



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
FACULDADE DE ODONTOLOGIA**

Liana Leite Duval Fernandes

**AVALIAÇÃO DAS CONDIÇÕES ORAIS E
NEUTROPENIA FEBRIL EM RECEPTORES DE
TRANSPLANTE AUTÓLOGO DE CÉLULAS TRONCO
HEMATOPOIÉTICAS**

Dissertação de Mestrado

Rio de Janeiro

2010

Livros Grátis

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

Milhares de livros grátis para download.



Universidade Federal do Rio de Janeiro
Centro de Ciências da Saúde
Faculdade de Odontologia
Departamento de Clínica Odontológica

LIANA LEITE DUVAL FERNANDES

**AVALIAÇÃO DE CONDIÇÕES ORAIS E NEUTROPENIA FEBRIL EM
RECEPTORES DE TRANSPLANTE AUTÓLOGO DE CÉLULAS TRONCO
HEMATOPOIÉTICAS**

Dissertação de Mestrado apresentada
ao Programa de Pós-Graduação em
Odontologia (Mestrado) da Faculdade
de Odontologia da Universidade
Federal do Rio de Janeiro (UFRJ),
como parte dos requisitos necessários
à obtenção do título de Mestre em
Odontologia (Periodontia).

ORIENTADORES:

PROF^A. DR^A. SANDRA REGINA TORRES

PROF^A. DR^A. MARIA CYNÉSIA MEDEIROS DE BARROS TORRES

PROF. DR. ANGELO MAIOLINO

RIO DE JANEIRO
2010

AVALIAÇÃO DE CONDIÇÕES ORAIS E NEUTROPENIA FEBRIL EM
RECEPTORES DE TRANSPLANTE AUTÓLOGO DE CÉLULAS TRONCO
HEMATOPOIÉTICAS

Liana Leite Duval Fernandes

Dissertação de Mestrado submetida ao Programa de Pós-Graduação em Odontologia (Mestrado), Faculdade de Odontologia da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Mestre em Odontologia (Periodontia), sob orientação dos Professores.Dra. Sandra R Torres, Dra. Maria Cynésia Medeiros de Barros Torres e Dr. Angelo Maiolino.

Rio de Janeiro, _____de abril de 2010.

Aprovada por:

Carmelo Sansone – Doutor (Presidente da Banca)
Faculdade de Odontologia – Universidade Federal do Rio de Janeiro

Lúcio Gonçalves – Doutor
Faculdade de Odontologia – Universidade Gama Filho

Angelo Maiolino - Doutor
Faculdade de Medicina – Universidade Federal do Rio de Janeiro

Rio de Janeiro
2010

Duval Fernandes, Liana Leite

Avaliação de Condições Orais e Neutropenia Febril em Receptores de Transplante Autólogo de Células Tronco Hematopoiéticas – Rio de Janeiro: UFRJ/ F.O./ Programa de Pós-Graduação em Odontologia (Periodontia), 2010.

Referências Bibliográficas: XX – XX. 1. Doença Periodontal. 2. Transplante autólogo de células tronco hematopoiéticas. 3. Mucosite. I. Sandra R Torres. II. Universidade Federal do Rio de Janeiro, Centro de Ciências da Saúde, Faculdade de Odontologia, Programa de Pós-Graduação em Odontologia (Periodontia). III. Título.

DEDICATÓRIA

Aos meus pais pelo exemplo e amor

Ao meu marido, André, pela compreensão e companheirismo. Pelo estímulo e amor que impulsiona meu crescimento.

Aos meus queridos irmãos, Rodrigo e Angelina, minhas raízes, pela torcida mútua.

À amiga Mariana Fampa Fogacci, pelo estímulo indispensável, que mudou minha trajetória profissional.

AGRADECIMENTO ESPECIAL

A minha orientadora, Sandra, pelo estímulo constante, por dividir comigo sua experiência e, sobretudo pela amizade que aqui começou.

À Cynésia, pela cumplicidade, carinho e dedicação que teve comigo.

Ao professor Angelo Maiolino e à Márcia Garnica, meu agradecimento pelo conhecimento compartilhado, aconselhamento e principalmente por acreditarem neste trabalho.

AGRADECIMENTO

À DEUS, por tudo que tenho e aprendi.

Aos pacientes que por mim passaram, pela confiança, pelo sim e interesse.

À minha tia Maria Helena, pelo “teto” durante o mestrado, pelo seu amor e amizade.

À minha dinda, Aída, pela torcida e vida compartilhada comigo.

Aos meus sogros, pela nossa convivência, por serem tão presentes, mesmo à distância.

Às amigas de sempre, Laura e Ana Paula, pela motivação e histórias em comum.

À Cristina, pela grande amizade que sempre teremos.

À Magda, por ajudar-me no equilíbrio mental e espiritual neste período.

Às amigas da Especialização da Prótese, Juliana e Sílvia, pelo estímulo e alegria.

Aos meus “antecessores” Hilana, Vítor e Davi pelo entusiasmo e amizade.

Às amigas, Débora e Carina, pela convivência e conhecimento compartilhado.

Às queridas Mayra, Melina, Paola e Vivi pelas palavras amigas.

Ao aluno de iniciação científica, Álvaro Copello por todo acompanhamento.

Ao auxílio CAPES.

Ao professor Ronir Raggio Luiz pela orientação na estatística deste trabalho.

Ao professor Eduardo Feres e Ana Paula Colombo pela oportunidade neste mestrado.

Aos professores Carmelo e Anna Thereza por todos os ensinamentos.

Ao coordenador da odontologia do HEMORIO, Wellington Cavalcanti, pela confiança.

Ao médico Elias Atta e à dentista Lisiane Bezerra, por todas as orientações.

À todas as enfermeiras do HEMORIO, especialmente do setor de quimioterapia.

Aos funcionários do arquivo de prontuários do HEMORIO, especialmente a Delaine.

Aos médicos do setor de Transplante de Medula Óssea do HUCFF, especialmente Daniel Mercante e Anouchka Lavelle, pela disponibilidade.

Às enfermeiras do HUCFF, do Day Clinic, 8F e 9F, pelo acolhimento e informações.

AGRADECIMENTO

Aos funcionários da faculdade de Odontologia da UFRJ, tia Arlene, Paula, Helen, Regina e D.Lígia da prótese e Anderson da estomatologia por toda a colaboração.

Aos professores da especialização de prótese da UFRJ, por todo estímulo.

Aos meus professores da Universidade Federal de Pelotas por incitarem em mim o desejo de fazer pesquisa.

*"O verdadeiro lugar de nascimento é aquele em que lançamos
pela primeira vez um olhar inteligente sobre nós mesmos."
(Marguerite Yourcenar)*

RESUMO

Introdução: As condições orais podem interferir no prognóstico de pacientes submetidos ao transplante autólogo de células tronco hematopoiéticas (TCTH). Infecções bucais pré-existentes podem levar à bacteremia, no período neutropênico pós-TCTH. O presente estudo teve como objetivo avaliar as condições orais de candidatos ao TCTH, relacionando-as com complicações pós-TCTH, além de verificar as alterações periodontais depois do TCTH autólogo.

Métodos: Estudo prospectivo desenvolvido de setembro de 2008 a março de 2010, avaliando o status bucal de candidatos ao TCTH de duas instituições de referência para o tratamento de doenças onco-hematológicas. Foram coletados, dados sócio-demográficos através de questionário, dados relativos à doença de base e tratamento instituído para o câncer, através dos prontuários. O exame oral inicial incluiu análise de mucosa, estruturas dentárias, índice CPOD (dentes cariados, perdidos e obturados) e exame periodontal completo. Durante o período de hospitalização, dados relativos a complicações pós-TCTH como neutropenia febril e mucosite foram relacionados ao status bucal prévio. Alterações periodontais foram re-avaliadas após um período de quatro meses pós-TCTH.

Resultados: O exame oral de 56 pacientes candidatos ao TCTH foi realizado observando-se gengivite em 55,4% e periodontite em 35,7%. Baixo nível educacional foi associado com alto nível de placa visível, necessidade de extração dentária, gengivite e periodontite ($p=0,05$; $p=0,008$; $p=0,04$; $p=0,01$). Durante o período de TCTH, 48 pacientes foram avaliados. Ocorreu febre em 95,8% dos pacientes, sendo classificadas como febre de origem obscura (60,4%), bacteremia (29,2%) e clinicamente documentadas (6,2%). Espécies de *Staphylococcus* coagulase-negativa foram os microorganismos mais comumente encontrados. Todos os parâmetros periodontais e o CPOD tiveram prevalências maiores em pacientes com bacteremia. Candidíase ocorreu em 16,7% dos pacientes e foi associada ao uso de dentaduras ($p=0,01$) e ocorrência de candidíase prévia ($p=0,01$). Mucosite oral ocorreu em 89,6% dos pacientes e foi associada com gengivite pré-TCTH ($p=0,05$). No exame periodontal realizado em 39 pacientes após quatro meses do TCTH, ocorreram alterações em profundidade de bolsa à sondagem ($p<0,001$).

Conclusão: Doenças bucais foram prevalentes em candidatos ao TCTH autólogo. As condições orais não são adequadas para a realização do TCTH. Todos os parâmetros periodontais foram piores em pacientes com bacteremia. No exame periodontal posterior ao TCTH, não houve alterações de significância clínica, quando comparado ao exame prévio.

ABSTRACT

Introduction: The oral conditions may interfere in the prognosis of patients submitted to autologous hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). Pre existing oral infections may lead to bacteremia in neutropenic period of HSCT. This study aim was to evaluate oral conditions of candidates for HSCT, relating them with complications from procedure; and to identify periodontal alterations after autologous HSCT.

Methods: A prospective cohort study was conducted between September 2008 and march 2010, assessing the oral status of candidates for HSCT in two reference centers for the treatment of onco-hematological diseases. Socio-demographic data was collected trough a questionnaire. Data of underlying disease and treatment for cancer was assessed trough medical records. Initial oral examination included oral mucosa and dental evaluation, DMFT index (decayed, missing and filled teeth) and a full mouth periodontal exam. Complications from HSCT as febrile neutropenia and mucositis were related to oral status prior HSCT. Periodontal changes were re-evaluated after a period of four months post-HSCT.

Results: The oral examination of 56 candidates for HSCT showed 55.4% of individuals with gingivitis and 35.7% with periodontitis. Low educational level was associated with high level of visible plaque, need for teeth extractions, gingivitis and periodontitis ($p = 0.05$, $p = 0.008$, $p = 0.04$, $p = 0.01$). During hospitalization for HSCT, 48 patients were evaluated. Fever occurred in 95.8% of patients and were classified as fever of unknow origin (60.4%), bacteremia (29.2%) and clinically documented (6.2%). Species of coagulase-negative *Staphylococcus* were the most commonly found microorganisms.

All periodontal parameters and DMFT were higher in patients with bacteremia. Oral candidiasis during neutropenia occurred in 16.7% of patients and it was associated with the use of dentures ($p=0.01$) and previous candidiasis ($p=0.01$). Oral mucositis occurred in 89.6% of patients and was associated with gingivitis at baseline ($p=0.05$). The periodontal examination performed in 39 patients after four months of HSCT, showed deeper probing depth ($p=0.001$), without clinical significance.

Conclusion: Oral diseases were prevalent in candidates for autologous HSCT. The oral conditions are not suitable for the realization of HSCT. All periodontal parameters and DMFT were worst in patients with bacteremia. When periodontal exam before and after TCTH were compared, there were no clinical differences.

LISTA DE ABREVIATURAS

BEAM	BCNU (Carmustina), etoposide, cytosine arabinoside and melphalan)
CAPES	Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Ensino Superior
CBV	Cyclophosphamine, BCNU (Carmustina) and VP-16 (etoposide)
CNPq	Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico
COPD	Chronically obstructive pulmonary disease
CPOD	Índice de dentes cariados, perdidos e obturados
DMFT	Decayed, missing and filled teeth index
FAPERJ	Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro
G-CSF	Granulocyte colony-stimulating factor
HEMORIO	Instituto Estadual de Hematologia Arthur de Siqueira Cavalcanti
HSCT	Hematopoietic stem cell transplantation
HUCFF	Hospital Universitário Clementino Fraga Filho
POEMS	Polineuropathy, organomegaly, endocrinopathy, monoclonal gammopathy and skin changes
SD	Standart deviation
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
TCTH	Transplante de células tronco hematopoiéticas
UFRJ	Universidade Federal do Rio de Janeiro

SUMÁRIO

1. Introdução	01
2. Revisão de Literatura	03
3. Proposição	15
3.1 Objetivo Geral	15
3.2 Objetivos Específicos	15
4. Pacientes e Métodos	16
5. Artigos	25
5.1 Artigo 1.....	26
5.2 Artigo 2.....	45
5.3 Artigo 3.....	67
6. Discussão.....	82
7. Conclusões.....	89
8. Referências Bibliográficas	90
9. Anexos	101
Anexo 1 - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido HUCFF	102
Anexo 2 - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido HEMORIO	105
Anexo 3 - Ficha de Coleta de Dados Clínicos e Sócio-Econômicos	107
Anexo 4 - Aprovação Comitê de Ética em Pesquisa do HUCFF	109
Anexo 5 - Aprovação Comitê de Ética em Pesquisa do HEMORIO	110
Anexo 6 – Ficha Exame Oral.....	111
Anexo 7 – Ficha Exame de Mucosa Pós- TCTH.....	112

1. INTRODUÇÃO

As condições orais podem influenciar o prognóstico de pacientes submetidos ao transplante de células tronco hematopoiéticas (TCTH) (EPSTEIN E RABER-DURLACHER, 2009). O TCTH é acompanhado de uma fase de mielossupressão com período de neutropenia grave (NIH, 1990; SALAZAR *et al.*, 1999; DONNELLY, 2000; PATTNI *et al.*, 2000), quando os pacientes são altamente suscetíveis a infecções, (GILLESPIE e MASTERTON, 1998; COLLIN *et al.*, 2001; AUNER *et al.*, 2002; WINGARD, 2002; DETTENKOFER *et al.*, 2003; NUCCI *et al.*, 2003), inclusive advindas de nichos na cavidade oral.(BARRET, 1986; LAINE *et al.*, 1992) Quando cuidados odontológicos são instituídos, a ocorrência e a gravidade da mucosite podem ser reduzidas (Djuric *et al.*, 2006). A existência de doença periodontal prévia não tratada tem o potencial de exacerbar-se no período de neutropenia que ocorre após ao TCTH. (RABER-DURLACHER *et al.*, 2002).

A neutropenia febril é uma ocorrência comum para estes indivíduos. (MULLEN *et al.*, 2000; REICH *et al.*, 2001; AUNER *et al.*, 2002; OLIVEIRA *et al.*, 2007) Alguns casos de febre caracterizam-se como infecções documentadas clinicamente, microbiologicamente ou por meio de identificação em hemocultura da bactéria causadora da infecção.(NIH, 1990; OLIVEIRA *et al.*, 2007). No entanto, na maior parte dos casos de neutropenia febril, o fator etiológico não é identificado, caracterizando-se como febre de origem obscura (REICH *et al.*, 2001; OLIVEIRA *et al.*, 2007).

A febre, em alguns casos, pode estar associada com infecções pré-existentes nos tecidos orais, como gengivite e periodontite (OVERHOLSER *et al.*, 1982; LAINE *et al.*, 1992; RABER-DURLACHER *et al.*, 2002). Muitos dos microrganismos

encontrados na hemocultura de pacientes com febre associada ao TCTH podem ser isolados do periodonto e do meio oral (AKINTOYE *et al.*, 2002).

Portanto, indivíduos com infecções odontogênicas podem estar mais predispostos a desenvolverem complicações no período pós-TCTH como mucosite e bacteremia durante a fase de neutropenia do transplante (GILLESPIE e MASTERTON, 1998; DONNELLY, 2000; COLLIN *et al.*, 2001; AKINTOYE *et al.*, 2002; AUNER *et al.*, 2002; WINGARD, 2002; DETTENKOFER *et al.*, 2003; DJURIC *et al.*, 2006).

O relevante papel dos cuidados orais prévios ao TCTH, na ocorrência e gravidade da mucosite, tem sido apontado por vários autores (BOROWSKI *et al.*, 1994; MELKOS *et al.*, 2003; RUBENSTEIN *et al.*, 2004; DJURIC *et al.*, 2006). Desta forma, é necessária a eliminação de nichos infecciosos, previamente ao procedimento de TCTH para evitar complicações. (HEIMDAHL *et al.*, 1989; NIH, 1990; CASTRO *et al.*, 2001; YAMAGATA *et al.*, 2006; KEEFE *et al.*, 2007; EPSTEIN e RABER-DURLACHER 2009) O presente estudo avaliou as condições orais de candidatos ao TCTH, relacionando-as com complicações pós-TCTH, além de verificar as alterações periodontais depois do TCTH autólogo.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1. Transplante de Células Tronco Hematopoiéticas

O transplante de células tronco hematopoiéticas (TCTH) é um procedimento terapêutico no qual é realizada a infusão venosa de células tronco hematopoiéticas de um doador, com a finalidade de restabelecimento da hematopoiese, para o tratamento de certas condições hematológicas (EPSTEIN e RABER-DURLACHER, 2009).

A realização de TCTH pode ser devida a condições benignas (exemplo: anemia aplásica), ou malignas (exemplo: leucemias e linfomas). Contudo, cerca de 80% dos TCTH são realizados em pacientes com alguma forma de leucemia. (HOLMSTRUP e GLICK, 2002).

O TCTH engloba uma série de procedimentos que alteram as condições de hematopoiese e a imunidade dos indivíduos (EPSTEIN e RABER-DURLACHER, 2009). Consiste, de acordo com o exposto, na infusão venosa de células do [tecido sangüíneo](#) do doador, ou do próprio paciente com a finalidade de restabelecimento da hematopoiese do receptor, após a [aplasia medular](#) (CASTRO *et al.*, 2001). Essa aplasia medular é induzida pelo regime quimioterápico e durante este período, a contagem de neutrófilos pode cair abaixo de 100 células por mm³, em média quatro dias após o transplante (WEIKEL *et al.*, 1989; GILLESPIE e MASTERTON, 1998; CASTRO *et al.*, 2001; AUNER *et al.*, 2002). A meta da indução quimioterápica é alcançar a remissão completa de células neoplásicas da medula óssea e sua especificidade está de acordo com a doença de base do paciente. A recuperação da função medular é influenciada por fatores como o tipo de transplante, pelo número de células infundidas e pela ocorrência de infecções (VECHIATO *et al.*, 2005).

Assim, de maneira geral, pacientes submetidos ao TCTH apresentam características heterogêneas, tais como: diferentes doenças de base, progressões distintas destas doenças, regime quimioterápico e condições clínicas individuais (AUNER *et al.*, 2002).

2.2 Complicações relacionadas ao Transplante Autólogo de Células Tronco Hematopoiéticas

A chance de ocorrência de infecção é maior em indivíduos neutropênicos (FRÈRE *et al.*, 2004). A maioria dos pacientes transplantados apresenta neutropenia febril após o período de condicionamento quimioterápico (MULLEN *et al.*, 2000; REICH *et al.*, 2001; AUNER *et al.*, 2002; OLIVEIRA *et al.*, 2007). Estes pacientes são susceptíveis a infecções graves, sendo as bacterianas as mais frequentes (HUGUES *et al.*, 1997; GENCO *et al.*, 2000; ZAGO *et al.*, 2004). A alta taxa de mortalidade, após o TCTH, é resultado principalmente da bacteremia (COLLIN *et al.*, 2001; AKINTOYE *et al.*, 2002; VECHIATO *et al.*, 2005).

Pacientes neutropênicos tendem a desenvolver infecções no trato respiratório, (HUGUES *et al.*, 1997; AKINTOYE *et al.*, 2002), na pele e relacionadas ao uso do cateter intra-atrial (Zago, 2004). A infecção hematogênica tem, portanto, 13,9 mais chances de ocorrer em um indivíduo em período de neutropenia em comparação a indivíduos com contagem normal de neutrófilos (DETTENKOFER *et al.*, 2003).

2.2.1 Febre Associada ao Transplante Autólogo de Células Tronco Hematopoiéticas

A febre é definida - como toda medição de temperatura - acima de 38.3 °C por um mínimo de 6 horas (MULLEN *et al.*, 2000), ou acima de 39°C em uma única

ocorrência,(GILLESPIE e MASTERTON, 1998) podendo estar relacionada à presença de infecção. A busca do fator etiológico em que resultou o episódio de febre baseia-se em exames laboratoriais, entre os quais: hemocultura, análise clínica da evolução dos pacientes, incluindo exames de imagem e biópsia (MOURAD *et al.*, 2003).

Os episódios de febre no período pós-TCTH ocorrem em 63 a 98% dos casos, (OLIVEIRA *et al.*, 2007), sendo classificados como bacteremia em 20 a 50% dos casos (SALAZAR *et al.*, 1999; COLLIN *et al.*, 2001; REICH *et al.*, 2001; AUNER *et al.*, 2002; FRÈRE *et al.*, 2004), ou febre de origem obscura, que pode variar de 35 a 60% na sua prevalência (REICH *et al.*, 2001; AUNER *et al.*, 2002). Este último tipo de febre, responde melhor ao uso de antibióticos empíricos quando comparada à bacteremia, pode não estar relacionada à infecção, e sim ao uso de medicamentos, realização de transfusões, ou como um sintoma da “pega” do TCTH (WEIKEL *et al.*, 1989).

O Quadro 1 resume os estudos que investigaram a frequência de febre associada ao TCTH.

Quadro 1 - Estudos que investigaram frequência e classificação de neutropenia febril associada ao TCTH.

Autor e ano	Tipo de transplante	Nº Casos	Febre de origem obscura		
			Casos de febre	Bacteremia	
Mullen <i>et al.</i> 2000	68% alogênico 32% autólogo	75	98%	29%	43%
Reich <i>et al.</i> 2001	autólogo	178	63%	21%	35%
Auner <i>et al.</i> 2002	autólogo	114	88%	29%	60%
Oliveira <i>et al.</i> 2007	45% autólogo 55% alogênico	411	81%	27%	49%

Infecções periodontais podem estar associadas ao aparecimento de neutropenia febril. A contribuição da periodontite nos episódios de neutropenia febril pode, inclusive estar subestimada (RABER-DURLACHER *et al.*, 2002). Uma infecção sistêmica de origem desconhecida pode ter como fator etiológico a periodontite. A presença da doença periodontal pode não ser detectada ao exame clínico caso não seja realizado exame de sondagem periodontal(RABER-DURLACHER *et al.*, 2002).

Siminoski (1993) cita em seu estudo, 20 casos de febre de origem obscura que podem ter origem em sítios dentários, destes, 54%, provavelmente, de origem periodontal. A periodontite crônica, inclusive, pode representar um risco de septicemia em pacientes neutropênicos. Weikel *et al.* (1989), avaliando 100 indivíduos mielossuprimidos, citam doze episódios de febre de origem obscura , em que dois tiveram a periodontite como provável fator etiológico. Por conseguinte, pacientes com periodontite crônica grave

tratados com quimioterapia intensiva podem apresentar mais episódios de febre do que pacientes com periodonto saudável (RABER-DURLACHER *et al.*, 2002).

2.2.2 Mucosite

A mucosite é a complicação mais freqüente do TCTH (SCHUBERT *et al.*, 1992). As ulcerações que ocorrem da mucosa podem facilitar a contaminação por microorganismos, possibilitando o desenvolvimento de uma bacteremia, aumentando o período de internação hospitalar (SONIS, 1998; ZAGO *et al.*, 2004; CHEN *et al.*, 2008).

O entendimento acerca da mucosite tem mudado ao longo dos anos. Recentemente, um novo modelo (SONIS *et al.*, 2004) foi proposto, o qual sugere que a mucosite induzida pela quimioterapia é o resultado de uma série de eventos complexos e dinâmicos em nível celular e molecular que afeta o tecido epitelial e conjuntivo, injúria micro vascular que resulta em apoptose das células endoteliais, envolvendo fator α de necrose tumoral e interleucinas, dentre outros mediadores. Todo este processo é influenciado por fatores genéticos que podem predispor os indivíduos à ocorrência de mucosite.

A toxicidade do condicionamento leva a alterações e à solução de continuidade da mucosa oral. A dor associada a estas alterações pode variar de um leve desconforto até uma interferência na função oral normal devido à exposição do tecido conjuntivo subjacente (SANTOS e MAGALHÃES, 2006), causando incapacidade de o indivíduo ingerir líquidos e alimentos, como também necessitando do uso de altas doses de analgésicos opióides (SCHUBERT *et al.*, 1992; STOKMAN *et al.*, 2005).

O cuidado oral prévio ao TCTH pode reduzir a gravidade da mucosite (RABER-DURLACHER *et al.*, 2004; RUBENSTEIN *et al.*, 2004; DJURIC *et al.*, 2006; SANTOS e MAGALHÃES, 2006). Estes cuidados envolvem instrução e motivação de

higiene oral, eliminação de focos de infecção através de cirurgias ou raspagens periodontais, além de orientação do paciente sobre as alterações que poderão ocorrer no meio oral durante e após o transplante. (RUBENSTEIN *et al.*, 2004).

2.3. Doença Periodontal e Neoplasias Hematológicas

A doença periodontal é uma infecção, geralmente de caráter crônico, induzida por bactérias e que afeta os tecidos de proteção e suporte do dente como gengiva, osso e ligamento periodontal (LINDHE *et al.*, 2005).

Se não houver remoção regular da placa bacteriana da superfície dentária, seja através da escovação ou do uso do fio dental, a placa acumulada pode causar gengivite. O quadro é caracterizado por inflamação dos tecidos moles de suporte do dente, com edema e sangramento espontâneo ou à sondagem (WEIKEL *et al.*, 1989; LINDHE *et al.*, 2005). Pode ocorrer a formação de cálculo, que é a mineralização da placa aderida firmemente à coroa dentária. Em pacientes susceptíveis, este quadro evolui para periodontite, que é caracterizada pela reabsorção da crista óssea alveolar e pelo aumento da profundidade de sondagem (WEIKEL *et al.*, 1989; LINDHE *et al.*, 2005). Denomina-se bolsa periodontal quando a profundidade de sondagem for igual ou superior a três milímetros, denotando a presença de periodontite neste sítio isolado (LINDHE *et al.*, 2005).

Vários fatores podem contribuir para as complicações da doença periodontal no paciente com neoplasias hematológicas. A quimioterapia mielossupressiva pode levar à quebra de barreira mucosa (VECHIATO *et al.*, 2005). As co-morbidades dos pacientes com doenças hematológicas, além da própria doença de base, contribuem para a mielossupressão (HOLMSTRUP e GLICK, 2002). A profundidade de bolsa à sondagem aumentada, nos pacientes com doença periodontal, age como reservatórios e

sítios de proliferação de bactérias oportunistas em pacientes mielossuprimidos (RABER-DURLACHER *et al.*, 2002). O uso de medicamentos quimioterápicos e antimicrobianos pode provocar alterações na microbiota periodontal, que, por sua vez, pode levar ao quadro de bacteremia na fase neutropênica (BROW *et al.*, 1989; RABER-DURLACHER *et al.*, 2002).

A abordagem no atendimento odontológico a pacientes portadores de neoplasias foi tema de diversas publicações (NIH, 1990; RUBENSTEIN *et al.*, 2004; EPSTEIN e RABER-DURLACHER, 2009). Com o objetivo de serem estabelecidos critérios no diagnóstico, prevenção e tratamento de pacientes com câncer, foi realizada, em 1989, uma reunião promovida pelo National Cancer Institute, que gerou critérios para atendimento odontológico desta população. Este consenso, publicado em 1990 (NIH, 1990), tem orientado profissionais que atuam no atendimento destes pacientes. Foi destacado na publicação, a inexistência de estudos baseados em evidências sobre a eficácia do tratamento para as complicações orais de pacientes submetidos ao TCTH. Ressaltou-se a necessidade de se conduzir novos estudos, delineando a problemática de uma infecção oral, como a periodontite na doença sistêmica.

O estudo de Overholser *et al.* (1982) avaliou a doença periodontal em pacientes submetidos ao tratamento quimioterápico. Os autores observaram 22 pacientes portadores de doença periodontal assintomática que foram submetidos à quimioterapia mielossupressiva. Estes pacientes desenvolveram 47 quadros de infecções agudas durante o período de neutropenia, incluindo 13 de origem periodontal, sendo que nenhuma destas evoluiu para bacteremia ou septicemia. Houve duas exacerbações periodontais agudas nos pacientes com gengivite, cinco exacerbações nos pacientes com periodontite moderada e seis exacerbações em pacientes com periodontite grave.

2.4. Doença Periodontal e Transplante Autólogo de Células Tronco Hematopoiéticas

A interação entre condições periodontais tem sido investigada em algumas outras enfermidades como o diabetes mellitus e as doenças cardiovasculares, denotando a influência que a periodontite pode exercer no desfecho de algumas doenças. (DALY *et al.*, 2001; CHEN *et al.*, 2010; DEMMER *et al.*, 2010).

Barret (1986), acompanhou as complicações pós TCTH em quinze pacientes e encontrou infecções orais herpéticas, candidíase e alterações em glândulas salivares, mas nenhuma agudização de infecção odontogênica.

Pattni *et al.*, (2000) analisaram a condição periodontal em 37 pacientes submetidos ao TCTH alogênico, antes do transplante e aos 3 e 6 meses após o transplante. Os autores avaliaram o nível clínico de inserção e o índice gengival, além de uma análise radiográfica da perda óssea alveolar. Houve melhora do índice gengival e do nível clínico de inserção nos três primeiros meses, com uma relativa estabilidade ao final do estudo. Uma perda de 10% de osso alveolar foi estimada, sem que houvesse perda de inserção gengival. Além disso, não foi encontrada uma correlação significativa entre a prevalência de microbiota periodontal e as alterações periodontais clínicas. Os autores sugeriram que esta estabilidade da doença periodontal deve-se, provavelmente, a diversos fatores: 1. O estado de imunossupressão profundo decorrente do TCTH pode ter suprimido o poder de reação do hospedeiro contra a placa bacteriana; 2. Os pacientes quando internados faziam parte de um programa rígido de higiene oral; e 3. O uso profilático de antimicrobianos no período neutropênico pode ser parcialmente responsável pela redução na prevalência de algumas bactérias orais (PATTNI *et al.*, 2000).

A doença periodontal tem sido entendida por meio da análise da participação de mediadores inflamatórios, além da presença de placa e de bactérias periodonto patogênicas (BECK e OFFENBACHER, 2002). O TCTH altera o sistema imune do indivíduo pela aplasia da medula, ocorrendo com a “pega” do TCTH, uma reconstituição dessa imunidade (EPSTEIN e RABER-DURLACHER, 2009). Pattni *et al.* 2000, compararam o status periodontal de pacientes, antes e depois do TCTH alogênico, observando melhora em alguns parâmetros clínicos sem alterações significativas na microbiota (PATTNI *et al.*, 2000).

Akyntoie *et al.* (2002) (AKINTOYE *et al.*, 2002) avaliaram doença periodontal como risco de bacteremia em pacientes submetidos ao TCTH alogênico, através da reabsorção da crista óssea alveolar observada em radiografias panorâmicas. Os autores não encontraram correlação entre o estado radiográfico periodontal com bacteremia e mortalidade dentro dos primeiros 100 dias após o TCTH. Os autores sugeriram que mais estudos prospectivos sejam realizados para avaliar o risco de desenvolvimento de septicemia em pacientes imunossuprimidos com doença periodontal.

2.5. Microbiota de Receptores de Transplante Autólogo de Células Tronco Hematopoiéticas

Pacientes submetidos ao TCTH têm um período prolongado de aplasia medular, aumentando o risco de desenvolvimento de neutropenia febril (CASTRO *et al.*, 2001).

A bacteremia no pós-transplante, na maioria das vezes, é causada por bactérias Gram-negativas que atingem a corrente sanguínea a partir do trato gastro-intestinal lesado pela mucosite. Nos anos 70, Collin *et al.* (2001) relataram que bactérias Gram-negativas eram os microorganismos mais comumente encontrados em exames de hemocultura, em pacientes com febre e neutropenia, e a taxa de mortalidade estava

associada em 40% a estas espécies. A proposta deste estudo consistiu na descrição das mudanças epidemiológicas e a susceptibilidade de indivíduos submetidos ao transplante de medula óssea em um período de sete anos. Foram recrutados 519 pacientes e, destes, 189 pacientes apresentaram hemocultura positiva para, pelo menos, uma espécie bacteriana. A média de dias entre o transplante e a primeira cultura positiva foi de 7,5 dias. Em 35% dos pacientes ocorreu em 5 dias; em 75% dos pacientes em 10 dias e, em 86% dos pacientes tinham culturas positivas em até 21 dias. Oliveira *et al.* (2007), abordando treze centros de referência para o TCTH, verificaram que, nos 411 procedimentos de transplante, 333 pacientes desenvolveram febre e 91 bacteremia (118 bactérias isoladas), com 47% de bactérias Gram-positivas, 37% Gram-negativas e 16% causadas por ambas. *Pseudomonas aeruginosa* (22%), *Klebsiella pneumoniae* (19%) e *Escherichia coli* (17%) foram a maioria das bactérias Gram-negativas isoladas. Bactérias multi-drogas resistentes estavam presentes em 37% dos casos.

Em estudos conduzidos em modelo animal, evidenciou-se que mais bactérias invadiram os tecidos periodontais naqueles que recebiam agentes mielossupressivos do que nos que recebiam placebo (Raber-Durlacher *et al.*, 2004).

2.6 Microbiota Oral de Receptores de Transplante Autólogo de Células Tronco Hematopoiéticas

Em pacientes submetidos aos tratamentos relacionados a leucemias, o periodonto pode agir como um sítio de reserva e proliferação de bactérias oportunistas e resistentes a uma série de antibióticos (SOGA *et al.*, 2008). Para prevenir um aumento anormal destas espécies bacterianas, é aconselhável a raspagem e o alisamento radicular antes da quimioterapia. Este procedimento pode reduzir o sangramento durante a escovação

nos períodos de neutropenia e plaquetopenia, associadas ao condicionamento quimioterápico, podendo contribuir no controle da infecção nestes indivíduos. A seguir, serão descritos os estudos que avaliaram a microbiota oral de receptores de TCTH.

Brow *et al.* (1989) (BROW *et al.*, 1989) avaliaram semanalmente a microbiota oral de quinze pacientes receptores de TCTH, por oito meses, quanto à ocorrência de bactérias oportunistas e bacilos Gram- negativos. A língua e a mucosa jugal foram as regiões onde as amostras foram recolhidas para a realização de cultura. As bactérias isoladas, em 218 amostras, foram predominantemente bacilos Gram-negativos. Todos os pacientes fizeram bochecho com clorexidina e os resultados apontaram que da semana três para a semana quatro, houve um declínio no número de bacilos Gram-negativos.

Os microrganismos mais frequentemente identificados em hemoculturas de indivíduos receptores de TCTH no estudo de Akintoye *et al.* (2002) (Akintoye *et al.*, 2002) foram *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus mitis*, *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus sanguis*, *Staphylococcus aureus*, e *Escherichia coli*. Ocorreram casos de bacteremia por bactérias que podem ser tipicamente isoladas dos tecidos orais e do periodonto. Neste estudo, não foi encontrada correlação entre o aspecto periodontal radiograficamente avaliado e a septicemia nos primeiros 100 dias pós- transplante.

Pattni *et al.* (2000) (PATTNI *et al.*, 2000) analisaram alterações periodontais antes e em três e seis meses após TCTH. Coletaram placa subgengival dos seis sítios mais profundos do periodonto de pacientes submetidos ao TCTH para verificar a prevalência de *Porphyromonas gingivalis*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* e *Prevotella intermedia*. Houve uma redução na prevalência de *P.gingivalis* e *P. intermedia* atribuída aos antimicrobianos utilizados por estes pacientes na fase de neutropenia. Observou-se um aumento na população *A. actinomycetemcomitans*

denotando, de acordo com os autores, o efeito terapêutico limitado que antimicrobianos sistêmicos apresentam em bactérias da microbiota subgengival que crescem no biofilme. Não foi encontrada uma correlação significativa entre os marcadores periodontais e os patógenos periodontais nestes períodos de avaliação.

3. PROPOSIÇÃO

3.1. Objetivo Geral

Avaliar as condições orais e a ocorrência de neutropenia febril em receptores de transplante autólogo de células tronco hematopoiéticas.

3.2. Objetivos Específicos

- 1- Avaliar as condições orais de candidatos ao TCTH;
- 2- Correlacionar neutropenia febril e mucosite com status oral e parâmetros periodontais;
- 3- Comparar os parâmetros periodontais pré e pós- procedimento de TCTH.

4. PACIENTES E MÉTODOS

Desenho do estudo: Estudo prospectivo multicêntrico do tipo coorte

4.1. População do Estudo

Os indivíduos que participaram deste estudo foram de dois centros: Instituto Estadual de Hematologia Arthur de Siqueira Cavalcanti (HEMORIO), como também do setor de Transplante de Medula Óssea do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (HUCFF) da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ). Todos eles eram candidatos ao transplante autólogo de células tronco hematopoiéticas e foram avaliados de setembro de 2008 a março de 2010.

4.2. Critérios de exclusão dos participantes

Pacientes com idade inferior a 18 anos.

Pacientes com contagem de plaquetas inferior a 20.000 por mm^3 de sangue no momento do exame clínico periodontal, com o objetivo de evitar episódio hemorrágico durante o procedimento de sondagem clínica periodontal.

Pacientes com um mínimo de 6 dentes em boca.

4.3. Cálculo do tamanho amostral

O tamanho amostral determinado por uma estimativa baseada no fluxo de pacientes das Instituições citadas a seguir, no período de um ano, foi de 60 indivíduos.

4.4. Coleta de dados pré- transplante de células tronco hematopoiéticas

Antes do condicionamento quimioterápico para o TCTH, os pacientes foram abordados quanto à existência do estudo, e após concordarem com suas condições, assim como terem assinado o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) (Anexos 1 e 2), foram incluídos como participantes da pesquisa.

4.4.1. Dados sócio-econômicos e demográficos

Foram coletados, através de entrevista, dados sobre: idade, gênero, escolaridade, renda familiar, etnia, tabagismo, e última visita ao dentista (Anexo 3).

4.4.2. Dados clínicos

Foram coletados dos prontuários dos pacientes das Instituições, os dados de doença de base, data prevista para o TCTH, quimioterapia de alta dose utilizada, doenças concomitantes, profilaxia antimicrobiana (Anexo 3).

4.4.3. Exame oral

As alterações de mucosa oral foram diagnosticadas através da observação das características clínicas e encaminhadas para biópsia quando necessário.

Foi também realizado o exame dentário que incluiu o número de dentes e o índice CPOD (dentes cariados, perdidos e obturados) - (Anexo 6).

4.4.4. Exame clínico periodontal

O exame periodontal dos pacientes envolvidos no estudo inclui os parâmetros clínicos descritos a seguir (Anexo 6):

Placa visível

Foi definida como: presença ou ausência de placa supragengival visível. Seis superfícies foram examinadas (mésio-vestibular, disto-vestibular, vestibular, mésio-lingual, disto-lingual e lingual). O resultado foi apresentado em percentual de número de sítios com placa visível. Tal índice é descrito na literatura como variante simplificada do índice de placa de Silness & Løe (AINAMO e BAY, 1975).

Índice gengival

Definido como: presença ou ausência de sangramento após 15 segundos, à sondagem da margem gengival. Seis superfícies foram examinadas (mésio-vestibular, disto-vestibular, vestibular, mésio-lingual, disto-lingual e lingual). O resultado foi apresentado em percentual de número de sítios com sangramento gengival marginal.

Profundidade de bolsa

A medida da profundidade de bolsa foi obtida usando a sonda periodontal milimetrada (Carolina do Norte – Hu-Friedy®). A medida em milímetros corresponde à profundidade que vai da base da bolsa periodontal à margem gengival. As medições clínicas foram realizadas em 6 sítios por dente (mésio-vestibular, disto-vestibular, vestibular, mésio-lingual, disto-lingual e lingual) em todos os dentes com exceção dos terceiros molares.

Nível Clínico de Inserção

Corresponde à medida que vai da base da bolsa à junção cimento-esmalte (JCE). As medições clínicas foram realizadas em 6 sítios por dente (mésio-vestibular, disto-vestibular, vestibular, mésio-lingual, disto-lingual e lingual) em todos os dentes com exceção dos terceiros molares.

Sangramento à sondagem

Foi definido como: presença ou ausência de sangramento à sondagem da bolsa ou sulco periodontal. Medidas feitas em 6 sítios por dente (mésio-vestibular, disto-vestibular, vestibular, mésio-lingual, disto-lingual e lingual) com exceção dos terceiros molares (AINAMO e BAY, 1975). O resultado foi apresentado em percentual de número de sítios com sangramento à sondagem.

Supuração

Foi definido como: presença ou ausência de supuração à sondagem da bolsa ou sulco periodontal. Medidas feitas em 6 sítios por dente (mésio-vestibular, disto-vestibular, vestibular, mésio-lingual, disto-lingual e lingual) com exceção dos terceiros molares (I, 1975). O resultado foi apresentado em percentual de número de sítios com sangramento à supuração.

Os pacientes foram diagnosticados com periodontite quando apresentaram pelo menos quatro sítios com nível de inserção clínica maior ou igual a 4 mm em pelo menos quatro dentes diferentes com sangramento à sondagem. Os pacientes foram diagnosticados com gengivite quando apresentassem sangramento gengival marginal sem perda de inserção.

O exame clínico periodontal foi realizado pela mesma avaliadora na Unidade de Tratamento Odontológico do HEMORIO; no HUCFF, no Setor de Transplante de Medula Óssea.

4.5. Coleta de dados pós transplante de células tronco hematopoiéticas

4.5.1. Avaliação da mucosite

O exame para verificação de mucosite foi realizado de uma a três vezes por semana no período de internação (Anexo 7). A mucosite foi avaliada por uma única examinadora calibrada. A escala utilizada foi a *Oral Mucosal Rating Scale* preconizada por Schubert *et al.* (SCHUBERT *et al.*, 1992). O exame de acompanhamento para mucosite foi realizado no leito do paciente, sob luz halógena frontal. A avaliação oral de mucosite consistiu na observação clínica de diferentes regiões anatômicas da mucosa oral como: vermelhão do lábio, mucosa labial, mucosa jugal, língua, assoalho lingual além de palato mole e duro. Entre as possíveis alterações avaliadas estavam: eritema, edema, hiperkeratose, além de ulceração e pseudomembrana. Todas estas alterações, além de sua gravidade, eram computadas e enfim somadas para ter-se assim, o score do paciente (Anexo 7).

4.5.2. Registros de prontuário médico

Após a infusão de células tronco- hematopoiéticas, a pesquisadora acompanhou os desfechos clínicos do paciente, especialmente, a ocorrência de neutropenia febril e mucosite. Pelo prontuário, foram verificados registros de neutropenia febril e a sua duração. A neutropenia febril foi classificada de acordo com uma adaptação das definições da Immunocompromised Host Society, da seguinte forma: febre de origem

obscura, febre microbiologicamente documentada, febre clinicamente documentada e febre com bacteremia (IHS, 1990; OLIVEIRA *et al.*, 2007). A febre de origem obscura pode ser caracterizada quando não há a identificação do microorganismo causador da febre, nem no sangue nem em outro local do organismo. A febre microbiologicamente documentada pode ser caracterizada quando há a identificação do microorganismo causador da febre, em outro local do organismo que não no sangue (ex.: cateter). A febre clinicamente documentada é assim classificada quando há a identificação através de sinais ou sintomas clínicos da origem desta febre (ex.: diarreia) e a febre com bacteremia é assim classificada quando há a identificação da bactéria causadora através de exame de hemocultura. Em caso de bacteremia, foi registrado o microorganismo isolado. A contagem de neutrófilos por mm^3 de sangue foi anotada assim como a data que o paciente obteve uma contagem inferior a 1000, 500 e 100 neutrófilos por mm^3 de sangue respectivamente. Foram também registradas as medicações implementadas durante o período pós-transplante para infecção, como antimicrobianos e fator estimulante de crescimento de granulócitos neutrófilos (G-CSF).

4.6 Calibração

4.6.1. Calibração do exame clínico periodontal

O exame clínico periodontal foi realizado por uma examinadora devidamente calibrada, evitando diferenças nas mensurações. Este procedimento consistiu em um treinamento de como executar o exame de forma a garantir a reprodutibilidade dos achados. Para isso, a examinadora realizou o exame de sondagem periodontal incluindo: placa visível, índice gengival, profundidade de bolsa, nível clínico de inserção e sangramento à sondagem. Os exames foram realizados em duas ocasiões no mesmo paciente repetindo tal procedimento em 10 pacientes. Posteriormente, foi

calculado o coeficiente de correlação intra- classe (ICC) obtendo uma concordância superior a 75%.

4.6.2. Calibração da avaliação e mensuração da mucosite

Para uma correta reprodutibilidade e avaliação do grau de mucosite, a única examinadora, instruiu-se previamente através da calibração da escala validada de mucosite: *Oral Mucosa Rating Scale*, que se encontra disponível através de slides (SCHUBERT *et al.*, 1992). Após este procedimento, comparou resultados de análise de lesões orais (eritema, hiperqueratose, liquenóide, entre outros), com um examinador experiente e igualmente analisou o índice de concordância destes resultados obtendo um mínimo de 75%.

4.6. Aspectos Éticos

Este projeto foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa dos dois centros onde foi realizado o estudo. As aprovações dos comitês do HEMORIO e do HUCFF encontram-se anexadas (Anexos 4 e 5). Convém ratificar que esclarecimentos sobre o estudo e posterior obtenção de assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) foram realizados no primeiro momento da identificação do paciente elegível e mediante a concordância do paciente, entregue uma cópia do termo de consentimento ao paciente (Anexos 1 e 2).

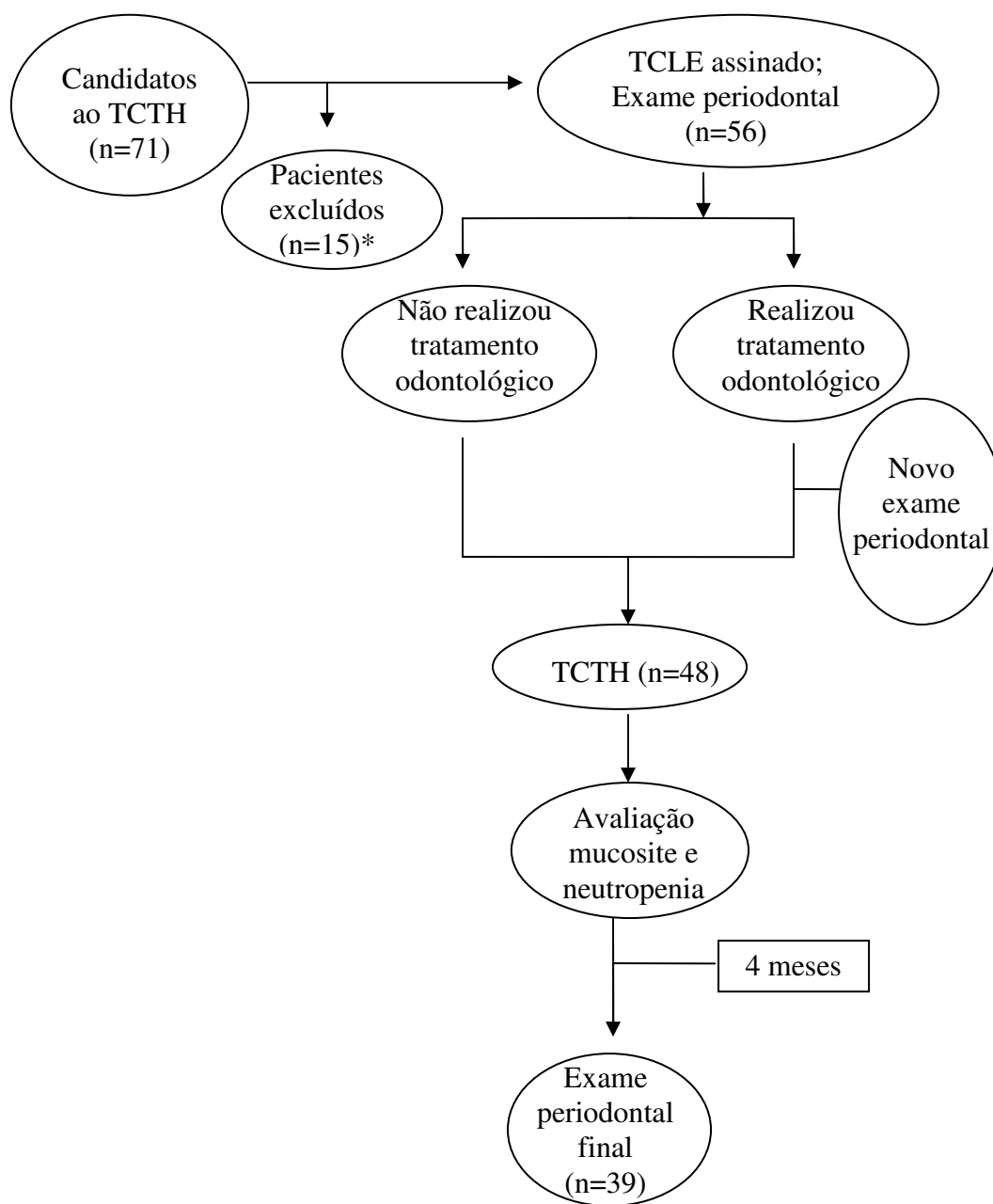
Ressalta-se que a pesquisa estava em consonância com a Resolução 196/96, do Conselho Nacional de Saúde sendo, portanto, garantido o sigilo que assegura a privacidade dos sujeitos quanto aos dados confidenciais envolvidos na pesquisa.

4.7. Análise estatística

Todos os dados coletados foram armazenados e analisados utilizando o programa SPSS versão 16 (Statistical Package for the Social Sciences). O nível de significância foi estabelecido em 5%. Alguns dados foram apresentados como análise descritiva. Variáveis categóricas foram expressas em porcentagens. Variáveis contínuas foram expressas em medianas, por se tratar de população com distribuição não homogênea. Adicionalmente, os resultados do exame periodontal foram apresentados em médias, para permitir a comparabilidade entre os estudos.

Os testes qui-quadrado e Fischer foram utilizados para comparar variáveis categóricas e os testes Mann-Whitney e Kruskal-Wallis para variáveis contínuas, quando apropriados. As correlações foram realizadas utilizando o coeficiente de correlação de Spearman. Para a comparação entre as médias dos parâmetros periodontais realizadas antes e depois do TCTH foram utilizados o teste Wilcoxon.

4.8. Dinâmica de avaliação dos pacientes submetidos ao TCTH



* Motivos para exclusão: Falha na aférese de células tronco hematopoiéticas (n=5); aguardando aférese (n=2); ausência de dentes (n=5); indicação para transplante alogênico (n=1); recusa em participar do estudo (n=2).

5. ARTIGOS

Artigo 1- **“Do candidates for autologous hematopoietic stem cell transplantation have adequate oral conditions?”**, artigo submetido no periódico: Journal of American Dental Association (JADA).

Artigo 2- **“Correlation between Periodontal Status and Complications of Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation”**, a ser submetido no periódico Supportive Care in Cancer.

Artigo 3- **“Alteração do status periodontal de pacientes submetidos ao transplante autólogo”**, o artigo será traduzido para o inglês e formatado segundo as normas do periódico Journal of Periodontology.

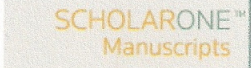
5.1. ARTIGO 1

Do candidates for autologous hematopoietic stem cell transplantation have adequate oral conditions? Fernandes, LLD, Torres MCMB, Maiolino A, Garnica M, Coppelo A, Cavalcanti W, Gonçalves L, Silva A, Torres SR

ScholarOne Manuscripts
Página 1 de 1



[Edit Account](#) | [Instructions & Forms](#) | [Log Out](#) | [Get Help Now](#)



[Main Menu](#) → [Corresponding Author Dashboard](#) → Submission Confirmation

You are logged in as Liana Duval

Submission Confirmation

Thank you for submitting your manuscript to *The Journal of the American Dental Association*.

Manuscript ID: 184-10

Title: Do candidates for autologous hematopoietic stem cell transplantation have adequate oral conditions?

Authors: Duval, Liana
Torres, Sandra
Torres, Maria Cynesia
Maiolino, Angelo
Garnica, Márcia
Cavalcanti, Wellington
Gonçalves, Lúcio
Silva, Arley
Coppelo, Álvaro

Date Submitted: 12-Apr-2010

 Print  Return to Dashboard

ScholarOne Manuscripts™ v4.3.0(patent #7,257,767 and #7,263,655). © ScholarOne, Inc., 2010. All Rights Reserved.
 ScholarOne Manuscripts is a trademark of ScholarOne, Inc. ScholarOne is a registered trademark of ScholarOne, Inc.
[Terms and Conditions of Use](#) - [ScholarOne Privacy Policy](#) - [Get Help Now](#)

ABSTRACT

BACKGROUND: Oral infections may increase susceptibility to complications in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). The aim of this study was to evaluate oral conditions of candidates for HSCT.

METHODS: Candidates for HSCT from two cancer centers received oral exam prior to the transplant that included: oral mucosa evaluation; number of teeth; DMFT index (decayed, missing and filled teeth); and full mouth periodontal assessment. Socio-demographic data, history of dental treatment, and medical data were also collected.

RESULTS: Fifty six patients (median age 52) were evaluated. Myeloma was the main indication for HSCT (67.9%). Prevalence of gingivitis and periodontitis were 55.4% and 35.7%; DMFT index was 12.0. Low education level was associated with higher plaque index, indication for dental extraction, gingivitis and periodontitis, respectively, $p=0.05$; $p=0.008$; $p=0.04$; $p=0.01$.

CONCLUSIONS: Oral diseases are highly prevalent in this population and not proper for patients receiving HSCT. Low education level is associated with deficient oral hygiene, dental and periodontal diseases.

CLINICAL IMPLICATIONS: Oral assessment and treatment of oral infection must be performed by dentists prior to HSCT. Knowledge about oral complications during HSCT may help dental team to properly address this population.

Keywords: Periodontitis, hematopoietic stem cell transplantation, epidemiologic study characteristics, infection and neutropenia.

Introduction

Oral health conditions may influence the prognosis of patients with hematological malignancies.^{1,2} Individuals with odontogenic infections may be more susceptible to develop mucositis and septicemia, during neutropenic phase associated to

hematopoietic stem cell transplantation (HSCT).^{1,3-9} Therefore, candidates for HSCT must be referred for oral care before conditioning chemotherapy.

Hematopoietic stem cell transplant is a potentially curative procedure for hematologic malignancies, such as Hodgkin's disease and lymphoma.¹⁰⁻¹² The oral cavity is a potential site for complications in patients receiving HSCT.^{1,2} Higher rates of periodontal disease were observed in patients who developed fever after HSCT.¹³ Patients with advanced periodontal disease may undergo bacteremia during neutropenic phase.^{2,6} Bacteria found in blood culture of patients submitted to HSCT may be typically present in the periodontal crevice of individuals with chronic periodontitis.⁶

The importance of oral care prior to transplantation was emphasized by several authors.^{11,2,14-17} Patients receiving oral care were less likely to develop mucositis, when compared to patients who had not received basic oral care prior to chemotherapy or conditioning regime for HSCT.^{9,18} However, many centers of reference for cancer and stem cell transplantation offer limited oral care services. The aim of this study was to evaluate oral status of candidates for HSCT that may potentially complicate during neutropenia phase related to HSCT.

Methods

This is a cross sectional study that investigated the oral status of candidates for autologous HSCT of two centers of reference in Rio de Janeiro, Brazil. Patients from Clementino Fraga Filho University Hospital at Federal University of Rio de Janeiro and the Institute of Hematology - Arthur de Siqueira Cavalcanti (HEMORIO) were evaluated for oral conditions, from October 2008 to November 2009. This study was approved by the institutional Ethical Committee and each participant signed an informed consent form prior any study procedure. Candidates for autologous HSCT were eligible for the study if they matched the following criteria: 18 - 70 years of age; presenting platelet count above 20,000 platelets per mm³ of blood at the time of clinical examination, in order to avoid bleeding episodes during periodontal probe; and having at least six teeth.

Socio-demographic and behavioral data were collected through a structured interview including: age, gender, economic status (family income per month) and educational level. Medical history was collected from hospital records. Oral exams were conducted by one previously trained and calibrated dentist before HSCT procedure. Clinical examination was performed using a light-emitting diode head light in hospital bed or dental equipment. Oral evaluation included: oral mucosa structures; number of teeth; DMFT index (decayed, missing and filled teeth index); and periodontal examination.

Oral mucosa alterations were diagnosed by clinical characteristics and biopsy, if needed. Full mouth periodontal examination was conducted at six sites per tooth, using a millimeter North Carolina periodontal probe (Hu-Friedy®, Chicago, IL, USA) and included the following clinical measurements: visible plaque, gingival marginal bleeding, probing depth, clinical attachment level, bleeding on probing and

suppuration. Gingivitis was diagnosed when gingival bleeding was present on marginal probing. Periodontitis was defined as a minimum of four sites with a level of attachment level ≥ 4 mm and bleeding on probing in four different teeth. Patients diagnosed with periodontitis, were excluded from the diagnosis of gingivitis.

Data were presented as descriptive analysis. Categorical and continuous variables were expressed by percentages and means. Stratified analysis was performed to analyze differences between socio-demographic factors and oral variables using chi-square and Mann-Whitney tests, for categorical and non-categorical data, respectively. Levels of significance were established at 5%.

Results

Seventy-one patients were approached to participate in this study. Fifteen individuals were excluded mainly due to failure to collect cells for HSCT or for absence of teeth (Figure 1).

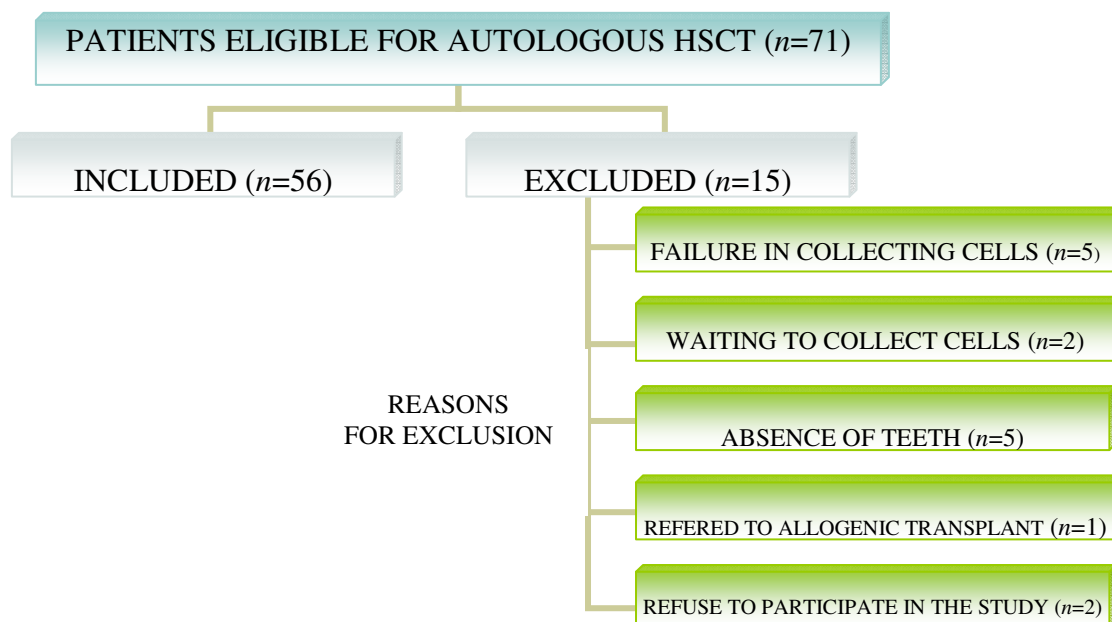


Figure 1 - Flowchart of patients in the study.

The socio-demographic status of the fifty-six patients included in the study is listed in Table 1.

Table 1 - Socio-demographic and behavioral characteristics of candidates for autologous hematopoietic stem cell transplant ($n= 56$)

Socio-demographic characteristics	<i>n</i>	%
Age		
Mean $\pm$ SD	48.45 $\pm$ 11.95	
Median (Range)	52.00 (20 - 66)	
Gender		
Male	30	53.60
Ethnicity		
White	30	53.60
Afro-Brazilian	26	46.40
Economic Status		
< U\$ 1200	35	62.50
> U\$ 1200	21	37.50
Education		
At least Elementary School	18	32.10
More than Elementary School	38	67.90
Behavioral characteristics		
No smoking	55	98.20
Previous smokers	12	21.40
Last visit to the dentist		
Last 6 months	24	42.90
6 to 24 months	16	28.60
More than 24 months	16	28.50

The underlying disease of patients in the study was mainly multiple myeloma (67.8%) and Hodgkin's disease (12.5%). In the period of evaluation, 71.4% of patients presented anemia, with a median count of red cells of 3.78 million/ ml of venous blood. Clinical characteristics of HSCT candidates are listed in Table 2. Oral findings are also listed on Table 2. The majority of the autologous HSCT candidates (91.1%) needed dental treatment. From our sample, 48 patients were submitted to transplant. Most of the patients had a median of 3.5 days left for dental treatment before HSCT procedure, and this time available showed a considerable variability (Table 2).

Table 2 - Clinical characteristics of candidates for autologous hematopoietic stem cell transplant ($n= 56$)

Clinical characteristics	<i>n</i>	%
Hematologic disease		
Myeloma	38	67.89
Hodgkin`s Lymphoma	07	12.50
Non-Hodgkin`s Lymphoma	06	10.70
Amyloidosis	02	3.60
Germ cell tumor	02	3.60
POEMS syndrome	01	1.80
Oral characteristics		
Alterations in oral mucosa	7	12.50
Candidiasis	5	8.90
Plasmacytoma	1	1.80
Focal fibrous hyperplasia	1	1.80
Periodontitis	20	35.70
Gingivitis	31	55.40

Number of teeth

Mean $\pm$ SD	20.69 $\pm$ 6.89
Median (Range)	24.00 (6 – 28)

DMFT index

Mean $\pm$ SD	13.87 $\pm$ 6.58
Median (Range)	12.00 (0.00 – 27.00)

Dental treatment need

Yes	51	91.1
-----	----	------

Recommended treatment *

Dental extraction	10	17.90
Scaling/ prophylaxis/ oral hygiene instructions	51	91.10
Restorative / Prosthetic	22	39.30

Time between oral exam and HSCT- Days (*n*=48)

Mean $\pm$ SD	21.79 $\pm$ 40.36
Median (Range)	3.50 (0.00 – 203.00)

* Patient may be listed more than once

POEMS - Polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, monoclonal gammopathy and skin changes; DMFT- decayed, missing and filled teeth index; HSCT – hematopoietic stem cell transplant.

Detailed results of periodontal parameters evaluated in the study are presented in Table 3.

Table 3 - Periodontal parameters of candidates for autologous hematopoietic stem cell transplant ($n = 56$)

Periodontal parameters	Mean $\pm$ SD	Median (Range)
Visible plaque (% sites)	49.92 $\pm$ 21.95	45.90 (4.80 – 91.20)
Gingival marginal bleeding (% sites)	8.69 $\pm$ 11.45	4.90 (0.00 – 54.20)
Bleeding on probing (% sites)	20.05 $\pm$ 14.80	17.40 (0.00 – 65.80)
Clinical attachment level (mm)	2.54 $\pm$ 1.00	2.20 (1.19 – 6.00)
Suppuration (% sites)	0.12 $\pm$ 0.93	0.00 (0.00 – 7.00)
Probing depth (mm)	1.90 $\pm$ 0.47	1.84 (1.10 – 3.50)
Probing depth (% sites)		
1-3 mm	94.50 $\pm$ 8.20	97.10 (61.50 – 100.00)
4-6 mm	5.13 $\pm$ 7.27	2.90 (0.00 – 28.20)
≥ 7 mm	0.36 $\pm$ 1.64	0.00 (0.00 – 10.30)
Clinical attachment level (% sites)		
1-3 mm	81.83 $\pm$ 18.80	88.60 (14.90 – 100.00)
4-6 mm	15.06 $\pm$ 13.20	11.20 (0.00 – 45.60)
≥ 7 mm	3.09 $\pm$ 8.22	0.00 (0.00 – 45.60)

All periodontal parameters evaluated showed statistically significant association with low levels of education (Table 4). The number of missing teeth was significantly associated with lower level of education and family income.

Table 4 - Stratified analysis between demographic characteristics and clinical parameters ($n = 56$)

Clinical parameters	Education					Economic Status				
	At least		More than		P - value	< U\$ 1200		> U\$ 1200		P - value
	Elementary School		Elementary School							
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%		<i>n</i>	%	<i>N</i>	%	
Visible plaque										
(Mean ; % sites)	18	58.55	38	45.83	0.05*	35	53.02	21	44.74	0.16
Gingival marginal bleeding	18	14.30	38	6.04	0.01**	35	10.52	21	5.65	0.24
Probing depth	18	2.17	38	1.78	0.01**	35	1.94	21	1.85	0.89
Clinical attachment level	18	3.07	38	2.29	0.05 [¥]	35	2.62	21	2.40	0.74
Bleeding on probing	18	28.44	38	16.09	0.007**	35	22.28	21	16.35	0.19
(Mean ; % sites)										
Suppuration	18	0.38	38	0.00	0.14	35	0.20	21	0.00	0.43
Periodontitis	11	61.11	09	26.68	0.01 ^{¥¥}	14	40.00	06	28.57	0.56
Gingivitis	06	33.33	25	65.78	0.04 [¥]	18	51.42	13	61.90	0.58
DMFT	18	15.33	38	13.18	0.26	35	14.11	21	13.87	0.64
Missing teeth										
(Mean; %)	18	10.55	38	5.76	0.004**	35	8.97	21	4.52	0.007**
Need for dental extraction	07	38.88	03	7.89	0.008 ^{¥¥}	07	20.00	03	14.28	0.72

* $p < 0.05$ - Mann-Whitney ; ** $p < 0.01$ - Mann-Whitney;

¥ $p < 0.05$ - Chi-Square; ¥¥ $p < 0.01$ - Chi-Square

Discussion

In this study we found that oral and periodontal conditions of overall candidates for autologous HSCT were not appropriate, with high rates of visible plaque, gingival inflammation and dental treatment needs. In addition, patients with low educating degrees were those with the worst oral conditions. Other studies that evaluated oral status of cancer patients have also identified precarious conditions with need for extensive dental treatment.^{9,19-21} Oral care may prevent complications during cancer treatment, especially during neutropenic period.^{2,11,22-24}

Gingivitis was frequent in the studied population, as 55.4% of individuals presented marginal gingival inflammation. Patients with hematological cancer from other studies presented gingivitis ranging from 15% to 25%.^{13,25} Higher gingival index was reported by Ellegard *et al.*,¹⁹ who found an mean of 72% of bleeding on probing. The reasons for this discrepancy might be differences in sample size and the criteria for diagnosing gingivitis.

Bacteremia has been the subject of several studies and it is linked to poor prognosis of patients exposed to HSCT.^{5,26-28} The correlation between periodontal bleeding on probing and bacteremia has been observed in some studies.^{29,30} In our study, the individuals showed 20.05% of the sites with bleeding on probing.

Gingival marginal bleeding was found in 8.69% of the sites in our studied population, which was lower than other populations.²⁵ Patients with multiple myeloma frequently present anemia and it has been reported that patients with anemia may show a pale gingival mucosa.^{31,32} The median count of red cells of 3.78 million/ ml of venous blood may explain why the studied population presented less marginal gingival bleeding.

Periodontitis was a common finding (35.7%) among candidates in the present study. However, they presented low severity of periodontal disease (94.5 % of sites presented shallow pockets). On the other hand, in a study held in Australian patients prior to

HSCT, the investigators found 61% of patients with moderate and shallow pockets.²⁵ Geographical variations might explain these differences, since they used the same methodology of the present study. Despite these observations, recent epidemiological surveys performed in a Brazilian population from the same area of the country, have shown periodontal diseases prevalence varying from 13% to 65%.^{33 - 35}.

Prevalence of periodontitis in cancer patients varied between studies from different countries. In a North American research of patients submitted to HSCT, periodontitis was observed in 13.7% of patients, through radiographic exam of the alveolar crest.⁶ The assessment of periodontal disease through radiographic exam is limited because it may not access all sites that may be affected by periodontitis. In a Japanese study, conducted in 41 patients prior to HSCT, it was observed some degree of periodontitis in 5% of the patients, although the criteria used in the study was unclear, because the values of probing depth were not described.³⁶

Plaque control is important in all periods of HSCT, especially during the hospitalization.² However, authors have pointed poor integration of dental and medical staff and a lack of awareness about the need for brushing and flossing in these patients.^{9,18} In the present study, visible plaque was observed in 45.9% of the sites. Instruction for plaque control was conducted for leukemia patients admitted for chemotherapy of a special program in Denmark, and a reduction in bleeding index was observed during hospitalization period.¹⁹ These findings reinforce the need of dental staff integrating the supportive care team for cancer patients.

DMFT in the present study showed a mean value of 13.8, similar to another Brazilian study developed in candidates to HSCT that reported a mean of 17.²¹ In a Brazilian survey of general population in the same area of the country, it was reported a DMFT

of 20.3 in an age group of 35 to 44 years of age.³⁴ These data might reflect the DMFT status of patients in this geographic area.

The majority of candidates (91.1%) for HSCT in this study needed dental treatment, despite the fact that, 42.9% of these patients had visited a dentist in a period of six months prior to HSCT. Dental treatment indications were mainly for oral hygiene instructions and scaling (91.1%), extractions (17.9%), and restorative and prosthetics procedures (39.3%). Other studies that evaluated cancer patients to assess oral status have also identified precarious oral conditions with need for extensive dental treatment.^{9,19,20} An evaluation conducted in Israel with patients before HSCT has pointed out that the most commonly needed treatment was scaling (47.8%) and restorations (39.1%).³⁷ Another study developed in North America, which evaluated oral conditions in 61 patients prior to allogeneic HSCT reported that 47% of the subjects needed extractions.²⁰ In a sample of Swiss individuals who were evaluated prior to HSCT, there were 77% subjects with indication for dental extraction.¹⁵

Patients in the present study presented high prevalence of dental plaque and number of missing teeth. Low economic status was predominant (62.5%) in the studied population, but educational status was the parameter that has mainly influenced periodontal status. This was expected since educated individuals have a better understanding about health and prevention.

The time limitation for dental visit before HSCT is a factor that contributes to the inability to perform dental treatment.⁹ The median number of days between the dental visit and HSCT in patients of the studied population was 3.5 days. Other authors have reported an average of 11 to 21 days left for dental treatment before HSCT.^{20,37} The available time to perform dental procedures was limited and insufficient for an ideal treatment planning and healing.^{9,22}

The main limitation in the present study was the lack of a radiograph exam, which may have underestimated the need for extractions and for dental fillings.

It may be concluded that the oral status of individuals eligible for HSCT in the studied population is not appropriated. Oral care should be included in the protocol prior to HSCT procedure. Dentists have a role to play providing good oral care for cancer patients. To our understanding there is a need for a closer integration between health professionals to provide an efficient care to candidates for HSCT.

Further studies should be conducted in order to assess the measures that may establish better oral conditions for these patients.

References

1. Wingard JR. Antifungal chemoprophylaxis after blood and marrow transplantation. *Clin Infect Dis* 2002;34:1386-90.
2. National Institute of Health: Consensus Development Panel. Consensus statement: Oral complications of cancer therapies: diagnosis, prevention and treatment. *NCI Monogr* 1990; 9:3-8.
3. Gillespie T, Masterton RG. Investigation of infection in the neutropenic patient with fever. *Journal of Hospital Infection* 1998; 38: 77-91.
4. Donnelly JP. Infection in the neutropenic and haematopoietic stem cell recipient. *Curr Opin Infect Dis* 2000; 13: 337-42.
5. Collin BA, Leather HL, Wingard JR, Ramphal R. Evolution, incidence, and Susceptibility of bacterial Bloodstream Isolates from 519 Bone Marrow Transplant Patients. *Clinical Infectious Diseases* 2001; 33: 947-53.
6. Akintoye SO, Brennan MT, Graber CJ, McKinney BE, Rams TE, Barrett AJ, Atkinson JC. A retrospective investigation of advanced periodontal disease as a risk factor for septicemia in hematopoietic stem cell and bone marrow transplant recipients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2002; 94(5): 581-8.
7. Auner HW, Sill H, Mulabecirovic A, Linkesch W, Krause R. Infectious complications after autologous hematopoietic stem cell transplantation: comparison of patients with acute myeloid leukemia, malignant lymphoma, and multiple myeloma. *Ann Hematol* 2002; 81(7): 374-7.
8. Dettenkofer M, Ebner W, Bertz H, Babikir R, Finke J, Frank U, Ruden H, Daschner. Surveillance of nosocomial infections in adult recipients of allogeneic and autologous bone marrow and peripheral blood stem-cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2003; 31(9): 795-801.

9. Djuric M, Hillier-kolarov V, Belic A, Jankovic L. Mucositis prevention by improved dental care in acute leukemia patients. *Support Care Cancer* 2006; 14(2): 137-46.
10. Zago. *Hematologia, fundamentos e prática*. 1 ed. Rio de Janeiro: Atheneu; 2004.
11. Goldman KE. Dental management of patients with bone marrow and solid organ *Dent Clin North Am*. 2006; 50(4): 659-76.
12. Epstein JB Raber-Durlacher JE. Advances in hematologic stem cell transplant: An update for oral health care providers. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2009; 107 (3): 301 - 12.
13. Laine PO Lindqvist JC, Pyrhönen SO, Strand-Pettinen IM, Teerenhovi LM, Meurman JH. Oral infection as a reason for febrile episodes in lymphoma patients receiving cytostatic drugs. *European Journal of Cancer B Oral Oncol* 1992; 28B(3): 103-07.
14. Overholser CD, Peterson DE, Williams LT, Schimpff SC. Periodontal infection in patients with acute nonlymphocyte leukemia. Prevalence of acute exacerbations. *Arch Inter Med* 1982; 142(3): 551-54.
15. Heimdahl A Mattson T, Dahllöf G, Lönnquist B, Ringdén O. The oral cavity as a port of entry for early infections in patient treated with bone marrow transplantation. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1989; 68(6): 711-16.
16. Donker AE Van Merkesteyn JP, Bredius RG, Van Weel-Sipman MH. Value of panoramic radiographs in paediatric pre-bone marrow transplantation oral evaluation. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2002; 31(2): 170-72.
17. Castro CG Gregiani LJ, Brunetto AL. Bone marrow transplantation and cord blood transplantation in children. *J. Pediatric* 2001; 77(5): 345-60.

18. Borowski B, Benhamou E, Pico JL, Laplanche A, Margainaud JP, Hayat M. Prevention of oral mucositis in patients treated with high-dose chemotherapy and bone marrow transplantation: a randomised controlled trial comparing two protocols of dental care. *European Journal of Cancer* 1994; 30: 93 -97.
19. Ellegard B, Bergman OJ, Ellegard J. Effect of plaque removal with acute leukemia. *J Oral Pathol Med* 1989; 18: 54-58.
20. Graber CJ, Almeida KNF, Atkinson JC, Javaheri D, Fukuda CD, Gill VJ, Barret AJ, Bennett JE. Dental health and viridans streptococcal bacteremia in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplantation* 2001; 27: 537-42.
21. Shcaira V, Boer C, Basso F, Kellermann M, Correa ME. Oral Healthy Characteristics And Dental Management Of Hematopoietic Stem Cell Transplantation Patients In A Single Public Hospital. Paper presented at: Multinational Association for Supportive Care in Cancer (MASCC), 2009; Rome, Italy.
22. Barker GJ. Current practices in the oral management of the patient undergoing chemotherapy or bone marrow transplant. *Support Care Cancer*. 1999; 7: 17 - 20.
23. Epstein JB Chow AW. Oral complications associated with immunosuppression and cancer therapies. *Infectious Disease Clinics of North America* 1999; 13 (4):901-23.
24. Barasch A, Coke JM. Cancer therapeutics: an update on its effects on oral health. *Periodontol* 2000. 2007; 44: 44-54.
25. Pattni R Walsh LJ, Marshall RI, Cullinan MP, Seymour GJ, Bartold PM. Changes in the periodontal status of patients undergoing bone marrow transplantation. *J Periodontol* 2000; 71(3): 394-402.
26. Salazar R, Solá C, Maroto P, Tabernero JM, Brunet J, Verger G, Valentí V, Cancelas JÁ, Ojeda B, Mendoza L, Rodríguez M, Montesinos J, López-López JJ.

Infections complications in 126 patients treated with high-dose chemotherapy and autologous peripheral blood stem cell. *Bone Marrow Transplant* 1999; 23: 27-33.

27. Frère P, Hermanne JP, Debouge MH, de Mol P, Fillet G, Beguin Y. Bacteremia after hematopoietic stem cell transplantation: incidence and predictive value of surveillance cultures. *Bone Marrow Transplant* 2004; 33 (7): 745-9.

28. Oliveira AL, Souza M, Carvalho-Dias VMH, Ruiz MA, Silla L, Tanaka PY, Simões BP, Trabasso P, Seber A, Lotfi CJ, Zanichelli MA, Araújo VR, Godoy C, Maiolino A, Urakawa P, Cunha CA, Souza CA, Pasquini R, Nucci M. Epidemiology of bacteremia and factors associated with multi-drug-resistant gram-negative bacteremia in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplantation* 2007: 1-7.

29. Daly CG, Mitchell DH, Highfield JE, Grossberg DE, Stewart D. Bacteremia due to periodontal probing: a clinical and microbiological investigation. *J Periodontol* 2001; 72 (2): 210-4.

30. Demmer RT, Papapanou PN, Jacobs Jr DR, Desvarieux M. Evaluating clinical periodontal measures as surrogates for bacterial exposure: The Oral Infections and vascular Disease Epidemiology Study. *BMC Medical Research Methodology*, 2010; 10(2).

31. Kyle RA, Rajkumar SV. Treatment of multiple myeloma: a comprehensive review. *Clin Lymphoma Myeloma*. 2009; 9(4): 278-88.

32. Proctor R, Kumar N, Stein A, Moles D, Porter S. Oral and dental aspects of chronic renal failure. *Journal of Dental Research* 2005; 84(3): 199-208.

33. Susin C, Valle P, Oppermann RV, Haugejorden O, Albandar, JM. Occurrence and risk indicators of increased probing depth in an adult Brazilian population. *Journal of Clinical Periodontology* 2005; 32 (2): 123 - 29.

34. Ministry of Health Project SB Brazil. Condições de Saúde bucal da população brasileira 2002-2003 – Resultados Principais. Brasília – Ministério da saúde 2004.
35. Pion FLB Araújo MWB, Feres M, Cortelli SC. Periodontal status of a population subgroup from Guarulhos, SP. Rev. Brasileira Epidemiologia 2006; 9 (3): 335-45.
36. Yamagata K, Onizawa K, Yanagawa T, Hasegawa Y, Kojima H, Nagasawa T, Yoshida H. A prospective study to evaluate a new dental management protocol before hematopoietic stem cell transplantation. Bone Marrow Transplant 2006; 38: 237 - 42.
37. Elad S, Garfunkel AA, Or R, Michaeli E, Shapira MY, Galili D. Time limitations and the challenge of providing infectionpreventing dental care to hematopoietic stem-cell transplantation patients. Support Care Cancer 2003;11:674-77.

5.2. ARTIGO 2

Correlation between Periodontal Status and Complications of Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation

Fernandes, LLD, Torres MCMB, Maiolino A, Garnica M, Coppel A, Cavalcanti W, Gonçalves L, Silva A, Torres SR

Abstract

Purpose: Oral infection may be a source of bacteremia in patients undergoing hematopoietic stem cell transplant (HSCT). The aim of this study was to test the hypothesis that patients showing poor periodontal status present more complications after HSCT.

Methods: Candidates for autologous HSCT were included in this cohort study. Patients were excluded if less than 18 years; less than 6 teeth; and platelet counts were below 20,000/mm³. Exams included: number of teeth; decayed, missing and filled teeth index (DMFT); oral mucosa and full mouth periodontal assessment. Socio-demographic and medical data were collected. After HSCT, febrile neutropenia was classified as fever of unknown origin, bacteremia and clinically documented. Oral mucosa was evaluated for the severity of mucositis.

Results: Forty-eight candidates for autologous HSCT were evaluated prior to HSCT and during hospitalization. Seventy percent of patients presented myeloma. Median DMFT was 13; periodontitis was diagnosed in 29.2%, and gingivitis in 60.4% of the patients. After HSCT, fever occurred in 95.8% of patients as fever of unknown origin (60.4%), bacteremia (29.2%) and clinically documented fever (6.2%). Coagulase-negative *Staphylococcus* spp. were the most common microorganism. Although there was no statistical significance, all the oral parameters evaluated showed worst oral

status for individuals who presented bacteremia when compared with those with no bacteremia. Bleeding on probing over 22% was higher in patients with fever with bacteremia ($p=0.09$). Candidiasis occurred in 16.7% of patients after HSCT, and it was associated to use of dentures ($p=0.01$) and candidiasis at baseline ($p=0.01$). Oral mucositis affected 89.6% of patients and its severity was correlated with the presence of gingivitis at baseline ($p=0.05$).

Conclusions: Baseline oral status of patients submitted to autologous HSCT was worst in patients with bacteremia than in patients that did not present bacteremia.

Key-words: hematopoietic stem cell transplant; bacteremia; fever; periodontal disease; oral condition.

Introduction

Patients submitted to hematopoietic stem cell transplant (HSCT) go through a period of myelosuppression with severe neutropenia [1-4] and are more susceptible to infection. [5-10] Microbiological sites of the oral cavity may represent a source for infection. [11-22]. Febrile neutropenia may be associated with pre-existing infections in dental related tissues, such as gingivitis and periodontitis. [11, 15] Periodontal disease reflects an inflammatory response to bacteria that colonize the surface of the tooth. Periodontitis is characterized by progressive gingival sulcus depth resulting in a pocket. Advanced periodontitis is characterized by loss of support and may result in mobility and eventual loss of the involved teeth. [14, 23] Periodontitis has been suggested as a source of bacteremia in patients submitted to HSCT. [21]

Fever during myelosuppression post-HSCT may represent a sign of infection and occurs in 63 to 98% of patients. [8, 24-26] Some cases of fever are well documented infections, but for most of the cases there is no related etiologic factor. [25, 26] Bacteremia is a complication that potentially leads to morbidity and mortality, and may occur in 20% to 50% of individuals submitted to HSCT. [2, 6, 8, 25, 27] Bacteremia usually does not have a good response to empirical antimicrobials, when compared to the response of individuals with fever of unknown origin. [8, 27]

Risk factors for infection in HSCT recipients include medical conditions, central venous catheter, chronic infections, lack of antimicrobial prophylaxis, and loss of epithelium barrier. [18, 32-34] The exposure of connective tissue that occurs in mucositis and periodontitis may represent a flaw in local defense. Advanced periodontitis may expose up to 35cm² of connective tissue, increasing the susceptibility for bacteremia. [35] The occurrence of mucositis may change the prognosis of patients

and duration of hospitalization, leading to inability to eat, use of high doses of opioids and occurrence of bacteremia. [34, 36] Oral care protocol may reduce complications in patients who undergo chemotherapy or HSCT. [1, 17, 21, 22, 34, 37-40] The aim of this study is to test the hypothesis that patients showing poor periodontal status demonstrate more complications after HSCT.

Patients and Methods

Candidates for autologous hematopoietic stem cell transplant from two reference centers of cancer treatment were included in this study. Patients from Hospital Clementino Fraga Filho at Federal University of Rio de Janeiro Hospital (UFRJ) and Institute of Hematology - Arthur de Siqueira Cavalcanti (HEMORIO) were evaluated for oral conditions from September 2008 to January 2010. This study was approved by both institutional ethics committee. Patients would be excluded if they were younger than 18 years old; if they presented less than 6 teeth; and if platelet count was less than 20,000 per mm³ of blood.

Demographics data and clinical features such as the underlying disease, comorbidities, antimicrobial prophylaxis, and conditioning regimen for HSCT were collected from medical records. When the same patient underwent more than one autologous HSCT, only one procedure was included in this assessment.

Oral exam was conducted before HSCT procedure, by a trained and calibrated dentist. The exam was performed using a frontal light-emitting diode lamp at hospital bed or dental office. The evaluation included the conditions of oral mucosa, dental status and periodontal structures.

Oral mucosa manifestations were diagnosed by clinical characteristics and biopsy, if needed. The number of present teeth, and DMFT index (decayed, missing and filled

teeth) were assessed for all patients. Indication for dental treatment, such as dental extraction, scaling/prophylaxis or restorative/prosthetic, was determined during oral evaluation.

Periodontal examination was conducted using a millimeter North Carolina periodontal probe (Hu-Friedy®, Chicago, IL, USA). Clinical periodontal parameters were evaluated at six sites per tooth. The following clinical measurements were obtained under standard conditions: visible plaque (presence or absence), gingival marginal bleeding (presence or absence), probing depth, clinical attachment level, bleeding on probing (presence or absence of bleeding on probing) and suppuration (presence or absence on probing). Probing depth was defined as the distance from the free gingival margin to the bottom of the pocket/sulcus. The clinical attachment level was calculated from the cemento-enamel junction to the bottom of the pocket/sulcus including recession measurements. All measurements were considered in millimeters. Probing depth was categorized in shallow pockets from 0 to 3 mm, moderate pockets from 4 to 6 mm, and deep pockets ≥ 7 mm. Clinical attachment loss was also classified in shallow pockets 0 to 3 mm, moderate from 4 to 6 mm, and deep ≥ 7 mm.

Gingivitis was diagnosed when gingival bleeding was present on marginal probing. Periodontitis was defined as a minimum of four sites with a level of attachment level ≥ 4 mm and bleeding on probing in four different teeth. Patients diagnosed with periodontitis, were excluded from the diagnosis of gingivitis.

Mucositis was diagnosed by clinical aspects of oral exam and measured using “*Oral Mucosal Rating Scale*”, one to three times a week in the post transplant period, while patient remained hospitalized and considered an object in this study. [42]

Occurrence of fever and results of blood culture were collected from medical records. Neutropenia was defined as neutrophil counts less than $500 \text{ cells} \times 10^9/\text{l}$, and fever as

an axillary temperature $\geq 37.8^{\circ}\text{C}$. [26] Episodes of febrile neutropenia were classified according to adapted definitions of the Immunocompromised Host Society as: fever of unknown origin; microbiologically documented fever, without bacteremia; clinically documented fever; and fever with bacteremia. Bacteremia was defined when any bacteria was isolated and identified in blood culture exam. [41, 26]

All statistical analyses were performed using a commercial statistical program, SPSS 16.0[®] (Statistical Package for the Social Sciences for Windows, SPSS Inc., Chicago, IL, USA). The significance level established for all analysis was 5%. Differences in categorical data were assessed by Fisher's exact test and chi-square test. Mann-Whitney or Kruskal-Wallis tests were used for the association of categorical and continuous variables, when appropriated. Categorical and continuous variables were expressed by percentages, means and medians. Studies that analyze periodontal data always use means. For better comparison between studies, the results of periodontal parameters are showed in means and medians, although data were analyzed through non-parametric tests.

Results

A total of 71 patients were admitted for HSCT in both institutions and were invited to participate in the study. Reasons for the exclusion of 23 patients were presence of less than 6 teeth (n=5); refusal to take periodontal exam (n=2); and not being prepared to receive HSCT procedure (n=16). Patients did not receive the infusion due to failure to collect enough cells for autologous transplantation, referral to allogeneic transplantation, obit and unavailable time for the transplant procedure by data collection. Forty-eight patients submitted to autologous

HSCT met the inclusion criteria for this study. The majority of patients (83.3%) were from Hospital Clementino Fraga Filho at Federal University of Rio de Janeiro Hospital (UFRJ). The mean age was 48.6 ± 11.7 , ranging from 20 to 66 years of age. Fifty percent of individuals were males. Considering ethnicity, 54.2% of the candidates were white, and 45.8% were non-whites. In 70.8% of the autologous HSCT recipients, the underlying disease was multiple myeloma followed by Hodgkin lymphoma (12.5%). Regarding comorbidities, 70.8% of individuals were anemic, with a mean of 3.73 million/ml of red cells at the time of oral exam. There were 25% of the patients with a history of hypertension, 12.5% with renal failure and with 4.2% chronically obstructive pulmonary disease.

The chemotherapy conditioning regimen was mainly melphalan (75%) followed by the regime cyclophosphamine, BCNU (carmustine) and VP-16 (etoposide) (CBV) (12.5%). Regarding prophylaxis, acyclovir was the antiviral drug used in 93.8% of the patients, ciprofloxacin was the antibacterial drug used in 85.4%, and the antifungal drug fluconazole was given to 50% of patients.

The baseline oral characteristics are listed on Table 1 and the complications of HSCT on Table 2. Febrile neutropenia occurred in 46 (95.8%) patients and 63.0% of these cases were fever of unknown origin. Bacteremia occurred in 30.4% of the individuals and the most frequent microorganisms identified were coagulase-negative *Staphylococcus* spp. (8.3%), *Enterobacter cloacae* (6.2%), *Klebsiella pneumoniae* (6.2%) and *Staphylococcus aureus* (4.2%). Cefepime was the empiric antibiotic used in all cases of fever and in 21.7% of the cases vancomycin was associated. Almost all patients (97.9%) used granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF).

Regarding the correlation of periodontal parameters and classification of febrile neutropenia, it was observed that visible plaque was found in 56.4% (median 55.7) of the sites in patients presenting bacteremia, 47.8% (median 45.1) in patients with fever of unknown origin, 37.0% (median 38.9) in patients with clinically documented fever, and 36.2% (median 36.2) in patients with no fever, although there was no statistically significant difference between these groups ($p=0.46$). We also found that bleeding on probing was observed in 25.5% (median 24.8) of the sites in patients with bacteremia, 17.3% (median 17.40) in patients with fever of unknown origin, 12.3% (median 13.90) in clinically documented fever, and 11.9% (median 11.9%) in patients with no fever ($p=0.31$). All the clinical periodontal parameters and DMFT were lower, except probing depth, in patients with no febrile neutropenia, such as: marginal gingival bleeding, (0.7% of sites), clinical attachment level (mean 2.0), number of teeth lost (2.0 teeth) and DMFT index (9.0). Gingivitis, periodontitis and probing depth also did not show statistically significant difference between patients with different types of fever. There were no differences between the groups of patients presenting different types of febrile neutropenia and the number of teeth or DMFT index. The necessity of dental treatment was not different between patients with different types of febrile neutropenia. Regarding the correlation of periodontal parameters and febrile neutropenia, it was observed that patients with bacteremia showed higher values for all the periodontal parameters than individuals with no bacteremia, although not statistically significant (Table 3). When a cut-off point of 22% of sites with bleeding on probing was established, a statistic tendency correlation with bacteremia was found ($p=0.09$).

Some grade of oral mucositis (median score 8; range 2 – 25) was observed in 43 (89.6%) of the HSCT patients included in the study, and lasted for a median of 6 days (ranging from 2 to 12 days). The score and duration of mucositis according to

febrile neutropenia classification is demonstrated on Table 2. Regarding the correlation between periodontal status and mucositis, all patients with periodontitis (n=14) developed mucositis. More over, the presence of gingivitis at baseline (n=29) was significantly correlated with the occurrence of mucositis after HSCT ($p=0.05$). The majority of patients, who presented mucositis (88.4%), needed some sort of dental treatment such as restorations/prosthetics (94.7%), scaling/prophylaxis or oral hygiene instructions (88.4%) and dental extractions (16.0%).

Other oral complications during hospitalization period for HSCT recorded in this population were candidiasis (16.7%), pericoronitis (4.2%) and ecchymosis (2.1%). Candidiasis after HSCT occurred in 75% patients who presented candidiasis at baseline ($p=0.007$). Forty-five percent of the eleven patients that had dentures developed candidiasis after HSCT ($p=0.01$). In the 24 patients who had prophylaxis with fluconazole, 12.5% developed candidiasis ($p=0.70$).

Table 1 – Oral characteristics of the patients before hematopoietic stem cell transplant procedure: (n= 48)

Oral Characteristics	<i>n</i>	%
Candidiasis	4	8.30
Plasmacytoma	1	2.10
Focal fibrous hyperplasia	1	2.10
Gingivitis	29	60.40
Periodontitis	14	29.20
	Mean $\pm$ SD	Median (Range)
Number of teeth	20.79 $\pm$ 7.00	24.00 (6.00 – 28.00)
DMFT index	14.37 $\pm$ 6.60	13.00 (0.00 – 27.00)
Visible plaque (% of sites)	49.19 $\pm$ 21.50	44.66 (4.80 – 90.20)
Gingival marginal bleeding (% of sites)	8.11 $\pm$ 11.10	4.55 (0.00 – 54.20)
Probing depth in mm (Mean $\pm$ SD)	1.84 $\pm$ 0.40	1.80 (1.10 – 3.00)
Pocket depth		
Shallow pockets (% of sites)	95.71 $\pm$ 6.10	97.35 (72.50–
Moderate pockets (% of sites)	4.09 $\pm$ 5.70	100.00)
Deep pockets (% of sites)	0.18 $\pm$ 1.00	2.65 (0.00 – 26.80)
		0.00 (0.00 – 6.90)
Bleeding on probing (% of sites)	19.13 $\pm$ 13.70	17.05 (0.00 – 61.10)
Clinical attachment level (Mean $\pm$ SD)	2.43 $\pm$ 0.70	2.43 (1.10 – 4.60)

DMFT= decayed, missing and filled teeth

Table 2 – Relationship of fever classification with clinical data during hospitalization in 46 patients who presented fever

Clinical data of hospitalization period		Fever of unknown origin (n= 29)	Clinically documented fever (n=03)	Bacteremia (n= 14)	p-value**
Median (Range)					
Duration of neutropenia (days)	of	5.00 (1 – 10)	6.50 (5 – 8)	5.00 (1 – 11)	0.77
Duration of fever (days)	of fever	5.00 (1 – 9)	2.00 (0 – 3)	5.00 (3 – 22)	0.03
Time of antimicrobials use (days)	of	6.00 (2 – 12)	8.00 (7 – 12)	8.00 (5 – 16)	0.02
Time to engraftment (days)		12.00 (4 – 14)	13.00 (12 – 13)	11.50 (8 – 15)	0.31
Score of mucositis*		12.00 (4 - 25)	8.00 (4 – 8)	6.00 (2 – 23)	0.33
Duration of mucositis* (days)	of	6.00 (2 – 11)	4.00 (2 – 5)	7.00 (2 – 12)	0.18

SD: standard deviation

* Evaluated in 43 patients who presented mucositis; **Kruskal- Wallis

Table 3 – Comparison of oral conditions between individuals who presented or not bacteremia after hematopoietic stem cell transplantation

Oral Conditions	Bacteremia (n = 14)	no bacteremia (n = 32)	p-value*
Number of teeth (Mean ± SD)	19.14 ± 8.30	21.38 ± 6.55	0.57.

DMFT index (Mean $\pm$ SD)	15.42 $\pm$ 6.68	13.94 $\pm$ 6.66	0.60
Visible plaque (% of sites)	56.43 $\pm$ 22.64	46.20 $\pm$ 20.73	0.21
Gingival marginal bleeding (% of sites)	11.49 $\pm$ 16.58	6.72 $\pm$ 7.86	0.42
Probing depth in mm (Mean $\pm$ SD)	2.00 $\pm$ 0.60	1.78 $\pm$ 0.31	0.37
Pocket depth			
Shallow pockets (% of sites)	92.36 $\pm$	97.09 $\pm$ 3.00	0.24
Moderate pockets (% of sites)	9.88	2.86 $\pm$ 2.90	0.24
Deep pockets (% of sites)	7.09 $\pm$ 9.13	0.04 $\pm$ 0.24	0.14
	0.54 $\pm$ 1.83		
Bleeding on probing (% of sites)	25.52 $\pm$ 17.89	16.51 $\pm$ 10.93	0.10
Clinical attachment level (Mean $\pm$ SD)	2.75 $\pm$ 0.95	2.30 $\pm$ 0.65	0.16

*Mann Whitney

SD: standard deviation; DMFT: decayed, missing and filled teeth; SD: Standard deviation

Discussion

In the present study detailed information at baseline oral status of patients undergoing autologous HSCT was collected and correlated to complications following transplant. Interestingly, all the oral parameters evaluated demonstrated that individuals who presented bacteremia showed worst oral status than individuals with no bacteremia. However, these results were not statistically significant. Bleeding on probing and visible plaque parameters were higher in patients presenting bacteremia. The association of bleeding on probing and bacteremia was reported in patients with cardiovascular diseases. [28] More studies must be performed to verify this association in populations submitted to HSCT.

It was observed that patients with bacteremia presented higher percentage of sites with visible plaque than patients with other types of fever classification. To our knowledge, studies verifying this association have not been published. Multicenter studies, with larger samples of HSCT patients are necessary to confirm if higher levels of dental plaque are related to bacteremia in this population.

One might expect that marginal gingival bleeding would be significantly higher in this patients (n=48). Actually, the prevalence of marginal gingival bleeding was low in this population (mean 8.11%). Maybe anemia might justify this finding, as this comorbidity affected 70.8% of individuals in the studied population. Patients with anemia usually present pale gingival mucosa. [43,44]

Periodontitis leads to a great exposure of the connective tissue. Despite the fact that the studied population did not present severe periodontitis, the prevalence of periodontitis was 35.7% in individuals with bacteremia and 28.1% in individuals with no bacteremia. Perhaps, the reason for the non statistically significant correlation of periodontitis and bacteremia could be the fact that there were more than 90% of the

sites presenting shallow pockets. Maybe patients with severe periodontal disease may present higher risk for bacteremia. This hypothesis should be reinforced by studies in populations with more severe periodontal disease. Akintoye *et al.* [21] did not find a correlation between periodontal status and the occurrence of bacteremia, but they evaluated patients through radiograph examination only, so it may have limited value to periodontitis diagnosis.

The incidence of bacteremia (29.2%) was similar to other studies that reported a range of 20% to 50%. [2, 6] The most common isolated bacteria in blood cultures were coagulase-negative *Staphylococcus* spp., similar to the majority of studies that reported Gram-positive isolates. [2, 9, 25-27] Despite these bacteria are not typically isolated from periodontal or oral environment, they may be opportunistic in dental plaque. [21] The hospital environment can probably be the source of these microorganisms.

Episodes and duration of febrile neutropenia (Table 2) were similar to other studies. [8, 24-26] Fever of unknown origin was the most frequent type of fever (60.4%), like other authors who reported it ranging from 49% to 63%. [8, 24-26] Fever of unknown origin may be related to infection, or as a consequence of engraftment of cells, result of underlying disease, medications or transfusions [14]. After bacteremia, the highest percentage of visible plaque and bleeding on probing were in patients with fever of unknown origin. On the other hand, all the periodontal and DMFT values were inferior, except probing depth, in patients with no febrile neutropenia, nevertheless, just two patients have not showed fever. Maybe a significant level would be achieved in studies with larger samples.

The duration of neutropenia may interfere with patient outcome. The predisposition for infection increases when neutrophil count is below 500 cells per mm³ of blood. In the population studied, patients presented neutropenia with a median duration of 6

days after HSCT. Some studies have reported longer periods of neutropenia ranging from 8 to 11 days. [2, 8, 9, 25]. This may be explained by the fact that the majority of patients in the present study were under melphalan (74.5%) and granulocyte colony stimulating factor (G-CSF) regime. It has been reported that the use of this regime has reduced the period between the infusion and the engraftment of cells. [45, 46]

In the present study 85.4% of patients used prophylactic ciprofloxacin. Controversial results have been reported on the efficacy of quinolone prophylaxis for Gram-negative pathogens in HSCT. According with Oliveira *et al.* 2007, the use of quinolone prophylaxis against Gram-negative pathogens decreased in 85% the risk of developing fever after HSCT. [26] However, other studies show no differences in the prognosis of patients under quinolone prophylaxis. [9] Maybe, a shift in the type of microorganisms might occur, without a clinical benefit. [6]

The chemotherapy received previous to HSCT, as well as all underlying conditions and medications administered to cancer patients increase the predisposition to complications and opportunistic infections [18, 46-49], such as fungal infections [7] Oral candidiasis is a common finding in onco-hematologic patients [1, 13, 50, 51] and was present in 8.3% of patients at present study baseline. Half of the patients who underwent autologous HSCT procedure used fluconazole for fungal prophylaxis. However, oral candidiasis occurred in 16.7% of patients during neutropenic period after HSCT, despite fluconazole prophylaxis. This may be explained by the fact that the use of fluconazole does not eliminate colonizing cepas. [54] The three patients who developed candidiasis with antifungal prophylaxis presented oral candidiasis at baseline and wore dentures. There was a statistical association between the onset of candidiasis after HSCT and the use of dentures in the studied population. The relation

between candidiasis and the use of dentures is commonly reported. [52, 53] This might emphasize the intensity of special oral care for those patients wearing dentures.

Mucositis was a common event in the studied patients submitted to HSCT (89.6%) and occurred in 85.7% of patients with bacteremia. However, there was no correlation of bacteremia and the occurrence and severity of mucositis. All patients with periodontitis developed mucositis after HSCT and 88.4% of the patients with mucositis needed some kind of dental treatment in the evaluation prior to transplant. Recent studies reported a relationship between oral status and the occurrence of mucositis in patients submitted to chemotherapeutic regimes or HSCT. [17, 38, 39, 56, 57] Interestingly, patients with gingivitis showed significant correlation with mucositis after HSCT, however, there was no such correlation with severity and duration of mucositis. In the population of the present study there was no statistical significance between other oral parameters prior to HSCT and occurrence, severity or duration of mucositis.

Besides oral manifestations, there are many variables that should be analyzed, in order to evaluate the etiological factor for febrile neutropenia after HSCT. The purpose of the present study was to verify the association between oral status and the complications of HSCT. Patients with bacteremia presented poorer dental and periodontal status than patients with no bacteremia; nevertheless, this was not statistically significant. More studies must be conducted in similar populations in order to confirm this statement.

References

1. NIH (1990) Consensus Statement: oral complications of cancer therapies: NCI Monogr 9.
2. Salazar RSC, Maroto P, Tabernero JM, Brunet J, Verger G, Valentí V, Cancelas JÁ, Ojeda B, Mendoza L, Rodríguez M, Montesinos J, López-López JJ (1999) Infections complications in 126 patients treated with high-dose chemotherapy and autologous peripheral blood stem cell. *Bone Marrow Transplant* 23:27-33.
3. Pattni R, Walsh LJ, Marshall RI, Cullinan MP, Seymour GJ, Bartold PM (2000) Changes in the periodontal status of patients undergoing bone marrow transplantation. *J Periodontol* 71(3):394-402.
4. Donnelly JP (2000) Infection in the neutropenic and haematopoietic stem cell recipient. *Curr Opin Infect Dis* 13:337-342.
5. Gillespie T, Masterton R (1998) Investigation of infection in the neutropenic patient with fever. *Journal of Hospital Infection* 38:77-91.
6. Collin BA, Leather HL, Wingard JR, Ramphal R (2001) Evolution, incidence, and Susceptibility of bacterial Bloodstream Isolates from 519 Bone Marrow Transplants Patients. *Clinical Infectious Diseases* 33:947-953.
7. Wingard, JR (2002) Antifungal chemoprophylaxis after blood and narrow transplantation. *Clin Infect Dis* 34:1386-1390.
8. Auner, HW, Sill H, Mulabecirovic A, Linkesch W, Krause R (2002) Infectious complications after autologous hematopoietic stem cell

transplantation: comparison of patients with acute myeloid leukemia, malignant lymphoma, and multiple myeloma. *Ann Hematol* 81(7):374-7.

9. Nucci M, Andrade F, Vigorito A, Trabasso P, Aranha JF, Maiolino A, De Souza CA (2003) Infections complications in patients randomized to receive allogeneic bone marrow or peripheral blood transplantation. *Transplant Infectious Disease* 5:167-173.

10. Dettenkofer M, Ebner W, Bertz H, Babikir R, Finke J, Frank U, Ruden H, Daschner FD (2003) Surveillance of nosocomial infections in adult recipients of allogeneic and autologous bone marrow and peripheral blood stem-cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 31(9):795-801.

11. Overholser CD, Peterson DE, Williams LT, Schimpff SC (1982) Periodontal infection in patients with acute nonlymphocyte leukemia. Prevalence of acute exacerbations. *Arch Inter Med* 142(3):551-554.

12. Barret AP (1986) Oral complications of bone marrow transplantation. *Aust N Z J Med* 16(2):39-240.

13. Heimdahl A, Mattsson T, Dahllöf G, Lönnquist B, Ringdén O (1989) The oral cavity as a port of entry for early infections in patient treated with bone marrow transplantation. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 68(6):711-716.

14. Weikel DS, Peterson DE, Rubinstein LE (1989) Incidence of fever following invasive oral interventions in the myelosuppressed cancer patient. *Cancer Nurs* 12:265-270.

15. Laine PO, Lindqvist JC, Pyrhönen SO, Strand-Pettinen IM, Teerenhovi LM, Meurman JH (1992) Oral infection as a reason for febrile episodes in

lymphoma patients receiving cytostatic drugs. *European Journal of Cancer B Oral Oncol* 28B(3):103-107.

16. Siminoski, K (1993) Persistent fever due to occult dental infection: case report and review. *Clin Infect Dis* 16(4):550-554.

17. Borowski B, Benhamou E, Pico JL, Laplanche A, Margainaud JP, Hayat M (1994) Prevention of oral mucositis in patients treated with high-dose chemotherapy and bone marrow transplantation: a randomised controlled trial comparing two protocols of dental care. *European Journal of Cancer* 30(2):93 - 97.

18. Epstein JB, Raber-Durlacher JE (2009) Advances in hematologic stem cell transplant: An update for oral health care providers. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 107(3):301-312.

19. Raber-Durlacher JE, Epstein JB, Raber J, Van Dissel JT, Van Winkelhoff AJ, Guiot HF, Der Velden U (2002) Periodontal infection in cancer patients treated with high-dose chemotherapy. *Support Care Cancer* 10:466-473.

20. Holmstrup P, Glick M (2002) Treatment of periodontal disease in the immunodeficient patient. *Periodontology* 2000 28:190-205.

21. Akintoye, SO, Brennan MT, Graber CJ, McKinney, BE. Rams TE, Barrett, AJ, Atkinson JC (2002) A retrospective investigation of advanced periodontal disease as a risk factor for septicemia in hematopoietic stem cell and bone marrow transplant recipients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 94(5):581-8.

22. Yamagata K, Onizawa K, Yanagawa T, Hasegawa Y, Kojima H, Nagasawa T, Yoshida H (2006) A prospective study to evaluate a new detail management protocol before hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 38:237-242.
23. Lindhe J, Thorkild K, Lang NP (2005) *Tratado de Periodontia Clínica e Implantologia Oral* 4th ed Guanabara Koogan São Paulo
24. Mullen CA, Nair J, Sandesh S, Chan KW (2000) Fever and neutropenia in pediatric hematopoietic stem cell transplant patients. *Bone Marrow Transplant* 25(1):59-65.
25. Reich G, Mapara MY, Reichardt P, Dörken B, Maschmeyer G (2001) Infectious complications after high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation: comparison between patients with lymphoma or multiple myeloma and patients with solid tumors. *Bone Marrow Transplant* 27(5):525-529.
26. Oliveira AL, Souza M, Carvalho-Dias VMH, Ruiz MA, Silla L, Tanaka PY, Simões BP, Trabasso P, Seber A, Lotfi CJ, Zanichelli MA, Araújo VR, Godoy C, Maiolino A, Urakawa P, Cunha CA, Souza CA, Pasquini R, Nucci M (2007) Epidemiology of bacteremia and factors associated with multi-drug-resistant gram-negative bacteremia in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplantation*: 1-7.
27. Frere P, Hermannee JP, Debouge MH, De Mol P, Fillet G, Beguin Y (2004) Bacteremia after hematopoietic stem cell transplantation: incidence and predictive value of surveillance cultures. *Bone Marrow Transplant* 33(7): 745-9.

28. Yuen K, Woo PCY, Liang RHS, Chiu EKW, Chen FFE, Wong SSY, Lau Y, Ha S, Peiris JSM, Siau H, Chan T (1998) Clinical Significance of Alimentary Tract Microbes in Bone Marrow Transplant Recipients. *Diagn Microbiol Infect Disease* 30:75-81
29. Machatschek J, Duda J, Matthay K, Cowan M, Horn B (2003) Immune reconstitution, infectious complications and post transplant supportive care measures after autologous blood and marrow transplantation in children. *Bone Marrow Transplant* 32(7):687-693.
30. Chen CY, Hansen KS, Hansen LK (2008) *Rhizobium radiobacter* as an opportunistic pathogen in central venous catheter – associated bloodstream infection: case report and review. *Journal of Hospital Infection* 68:203-207.
31. Soga Y, Yamasuji Y, Kudo C, Matsuura-Yoshimoto K, Yamabe K, Sugiura Y, Maeda Y, Ishimaru F, Tanimoto M, Nishimura F, Takashiba S (2009) Febrile neutropenia and periodontitis: lessons from a case periodontal treatment in the intervals between chemotherapy cycles for leukemia reduced febrile neutropenia. *Support Care Cancer* 17:581-587.
32. Sonis, ST (1998) Mucositis as a biological process: a new hypothesis for the development of chemotherapy-induced stomatotoxicity. *Oral Oncology* 34:39-43.
33. Donker AE, Van Merkesteyn JP, Bredius RG, Van Weel-Sipman MH (2002) Value of panoramic radiographs in paediatric pre-bone marrow transplantation oral evaluation. *Int J Oral Maxillofac Surg* 31(2):170-172.

34. Djuric M, Hillier-kolarov V, Belic A, Jankovic L (2006) Mucositis prevention by improved dental care in acute leukemia patients. *Support Care Cancer* 14(2):137-146.
35. Keefe DM, Schubert M, Elying LS, Sonis ST, Epstein JB, Raber-Durlacher JE, Migliorati CA, McGuire DB, Hutchins RD, Peterson DE (2007) Updated Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Treatment of Mucositis. *Cancer* 109:820-831.
36. Soga Y, Nishimura F, Saito T, Ishimaru F, Mineshiba J, Mineshiba F, Takaya H, Sato H, Kudo C, Kokeyuchi S, Fujii N, Tanimoto M, Takashiba S (2008) Appearance of multidrug-resistant opportunistic bacteria on the gingiva during leukemia treatment. *Journal Periodontology* 79:181-186.
37. Schubert MM, William BE, Lloid ME, Donaldson G, Chapko MK (1992) Assessment Scale for the Rating of Oral Mucosal Changes Associated with Bone Marrow Transplantation. *Cancer* 69(10):2469-2477.
38. Immunocompromised Host Society (1990) The design, Analysis, and Reporting of Clinical Trial on the Empirical Antibiotic Management of the Neutropenic Patient. *Journal of Infectious Diseases* 16:397-401.
39. Daly CG, Mitchell DH, Highfield JE, Grossberg DE, Stewart D (2001) Bacteremia due to periodontal probing: a clinical and microbiological investigation. *J Periodontol* 72(2):210-4.
40. Brenner H, Gondos A, Pulte D (2008) Expected log-term survival of patients diagnosed with multiple myeloma in 2006-2010. *Haematologica* 94(2):270- 275.

AVALIAÇÃO DO STATUS PERIODONTAL PRÉ E PÓS TRANSPLANTE DE CÉLULAS TRONCO HEMATOPOIÉTICAS

Resumo

INTRODUÇÃO: O transplante autólogo de células tronco hematopoiéticas (TCTH) altera as condições de imunidade dos indivíduos. A doença periodontal pode ser influenciada pela resposta imune do hospedeiro. O presente estudo teve como objetivo testar a hipótese de que não há diferenças entre os parâmetros periodontais antes e depois do TCTH.

MÉTODOS: Foram incluídos nesta avaliação pacientes de dois centros de referência de TCTH do Rio de Janeiro, HUCFF e HEMORIO. Dados como doença de base, comorbidades bem como tratamento instituído foram coletados do prontuário. Uma única examinadora calibrada realizou o exame periodontal previamente e 4 meses pós- TCTH, incluindo os seguintes parâmetros: placa visível, índice gengival, sangramento à sondagem, nível clínico de inserção e supuração. Os critérios de exclusão foram: pacientes com menos de 18 anos; pacientes com menos de 6 dentes; e pacientes que apresentassem menos de 20,000 plaquetas por mm³ de sangue no momento do exame.

RESULTADOS: Dos 39 pacientes avaliados, observou-se, que as doenças de base mais freqüentes eram mieloma, (76,9%) e linfoma de Hodgkin (10,3%). Melfalano foi o quimioterápico de alta dose utilizado em 82,1% dos pacientes e 28,8% eram hipertensos. Ciprofloxacina foi utilizado na profilaxia anti-bacteriana em 84,6% dos casos. A profundidade de bolsa a sondagem aumentou nos 4 meses pós-TCTH e foi o único parâmetro periodontal que teve uma alteração estatisticamente significativa

($p < 0,001$). Observou-se discreta melhora na porcentagem de sítios com placa visível e índice gengival, além de uma piora em todos os outros parâmetros avaliados.

CONCLUSÃO: Não houve alterações significativas nos parâmetros periodontais avaliados, exceto na profundidade de bolsa após 4 meses do TCTH. Mais estudos necessitam ser conduzidos para delinear-se a participação do TCTH neste processo.

Introdução

O aumento da produção de mediadores inflamatórios na presença de bactérias periodonto patogênicas pode aumentar a destruição dos tecidos periodontais. (Noack B, 2001). Em pacientes submetidos ao transplante autólogo de células tronco hematopoiéticas (TCTH) há uma diminuição de células da medula óssea causada pela quimioterapia de alta dose (ZAGO *et al.*, 2004; VECHIATO *et al.*, 2005). No período pós-TCTH, a resposta inflamatória do periodonto à infecção pode estar alterada, pois mesmo após a “pega” da medula, ocorrem alterações imunológicas. (BECK e OFFENBACHER 2002; MACHATSCHEK *et al.*, 2003; SCANNAPIECO *et al.*, 2004)

O transplante autólogo de células tronco-hematopoiéticas (TCTH) é indicado no tratamento de neoplasias hematológicas. Consiste na infusão de células tronco-hematopoiéticas, anteriormente aferidas do próprio paciente. Antes deste procedimento, é instituída quimioterapia de alta dose objetivando a erradicação das células neoplásicas, o que, por sua vez, causa a aplasia medular (VECHIATO *et al.*, 2005). No período de aplasia, ocorre uma predisposição dos indivíduos a infecções e bacteremia. Algumas bactérias encontradas em hemoculturas de indivíduos submetidos ao TCTH podem ser tipicamente isoladas do periodonto (AKINTOYE *et al.*, 2002).

Outro aspecto a ser considerado sobre o período de transplante é que muitos pacientes fazem uso de antibióticos profiláticos e/ou empíricos, podendo alterar a microbiota, e conseqüentemente a resposta periodontal (COLLIN *et al.*, 2001; NUCCI *et al.*, 2003 ; OLIVEIRA *et al.*, 2007). O objetivo deste estudo foi testar a hipótese de que não ocorrem alterações no status periodontal de pacientes submetidos ao TCTH autólogo.

Pacientes e Métodos

Este é um estudo de coorte prospectivo em que as condições periodontais de indivíduos submetidos ao TCTH autólogo foram avaliadas antes e depois do transplante. Foram avaliados pacientes de dois centros de referência no Rio de Janeiro: Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (HUCFF) na Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ) e Instituto Estadual de Hematologia Arthur de Siqueira Cavalcanti (HEMORIO), no período de setembro de 2008 a março de 2010. Os critérios de exclusão foram: pacientes com menos de 18 anos; pacientes com o menos de 6 dentes; e pacientes que apresentassem menos de 20,000 plaquetas por mm^3 de sangue no momento do exame.

O protocolo do estudo foi explicado a todos os candidatos, e o paciente foi incluído no estudo após mostrar interesse em participar e ter assinado o termo de consentimento livre e esclarecido.

Foram coletados dados clínicos e demográficos, através do prontuário médico e exame periodontal completo. O exame oral foi realizado utilizando-se luz halógena frontal. No exame periodontal, avaliou-se 6 sítios por dente, utilizando-se sonda periodontal North Carolina (Hu-Friedy[®], Chicago, IL, USA), incluindo as seguintes avaliações: placa visível, índice gengival, profundidade de bolsa, nível clínico de inserção, sangramento à sondagem, e supuração.

A gengivite foi diagnosticada quando o sangramento marginal estava presente. Periodontite foi diagnosticada quando se observou um mínimo de 4 sítios em 4 dentes diferentes, com nível clínico de inserção maior ou igual a 4, e sangramento à sondagem. Os exames foram realizados antes do TCTH e, em média 4 meses depois do procedimento.

Os dados coletados foram armazenados e analisados através do programa SPSS 16.0 (Statistical Package for the Social Sciences for Windows[®], SPSS Inc., Chicago, IL, USA). O nível de significância foi estabelecido em 5%. Alguns dados foram apresentados como análise descritiva. Para a comparação entre os parâmetros periodontais, antes e após o TCTH, utilizou-se o teste de Wilcoxon.

Resultados

Nesta coorte, 48 pacientes foram submetidos ao exame oral prévio e ao TCTH autólogo. Nove pacientes (18,8%) foram excluídos do estudo, por não terem sido reavaliados. Os motivos para a não realização do novo exame foram: óbito de 5 (10,5%) pacientes e impossibilidade de comparecimento de 4 (8,3%). As características clínicas como doença de base e co-morbididades dos 39 pacientes incluídos no estudo estão listadas na Tabela 1.

Tabela 1 – Características clínicas dos pacientes submetidos ao transplante autólogo de células tronco hematopoiéticas (n=39)

Características Clínicas	n	%
Doença de Base		
Mieloma múltiplo	30	76,90
Linfoma de Hodgkin	04	10,30
Linfoma não Hodgkin	02	5,10
Amiloidose	02	5,10
Síndrome POEMS	01	2,60
Regime quimioterápico de alta dose		
Melfalano	32	82,10
CBV	04	10,30
BEAM	02	5,10
Outro	01	2,60
Co-morbidades		
Hipertensão arterial sistêmica	11	28,20
Insuficiência renal crônica	04	10,30
DPOC	02	5,10
Profilaxias antimicrobianas		
Ciprofloxacina	33	84,60
Fluconazol	18	46,20
Aciclovir	37	94,90

POEMS: polineuropatia, organomegalia, endocrinopatia, proteína M e alterações cutâneas; CBV: ciclofosfamida, BCNU (Carmustine) e VP-16; BEAM: BCNU (Carmustine), citarabina, etoposide e melfalano; DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica.

A média de idade dos 39 pacientes foi de 50,6 ($\pm$ 10,9) anos. Observou-se 20 (51,3%) homens e 19 (48,7%) de mulheres. A neutropenia febril ocorreu em 37 (94,9%) dos pacientes e em todos, cefepime foi o antimicrobiano empírico de escolha, sendo que em 23,1% destes casos, a vancomicina foi associada.

Dentre os pacientes avaliados (n=39), 61,5% apresentavam gengivite e 28,2% apresentavam periodontite antes do TCTH.

A tabela 2 mostra as médias dos parâmetros periodontais avaliados previamente e 4 meses pós-TCTH. A porcentagem de sítios com placa visível permaneceu alta entre os indivíduos avaliados, apesar de ter ocorrido uma discreta melhora após o TCTH. Ocorreu um discreto aumento no sangramento à sondagem e no nível clínico de inserção, não estatisticamente significativo. No entanto, houve um aumento estatisticamente significativo na média de profundidade de bolsa ($p<0.001$). Em relação à profundidade de bolsa, 30 indivíduos aumentaram a profundidade de bolsa à sondagem e 23 aumentaram o nível clínico de inserção na reavaliação.

Tabela 2 – Exame periodontal prévio e quatro meses após o transplante autólogo de células tronco hematopoiéticas (n=39)

Dados Periodontais	Exame inicial	Reavaliação		p-valor
	Média ± DP	pós-TCTH Média ± DP	Média das diferenças	
Placa visível (% sítios)	48,59 ± 21,32	46,08 ± 19,35	- 2,51 ± 17,11	0,56
Índice Gengival (% sítios)	7,90 ± 11,41	6,97 ± 6,45	- 0,92 ± 9,73	0,76
Sangramento à sondagem (% sítios)	18,71 ± 13,26	19,16 ± 11,12	0,44 ± 10,58	0,81
Supuração (% sítios)	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	1,00
NCI (mm)	2,46 ± 0,82	2,57 ± 0,71	0,10 ± 0,37	0,06
PBS (mm)	1,83 ± 0,44	1,99 ± 0,27	0,16 ± 0,27	0,001*
Profundidade de bolsa				
1-3 mm (% dos sítios)	95,67 ± 6,64	94,83 ± 5,76	- 0,84 ± 3,77	0,17
4-6 mm (% dos sítios)	4,09 ± 6,13	4,89 ± 5,43	0,80 ± 3,68	0,16
≥ 7 mm (% dos sítios)	0,23 ± 1,12	0,26 ± 0,97	0,03 ± 0,46	0,78
Nível clínico de inserção				
1-3 mm (% dos sítios)	83,14 ± 15,79	82,61 ± 15,77	- 0,53 ± 7,64	0,95
4-6 mm (% dos sítios)	14,73 ± 13,15	15,47 ± 12,99	0,74 ± 6,90	0,75
≥ 7 mm (% dos sítios)	2,11 ± 4,28	1,90 ± 3,73	0,03 ± 0,46	0,46

Wilcoxon

DP: desvio padrão; TCTH: transplante autólogo de células tronco hematopoiéticas;

NCI: Nível clínico de inserção; PBS: Profundidade de bolsa à sondagem.

* $p < 0.001$ – diferença significativa antes e depois do TCTH utilizando Wilcoxon

Discussão

O presente estudo avaliou candidatos ao TCTH para verificar possíveis alterações em parâmetros periodontais após este procedimento. Não houve diferenças clínicas entre os dois exames periodontais para a maioria dos parâmetros avaliados, entretanto ocorreu um aumento estatisticamente significativo na profundidade de bolsa ($p<0.001$) e, uma tendência estatística de perda de inserção ($p=0.06$), apesar de uma redução na porcentagem de sítios com placa visível.

Houve também um aumento na porcentagem de bolsas médias. No entanto, pela manutenção da variabilidade entre os indivíduos, não se observou significância estatística deste parâmetro.

Existe pouca informação publicada a respeito das alterações do status periodontal relacionadas ao TCTH (PATTNI *et al.*, 2000). Verificamos resultados distintos quando comparamos com o estudo de Pattni *et al.* (PATTNI *et al.*, 2000). Estes autores verificaram alteração em parâmetros periodontais que ocorreram em pacientes submetidos ao TCTH alogênico, após 3 e 6 meses do TCTH, avaliou-se uma melhora no nível clínico de inserção e no índice gengival. Apesar da aparente semelhança entre os estudos, as diferenças nos resultados podem ser explicadas pelas medidas interventivas, já que todos os pacientes no estudo de Pattni *et al.* receberam cuidados orais antes, durante e após o período de TCTH.

O controle de placa já foi alvo de estudo em pacientes internados para tratamento quimioterápico (BROW *et al.*, 1989; ELLEGARD *et al.*, 1989; WEIKEL *et al.*, 1989; BOROWSKI *et al.*, 1994; ELAD *et al.*, 2003), mostrando uma melhora nos níveis de sangramento gengival após intensivo controle de placa, mesmo no período de mielossupressão. No presente estudo, não houve um rigoroso controle de placa durante o curto período de internação.

Setenta por cento dos pacientes do presente estudo foram avaliados com menos de uma semana do TCTH. Este período não representa o tempo adequado para as necessidades de tratamento apresentadas. É recomendado que os procedimentos de exodontia e raspagem sejam realizados com pelo menos duas semanas antes do condicionamento quimioterápico (HEIMDAHL *et al.*, 1989; ELAD *et al.*, 2003). Mesmo assim, todos os pacientes que necessitavam tratamento foram orientados em relação a esta necessidade e encaminhados para tratamento dentário, quando aptos.

Apesar da orientação que ocorreu após o exame oral, aparentemente os pacientes avaliados não buscaram o atendimento odontológico, fato observado pela manutenção dos parâmetros avaliados. Uma das possibilidades seria a desmotivação dos pacientes em relação à saúde oral, pelo risco eminente de óbito relacionado ao diagnóstico de câncer. Apesar disso, a equipe de saúde tem a responsabilidade de incluir a avaliação, e se necessário, tratamento odontológico previamente ao TCTH, orientando em relação às sequelas da falta de tratamento (MOORE, 2007). A desinformação destes indivíduos sobre a necessidade de uma avaliação e tratamento odontológico anterior ao período do exame pode ter sido a razão pela qual estes pacientes apresentavam uma saúde oral deficiente. Desta forma, no presente estudo, observou-se uma falta de integração entre paciente, médico e dentista, apesar do esforço da equipe de saúde.

A população estudada não apresentava doença periodontal grave. O mesmo foi notado no estudo de Pattni *et al.* (PATTTNI *et al.*, 2000). Talvez em pacientes com maior gravidade de doença periodontal houvesse maiores alterações após o TCTH.

Vários fatores poderiam afetar os tecidos periodontais, dentre eles, o uso profilático e/ou empírico de antimicrobianos, a duração da aplasia ou recuperação medular. Ainda não está claro o papel que as condições relacionadas ao TCTH exercem nos parâmetros periodontais.

As limitações do presente estudo consistiram no número reduzido de pacientes, reflexo da demanda dos serviços de transplante, e na dificuldade em acompanhar estes indivíduos por um período maior do que 4 meses, para que fossem verificadas alterações periodontais devido ao TCTH.

Desta forma, pode-se concluir que, nesta população de pacientes submetidos ao TCTH não houve alterações clinicamente significativas na maioria dos parâmetros periodontais avaliados, exceto profundidade de bolsa, quando foram comparados os exames periodontais pré e pós- transplante. Mais estudos necessitam ser conduzidos para delinear-se a participação do TCTH neste processo.

Referências

AKINTOYE, S.O.; BRENNAN, M.T.; GRABER, C.J.; MC KINNEY, B.E.; RAMS, T.E.; BARRETT, A.J. ATKINSON, J.C. A retrospective investigation of advanced periodontal disease as a risk factor for septicemia in hematopoietic stem cell and bone marrow transplant recipients. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, v.94, n.5, Nov, p.581-8. 2002.

BECK, J.D.; OFFENBACHER, S. Relationships Among clinical measures of periodontal disease and their associations with systemic markers. Ann Periodont, v.7, p.79-89. 2002.

BOROWSKI B.; BENHAMOU E.; PICO J.L.; LAPLANCHE, A.; MARGAINAUD J.P.; HAYAT M. Prevention of oral mucositis in patients treated with high-dose chemotherapy and bone marrow transplantation: a randomised controlled trial comparing two protocols of dental care. European Journal of Cancer, p.93 -97. 1994.

BROW, A.T.; SIMS RAYBOULD, T.P.; LILLICH, T.T.; HENSLEE, P.J., FERRETTI, G.A. Oral Gram- negative Bacilli in Bone marrow Transplant Patients Given Chlorhexidine Rinses. Journal Dental Research, v.68, n.7, July, p.1199 -1204. 1989.

COLLIN, B.A.; LEATHER, H.L.; WINGARD, J.R.; RAMPHAL, R. Evolution, incidence, and Susceptibility of bacterial Bloodstream Isolates from 519 Bone Marrow Transplants Patients. Clinical Infectious Diseases, v.33, p.947-953. 2001.

ELAD, S.; GARFUNKEL, A.A.; OR, R.; MICHAELI, E.; SHAPIRA, M.Y.; GALILI, D. Time limitations and the challenge of providing infectionpreventing dental care to hematopoietic stem-cell transplantation patients. Support Care Cancer v.11, p.674 - 677. 2003.

ELLEGARD, B.; BERGMANN, O.J.; ELLEGARD, J. Effect of plaque removal with acute leukemia. J Oral Pathol Med, v.18, p.54 - 58. 1989.

HEIMDAHL, A.; MATTSON, T.; DAHLLÖF, G.; LÖNNQUIST, B.; RINGDÉN O. The oral cavity as a port of entry for early infections in patient treated with bone marrow transplantation. Oral Surg Oral Med Oral Pathol v.68, n.6, p.711 - 716. 1989.

MACHATSCHEK, J.; DUDA, J.; MATTHAY, K.; COWAN, M.; HORN, B. Immune reconstitution, infectious complications and post transplant supportive care measures after autologous blood and marrow transplantation in children. Bone Marrow Transplant, v.32, n.7, p.687- 693. 2003.

MOORE, S. Facilitating oral chemotherapy treatment and compliance through patient/family-focused education. Cancer Nurs., v.30, n.2, p.112-122. 2007.

NOACK, B.; GENCO, R.J.; TREVISAN, M.; GROSSI, S.; ZAMBON, J.J.; NARDIN, E. Periodontal infections contribute to elevated systemic C-Reactive Protein Level. Journal Periodontology, v.72, p.1221-1227. 2001.

NUCCI, M.A.; ANDRADE, F.; VIGORITO, A.; TRABASSO, P.; ARANHA, J.F.;
MAIOLINO, A.; DE SOUZA, C.A. Infections complications in patients randomized to
receive allogeneic bone marrow or peripheral blood transplantation. *Transplant
Infectious Disease* v.5, p. 167-173. 2003.

OLIVEIRA, A.L.; SOUZA, M.; CARVALHO-DIAS, V.M.H.; RUIZ, M.A.; SILLA, L.;
TANAKA, P.Y.; SIMÕES, B.P.; TRABASSO, P.; SEBER, A.; LOTFI, C.J.;
ZANICHELLI, M.A.; ARAÚJO, V.R.; GODOY, C.; MAIOLINO, A.; URAKAWA, P.;
CUNHA, C.A.; SOUZA, C.A.; PASQUINI, R.; NUCCI, M. Epidemiology of
bacteremia and factors associated with multi-drug-resistant gram-negative bacteremia in
hematopoietic stem cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplantation*, p.1-7.
2007.

PATTNI, R.; WALSH, L.J.; MARSHALL, R.I.; CULLINAN, M.P.; SEYMOUR, G.J.;
BARTOLD, P.M. Changes in the periodontal status of patients undergoing bone
marrow transplantation. *J Periodontol* v.71, n.3, march, p.394 -402. 2000.

SCANNAPIECO, F.A. Periodontal inflammation: from gingivitis to systemic disease?
Compend Contin Educ Dent, v.25, n.7, p.16 - 25. 2004.

VECHIATO, C.; SOARES, A.; JANKO, F. Quimioterápicos utilizados no tratamento
de pacientes submetidos a transplante de medula óssea, no hospital Araújo Jorge, no ano
de 2004. *Revista Eletrônica de Farmácia*, v.2, n.2, p.214-217. 2005.

WEIKEL, D.S.; PETERSON, D.E.; RUBINSTEIN, L.E. Incidence of fever following invasive oral interventions in the myelosuppressed cancer patient. *Cancer Nurs*, v.12, p.265-270. 1989.

ZAGO, M.A.; FALCÃO, R.P.; PASQUINI, R. *Hematologia, fundamentos e prática*. Rio de Janeiro: Atheneu. 2004. 1081 p.

6. DISCUSSÃO

Neste estudo foram coletados dados sobre as condições orais, doença de base e complicações que ocorrem em pacientes submetidos ao TCTH autólogo. As condições orais foram correlacionadas com algumas complicações que ocorrem após o TCTH. Os resultados foram dispostos em forma de três artigos científicos em consonância com os objetivos do estudo. Os principais resultados serão discutidos a seguir.

Inicialmente, cinquenta e seis candidatos ao TCTH foram avaliados de acordo com condições clínicas e sócio-demográficas, e incluídos no artigo 1 “ **Os candidatos ao transplante autólogo de células tronco hematopoiéticas estão em condições orais adequadas?**” Destes, quarenta e oito indivíduos realizaram o TCTH e foram acompanhados em relação a algumas complicações do TCTH e incluídos no artigo 2 “**A correlação entre o status periodontal e as complicações do transplante autólogo de células tronco hematopoiéticas**”. Quatro meses após o TCTH, trinta e nove pacientes foram reavaliados em relação às condições periodontais para comparação entre os exames pré e pós-TCTH, apresentados no artigo 3 “**Alteração do status periodontal de pacientes submetidos ao transplante autólogo de células tronco hematopoiéticas**”. Por conseguinte, a população estudada ficou separada em três extratos, de acordo com a dinâmica do estudo. Foi observada uma variabilidade nos parâmetros avaliados, ilustrada pelas diferentes médias entre os achados destes três extratos populacionais: candidatos ao TCTH (n=56), indivíduos que realizaram o TCTH (n=48) e pacientes que foram submetidos aos dois exames periodontais (n=39). Cuidados orais prévios parecem prevenir complicações durante o período de hospitalização para o TCTH, especialmente no período de neutropenia (NIH, 1990; BARKER, 1999; GOLDMAN, 2006; BARASCH e COKE, 2007). Na população

estudada, os pacientes não apresentavam condições orais apropriadas para serem submetidos ao TCTH. A maioria dos candidatos ao TCTH necessitava de tratamento odontológico básico, como orientações de higiene e raspagem (91,1%), restaurações ou próteses (39,3%), e extrações (17,9%). Mesmo em países desenvolvidos, foi evidenciado que grande parte dos candidatos ao TCTH apresentava necessidade de tratamento odontológico. (ELLEGARD *et al.*, 1989; HEIMDAHL *et al.*, 1989; GRABER *et al.*, 2001; ELAD *et al.*, 2003)

Quando as complicações pós-TCTH foram avaliadas, os principais achados deste estudo foram que todos os parâmetros periodontais avaliados e o CPOD, demonstraram uma condição oral mais deficiente nos pacientes que apresentaram bacteremia quando comparados aos que não apresentaram bacteremia, apesar destes resultados não serem estatisticamente significativos. Cabe ressaltar, que a média de sítios com placa visível e sangramento à sondagem foram os dois parâmetros mais elevados nos pacientes que apresentaram neutropenia febril associada à bacteremia (Tabela 3, artigo 2). Nenhum estudo publicado até o momento avaliou a associação entre placa visível e bacteremia em indivíduos submetidos ao TCTH, no entanto, em pacientes com cardiopatias, esta associação entre sangramento à sondagem e bacteremia já foi apontada (DALY *et al.*, 2001; DEMMER *et al.*, 2010). Desta forma, estudos multicêntricos necessitam ser desenvolvidos a fim de verificar estas associações nesta população.

A periodontite foi prevalente em 29.2% dos indivíduos que realizaram o TCTH. Apesar dos valores de profundidade de bolsa à sondagem e nível clínico de inserção terem demonstrado médias superiores nos pacientes com bacteremia, esta associação não foi estatisticamente significativa. Talvez devido ao fato de que a população do estudo não apresentava níveis elevados da doença periodontal. Resultados semelhantes foram encontrados em um estudo que correlacionou reabsorção da crista óssea alveolar

e bacteremia, em pacientes submetidos ao TCTH alogênico (AKINTOYE *et al.*, 2002). Se pacientes com maior gravidade de doença periodontal fossem avaliados, talvez esta associação pudesse ser encontrada.

A ocorrência da gengivite foi freqüente (55,4%) nos candidatos ao TCTH autólogo avaliados (Tabela 2, artigo 1). Pacientes onco-hematológicos de outros estudos apresentaram gengivite, variando de 15 a 25% (HEIMDAHL *et al.*, 1989; PATTNI *et al.*, 2000). As razões para esta discrepância podem estar nas diferenças entre o tamanho amostral ou o critério diagnóstico para gengivite que varia entre os estudos. A gengivite foi altamente prevalente nos indivíduos que realizaram o TCTH (60,4%), bem como nos indivíduos que foram avaliados 4 meses pós- TCTH (61.5%).

Curiosamente, o índice gengival, que avalia sangramento marginal, apresentou uma média baixa em comparação com o sangramento à sondagem. A explicação para este fato pode ser a freqüência de anemia encontrada nesta população, conseqüente à doença de base (KYLE e RAJKUMAR, 2009). É sabido que pacientes com anemia podem apresentar “palidez gengival” (PROCTOR *et al.*, 2005). Entretanto, o sangramento à sondagem do fundo da bolsa por ser uma mensuração mais profunda, apresentou uma média percentual de sítios maior (Tabela 3, artigo 1; Tabela 1, artigo 2).

Em relação aos parâmetros orais avaliados, houve uma associação entre o baixo nível educacional e os parâmetros clínicos mais deficientes. O índice de CPOD foi semelhante a outro estudo desenvolvido em candidatos a TCTH brasileiros (SHCAIRA *et al.*, 2009). Não houve correlação estatística deste índice com as complicações pós-transplante (Tabela 3, artigo 2).

A candidíase oral é um achado comum em pacientes onco-hematológicos que estão em tratamento (HEIMDAHL *et al.*, 1989; NIH, 1990) e estava presente em 8.3% (n=4)

dos indivíduos no primeiro exame (Tabela 1, artigo 2). Em metade dos pacientes (n=24) que foram submetidos ao transplante autólogo foi instituída profilaxia antifúngica com fluconazol. Apesar disso, desenvolveram candidíase oral 12,5% (n=3) dos indivíduos que fizeram profilaxia, durante o período de neutropenia pós-TCTH. Talvez esta ocorrência tenha relação com o fato do fluconazol não eliminar as cepas deste fungo, como também a existência de uma colonização primária ser um fator que aumente as chances de uma nova ocorrência (ALCURE *et al.*, 2008). Os três pacientes que desenvolveram candidíase com profilaxia antifúngica, tinham apresentado candidíase no *baseline* e usavam próteses totais. Observou-se uma associação estatística entre o aparecimento de candidíase no período de neutropenia pós-TCTH e o uso de próteses totais na população estudada. A relação entre o uso de próteses totais e o aparecimento de candidíase é comumente relatado na literatura (DAVIES *et al.*, 2008; PENTENERO *et al.*, 2008).

A mucosite foi um evento comum nos pacientes submetidos ao TCTH autólogo (89,6%), embora não apresentassem níveis altos de gravidade. Os cuidados orais antes do TCTH parecem diminuir a ocorrência e/ou a gravidade da mucosite (BOROWSKI *et al.*, 1994; MELKOS *et al.*, 2003; RUBENSTEIN *et al.*, 2004; DJURIC *et al.*, 2006; KEEFE *et al.*, 2007). No presente estudo, os indivíduos que apresentavam gengivite no exame inicial, desenvolveram mucosite após TCTH ($p=0.05$). Entretanto, nenhum outro parâmetro oral prévio ao TCTH teve associação com o diagnóstico da mucosite. Este achado, entretanto, não esclarece a associação de envolvimento periodontal com o surgimento, a gravidade, e a duração da mucosite.

A ocorrência, gravidade e duração da mucosite, não tiveram associação com a ocorrência de bacteremia neste estudo.

A incidência de bacteremia (29.2%) foi semelhante a outros estudos (SALAZAR *et al.*, 1999; COLLIN *et al.*, 2001; AUNER *et al.*, 2002) que mostram uma variação de 20 a 50%. As bactérias mais comumente isoladas foram *Staphylococcus* spp. coagulase-negativa, ou seja, as mesmas relatadas por outros autores (SALAZAR *et al.*, 1999; NUCCI *et al.*, 2003; REICH *et al.*, 2001; OLIVEIRA *et al.*, 2007; FRÈRE *et al.*, 2004). Apesar destas espécies não serem típicas do meio oral, podem estar presentes na placa bacteriana. Cabe ressaltar que várias bactérias periodonto-patogênicas são anaeróbicas e de difícil crescimento em diferentes meios de cultura, portanto, futuros estudos serão necessários para avaliar a correlação entre a presença destas bactérias e a ocorrência de bacteremia.

A ocorrência de neutropenia febril (95.8% dos indivíduos) após o TCTH, assim como a prevalência de febre de origem obscura (60.4%), foram semelhantes a estudos recentes (AUNER *et al.*, 2002; MULLEN *et al.*, 2000; OLIVEIRA *et al.*, 2007). Um achado interessante foi que todos os parâmetros clínicos periodontal e CPOD no *baseline*, estavam piores nos pacientes que apresentaram bacteremia, incluindo os maiores índices de placa visível e sangramento à sondagem (Tabela 3, artigo 2). Por outro lado, os valores de todos os parâmetros clínicos periodontais e CPOD foram menores, exceto profundidade de bolsa, em pacientes que não apresentaram neutropenia febril, entretanto, apenas dois pacientes não apresentaram febre.

Quanto às alterações nos parâmetros periodontais observadas no exame realizado após quatro meses do TCTH, não houve alterações estatisticamente significativas em todos os parâmetros clínicos periodontais avaliados, exceto profundidade de bolsa, ($p < 0.001$), apesar de que vários parâmetros clínicos estavam aumentados após este período. Observamos também a permanência da alta variabilidade destes parâmetros periodontais entre os pacientes. Em um estudo anterior (PATTNI *et al.*, 2000),

desenvolvido em pacientes submetidos ao TCTH alogênico, foi observada uma melhora no nível clínico de inserção, em 3 e 6 meses de acompanhamento pós-TCTH. Entretanto, neste estudo, foi realizado um protocolo de cuidados orais intensivos o que explica a melhora deste parâmetro.

As limitações do presente estudo consistiram no número reduzido de pacientes, reflexo da demanda dos serviços de transplante ao longo do período proposto do estudo, e na dificuldade em acompanhar estes indivíduos por um período maior do que 4 meses, para que fossem verificadas alterações periodontais de longo prazo em decorrência do TCTH.

Outra limitação existente neste estudo seria a falta de um exame radiográfico que tornasse possível a verificação de outras ocorrências relacionadas à infecção odontogênica nestes pacientes. O desenho deste estudo foi observacional e não interferiu na rotina destes indivíduos.

Todos os pacientes com necessidade de tratamento foram encaminhados para o serviço de atendimento odontológico existente nos dois centros, ou para o dentista de preferência.

Considerando a população estudada, verificamos que a saúde oral dos pacientes candidatos ao TCTH autólogo, não é adequada para receber os procedimentos inerentes ao TCTH. Pacientes que desenvolveram bacteremia após o TCTH, apresentavam saúde dental e periodontal mais comprometida do que pacientes que não apresentaram bacteremia, apesar da ausência de significância estatística. Também foi observado que, nesta população de pacientes submetidos ao TCTH, não houve alterações clinicamente significativas na maioria dos parâmetros periodontais avaliados pós-TCTH, exceto profundidade de bolsa, quando foram comparados ao exame pré-transplante.

Observamos também que existe a necessidade de uma maior integração entre os profissionais da equipe de saúde e os pacientes candidatos ao TCTH, objetivando um resultado mais eficaz na melhora da saúde geral do paciente.

Sugerimos que novos estudos sejam conduzidos para avaliar a influência da saúde oral na ocorrência de neutropenia febril em um número maior de candidatos ao TCTH e em diferentes centros.

7. CONCLUSÕES

- 1- A condições orais de candidatos ao TCTH são inadequadas para que estes indivíduos sejam submetidos ao transplante;
- 2- A ocorrência de neutropenia febril nos pacientes submetidos ao TCTH foi de 95,8%.
- 3- Todos os parâmetros periodontais e o índice de CPOD foram piores em pacientes com bacteremia associada ao período de neutropenia febril;
- 4- A mucosite foi associada com o diagnóstico de gengivite pré-transplante.
- 5- Não há variação clínica considerável nos parâmetros clínicos periodontais avaliados, exceto profundidade de bolsa, quando comparados os exames pré e quatro meses pós-TCTH.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AKINTOYE, S.O.; BRENNAN, M.T.; GRABER, C.J.; MC KINNEY, B.E.; RAMS, T.E.; BARRETT, A.J. ATKINSON, J.C. A retrospective investigation of advanced periodontal disease as a risk factor for septicemia in hematopoietic stem cell and bone marrow transplant recipients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, v.94, n.5, Nov, p.581-8. 2002.

ALCURE M.; HIPOLITO JR O., SOUZA C, E T. P. CORRÊA M.E. TRABASSO P. Electrophoretic Karyotyping And Antifungal Susceptibility of Sequentially Oral Candida Spp. Isolates of Hematopoietic Stem Cell Transplant (HSCT) Recipients. Multinational Association for Supportive Care in Cancer (MASCC). Houston, Texas, USA, 2008.

AUNER, H.W.; SILL, H.; MULABECIROVIC, A.; LINKESCH, W.; KRAUSE, R. Infectious complications after autologous hematopoietic stem cell transplantation: comparison of patients with acute myeloid leukemia, malignant lymphoma, and multiple myeloma. *Ann Hematol*, v.81, n.7, Jul, p.374-7. 2002.

BARASCH, A. E J. COKE. Cancer therapeutics: an update on its effects on oral health. *Periodontol 2000*, v.44, p.44-54. 2007.

BARKER, G J. Current practices in the oral management of the patient undergoing chemotherapy or bone marrow transplant. *Support Care Cancer*, v.7, p.17 - 20. 1999.

BARRET, A.P. Oral complications of bone marrow transplantation. Aust N Z J Med, v.16, n.2, abril, p.239-240. 1986.

BECK, J.D.; OFFENBACHER, S. Relationships Among clinical measures of periodontal disease and their associations with systemic markers. Ann Periodont, v.7, p.79-89. 2002.

BOROWSKI B.; BENHAMOU E.; PICO J.L.; LAPLANCHE, A.; MARGAINAUD J.P.; HAYAT M. Prevention of oral mucositis in patients treated with high-dose chemotherapy and bone marrow transplantation: a randomised controlled trial comparing two protocols of dental care. European Journal of Cancer, p.93 -97. 1994.

BROW, A.T.; SIMS RAYBOULD, T.P.; LILLICH, T.T.; HENSLEE, P.J., FERRETTI, G.A. Oral Gram- negative Bacilli in Bone marrow Transplant Patients Given Chlorhexidine Rinses. Journal Dental Research, v.68, n.7, july, p.1199 -1204. 1989.

CASTRO, C.G.; GREGIANI, L.J.; BRUNETTO, A.L. Bone marrow transplantation and cord blood transplantation in children. J. Pediatric, v.77, n.5, p.345-360. 2001.

CHEN, C.Y.; HANSEN, K.S.; HANSEN, L.K. Rhizobium radiobacter as an opportunistic pathogen in central venous catheter – associated bloodstream infection: case report and review. Journal of Hospital Infection, v.68, p.203-207. 2008.

CHEN, L.; WEI, B.; LI, J.; LIU, F.; XUAN, D.; XIE, B.; ZHANG, J. Association of periodontal parameters with metabolic level and systemic inflammatory markers in patients with type 2 diabetes. *J Periodontol.*, v.81, n.3, p.364-371. 2010.

COLLIN, B.A.; LEATHER, H.L.; WINGARD, J.R.; RAMPHAL, R. Evolution, incidence, and Susceptibility of bacterial Bloodstream Isolates from 519 Bone Marrow Transplants Patients. *Clinical Infectious Diseases*, v.33, p.947-953. 2001.

DALY, C.G.; MITCHELL, D.H.; HIGHFIELD, J.E.; GROSSBERG, D.E.; STEWART, D. Bacteremia due to periodontal probing: a clinical and microbiological investigation. *J Periodontol*, v.72, n.2, p.210-4. 2001.

DAVIES, A.N.; BRAILSFORD, S.R.; BEIGHTON, D.; SHORTHOSE, K.; STEVENS, V.C. Oral candidosis in community-based patients with advanced cancer. *J Pain Symptom Manage.*, v.35, n.5, p.508-514. 2008.

DEMMER, R.T.; PAPAPANOU, P.N.; JACOBS JR, D.R.; DESVARIEUX, M. Evaluating clinical periodontal measures as surrogates for bacterial exposure: the Oral Infections and Vascular Disease Epidemiology Study (INVEST). *BMC Med Res Methodol.* , v.10, n.2. 2010.

DETTENKOFER, M.; EBNER, W.; BERTZ, H.; BABIKIR, R.; FINKE, J.; FRANK, U.; RUDEN, H.; DASCHNER, F.D. Surveillance of nosocomial infections in adult recipients of allogeneic and autologous bone marrow and peripheral blood stem-cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*, v.31, n.9, May, p.795-801. 2003.

DJURIC, M.; HILLIER-KOLAROV, V.; BELIC, A.; JANKOVIC, L. Mucositis prevention by improved dental care in acute leukemia patients. *Support Care Cancer*, v.14, n.2, p.137 - 146. 2006.

DONNELLY, J.P. Infection in the neutropenic and haematopoietic stem cell recipient. *Curr Opin Infect Dis* v.13, p.337 - 342. 2000.

ELAD, S.; GARFUNKEL, A.A.; OR, R.; MICHAELI, E.; SHAPIRA, M.Y.; GALILI, D. Time limitations and the challenge of providing infectionpreventing dental care to hematopoietic stem-cell transplantation patients. *Support Care Cancer* v.11, p.674 - 677. 2003.

ELLEGARD, B.; BERGMANN, O.J.; ELLEGARD, J. Effect of plaque removal with acute leukemia. *J Oral Pathol Med*, v.18, p.54 - 58. 1989.

EPSTEIN, J.B.; RABER-DURLACHER, J. Advances in hematologic stem cell transplant: An update for oral health care providers. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, v.107, n.3, p.301 - 312. 2009.

FRERE, P.; HERMANNE, J.P.; DEBOUGE, M.H.; DE MOL, P.; FILLET, G.; BEGUIN, Y. Bacteremia after hematopoietic stem cell transplantation: incidence and predictive value of surveillance cultures. *Bone Marrow Transplant*, v.33, n.7, Apr, p.745-9. 2004.

ROSE, L.F.; GENCO, R. J. COHEN D.W. MEALEY B.L. Periodontal Medicine. Saint Louis, London: BC Decker INC., 2000, 273p.

GILLESPIE, T.; MASTERTON, R.G. Investigation of infection in the neutropenic patient with fever. *Journal of Hospital Infection*, v.38, p.77-91. 1998.

GOLDMAN, K.E. Dental management of patients with bone marrow and solid organ Dent Clin North Am., v.50, n.4, p.659-676. 2006.

GRABER, C.J.; ALMEIDA, K.N.F.; ATKINSON, J.C.; JAVAHERI, D.; FUKUDA, C.D.; GILL, V.J., BARRET AJ, BENNETT, J.E. Dental health and viridans streptococcal bacteremia in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplantation* v.27, p.537 - 542. 2001.

HEIMDAHL, A.; MATTSON, T.; DAHLLÖF, G.; LÖNNQUIST, B.; RINGDÉN O. The oral cavity as a port of entry for early infections in patient treated with bone marrow transplantation. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* v.68, n.6, p.711 - 716. 1989.

HOLMSTRUP, P.; GLICK, M. Treatment of periodontal disease in the immunodeficient patient. *Periodontology* 2000, v.28, p.190-205. 2002.

HUGUES, W.T.; ARMSTRONG, D.; BODEY, G.P. Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever. *Infectious Diseases Society of America, Clin Infect Dis*, v.25, p.551-573. 1997.

AINAMO, J.; BAY, I. Problems and proposals for recording gingivitis and plaque. Int Dent J. , v.25, n.4, p.229 - 235. 1975.

INTERNATIONAL HOST SOCIETY. The design, Analysis, and Reporting of Clinical Trial on the Empirical Antibiotic Management of the Neutropenic Patient. Journal of Infectious Diseases, v.161, p.397 - 401. 1990.

KEEFE, D.M.; SCHUBERT, M.; ELYING, L.S.; SONIS, S.T.; EPSTEIN, J.B.; RABER-DURLACHER, J.E.; MIGLIORATI, C.A.; MC GUIRE, D.B.; HUTCHINS, R.D.; PETERSON, D.E. Updated Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Treatment of Mucositis. Cancer, v.109, p.820 - 831. 2007.

KYLE, R.A.; RAJKUMAR, S.V. Treatment of multiple myeloma: a comprehensive review. Clin Lymphoma Myeloma., v.9, n.4, p.278 - 88. 2009.

LAINE, P.O.; LINDQVIST, J.C.; PYRHÖNEN, S.O.; STRAND-PETTINEN, I.M.; TEERENHOVI, L.M.; MEURMAN, J.H. Oral infection as a reason for febrile episodes in lymphoma patients receiving cytostatic drugs. European Journal of Cancer B Oral Oncol, v.28B, n.3, p.103 - 107. 1992.

LINDHE, J.; KARRING, T.; LANG, N.P. Tratado de Periodontia Clínica e Implantologia Oral. 4^a ed. São Paulo: Guanabara Koogan. 2005

MELKOS, A.B.; MASSENKEIL, G.; ARNOLD, R.; REICHART, P.A. Dental treatment prior to stem cell transplantation and its influence on the post transplantation outcome. Clin Oral Invest, v.7, p.113 - 115. 2003.

MOURAD, O.; PALADA, V., DETSKY, A. Comprehensive Evidence-based Approach to Fever of Unknown Origin. Arch Intern Med, v.163, March 10, p.545-551. 2003.

MULLEN, C.A.; NAIR, J.; SANDESH, S.; CHAN, K.W. Fever and neutropenia in pediatric hematopoietic stem cell transplant patients. Bone Marrow Transplant, v.25, n.1, Janeiro, p.59-65. 2000.

NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH. Consensus Development Panel. Consensus statement: oral complications of cancer therapies: diagnosis, prevention and treatment. NCI Monogr 9. 1990.

NUCCI, M.A.; ANDRADE, F.; VIGORITO, A.; TRABASSO, P.; ARANHA, J.F.; MAIOLINO, A.; DE SOUZA, C.A. Infections complications in patients randomized to receive allogeneic bone marrow or peripheral blood transplantation. Transplant Infectious Disease v.5, p. 167-173. 2003.

OLIVEIRA, A.L.; SOUZA, M.; CARVALHO-DIAS, V.M.H.; RUIZ, M.A.; SILLA, L.; TANAKA, P.Y.; SIMÕES, B.P.; TRABASSO, P.; SEBER, A.; LOTFI, C.J.; ZANICHELLI, M.A.; ARAÚJO, V.R.; GODOY, C.; MAIOLINO, A.; URAKAWA, P.; CUNHA, C.A.; SOUZA, C.A.; PASQUINI, R.; NUCCI, M. Epidemiology of bacteremia and factors associated with multi-drug-resistant gram-negative bacteremia in

hematopoietic stem cell transplant recipients. Bone Marrow Transplantation, p.1-7. 2007.

OVERHOLSER, C.D.; PETERSON, D.E.; WILLIAMS, L.T.; SCHIMPFF, S.C. Periodontal infection in patients with acute nonlymphocyte leukemia. Prevalence of acute exacerbations. Arch Inter Med, v.142, n.3, march, p.551-554. 1982.

PATTNI, R.; WALSH, L.J.; MARSHALL, R.I.; CULLINAN, M.P.; SEYMOUR, G.J.; BARTOLD, P.M. Changes in the periodontal status of patients undergoing bone marrow transplantation. J Periodontol v.71, n.3, march, p.394 -402. 2000.

PENTENERO, M.; BROCCOLETTI, R.; CARBONE, M.; CONROTTO, D.; GANDOLFO, S. The prevalence of oral mucosal lesions in adults from the Turin area. Oral Dis, v.14, n.4, p.356 - 366. 2008.

PROCTOR, R.; KUMAR, N.; STEIN, A.; MOLES, D.; PORTER, S. Oral and dental aspects of chronic renal failure. Journal of Dental Research, v.84, n.3, p.199 - 208. 2005.

RABER-DURLACHER, J.E.; BARASCH, A.; PETERSON, D.E.; LALLA, R.V.; SCHUBERT, M.M.; FIBBE, W.E. Oral Complications and Management Considerations in Patients Treated with High-Dose Chemotherapy. Supportive Cancer Therapy, v.1, n.4, p.219-229. 2004.

RABER-DURLACHER, J.E.; EPSTEIN, J.B.; RABER, J.; VAN DISSEL, J.T.; VAN WINKELHOFF, A.J.; GUIOT, H.F.; DER VELDEN, U. Periodontal infection in cancer patients treated with high-dose chemotherapy. *Support Care Cancer*, v.10, p.466-473. 2002.

REICH, G.; MAPARA, M.Y.; REICHARDT, P.; DÖRKEN, B.; MASCHMEYER, G. Infectious complications after high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation: comparison between patients with lymphoma or multiple myeloma and patients with solid tumors. *Bone Marrow Transplant*, v.27, n.5, march, p.525-529. 2001.

RUBENSTEIN, E.B.; PETERSON, D.E.; SCHUBERT, M.; KEEFE, D.; MC GUIRE, D.; EPSTEIN, J.; ELTING, L.S.; FOX, P.C.; COOKSLEY, C.; SONIS, S.T. Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Treatment of cancer Therapy-Induced Oral and Gastrointestinal Mucositis. *Cancer* v.100, n.9, p.2026 - 2046. 2004.

SALAZAR, R.S.C.; MAROTO, P.; TABERNERO, J.M.; BRUNET, J.; VERGER, G.; VALENTÍ, V.; CANCELAS, J.Á.; OJEDA, B.; MENDOZA, L.; RODRÍGUEZ, M.; MONTESINOS, J.; LÓPEZ-LÓPEZ, J.J. Infections complications in 126 patients treated with high-dose chemotherapy and autologous peripheral blood stem cell. *Bone Marrow Transplant*, v.23, p.27 - 33. 1999.

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

SCHUBERT, M.M.; WILLIAM, B.E.; LLOID, M.E.; DONALDSON, G.; CHAPKO, M.K. Assessment Scale for the Rating of Oral Mucosal Changes Associated with Bone Marrow Transplantation. *Cancer* 69, v.10, p.2469-2477. 1992.

SHCAIRA, V.; BOER, C.; BASSO, F.; KELLERMANN, M.; CORREA, M.E. Oral Healthy Characteristics And Dental Management Of Hematopoietic Stem Cell Transplantation Patients In A Single Public Hospital. Multinational Association for Supportive Care in Cancer (MASCC). Rome, Italy: MASSC/ ISOO Symposium Abstracts, 2009. 164 p.

SIMINOSKI, K. Persistent fever due to occult dental infection: case report and review. *Clin Infect Dis*, v.16, n.4, april, p.550-554. 1993.

SOGA, Y.; NISHIMURA, F.; ISHIMARU, F.; MINESHIBA, F.; TAKAYA, H.; SATO, H.; KUDO, C.; KOKEGUCHI, S.; FUJII, N.; TANIMOTO, M.; TAKASHIBA, S. Appearance of multidrug-resistant opportunistic bacteria on the gingiva during leukemia treatment. *Journal Periodontology*, v.79, p.181-186. 2008.

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

SONIS, S.T. A Biological Approach to Mucositis. *J Support Oncol*, v.2, p.21-36. 2004.

STOKMAN, M.A.; SONIS, S.T.; DIJKSTRA, P.U.; BURGERHOF, J.G.M.; SPIKERVET, F.K.L. Assessment of oral mucositis in clinical trials: Impact of training

on evaluators in a multi-centre trial. *European Journal of Cancer*, v.41, p.1735-1738. 2005.

VECHIATO, C.; SOARES, A.; JANKO, F. Quimioterápicos utilizados no tratamento de pacientes submetidos a transplante de medula óssea, no hospital Araújo Jorge, no ano de 2004. *Revista Eletrônica de Farmácia*, v.2, n.2, p.214-217. 2005.

WEIKEL, D.S.; PETERSON, D.E.; RUBINSTEIN, L.E. Incidence of fever following invasive oral interventions in the myelosuppressed cancer patient. *Cancer Nurs*, v.12, p.265-270. 1989.

WINGARD, J.R. Antifungal chemoprophylaxis after blood and marrow transplantation. *Clin Infect. Dis*, v.34, p.1386-1390. 2002.

YAMAGATA, K. ONIZAWA, K.; YANAGAWA, T.; HASEGAWA, Y.; KOJIMA, H.; NAGASAWA, T.; YOSHIDA, H. A prospective study to evaluate a new dental management protocol before hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*, v.38, p.237 - 242. 2006.

ZAGO, M.A.; FALCÃO, R.P.; PASQUINI, R. *Hematologia, fundamentos e prática*. Rio de Janeiro: Atheneu. 2004. 1081 p.

9.ANEXOS

**UFRJ – Hospital Clementino Fraga Filho – Setor de Hematologia-
Departamento de Clínica Médica**



**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E
ESCLARECIDO**

Título do protocolo: Correlação da Condição Periodontal de receptores de transplante autólogo de células hematopoiéticas com episódios de febre pós-transplante

Pesquisador responsável: Liana Leite Duval Fernandes

Você foi convidado a participar de um estudo e deve ficar à vontade para decidir se deseja ou não participar. Leia cuidadosamente o que segue e pergunte ao profissional responsável qualquer dúvida que você possa ter.

Problema

Muitos pacientes que foram submetidos ao transplante de medula óssea desenvolveram febre indicando a existência de uma infecção. Esta infecção pode prejudicar a recuperação após o transplante, aumentando a necessidade de tempo ou vindas ao hospital, tornando necessário o uso de mais medicações para combatê-la e até interferir no sucesso do transplante. As causas da infecção nem sempre são encontradas, pois ela pode ter como origem locais diferentes do organismo. A boca, mais especificamente, a gengiva, pode ser um destes locais e por isso é que este estudo está sendo proposto. A infecção da gengiva, que algumas vezes envolve o osso que sustenta o dente causando inflamação e até a perda deste dente, também é conhecida como periodontite. Esta pode ser uma doença silenciosa, pois muitas vezes não causa dor nem pode ser detectada só com exame visual.

Objetivo do Estudo

Identificar se a infecção da gengiva que alguns pacientes possam ter pode ser a causa de alguns episódios de febre e suas características clínicas.

Procedimentos

O pesquisador de estudo e sua equipe verificarão sua história médica, examinarão sua boca e cada um de seus dentes avaliando através de uma sonda se há inflamação na sua gengiva e medir a quantidade de osso que pode ter sido destruída pela infecção da gengiva. Este procedimento é realizado através de um instrumento, chamado sonda periodontal, que tem uma marcação além de uma ponta fina e arredondada que é introduzida entre o dente e a gengiva. Desta forma, podemos verificar se há periodontite medindo o suporte de osso ao redor do dente e a possível presença de inflamação.

Risco

O seu tratamento será exatamente o mesmo caso você participe ou não deste estudo. O exame da gengiva irá coincidir com uma de suas idas ao hospital. O exame da gengiva para algumas pessoas pode causar um desconforto local transitório que costuma sumir logo após o exame.

Benefícios

O diagnóstico da infecção da gengiva através deste exame auxiliará a equipe do serviço de Odontologia a planejar o seu tratamento incluindo a intervenção na infecção da gengiva.

Se durante os exames bucais forem constatadas outras alterações bucais, o serviço de Odontologia do Hospital Clementino Fraga Filho, na sala 144, irá realizar o tratamento.

Acompanhamento

Após o seu consentimento em participar deste estudo, será feita uma ficha onde os seus dados pessoais serão coletados. O seu acompanhamento clínico será feito através de seu prontuário no Serviço de Transplante de Medula Óssea, e seu exame será realizado no Hospital (sala 144). O pesquisador responsável irá lhe acompanhar e explicar sempre quando será o próximo exame.

Caráter Confidencial dos Registros

Seu nome não será revelado ainda que as informações de seu registro médico sejam utilizadas para propósitos educativos ou de publicação, que ocorrerão independentemente dos resultados obtidos.

Custos

Não haverá qualquer custo ou forma de pagamento para o paciente pela sua participação no estudo.

Sua Participação

É importante que você saiba que a sua participação neste estudo é completamente voluntária e que você pode recusar-se a participar ou interromper sua participação a qualquer momento sem penalidades ou perda de benefícios aos quais você tem direito. Em caso de você decidir interromper sua participação no estudo, a equipe assistente deve ser comunicada e a coleta de seus dados de prontuário será imediatamente interrompida. O médico responsável por sua internação pode interromper sua participação no estudo a qualquer momento, mesmo sem sua autorização.

Esclarecimentos

Dúvidas em relação ao projeto e aprovação ética, entre em contato com o Comitê de Ética do Hospital Clementino Fraga Filho: 2562.2480

Para qualquer pergunta, entre em contato com a Dra. Liana Leite Duval Fernandes, na sala 144 ou pelos telefones: (21) 92039860 ou (21) 35114419

Eu, _____ li e entendi este formulário de consentimento. Todas as minhas perguntas foram respondidas. Participei voluntariamente deste estudo.

Assinatura do Voluntário

_____ Data _____

Assinatura do Investigador _____ Data _____

Representante Legal (se necessário)

Assinatura do Representante Legal _____

Data _____



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO
FACULDADE DE ODONTOLOGIA – MESTRADO EM PERIODONTIA

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Pesquisa: Correlação da condição periodontal de receptores de transplante autólogo de células hematopoiéticas com episódios de febre pós-transplante

Pesquisadora responsável: Liana Leite Duval Fernandes

Você foi convidado a participar de um estudo e deve ficar à vontade para decidir se deseja ou não participar. Leia cuidadosamente o que segue e pergunte ao profissional responsável sobre dúvidas que você possa ter.

Problema

Muitos pacientes que foram submetidos ao transplante de medula óssea desenvolveram febre indicando a existência de uma infecção. Esta infecção pode prejudicar a recuperação após o transplante, aumentando a necessidade de tempo ou vindas ao hospital, tornando necessário o uso de mais medicações para combatê-la e até interferir no sucesso do transplante. As causas da infecção nem sempre são encontradas, pois ela pode ter como origem locais diferentes do organismo. A boca, mais especificamente, a gengiva, pode ser um destes locais e por isso é que este estudo está sendo proposto. A infecção da gengiva, que algumas vezes envolve o osso que sustenta o dente causando inflamação e até a perda deste dente, também é conhecida como periodontite. Esta pode ser uma doença silenciosa, pois muitas vezes não causa dor nem pode ser detectada só com exame visual.

Objetivo do Estudo

Identificar se a infecção da gengiva que alguns pacientes possam ter, pode ser a causa de alguns episódios de febre e suas característica clínicas.

Procedimentos

A pesquisadora do estudo verificará sua história médica, examinará sua boca e cada um de seus dentes avaliando através de uma sonda se há inflamação na sua gengiva e medir a quantidade de osso que pode ter sido destruída pela infecção da gengiva. Estes exames serão realizados antes do transplante e após três meses da realização do transplante pela pesquisadora Liana Leite Duval Fernandes.

Riscos

O seu tratamento será exatamente o mesmo caso você participe ou não deste estudo. O exame da gengiva irá coincidir com uma de suas idas ao hospital ou ao serviço de Odontologia. O exame da gengiva para algumas pessoas pode causar um desconforto local transitório que costuma sumir logo após o exame.

Benefícios

O diagnóstico da infecção da gengiva através deste exame auxiliará a equipe do serviço de Odontologia a planejar o seu tratamento incluindo a intervenção na infecção da gengiva.

Se durante os exames bucais forem constatadas outras alterações bucais, o serviço de Odontologia do HEMORIO irá realizar o seu tratamento.

Acompanhamento

Após o seu consentimento em participar deste estudo, será feita uma ficha onde os seus dados pessoais serão coletados. O seu acompanhamento clínico será feito através de seu prontuário no setor de transplante de medula óssea e seu exame será realizado no Serviço de Odontologia do HEMORIO. A pesquisadora responsável irá lhe acompanhar e explicar sempre quando será o próximo exame.

Caráter Confidencial dos Registros

Seu nome não será revelado ainda que as informações de seu registro médico sejam utilizadas para propósitos educativos ou de publicação, que ocorrerão independentemente dos resultados obtidos.

Custos

Não haverá qualquer custo ou forma de pagamento para o paciente pela sua participação no estudo.

Sua Participação

É importante que você saiba que a sua participação neste estudo é completamente voluntária e que você pode recusar-se a participar ou interromper sua participação a qualquer momento sem penalidades ou perda de benefícios aos quais você tem direito. Em caso de você decidir interromper sua participação no estudo, a equipe assistente deve ser comunicada e a coleta de seus dados de prontuário será imediatamente interrompida. O médico responsável por sua internação pode interromper sua participação no estudo a qualquer momento, mesmo sem sua autorização.

Esclarecimentos

Para qualquer pergunta, entre em contato com a Dra. Liana Leite Duval Fernandes, pelo telefone 9203.9860, ou com Dr. Wellington no setor de Odontologia do HEMORIO.

Eu, _____ li e entendi este formulário de consentimento. Todas as minhas perguntas foram respondidas. Participarei voluntariamente deste estudo.

Assinatura do Voluntário _____ Data _____

Assinatura do Investigador _____ Data _____

Representante legal (se necessário) _____

Assinatura do representante _____ Data _____

ANEXO 3

FICHA COLETA DADOS CLÍNICOS E SÓCIO-DEMOGRÁFICOS

Ficha Médica

Nº Protocolo:

Nome paciente:

Instituição: _____

1. HUCFF _____ 2. HEMORIO _____ 3. OUTRO _____

Nº Prontuário na Instituição:

Médico para referência:

Data de Nascimento:

Sexo: _____

1. Masculino

2. Feminino

Doença de Base: _____

1. LMA

3. Tumor germinativo

5. LNH

7. Amiloidose

2. LMA recaída

4. LMA secundária

6. LH

8. MM

9. outra _____

Data da assinatura do TCLE: _____/_____/_____

1ª Avaliação odontológica pesquisadora _____/_____/_____ Necessidade tto _____ 1.sim 2.não

Tratamento necessário _____ número dentes com necessidade tto _____

Tratamento proposto _____ 1.sim 2.não

Procedimentos propostos serviço: _____ número dentes envolvidos no plano tto: _____

1. exodontia

4. endodontia

7. raspagem sub

2. instrução higiene oral

5. aumento coroa clínica

8. restauração definitiva

3. raspagem supra

6. prótese removível

9. outro _____

Procedimentos realizados _____

Número de dentes envolvidos no tratamento _____

Houve 2ª avaliação? _____ 1.sim 2.não

2ª Avaliação odontológica pesquisadora _____/_____/_____

Data Internação do TMO _____/_____/_____ Data Alta/Óbito _____/_____/_____

Data do Transplante (D0): _____/_____/_____

Data Neutropenia (<1000): _____/_____/_____

> 1000 _____/_____/_____

Data Neutropenia (<500): _____/_____/_____

>500 _____/_____/_____

Data Neutropenia (<100): _____/_____/_____

>100 _____/_____/_____

Tempo de Neutropenia total: _____ dias

Mucosite _____ 1.Sim

2.não Score _____

Tempo de mucosite _____

Uso de laser: _____ 1.Sim

2.não

Fonte de célula: _____

1. Medula óssea

2. Sangue Periférico

Uso de G-CSF _____ 1.Sim

2.Não

Dia de início: _____ 1. D+1

2. D+5

Quimioterapia de alta dose:

Data do início _____/_____/_____

Tipo de regime _____

1. Mel 200

4. CBV

7. BEAM

2. Mel 140

5. CBVP

8. BU + CY

3. Mel 100

6. CBVP

9. Outros _____

Outras doenças _____

1. Nenhuma

2. Outros tipos de câncer

3. Diabetes

4. DPOC ou asma

5. HAS

6. IRC em Hemodiálise

7. IRC sem HD

8. Outras _____

Profilaxia antibiótica _____ 1. Não

2. Ciprofloxacina

3. Levofloxacina

Profilaxia Antifúngica _____ 1.Não

2.Fluconazol

3.Anfotericina

Profilaxia antiviral: 1.Não

2. Aciclovir

Dose _____

Febre _____ 1.sim 2.não

Data da febre _____/_____/_____

Antibiótico empírico: _____

1. Cefepime 2. pip-tazo 3. imipenem 4. não

Associação Vancomicina: _____ 1. Sim 2. Não

Tempo de uso de antimicrobiano: _____

Dias de febre: _____

Classificação de episódio febril:

(1) Sem NF

(2) FOO

(3) Microbiologicamente documentada s/ bacteremia

(4) Clinicamente documentada

(5) Bacteremia

Documentação de infecção: _____ 1. Sim 2. Não

Qual: _____

Agente: _____

Infecção fúngica: _____

1. Sim 2. não

Local: _____

Qual: _____

Óbito: _____ 1. Sim 2. Não

Dados Sócio-econômicos

Nome: _____

Naturalidade: _____ Nacionalidade: _____ Ocupação: _____

Endereço: _____

Bairro: _____ Cidade: _____ UF: _____ CEP: _____

Telefone: _____ Celular: _____

Escolaridade: _____

Estado civil: _____ 1. Solteiro 2. Casado / Companheiro 3. Divorciado 4. viúvo(a)

Qual é a sua raça? _____ 1. branca 2. parda 3. negra 4. amarela 5. indígena

Fumante? _____ 1. Sim 2. Não

Em caso afirmativo: Quantos cigarros por dia? _____ fuma a quanto tempo _____ anos

Se parou de fumar, quanto tempo faz? _____ Classificar posteriormente: _____

Fumante pesado: => 1 maço por dia

1. fumante leve: até menos de uma carteira por dia

2. ex-fumante pesado 3. ex-fumante leve 4. nunca fumou Carga tabagica _____

Qual a sua renda familiar (somatório da renda líquida de todos os moradores).

Considere o salário mínimo de R\$ 400,00)?

1. < 3 salários mínimos 2. de 3 a 6 salários mínimos 3. > 6 salários mínimos

Qual foi a última vez que você foi ao dentista? _____

1. Há menos de 6 meses	2. Menos de 1 ano	3. Menos de 2 anos
4. Menos de 5 anos	5. Mais de 5 anos	6. Não lembra

Qual o tratamento realizado? _____

1. exodontia	4. endodontia	7. raspagem sub
2. Instrução higiene oral	5. aumento coroa clínica	8. restauração definitiva
3. raspagem supra	6. prótese removível	9. outro _____

ANEXO 4. APROVAÇÃO COMITÊ DE ÉTICA HUCFF



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO
Hospital Universitário Clementino Fraga Filho
Faculdade de Medicina
Comitê de Ética em Pesquisa - CEP

Coordenador:

☒ Alice Helena Dutra Violante
Médico - Prof. Associada

Secretário:

☒ Zuzana Rodrigues da Silva
Professora

Membros Titulares:

☒ Beatriz Maria Alasia de Heredia
Médico - Prof. Associada

☐ Eduardo Jorge Bastos Côrtes

Médico - Prof. Assistente

☐ Eliza Regina Ambrosio

Assistente Social - Mestre

☒ Helena Warzynsky

Representante dos Usuários

☐ Luzia da Conceição de Araújo

Marques

Enfermeiro - Mestre

☒ Mario Teixeira Antonio

Farmacêutico - Especialista

☒ Nunitar Conceição Fernandes

Médico - Prof. Associado

☒ Paulo Feijó Barroso

Médico - Prof. Adjunto

☐ Regiane de Fátima

Rivelli

Farmacêutica Doutoranda

☐ Roberto Coury Pedrosa

Médico - Doutor

Membros Suplentes

☐ Anna Paola Trindade Rocha

Pierucci

Nutricionista - Professor Adjunto

☐ Beatriz Moritz Trope

Médico - Doutora

☐ Carlos Alberto Guimarães

Médico - Prof. Adjunto

☐ Cesônia de Assis Martinusso

Jornalismo

☐ Lucia Helena Luiza Vieira

Amim

Médico - Mestre - Doutoranda

☐ Marco Antonio Alves Brasil

Médico - Prof. Adjunto

☐ Maria da Conceição Lopes

Buarque - Assistente Social

☐ Maria da Conceição Zacharias

Médico - Professor Assistente

☐ Maria de Fátima Gustavo Lopes

Representante dos Usuários

☐ Mariângela Oliveira da Silva

Enfermeiro

☒ Mário Fernando Petzhold

Engenheiro - Doutor

☐ Orlando Nunes Cosenza

Sociólogo - Doutor

☐ Rui Haddad

Médico - Prof. Adjunto

CEP - MEMO - n.º 687/08

Rio de Janeiro, 16 de setembro de 2008.

Da: Coordenadora do CEP

A (o): Sr. (a) Pesquisador (a): Dra. Liana Leite Duval Fernandes

Assunto: Parecer sobre projeto de pesquisa.

Sr. (a) Pesquisador (a),

Informo a V. S.a. que o CEP constituído nos Termos da Resolução n.º 196/96 do Conselho Nacional de Saúde e, devidamente registrado na Comissão Nacional de Ética em Pesquisa, recebeu, analisou e emitiu parecer sobre a documentação referente ao protocolo de pesquisa páginas 001 a 022 e seu respectivo Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, conforme abaixo discriminado:

Protocolo de Pesquisa: 157/08 - CEP

Título: "Correlação da condição periodontal de receptores de transplante autólogo de células hematopoiéticas com episódio de febre pós-transplante."

Pesquisador (a) responsável: Dra. Liana Leite Duval Fernandes

Data de apreciação do parecer: 28/08/2008

Parecer: "APROVADO."

Informo ainda, que V. Sa. deverá apresentar relatório semestral, previsto para 28/02/2009, anual e/ou relatório final para este Comitê acompanhar o desenvolvimento do projeto. (item VII. 13.d., da Resolução n.º 196/96 - CNS/MS).

Atenciosamente,

Prof.ª Alice Helena Dutra Violante
Coordenadora do CEP

ANEXO. 5 APROVAÇÃO COMITÊ DE ÉTICA HEMORIO

GOVERNO DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO
SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE



HEMORIO
INSTITUTO ESTADUAL DE HEMATOLOGIA
ARTHUR DE SIQUEIRA CAVALCANTI

COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA – CEP HEMORIO

Rio de Janeiro, 30 de setembro de 2008.

ASSUNTO: Parecer consubstanciado de projeto de pesquisa avaliado pelo CEP HEMORIO

Prezada Pesquisadora,

O projeto, ***“Correlação da Condição Periodontal de receptores de transplante autólogo de células hematopoiéticas com episódios de febre pós-transplante”***, cadastrado no CEP HEMORIO sob o nº 137/08, foi **aprovado** pelo Comitê desta Instituição, conforme a Resolução CNS 196, de 10/outubro de 1996, após análise das respostas às pendências.

Ressaltamos abaixo, algumas orientações fundamentais, as quais o pesquisador deve estar muito atento:

- O sujeito da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado e deve receber uma cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado;
- O pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado e descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou, aguardando seu parecer, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade de regime oferecido a um dos grupos da pesquisa que requeira ação imediata;
- O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo. É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificações ao CEP e à ANVISA, junto com seu posicionamento;
- Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas. Em caso de projetos do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma, junto com o parecer aprovatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial.
- Relatórios parciais e final devem ser apresentados ao CEP, inicialmente até 26/03/2009 e ao término do estudo.

Sendo assim, por favor, contate a Coordenação do CEP HEMORIO (Sra. Laura Jane ou Thaís Oliveira) pelo telefone 2299-9442, ramal 2141, a fim de estabelecermos o fluxo de sua pesquisa e tomarmos outras providências pertinentes.

Atenciosamente,

Laura Jane Gonçalves Neumann
Coordenadora do CEP HEMORIO

COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

Rua Frei Caneca, 8 – Centro – Rio de Janeiro – CEP 20211-030
Tel.: (21) 2299-9442 R. 2215 – Fax: 2242-4250 – www.hemorio.rj.gov.br – cep@hemorio.rj.gov.br

ANEXO 6. FICHA EXAME ORAL

Nome Paciente:		Data:		Diagnóstico clínico:		Encaminhada para biopsia? () sim () não																					
CPOD:		Alterações de Mucosa: () sim () não											VESTIBULAR														
	DM	M	DM	M	DM	M	DM	M	DM	M	DM	M	MMD	MMD	MMD	MMD	MMD	MMD									
	17		18		15		14		13		12		11		21		22		23		24		25		26		27
PL (1)																											
IG (1)																											
PBS (1)																											
NCI (1)																											
SANG (1)																											
SUP (1)																											
PALATINA																											
PL (1)																											
IG (1)																											
PBS (1)																											
NCI (1)																											
SANG (1)																											
SUP (1)																											
LINGUAL																											
	DM	M	DM	M	DM	M	DM	M	DM	M	DM	M	MMD	MMD	MMD	MMD	MMD	MMD	MMD	MMD	MMD	MMD	MMD	MMD	MMD	MMD	MMD
	47		46		45		44		43		42		41		31		32		33		34		35		36		37
PL (1)																											
IG (1)																											
PBS (1)																											
NCI (1)																											
SANG (1)																											
SUP (1)																											
VESTIBULAR																											
PL (1)																											
IG (1)																											
PBS (1)																											
NCI (1)																											
SANG (1)																											
SUP (1)																											

ANEXO 7.

FICHA EXAME DE MUCOSA PÓS-TCTH

Nome do Paciente:

Alteração concomitante em mucosa oral: () sim () não

Qual:

Sensibilidade das lesões (VAS):

012345678910

Sem dor

Pior dor possível

Classificação das lesões

Local	Eritema 0 1 2 3	Edema 0 1 2 3	Atrofia 0 1 2 3	Hiperceratose 0 1 2 3	Liquenóide 0 1 2 3	Ulceração 0 1 2 3 (cm²)	Pseudomembrana 0 1 2 3 (cm²)
Vermelhão do lábio superior							
Vermelhão do lábio inferior							
Mucosa labial superior							
Mucosa labial inferior							
Mucosa jugal direita							
Mucosa jugal esquerda							
Dorso da língua							
Bordas da língua							
Ventre de língua							
Assoalho bucal							
Palato duro							
Palato mole							
Mucosa gengival							
Total =							

Ulceração e pseudomembrana:

0 = sem lesão;
1 = ≤ 1 cm²;
2 = > 1 cm² mas ≤ 2 cm²;
3 = > 2 cm²

Eritema, edema, atrofia, hiperceratose e alterações liquenóides:

0 = sem alterações;
1 = alterações leves;
2 = alterações moderadas;
3 = alterações graves.

Índice:

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](#)