo de tratamento envolve maior cuidado com a higienização, bochechos com clorexidina 0,12%, orientação nutricional e utilização de anti-inflamatórios e analgésicos quando necessários.

Observa-se, portanto, que a cavidade oral representa um órgão de grande importância no controle de complicações após realização de TMO, devendo receber especial atenção durante os períodos de preparação e acompanhamento dos pacientes transplantados.

7 CONCLUSÕES

1. A ocorrência de alterações orais em pacientes submetidos ao TMO foi encontrada em aproximadamente metade dos pacientes que compunham a amostra, sendo observado, em ordem decrescente de frequência: mucosite; alteração gengival e púrpura trombocitopênica; pigmentação da mucosa; reação liquenóide e candidíase.

2. A mucosite oral foi a manifestação mais frequentemente encontrada nos casos avaliados, representando mais de um quarto das alterações observadas, o que reflete a influência das medicações nos tecidos orais.

3. As alterações orais ocorreram mais frequentemente em casos de TMO alogênico, em períodos distintos pós-TMO, porém com uma leve tendência ao surgimento tardio (após 100 dias de transplante). Quanto à origem das células, não se constatou diferença significativa, estando as manifestações distribuídas uniformemente entre TMO com medula óssea e sangue periférico.

4. Todos os pacientes que apresentaram DECH possuíam manifestações na cavidade oral. Além disso, observou-se associação estatisticamente significativa entre as alterações orais e a presença de DECH, fato que confirma a necessidade de se considerar a cavidade oral como órgão-chave para exame, diagnóstico, tratamento e prognóstico de possíveis complicações do TMO.

5. Em virtude do protocolo utilizado pelo Serviço de Onco-Hematologia para o tratamento com TMO e acompanhamento dos pacientes transplantados, observou-se uma tendência ao controle e/ou estabilização das complicações orais. Portanto, os resultados encontrados nessa pesquisa confirmam a boa qualidade do serviço e sugerem a continuação do protocolo aplicado.

REFERÊNCIAS

- AKPEK, G. et al. Performance of a new clinical grading system for chronic graft-versus-host disease: a multicenter study. **Blood**, v. 102, n. 3, p. 802-809, 2003.
- AL-MOHAYA, M.A.; DARWAZEH, A.; AL-KHUDAIR, W. Oral fungal colonization and oral candidiasis in renal transplant patients: the relationship to Miswak use. **Oral Surg. Oral Med. Oral Patol. Oral Radiol. Endod.**, v. 93, p. 455-60, 2002.
- ANDERS, J.C.; LIMA, R.A.G. Crescer como transplantado de medula óssea: repercussões na qualidade de vida de crianças e adolescentes. **Rev. Latino-am. Enfermagem**, v. 12, n. 6, p. 866-874, 2004.
- ANTUNES, H.S. et al. Low-power laser in the prevention of induced oral mucositis in bone marrow transplantation patients: a randomized trial. **Blood**, v. 109, p. 2250-2255, 2007.
- ATTAL, M. et al. A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. **The N. Engl. J. Med.**, v. 335, p. 91-97, 1996.
- BADER, P. et al. Mixed hematopoietic chimerism after allogeneic bone marrow transplantation: the impact of quantitative PCR analysis for prediction of relapse and graft rejection in children. **Bone Marrow Transplant.**, v. 19, p. 697- 702, 1997.
- BASARA, N. et al. Mycophenolate mofetil for the treatment of acute and chronic GVHD in bone marrow transplant patients. **Bone Marrow Transplant.**, v. 22, p. 61-65, 1998.
- BENSINGER, W.I. et al. Transplantation of Bone Marrow as compared with peripheral-blood cells from HLA-identical relatives in patients with hematologic cancers. **N. Engl. J. Med.**, v. 344, n. 3, p. 175-181, 2001.
- BHUSHAN, V.; COLLINS, R.H. Jr. Chronic Graft-versus-Host Disease. **JAMA**, v. 290, n. 19, p. 2599-2603, 2003.
- BLIJLEVENS, N. et al. European Blood and Marrow Transplantation Mucositis Advisory Group. Prospective oral mucositis audit: oral mucositis in patients receiving high-dose melphalan or BEAM conditioning chemotherapy. **J. Clin. Oncol.**, v. 26, n. 9, p. 1510-1525, 2008.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Assistência à saúde. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas. Portaria SAS/MS nº221, de 01 de abril de 2002. Disponível em: http://www.opas.org.br/medicamentos/docs/pcdt/do_t31_01.pdf Acesso em: jan 17 2009.
- BUSCA, A. et al. Clinical grading of oral chronic graft-versus-host disease in 104 consecutive adult patients. **Haematologica**, v. 90, n. 4, p. 567-9, 2005.
- BUSCA, A. et al. Response to mycophenolate mofetil therapy in refractory chronic graft-versus-host disease. **Haematologica**, v. 88, p. 837-839, 2003.

CARNEVALE-SCHIANCA, F. et al. Changing From Cyclosporine to Tacrolimus as Salvage Therapy for Chronic Graft-Versus-Host Disease. **Biol. Blood Marrow Transplant.**, v. 6, p. 613-620, 2000.

CASTRO Jr., C.G.; GREGIANIN, L.J.; BRUNETTO, A.L. Análise clínica e epidemiológica do transplante de medula óssea em um serviço de oncologia pediátrica. **Jornal de Pediatria**, v. 79, n. 5, 2003.

CONTEL, J.O.B. et al. Aspectos psicológicos e psiquiátricos do transplante de medula óssea. **Medicina, Ribeirão Preto**, v. 33, p. 294-311, 2000.

COSTA, E.M.M.B. et al. Evaluation of an oral preventive protocol in children with acute lymphoblastic leukemia. **Pesq. Odontol. Bras.**, v. 17, n. 2, p. 147-150, 2003.

COUTO, G.B.L. et al. Prevalência de mucosite oral em pacientes portadores de leucemia. **JBP**, v. 5, n. 25, p. 241-245, 2002.

DE LA ROSA-GARCÍA, E.; BOLOGNA-MOLINA, R.; VEGA-GONZÁLEZ, M.T.J. Graft-versus-host disease, an eight case report and literature review. **Med. Oral Patol. Oral Cir. Bucal**, v. 11, p. 486-492, 2006.

DEL POZO, J.; GARCÍA-SILVA, J.; YEBRA-PIMENTEL, M.T. Lesiones ampollosas como forma de presentación de una enfermedad de injerto contra huésped crónica. **Actas Dermosifiliogr.**, v. 99, p. 803-807, 2008.

DEMAROSI, F. et al. Clinical and histopathological features of the oral mucosa in allogeneic haematopoietic stem cell transplantation patients. **Exp. Oncol.**, v. 29, n. 3, p. 304-308, 2007.

DEMAROSI, F. et al. Squamous cell carcinoma of the oral cavity associated with graft versus host disease: Report of a case and review of the literature. **Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.**, v. 100, p. 63-69, 2005.

DONNALL, T.; FORMAN, S.J.; BLUME, K.G. **Bone Marrow Transplantation**. Cambridge, Massachusetts: Blackwell Scientific Publications, 1994.

DÓRO, M.P.; PASQUINI, R. Transplante de medula óssea: uma confluência biopsicossocial. **Interação**, v. 4, p. 39-60, 2000.

ELAD, S. et al. Validation of the National Institutes of Health (NHI) Scale for Oral Chronic Graft-versus-Host Disease (cGVHD). **Biol. Blood Marrow Transplant.** p. 1-8, 2009. No Prelo.

ELAD, S. et al. CO2 laser in oral graft-versus-host disease: a pilot study. **Bone Marrow Transplant.**, v. 32, p. 1031-1034, 2003.

EPSTEIN, J.B.; SCHUBERT, M.M. Managing pain in Mucositis. **Semin. Oncol. Nurs.**, v. 20, n. 1, p. 30-37, 2004.

EPSTEIN, J.B.; HANCOCK, P.J.; NANTEL, S. Oral candidiasis in hematopoietic cell transplantation patients: An outcome-based analysis. **Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.**, v. 96, p. 153-163, 2003.

- FILIPOVICH, A.H. et al. National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. Diagnosis and staging working group report. **Biol. Blood. Marrow Transplant.**, v. 11, p. 945-956, 2005.
- FLOWERS, M.E.D. et al. Comparison of chronic graft-versus-host disease after transplantation of peripheral blood stem cells versus bone marrow in allogeneic recipients: long-term follow-up of a randomized trial. **Blood**, v. 100, p. 415-419, 2002.
- FLOWERS, M.E.D.; KANSU, E. Late complications of hematopoietic stem cell transplantation. **Medicina, Ribeirão Preto**, v. 33, p. 415-432, 2000.
- GALLARDO, D. et al. Is mobilised peripheral blood comparable with bone marrow as a source of hematopoietic stem cells for allogeneic transplantation from HLA-identical sibling donors? A case-control study. **Haematologica**, v. 94, n. 9, p. 1282-1288, 2009.
- GONDIM, L.A.M. **Avaliação clínica e microbiológica das condições de saúde oral dos receptores de transplante renal do Hospital Universitário Onofre Lopes**. 85f. Dissertação (Mestrado em Odontologia). Departamento de Odontologia da Universidade Federal do Rio Grande do Norte. Natal-RN, 2009.
- GONDIM, L.A.M. et al. Manifestações estomatológicas em receptores de transplante renal: uma revisão sistemática. **Revista da AMRIGS**, v. 53, n. 1, p. 16-21, 2009.
- GUBA, M. et al. Pro and anti-cancer effects of immunosuppressive agents used in organ transplantation. **Transplantation**, v. 77, n. 12, p. 1777-1782, 2004.
- HAHN, T. et al. Risk factors for acute graft-versus-host disease after human leucocyte antigen-identical sibling transplants for adults with leukemia. **J. Clin. Oncol.**, v. 26, n. 35, p. 5728-5734, 2008.
- HALE, G.A. et al. Adenovirus infection after pediatric bone marrow transplantation. **Bone Marrow Transplant.**, v. 23, p. 277-282, 1999.
- HAMERSCHLAK et al. Estudo retrospectivo do tratamento de leucemia mielóide aguda com o transplante de medula óssea – A experiência brasileira. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.**, v. 28, n. 1, p. 11-18, 2006.
- HANSEN, J.A. et al. Bone Marrow Transplants from unrelated donors for patients with Chronic Myeloid Leukemia. **N. Engl. J. Med.**, v. 338, n. 14, p. 962-968, 1998.
- HASSÉUS, B. et al. Langerhans cells and T cells in oral graft versus host disease and oral lichen planus. **Scand. J. Immunol.**, v. 54, p. 516-524, 2001.
- HOGAN, W.; STORB, R. Use of cyclosporine in hematopoietic cell transplantation. **Transplant. Proc.**, v. 36, p. 36-71, 2004.
- HOLMBERG, L. et al. Gastrointestinal Graft-versus-Host Disease in Recipients of Autologous Hematopoietic Stem Cells: Incidence, Risk Factors and Outcome. **Biol. Blood Marrow Transplant.**, v. 12, p. 226-234, 2006.

- HUANG, X.J. et al. Low-dose methotrexate for the treatment of graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. **Bone Marrow Transplant.**, v. 36, p. 343-348, 2005.
- IMANGULI, M.M. et al. Oral graft-versus-host disease. **Oral Dis.**, v. 14, p. 396-412, 2008.
- IMANGULI, M.M. et al. Chronic graft versus host disease of oral mucosa: Review of available therapies. **Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.**, v. 101, p. 175-83. 2006.
- JACOBSON, D.; VOGELSANG, G.B. Novel pharmacotherapeutic approaches to prevention and treatment of GVHD. **Drugs**, v. 62, p. 879-889, 2002.
- JOHNSTON, L. et al. Rapamycin (sirolimus) or treatment of chronic graft-versus-host disease. **Biol. Blood Marrow Transplant.**, v. 11, p. 47-55, 2005.
- KAHAN, B. Sirolimus: a comprehensive review. **Expert. Opin. Pharmacother.**, v. 2, p. 1903-1917, 2001.
- KEEFE, D.M. et al. Mucositis Study Section of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer and the International Society for Oral Oncology. Updated Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Treatment of Mucositis. **Cancer**, v. 109, n. 5, p. 820-831, 2007.
- KOC, S. et al. Therapy for chronic graft-versus-host disease: a randomized trial comparing cyclosporine plus prednisone versus prednisone alone. **Blood**, v. 100, p. 48-51, 2002.
- KRÜGER, W. et al. Early infections in patients undergoing bone marrow or blood stem cell transplantation – a 7 year single centre investigation of 409 cases. **Bone Marrow Transplant.**, v. 23, p. 589-597, 1999.
- KUSHNER, J.A. et al. Development and validation of a patient-reported Oral Mucositis Symptom (PROMS) Scale. **JCDA**, v. 74, n. 1, p. 59-59j, 2008. Disponível em: <www.cda-adc.ca/jcda/vol-74/issue-1/59.html> Acesso em jan 17 2009.
- KUSS, R.; BOURGET, P. **An illustrated history of organ transplantation.** Los Angeles: Publications Laboratory Sandoz, 1992.
- LAUGHLIN, M. et al. Outcomes after transplantation of cord blood or bone marrow from unrelated donors in adults with leukemia. **N. Engl. J. Med.**, v. 351, p. 2265-75. 2004.
- LEE, J.J. et al. A Survey of Diagnosis, Management, and Grading of Chronic GVHD. **Biol. Blood Marrow Transplant.**, v. 8, p. 32-39, 2002.
- LEE, S.J.; FLOWERS, M.E.D. Recognizing and Managing Chronic Graft-Versus-Host Disease. **Hematology**, v. 1, p. 134-141, 2008.
- LEE, J.Y.; KANG, W.H. Effect of Cyclosporine A on Melanogenesis in Cultured Human Melanocytes. **Pigment. Cell Res.**, v. 16, p. 504-508, 2003.
- LEE, S.J.; VOGELSANG, G.; FLOWERS, M.E.D. Chronic Graft-versus-Host Disease. **Biol. Blood Marrow Transplant.**, v. 9, p. 215-233, 2003.

LEVER, R. et al. Prospective study of the histological changes in the skin in patients receiving bone marrow transplants. **Br. J. Dermatol.**, v. 114, p. 161-170, 2005.

LIPSKY, J. Mycophenolate mofetil. **Lancet**, v. 348, p. 1357-1359, 1996.

LJUNGMAN, P. et al. Allogeneic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: definitions and current practice in Europe. **Bone Marrow Transplant.**, v. 37, p. 439-449, 2006.

LOUGHRAN Jr., T.P. et al. Value of day 100 screening studies for predicting the development of chronic Graft-versus-Host disease after allogeneic bone marrow transplantation. **Blood**, v. 76, p. 228-234, 1990.

LUIZ, A.C. et al. Alterações bucais e cuidados orais no paciente transplantado de medula óssea. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.**, v. 30, n. 6, p. 480-487, 2008.

MAJORANA, A. et al. Oral complications of pediatric hematopoietic cell transplantation: diagnosis and management. **Support. Care Cancer**, v. 8, p. 353-365, 2000.

MARCUCCI, G. **Estomatologia**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2005. Cap. 8 e 9.

MASSUMOTO, C; MIZUKAMI, S. Transplante autólogo de medula óssea e imunoterapia pós-transplante. **Medicina**, v. 33, p. 405-414, 2000.

MCDONNELL, A.M.; LENZ, K.L. Palifermin: role in the prevention of chemotherapy- and radiation-induced mucositis. **Ann. Pharmacother.**, v. 41, n. 1, p. 86-94, 2007.

MELKOS, A.B. et al. Dental treatment prior to stem cell transplantation and its influence on the post-transplantation outcome. **Clin. Oral Invest.**, v. 7, n. 2, p. 113-115, 2003.

MERAD, M. Ontogeny of Langerhans cells and graft versus host disease. **Adv. Exp. Med. Biol.**, v. 560, p. 115-123, 2005.

MICALLEF, I.N.M. et al. Lymphoproliferative disorders following allogeneic bone marrow transplantation: the Vancouver experience. **Bone Marrow Transplant.**, v. 22, p. 981-987, 1998.

MICHALLET, A.S. et al. Outcome and long-term follow-up of alloreactive donor lymphocyte infusions given for relapse after myeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplantations (HSCT). **Bone Marrow Transplant.**, v. 35, n. 6, p. 601-8, 2005.

MIKLOS, D.B. et al. Antibody responses to H-Y minor histocompatibility antigens correlate with chronic graft-versus-host disease and disease remission. **Blood**, v. 105, n. 7, p. 2973-8, 2005.

MOLLDREM, J.J. et al. Antithymocyte globulin for treatment of the bone marrow failure associated with myelodysplastic syndromes. **Ann. Intern. Med.**, v. 137, n. 3, p. 156-163, 2002.

MURAI, M. et al. Peyer's patch is the essential site in initiating murine acute and lethal graft-versus-host reaction. **Nat. Immunol.**, v. 4, p. 154-160, 2003.

- NAGLER, A.; MENACHEM, Y.; ILAN, Y. Amelioration of steroid-resistant chronic graft-versus-host-mediated liver disease via tacrolimus treatment. **J. Hematother. Stem Cell Res.**, v. 10, p. 411-417, 2001.
- NAKAMURA, S. et al. Oral involvement in chronic graft-versus-host disease after allogeneic bone marrow transplantation. *Oral Surg. Oral Med.* **Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.**, v. 82, p. 556-563, 1996.
- NICOLATOU-GALITIS, O. et al. The oral manifestations of chronic graft-versus-host disease (cGVHD) in paediatric allogeneic bone marrow transplant recipients. **J. Oral Pathol. Med.**, v. 30, p. 148-153, 2001.
- NÚÑES, M.A.G. **Avaliação clínica da saúde bucal de crianças com neoplasias malignas atendidas no hospital infantil Varela Santiago em Natal-RN**, 2001. 128f. Dissertação (Mestrado em Patologia Oral). Departamento de Odontologia da Universidade Federal do Rio Grande do Norte. Natal, 2001.
- OJHA, J. et al. Post-transplant lymphoproliferative disorders of oral cavity. **Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.**, v. 105, p. 589-596, 2008.
- OPHIR, E.; REISNER, Y. Induction of tolerance in organ recipients by hematopoietic stem cell transplantation, **Int. Immunopharmacol.** In press, 2009.
- ORTI-RADUAN, E.S.L. et al. Quantitative analysis of Langerhans' cells in oral chronic graft-versus-host disease. **J. Oral Pathol. Med.**, v. 38, p. 132-137, 2009.
- PARKER, P. et al. Thalidomide as salvage therapy for chronic graft-versus-host disease. **Blood**, v. 86, p. 3604-3609, 1995.
- PAVLETIC, S.Z. et al. Influence of T-cell depletion on chronic graft-versus-host disease: results of a multicenter randomized trial in unrelated marrow donor transplantation. **Blood**, v. 106, p. 3308-3313, 2005a.
- PAVLETIC, S.Z. et al. Prognostic factors of chronic graft-versus-host disease after allogeneic blood stem-cell transplantation. **Am. J. Hematol.**, v. 78, n. 4, p. 265-74, 2005b.
- PICO, J.L.; AVILA-GARAVITO, A.; NACCACHE, P. Mucositis: its occurrence, consequences, and treatment in the oncology setting. **Oncologist.**, v. 3, n. 6, p. 446-451, 1998.
- POBER, J.S. et al. Can graft endothelial cells initiate a host anti-graft immune response? **Transplantation**, v. 61, p. 343-349, 1996.
- QUARANTA, S. et al. Autoantibodies in Human Chronic Graft-versus-Host Disease after Hematopoietic Cell Transplantation. **Clin. Immunol.**, v. 91, n. 1, p. 106-116, 1999.
- RAMPINI, M.P. et al. Utilização da Terapia com Laser de Baixa Potência para Prevenção de Mucosite Oral: Revisão de Literatura. **Rev. Bras. Cancerol.**, v. 55, n. 1, p. 59-68, 2009.
- RATANATHARATHORN, V. et al. Chronic graft-versus-host disease: clinical manifestation and therapy. Mini review. **Bone Marrow Transplant.**, v. 28, p. 121-9, 2001.

REMBERGER, M. et al. An ethnic role for chronic, but not acute graft-vs.-host disease after HLA identical bone marrow transplantation. **Eur. J. Haematol.**, v. 66, p. 50-56, 2001.

RIELLA, M.G. **Princípios de nefrologia e distúrbios hidroelétricos**. 4 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2003.

ROBIEN, K. et al. Predictors of Oral Mucositis in Patients Receiving Hematopoietic Cell Transplants for Chronic Myelogenous Leukemia. **J. Clin. Oncol.**, v. 22, n. 7, p. 1268-1275, 2004.

ROY, V.; WEISDORF, D. Mycobacterial infections following bone marrow transplantation: a 20 year retrospective review. **Bone Marrow Transplant.**, v. 19, p. 467-470, 1997.

RUBENSTEIN E.B. et al. Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Treatment of Cancer Therapy–Induced Oral and Gastrointestinal Mucositis. **Cancer Supp.**, v. 100, n. 9, p. 2026-2046, 2004.

RUGGERI, L. et al. The impact of donor natural killer cell alloreactivity on allogeneic hematopoietic transplantation. **Transplant. Immunol.**, v. 14, p. 203-206, 2005.

SALE, G.E. et al. Oral and ophthalmic pathology of graft versus host disease in man: predictive value of the lip biopsy. **Hum. Pathol.**, v. 12, p. 1022-1030, 1981.

SALUM, F.G. et al. Squamous Cell Carcinoma of the Tongue After Bone Marrow Transplantation in a Patient with Fanconi Anemia. **Braz. Dent. J.**, v. 17, n. 2, p. 161-165, 2006.

SANTOS, P.S.S. et al. Mucosite oral: perspectivas atuais na prevenção e tratamento. **RGO**, v. 57, n. 3, p. 339-344, 2009.

SANTOS, P.S.S. Transplante de medula óssea: considerações gerais e manifestações bucais em pacientes odontopediátricos. **Rev. Assoc. Paul. Cir. Dent.**, v. 62, n. 6, p. 450-454, 2008.

SANTOS, P.S.S.; LIMA, R.B.; MAGALHÃES, M.H.C.G. Doença do Enxerto-contrá-Hospedeiro (DECH) em pacientes transplantados de medula óssea – relato de caso. **RPG Rev. Pós Grad.**, v. 12, n. 4, p. 506-511, 2005.

SANTOS, P.S.S.; MAGALHÃES, M.H.C.G. Avaliação da mucosite oral em pacientes que receberam adequação bucal prévia ao transplante de medula óssea. **RPG Rev. Pós Grad.**, v. 13, n. 1, p. 77-82, 2006.

SATO, M. et al. Immunohistopathological study of the oral lichenoid lesions of chronic GVHD. **J. Oral Pathol. Med.**, v. 35, p. 33-36, 2006.

SCHUBERT, M.M. et al. A phase III randomized double-blind placebo-controlled clinical trial to determine the efficacy of low level laser therapy for the prevention of oral mucositis in patients undergoing hematopoietic cell transplantation. **Supp. Care Cancer**, v. 15, p. 1145-1154, 2007.

SCHUBERT, M.M. et al. Clinical Assessment Scale for the Rating of Oral Mucosal Changes Associated With Bone Marrow Transplantation: Development of an Oral Mucositis Index. **Cancer**, v. 69, n. 10, p. 2469-2477, 1992.

SCHUBERT, M.M. et al. Oral and pharyngeal herpes simplex virus infection after allogeneic bone marrow transplantation: analysis of factors associated with infection. **Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.**, v. 70, n. 3, p. 286-293, 1990.

SCHUBERT, M.M. et al. Oral manifestations of chronic graft-v-host-disease. **Arch. Intern. Med.**, v. 144, p. 1591-5, 1984.

SCHUBERT, M.M.; CORREA, M.E.P. Oral Graft-Versus-Host Disease. **Dent. Clin. N. Am.**, v. 52, p. 79-109, 2008.

SHERER, Y.; SHOENFELD, Y. Autoimmune diseases and autoimmunity post-bone marrow transplantation. **Bone Marrow Transplant.**, v. 22, p. 873-881, 1998.

SHULMAN, H.M. et al. Histopathologic Diagnosis of Chronic Graft-versus-Host Disease: National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: II. Pathology Working Group Report. **Biol. Blood Marrow Transplant.**, v. 12, p. 31-47, 2006.

SILVA, M.M.; BOUZAS, L.F.; FILGUEIRA, A.L. Manifestações tegumentares da doença enxerto contra hospedeiro em pacientes transplantados de medula óssea. **An. Bras. Dermatol.**, v. 80, n. 1, p. 69-80, 2005.

SILVER, R.T.; TEFFERI A. **Myeloproliferative Disorders: Biology and Management.** Informa healthcare, 215 p, 2008.

SOARES, A.B. et al. Chronic GVHD in minor salivary glands and oral mucosa: histopathological and immunohistochemical evaluation of 25 patients. **J. Oral Pathol. Med.**, v. 34, p. 368-373, 2005.

SONIS, S.T. Mucositis as a biological process: a new hypothesis for the development of chemotherapy-induced stomatotoxicity. **Oral Oncol.**, v. 34, n. 1, p. 39-43, 1998.

SONIS, S.T. et al. Perspectives on cancer therapy-induced mucosal injury: pathogenesis, measurement, epidemiology, and consequences for patients. **Cancer**, v. 100, n. 9, p. 1995-2025, 2004.

SONIS, S.T. et al. Oral Mucositis and the Clinical and Economic Outcomes of Hematopoietic Stem-Cell Transplantation. **J. Clin. Oncol.**, v. 19, p. 2201-2205, 2001.

SOUZA, L.N. et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF) and chronic graft-versus-host disease (cGVHD) in salivary glands of bone marrow transplant (BMT) recipients. **J. Oral Pathol. Med.**, v. 33, p. 13-16, 2004.

STEM CELL TRIALISTS' COLLABORATIVE GROUP. Allogeneic peripheral blood stem-cell compared with bone marrow transplantation in the management of hematologic malignancies: an individual patient data meta-analysis of nine randomized trials. **J. Clin. Oncol.**, v. 23, n. 22, p. 5074-5087, 2005.

STOREK, J. et al. Allogeneic peripheral blood stem cell transplantation may be associated with a high risk of chronic graft-versus-host disease. **Blood**, v. 90, p. 4705-4709, 1997.

SULLIVAN, K.M. et al. Chronic graftversus host disease and other late complications of bone marrow transplantation. **Semin. Hematol.**, v. 28, p. 250-259, 1991.

SULLIVAN, K.M. et al. Chronic graft-versus-host disease in 52 patients: adverse natural course and successful treatment with combination immunosuppression. **Blood**, v. 57, p. 267-76, 1981.

SVOBODA, J.; KOTLOFF, R.; TSAI, D.E. Management of patients with post-transplant lymphoproliferative disorder: the role of rituximab. **Journal compilation – E.S.O.T.**, v. 19, p. 259-269, 2006.

TABAK, D. Bone Marrow transplantation in acute myelogenous leukemia. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.**, v. 22, n. 1, p. 55-62, 2000.

TAKAHASHI, Y.; CHILDS, R.W. Nonmyeloablative transplantation: an allogeneic-based immunotherapy for renal cell carcinoma. **Clin. Cancer Res.**, v. 10, p. 6353S-9S, 2004.

TALMADGE, J.E. et al. Rapid immunologic reconstitution following transplantation with mobilized peripheral blood stem cells as compared to bone marrow. **Bone Marrow Transplant.**, v. 19, p. 161-172, 1997.

THOMAS, E.D. Bone Marrow Transplantation. **C.A. Cancer J. Clin.**, v. 37, p. 291-301, 1987.

TREISTER, N.S. et al. Oral Chronic-versus-Host Disease Scoring Using the NIH Consensus Criteria. **Biol. Blood Marrow Transplant.**, v. 16, n. 1, p. 108-114, 2010.

TREISTER, N.S. et al. Clinical evaluation of oral chronic graft-versus-host disease. **Biol. Blood Marrow Transplant.**, v. 14, p. 110-115, 2008.

TSAI, T. et al. Allogeneic bone marrow transplantation in patients who relapse after autologous transplantation. **Bone Marrow Transplant.**, v. 20, p. 859-863, 1997.

VASSALLO, C. et al. Bartonella-related pseudomembranous angiomatous papillomatosis of the oral cavity associated with allogeneic bone marrow transplantation and oral graft-versus-host disease. **Br. J. Dermatol.**, v. 157, p. 174-178, 2007.

VIGORITO, A.C. et al. A randomized, prospective comparison of allogeneic bone marrow and peripheral blood progenitor cell transplantation in the treatment of haematological malignancies. **Bone Marrow Transplant.**, v. 22, p. 1145-1151, 1998.

VIGORITO, A. C.; SOUZA, C.A. Transplante de células-tronco hematopoéticas e a regeneração da hematopoese. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.**, v. 31, n. 4, p. 280-284, 2009.

VON BÜLTZINGSLÖWEN, I. et al. Growth factors and cytokines in the prevention and treatment of oral and gastrointestinal mucositis. **Supp. Care Cancer**, v. 14, p. 519-527, 2006.

ZITTOUN, R.A. et al. Autologous or allogeneic bone marrow transplantation compared with intensive chemotherapy in acute myelogenous leukemia. **N. Engl. J. Med.**, v. 332, n. 4, 1995.

WHELAN, H.T. NASA Light-Emitting Diodes for the Prevention of Oral Mucositis in Pediatric Bone Marrow Transplant Patients. **J. Clin. Laser Med. Surg.**, v. 20, n. 6, p. 319-324, 2002.

WOO, S-B.; LEE, S.J.; SCHUBERT, M.M. Graft-vs-host disease. **Crit. Rev. Oral Biol. Med.**, v. 8, p. 201-216, 1997.

Trabalho de acordo com as normas de documentação da Associação Brasileira de Normas Técnicas – ABNT, a saber:

NBR 6023: Informação e Documentação – referências – elaboração, 2002;

NBR 6024: Informação e Documentação – numeração progressiva das seções de um documento escrito – Apresentação 2003;

NBR 6027: Informação e Documentação – sumário – Apresentação 2003;

NBR 6028: Informação e Documentação – resumos – Apresentação 2003;

NBR 10520: Informação e Documentação – citação em documentos – Apresentação, 2002;

NBR 14724: Informação e Documentação – trabalhos acadêmicos – Apresentação, 2002.



APÊNDICE A

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO NORTE **TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

Este é um convite para você participar da pesquisa intitulada “**Avaliação de alterações orais em pacientes submetidos a transplante de medula óssea**”. Sua participação é voluntária, o que significa que você poderá desistir a qualquer momento, retirando seu consentimento, sem que isso lhe traga nenhum prejuízo ou penalidade. **O objetivo desse estudo será analisar a prevalência de manifestações orais em pacientes após realização do transplante, bem como correlacionar esses resultados com aspectos clínicos do paciente e do transplante. Em casos de necessidade de tratamento, o mesmo será realizado em parceria com a Universidade Federal do Rio Grande do Norte.**

Através desse termo, solicitamos sua permissão para ter acesso ao seu prontuário médico e manuseá-lo com o objetivo de obter informações, assim como realizar exame clínico de sua boca por profissional especializado.

Os riscos envolvidos com sua participação são **inerentes ao exame clínico**, que serão minimizados através das seguintes providências: **devida esterilização dos materiais, uso de luvas estéreis descartáveis, gaze e jaleco**. Você terá os seguintes benefícios ao participar da pesquisa: **avaliação e acompanhamento após o transplante por uma equipe (cirurgiões-dentistas do Departamento de Odontologia da UFRN) capazes de diagnosticar doenças e complicações, bem como tratá-las quando necessário**.

Todas as informações obtidas serão sigilosas e seu nome não será identificado em nenhum momento. Os dados serão guardados em local seguro e a divulgação dos resultados será feita de forma a não identificar os voluntários.

Se você tiver algum gasto devido à sua participação na pesquisa, será devidamente ressarcido, caso solicite. Em qualquer momento, se você sofrer algum dano comprovadamente decorrente desta pesquisa, terá direito a indenização.

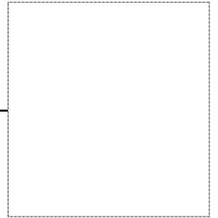
Você ficará com uma cópia deste Termo e qualquer dúvida que você tiver a respeito desta pesquisa, poderá perguntar diretamente ao responsável no Departamento de Odontologia da UFRN, no endereço: **Av. Senador Salgado Filho, 1787 - Lagoa Nova – CEP: 59056-000 - Natal - RN – Brasil, ou pelo telefone: (84) 3215-4138**. Dúvidas a respeito da ética dessa pesquisa poderão ser questionadas ao Comitê de Ética em Pesquisa da UFRN, localizado no Campus Universitário da UFRN, ou pelo telefone: (84) 3215-3135.

Consentimento Livre e Esclarecido

Eu, _____,

declaro que compreendi os objetivos desta pesquisa, como ela será realizada, os riscos e benefícios envolvidos e concordo em participar voluntariamente da pesquisa “**Avaliação de alterações orais em pacientes submetidos a transplante de medula óssea**”.

Assinatura do Participante



Ana Miryam Costa de Medeiros

Pesquisadora responsável

Av Sen. Salgado Filho, 1787, Lagoa Nova, CEP: 59056-000 – Natal/RN - Brasil

Fone: (84) 3215-4138



APÊNDICE B

INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS

NOME: _____

ENDEREÇO: _____

TELEFONE: _____

PROFISSÃO: _____

SEXO: () 01-FEMININO () 02-MASCULINO

IDADE: _____

ESTADO CIVIL: _____

DATA DE ADMISSÃO: ____ / ____ / ____

DATA DO TRANSPLANTE: ____ / ____ / ____

DATA DA ALTA: ____ / ____ / ____

DATA DO EXAME: ____ / ____ / ____

TEMPO DE REALIZAÇÃO DO TRANSPLANTE: _____ DIAS

DOENÇA DE BASE

- () 01 – LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA (LLA)
- () 02 – LEUCEMIA MIELÓIDE AGUDA (LMA)
- () 03 – LEUCEMIA MIELÓIDE CRÔNICA (LMC)
- () 04 – LEUCEMIA MIELOMONOCÍTICA JUVENIL (LMJ)
- () 05 – SÍNDROME MIELODISPLÁSICA (SM)
- () 06 – LINFOMA DE HODGKIN (LH)
- () 07 – LINFOMA NÃO-HODGKIN (LNH)
- () 08 – ANEMIA APLÁSTICA SEVERA (AAS)
- () 09 – ANEMIA DE FANCONI (AF)
- () 10 – DESORDEM AUTOIMUNE (DA)
- () 11 – MIELOMA MÚLTIPLO (MM)
- () 12 – LINFOMA DE BURKITT (LB)
- () 13 – HEMOGLOBINÚRA PAROXÍSTICA NOTURNA (HPN)

OUTRA: _____

TIPO DE TRANSPLANTE

- () 01 – ALOGÊNICO APARENTADO () 01 – MEDULA ÓSSEA
 () 02 – ALOGÊNICO NÃO-APARENTADO () 02 – SANGUE PERIFÉRICO
 () 03 – AUTÓLOGO

MEDICAÇÕES UTILIZADAS NO MOMENTO DO EXAME

- () CICLOSPORINA _____ () USARCOL _____
 () METOTREXATO _____ () NISTATINA _____
 () CORTICOSTERÓIDE _____ () PANTOPRAZOL _____
 () FLUCONAZOL _____ () VITAMINA C _____
 () ACICLOVIR _____ () COMPLEXO B _____

OUTRAS:

EXAMES

	H	M
HEMÁCIAS: _____ / mm ³	(4,5 - 5,9 / 3,9 - 5,3)	
HEMOGLOBINA: _____ / dL	(14 - 18 / 12 - 15,5)	
HEMATÓCRITO: _____ %	(39 - 54 / 37 - 46)	
VCM: _____ fl	(83 - 98 / 82 - 96)	
HCM: _____ pg	(30 +/- 2)	
CHCM: _____ g / dL	(33 +/- 2)	
LEUCÓCITOS: _____ / mm ³	(4.000 - 10.000)	
PLAQUETAS: _____ / mm ³	(150.000 - 450.000)	

INTERCORRÊNCIAS DURANTE O TRATAMENTO

EXAME CLÍNICO

- () 00 – NORMAL
- () 01 – MUCOSITE
- () 02 – INFECÇÃO FÚNGICA
- () 03 – INFECÇÃO HERPÉTICA
- () 04 – LEUCOPLASIA PILOSA
- () 05 – ALTERAÇÃO GENGIVAL
- () 08 – PIGMENTAÇÃO
- () 09 – REAÇÃO LIQUENÓIDE
- () 10 – PÚRPURA TROMBOCITOPÊNICA
- () 07 – OUTROS: _____

ANEXO

**MINISTÉRIO DE EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO NORTE – UFRN
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA – CEP**

**PARECER Nº 236/2009
(Final)**

Prot. nº	068/2009 – CEP – UFRN
CAAE	0074.0.051.000-09
Projeto de Pesquisa	Avaliação das Lesões orais e alterações sistêmicas em pacientes submetidos a transplante de medula óssea
Área de Conhecimento	Ciências da Saúde – Odontologia – Grupo III
Pesquisador Responsável	Ana Myrian Costa de Medeiros
Instituição Sediadora	Universidade Federal do Rio Grande do Norte
Nível de Abrangência do projeto de Pesquisa	Programa de Pós Graduação em Patologia Oral
Período de realização	Início: agosto de 2009 Término: setembro de 2009
Revisão Ética em	04 de Setembro de 2009

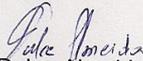
RELATO

Considerando que as pendências expostas por este Comitê, foram adequadamente cumpridas, o Protocolo de Pesquisa em pauta enquadra-se na categoria de APROVADO.

Orientações ao Pesquisador: em conformidade com a Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) através do Manual Operacional para Comitês de Ética em Pesquisa (Brasília, 2002) e Resol. 196/96 – CNS o pesquisador responsável deve:

1. entregar ao sujeito da pesquisa uma cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), na íntegra, por ele assinada (Resol. 196/96 – CNS – item IV.2d);
2. desenvolver a pesquisa conforme foi delineada no protocolo aprovado e descontinuar o estudo somente após a análise das razões da descontinuidade pelo CEP/UFRN (Resol. 196/96 – CNS – item III.3z);
3. apresentar ao CEP/UFRN eventuais emendas ou extensões ao protocolo original, com justificativa (Manual Operacional para Comitês de Ética em Pesquisa – CONEP – Brasília – 2002 – p.41);
4. apresentar ao CEP/UFRN relatório final (Manual Operacional para Comitês de Ética em Pesquisa - CONEP – Brasília – 2002 – p.65);
5. os formulários para os Relatórios Parciais e Final estão disponíveis na página do CEP/UFRN (www.etica.ufrn.br).

Natal, 10 de Setembro de 2009.


Dulce Almeida
COORDENADORA DO CEP/UFRN

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)