



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ**  
**FACULDADE DE MEDICINA**  
**DEPARTAMENTO DE PATOLOGIA E MEDICINA LEGAL**  
**MESTRADO EM PATOLOGIA**

**ANGELA MARIA PITA TAVARES DE LUNA**

**AVALIAÇÃO DE MUCOSITE ORAL EM PACIENTES SUBMETIDOS A  
TRANSPLANTE DE CÉLULAS TRONCO HEMATOPOIÉTICAS E SUA  
ASSOCIAÇÃO COM PARÂMENTOS HEMATOLÓGICOS E MICROBIOLÓGICOS**

**FORTALEZA**

**2016**

ANGELA MARIA PITA TAVARES DE LUNA

**AVALIAÇÃO DE MUCOSITE ORAL EM PACIENTES SUBMETIDOS A  
TRANSPLANTE DE CÉLULAS TRONCO HEMATOPOIÉTICAS E SUA  
ASSOCIAÇÃO COM PARÂMETROS HEMATOLÓGICOS E MICROBIOLÓGICOS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Patologia da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Patologia.

Orientador: Profa. Dra. Ana Paula Negreiros Nunes Alves.

FORTALEZA

2016

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação  
Universidade Federal do Ceará  
Biblioteca Universitária

Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

---

L983a Luna, Angela Maria Pita Tavares de.  
AVALIAÇÃO DE MUCOSITE ORAL EM PACIENTES SUBMETIDOS A TRANSPLANTE DE  
CÉLULAS TRONCO HEMATOPOIÉTICAS E SUA ASSOCIAÇÃO COM PARÂMETROS  
HEMATOLÓGICOS E MICROBIOLÓGICOS / Angela Maria Pita Tavares de Luna. – 2016.  
83 f. : il. color.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-  
Graduação em Patologia, Fortaleza, 2016.  
Orientação: Profa. Dra. Ana Paula Negreiros Nunes Alves .

1. Transplante. 2. células tronco. 3. Mucosite oral. 4. Leucopenia. I. Título.

CDD 571.9

---

ANGELA MARIA PITA TAVARES DE LUNA

**AVALIAÇÃO DE MUCOSITE ORAL EM PACIENTES SUBMETIDOS A  
TRANSPLANTE DE CÉLULAS TRONCO HEMATOPOIÉTICAS E SUA  
ASSOCIAÇÃO COM PARÂMETROS HEMATOLÓGICOS E MICROBIOLÓGICOS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Patologia da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Patologia.

Aprovada em: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_\_.

**BANCA EXAMINADORA**

---

Profª. Dra. Ana Paula Negreiros Nunes Alves (Orientadora)  
Universidade Federal do Ceará (UFC)

---

Prof. Dra. Thyciana Rodrigues Ribeiro  
Universidade Federal do Ceará (UFC)

---

Prof. Prof. Dr. Mário Rogério Lima Mota  
Universidade Federal do Ceará (UFC)

---

Prof. Dr. Abrahão Cavalcante Gomes de Souza Carvalho  
Unichristus

A minha irmã Julieta (in memoriam) que  
me prova todos os dias que as lembranças  
são eternas.

## AGRADECIMENTOS

A Deus, por todo o apoio nas horas em que eu me sentia incapaz e sozinha, pela força para não desistir e proteção para me amparar.

A minha orientadora Prof<sup>a</sup> Dra Ana Paula Negreiros Nunes Alves pela confiança em mim depositada, pela paciência e disposição no desenvolvimento do trabalho.

A Mariana de Araujo Maciel, pela disponibilidade e colaboração na avaliação odontológica dos pacientes.

Ao Paulo Goberlânio de Barros Silva, pela colaboração na análise estatística dos dados.

Ao Dr Fernando Barroso Duarte, coordenador do serviço de Hematologia do Hospital universitário Walter Cantídio, que permitiu a avaliação e análises dos prontuários dos pacientes submetidos a transplante de células tronco hematopoiéticas.

Aos pacientes, sem os quais este trabalho não seria possível.

Aos colegas do mestrado pelos momentos compartilhados juntos.

A minha amiga, Fátima Menezes, que foi uma das maiores incentivadoras, durante toda essa caminhada.

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

- CHCM - Concentração da hemoglobina corpuscular média
- CMV - Citomegalovírus
- CTH - Células Tronco Hematopoéticas
- DECH - Doença do Enxerto Versus Hospedeiro
- DLPT - Doença Linfoproliferativa Pós- Transplante
- DNA - Ácido Desoxirribonucleico
- EBV - Epstein Barr Vírus
- HLA - Human Leukocyte Antigen
- HSV - Herpes vírus simples
- INCA - Instituto Nacional do Câncer
- LACT - Laboratório de Análises Clínicas e Toxicológicas
- LLA - Leucemia linfocítica aguda
- LMA - Leucemia Mielóide Aguda
- MO - Mucosite Oral
- NADIR - Período de tempo transcorrido entre a aplicação da droga e a ocorrência do menor valor de contagem hematológica
- NEPE - Núcleo de Estudos em Pacientes Especiais
- OMS - Organização Mundial de Saúde
- ROS - Espécies reativas de oxigênio
- SMD- Síndrome Mielodisplásica
- TAP - tempo / atividade de protrombina
- TTPa - tempo de tromboplastina parcial ativada
- TCTH - Transplante de células tronco hematopoiética
- TMO - Transplante de Medula Óssea
- VCM - Volume corpuscular médio
- WBMT - Worldwide Network of Blood and Marrow transplantation
- WHO - World Health Organization

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Perfil sócio demográfico de pacientes submetidos a Transplante de Células Tronco Hematopoiéticas.....	32
Tabela 2 -	Perfil diagnóstico e quimioterápico na frequência de pacientes submetidos a Transplante de Células Tronco Hematopoiéticas.....	33
Tabela 3 -	Mucosite oral de pacientes submetidos a Transplante de Células Tronco Hematopoiéticas (Fortaleza-Ce), segundo a doença e o regime terapêutico.....	34
Tabela 4 -	Perfil dentário e oral de pacientes submetidos a Transplante de Células Tronco Hematopoiéticas.....	36
Tabela 5 -	Aceitação da dieta de pacientes submetidos a Transplante de Células Tronco Hematopoiéticas.....	37
Tabela 6 -	Perfil sorológico de pacientes submetidos a Transplante de Células Tronco Hematopoiéticas.....	38
Tabela 7 -	Perfil Hematológico de pacientes submetidos a Transplante de Células Tronco Hematopoiéticas .....	38
Tabela 8 -	Plaquetometria de pacientes submetidos a Transplante de Células Tronco Hematopoiéticas segundo a doença de base e esquema terapêutico (Fortaleza-Ce).....	39
Tabela 9 -	Influência de fatores sócio demográfico na frequência de Mucosite Oral em pacientes submetidos a Transplante de Células Tronco Hematopoiéticas.....	41
Tabela 10 -	Influência do perfil oral, dentário e aceitação da dieta na frequência de MO em pacientes submetidos a Transplante de Células Tronco Hematopoiéticas.....	43
Tabela 11 -	Influência do perfil sorológico na frequência da Mucosite Oral em pacientes submetidos a Transplante de Células Tronco Hematopoiéticas.....	45
Tabela 12 -	Influência do perfil hematológico na frequência de Mucosite Oral em pacientes submetidos a Transplante de Células Tronco Hematopoiéticas.....	447



## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Quadro 1 -	Principais doenças com indicação de realização de Transplante de Células Tronco Hematopoiéticas.....	13
Quadro 2 -	Escala de Toxicidade Oral da Organização Mundial de Saúde.....	16
Quadro 3-	Relação dos protocolos quimioterápicos com as respectivas doses e doenças hematológicas.....	29
Figura 1 -	Quadro ilustrativo da fases da fisiopatologia da mucosite oral.....	19
Figura 2 -	Perfil de mucosite oral de pacientes submetidos a transplante de células tronco hematopoiéticas.....	35

## SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO.....	11
1.1.	Transplante De Células Tronco Hematopoiéticas (Tcth).....	12
1.2.	Mucosite oral.....	15
1.2.1.	Microrganismos e mucosite oral.....	19
1.2.1.1.	Infecções bacterianas.....	21
1.2.1.2.	Infecções virais.....	21
1.2.1.3.	Infecções fúngicas.....	22
2.	JUSTIFICATIVA.....	24
3.	OBJETIVOS.....	25
3.1.	Geral.....	25
3.2.	Específicos.....	25
4.	MATERIAL E MÉTODOS.....	26
4.1.	Tipo do estudo.....	26
4.2.	Local do estudo.....	26
4.3.	Amostra.....	26
4.4.	Coleta de dados.....	27
5.	RESULTADOS.....	32
6.	DISCUSSÃO.....	51
7.	CONCLUSÃO.....	58
	REFERÊNCIAS.....	59
	APÊNDICES.....	68
	ANEXOS.....	72

## RESUMO

O Transplante de células tronco hematopoiéticas (TCTH) consiste na infusão intravenosa de células progenitoras hematopoiéticas com o objetivo de recuperar ou renovar a produção de células sanguíneas e a função imune em pacientes com desordens malignas hematológicas. A mucosite oral (MO) é um dos efeitos secundários mais frequentes da terapia antineoplásica. Este trabalho teve como objetivo avaliar os parâmetros hematológicos, microbiológicos, esquema terapêutico e incidência de MO em pacientes submetidos a TCTH. O estudo é do tipo longitudinal, realizado no período de dezembro de 2014 a outubro de 2015. Foram avaliados 15 pacientes portadores de neoplasias hematológicas indicados para o TCTH. Foram coletadas amostras de sangue para realização de hemograma completo e sorologia para Vírus Epstein-Baar (EBV), Citomegalovírus (CMV) e Vírus Herpes Simples (HSV), dos pacientes, como também realizado avaliação odontológica das doenças cárie e periodontal utilizando os índices de CPO-D e índice de placa visível (IPV) antes do transplante. Após a realização do transplante os pacientes foram avaliados clinicamente para identificação de alterações da mucosa bucal, tais como mucosite e infecções oportunistas e avaliação subjetiva de dor, nos dias D+3, D+6, D+9 e D+10. O fármaco mais utilizado nos protocolos de quimioterapia foi o melfalano correspondendo a 80% (n=12). Ao se avaliar a incidência das alterações orais verificou-se que do total da amostra (n=15), 93,3% dos pacientes apresentaram pelo menos um episódio de MO considerando todos os dias avaliados, sendo o grau I o mais prevalente, 48,0% (n=36). Os pacientes apresentaram dor no D+3 e D+10. Treze pacientes (86,7%) não apresentaram níveis reativos de IgM para HSV e, em nenhum deles foi identificada IgM para EBV e CMV. 93,3% (n=14) pacientes foram reagentes para IgG tanto para EBV como para CMV. Somente três pacientes (20%) apresentaram candidíase. Quanto ao perfil hematológico, houve aumento significativo do número de pacientes exibindo hematócrito abaixo de 30,0% (p<0,005), plaquetas menor que 50.000/mm<sup>3</sup> (p=0,011) e leucócitos menor que 2.000/mm<sup>3</sup> (p=0,145). No entanto, somente os pacientes que se encontravam com menos de 2.000 leucócitos (p=0,044) apresentaram MO no D+10 (100%), sendo a frequência 15,9 maior nesses pacientes. Não foi encontrada associação entre MO com o tipo da doença base, com o esquema terapêutico utilizado para o condicionamento nem com os demais parâmetros hematológicos avaliados. Conclui-se que os pacientes submetidos a transplante de células tronco hematopoiéticas apresentam alta incidência de episódios de MO, porém sem associação com infecções fúngicas e virais. A MO mostrou forte relação com a leucopenia, sendo o grau I mais prevalente, retratando a possível contribuição da adequação bucal.

**Palavras-chave:** Transplante, células tronco, Mucosite oral, Leucopenia.

## ABSTRACT

HSCT is the intravenous infusion of hematopoietic stem cells with the purpose to recover or renew the production of blood cells and the immune function in patients with malignant hematological disorders. Oral mucositis is one of the most frequent side effects of anticancer therapy. This work aimed to evaluate the hematological and microbiological parameters, therapeutic regimen and incidence of oral mucositis (OM) in patients submitted to HSCT. The study is longitudinal, conducted from December 2014 to October 2015. We evaluated 15 patients with hematologic malignancies indicated for HSCT. Blood samples were collected for accomplishment of the serology for EBV, CMV and HSV patients; we also performed evaluation and odontological adequacy before the conditioning regimen. After performing the transplant, the patients were clinically evaluated for identification of alterations in the oral mucosa, such as mucositis and opportunistic infections and subjective evaluation of pain in the days D+3, D+6, D+9 and D+10. The most widely used drug in protocols of chemotherapy was melphalan, corresponding to 80% (n=12). When evaluating the incidence of oral amendments it was found that, from the total of the sample (n=15), 93.3% of the patients had at least one episode of OM, considering all evaluated days, being the grade I the most prevalent, 48.0% (n=36). The highest number associated with intensity of the pain was 7.0 (seven). Thirteen patients (86.7%) showed no reactive IgM levels of HSV, and in none of them were identified IgM for EBV and CMV. 93.3% (n=14) patients were positive for IgG for both EBV and CMV. Only three patients (20%) had candidiasis. As to the hematological profile, there was a significant increase in the number of patients exhibiting hematocrit below 30.0% ( $p < 0.005$ ), platelets menor que 50.000/mm<sup>3</sup> ( $p = 0.011$ ) and leukocytes ( $p = 0.013$ ). However, only patients who had less than 2,000 leukocytes ( $p=0.044$ ) showed OM in the D+10 (100%), being the frequency 15.9 higher in these patients. There was no association between OM with the type of basis disease, with the treatment regimen used for conditioning or with other hematological parameters evaluated. We conclude that the patients who underwent hematopoietic stem cell transplantation present high incidence of episodes of OM, but no association with fungal and viral infections. OM showed strong relationship to leukopenia, being grade I the most prevalent, portraying the possible contribution of the buccal adequacy.

**Keywords:** Hematopoietic stem cell transplantation. Oral mucositis. Leukopenia.

## 1. INTRODUÇÃO

No Brasil, o câncer tem se configurado como um grande problema de saúde pública. Estima que ocorram aproximadamente 600 mil novos casos de câncer para o biênio 2016 e 2017 (BRASIL, 2015).

As doenças onco hematológicas, como as leucemias, os linfomas Hodgkin e não Hodgkin, o mieloma múltiplo e outras doenças mieloproliferativas ocorrem por defeito na multiplicação ou destruição das células tronco hematopoiéticas (LORENZI, 2006). No que diz respeito aos cânceres hematológicos, as leucemias e os linfomas são os tipos mais incidentes, sendo esperados, segundo a previsão 22.780 novos casos em 2016, o equivalente a 5,4% do total de casos novos (BRASIL, 2015).

As diferentes modalidades terapêuticas para o câncer são: loco-regionais (cirurgia e radioterapia), sistêmicas (quimioterapia, hormonioterapia e imunoterapia) e/ou reabilitação (física e psicológica). Todas possuem o intuito de diminuir a possibilidade de recorrência local e à distância da doença; agir nas células neoplásicas circulantes, nas micrometástases e metástases sabidamente identificadas; aumentar as taxas de cura e de sobrevida; e, finalmente, melhorar a qualidade de vida dos pacientes (ANDRADE; SAWADA; BARICHELLO, 2013).

Especificamente, a quimioterapia constitui-se a principal modalidade terapêutica dos cânceres hematológicos, na qual são utilizadas substâncias químicas com capacidade de destruir as células neoplásicas. Estes fármacos agem em nível celular, principalmente, atingindo as células que estão em processo de divisão e interferindo no crescimento e multiplicação (ANDRADE; SAWADA; BARICHELLO, 2013).

No entanto, a quimioterapia apresenta inúmeros efeitos adversos de toxicidade não-hematológica, dentre eles, as gastrointestinais, cardíacas, renais, pulmonares, hepáticas, neurológicas, vesicais, dermatológicas, disfunções reprodutivas, alterações metabólicas, reações alérgicas e a fadiga; e hematológicas, como a leucopenia, anemia, trombocitopenia e neutropenia febril (ANDRADE; SAWADA; BARICHELLO, 2013). Dentre estas, destacam-se as mucosites orais, que representam potencial fonte de infecção para estes pacientes imunossuprimidos (SCARDINA et al., 2010).

Nos dias atuais, identificam-se diversos centros mundiais estabelecendo uma outra alternativa terapêutica para as neoplasias hematológicas quando o tratamento convencional é insuficiente, o transplante de células tronco hematopoiéticas.

Durante o período de internação diversas complicações advindas do regime de condicionamento podem comprometer o bem-estar físico do paciente, entre eles o período de

neutropenia, alterações alimentares, mucosite e diarreia, dessa forma a identificação de tais situações, motivam a elaboração de estratégias para minimizar o impacto negativo gerado por essa situação melhorando a qualidade de vida do paciente.(SANTOS,2009)

### **1.1 Transplante de Células Tronco Hematopoiéticas (TCTH)**

O transplante de células tronco hematopoiéticas consiste na infusão intravenosa de células progenitoras hematopoiéticas(CPH) com o objetivo de recuperar ou renovar a produção das células sanguíneas e a função imune em pacientes com desordens malignas hematológicas (leucemia, mieloma e linfoma), doenças congênitas como a anemia falciforme, a talassemia e a imunodeficiência grave combinada ou ainda outras doenças não malignas adquiridas da medula óssea, como a anemia aplástica(HOLF et al., 2013). A reconstrução da medula óssea é considerada um dos desenvolvimentos mais notáveis na prática médica do século XX. A compreensão adquirida nas últimas décadas permitiu um sucesso cada vez maior na realização desse procedimento (CRADDOCK, 2000). O quadro I lista as principais doenças com indicação de realização de TCTH.

Há três modalidades de transplantes: alogênico, singênico e autogênico. O transplante alogênico ocorre quando o indivíduo recebe a doação de medula de um outro indivíduo com HLA (human leukocyte antigen) compatível, podendo ser um irmão, que comumente tem  $\frac{1}{4}$  (25%) de chance de compatibilidade. Quanto ao transplante singênico ocorre o caso raro de um doador e um receptor que são geneticamente idênticos, isto é, gêmeos idênticos. O transplante de medula óssea autogênico ou autólogo envolve a utilização de células do próprio paciente, previamente coletadas, armazenadas e, posteriormente, reinfundidas podendo vir a partir da medula óssea do paciente ou do sangue periférico (CASTRO, 2001; OKANE, 2009).

De acordo com o “The Worldwide Network of Blood and Marrow Transplantation” (WBMT), num artigo publicado em 2010, foram relatados dados de 1327 centros, distribuídos em 71 países e indicaram que apenas no ano de 2006 foram realizados mais de 50 mil transplantes de células tronco hematopoiéticas (TCTH), sendo que destes, 43% seriam do tipo alogênico e 57% do tipo autólogo. No entanto o tipo autólogo foi o mais usado na América (58%) e na África (65%). Dentre as principais indicações estavam: Linfomas (54%), Leucemias (34%), Tumores Sólidos (6%) e Enfermidades não malignas (5%)

(GRATWOHL et al., 2010). Ainda de acordo com o WBMT, em dezembro de 2012, foi atingido a marca de um milhão de transplantes no mundo, desde o primeiro na década de 60.

Quadro 1 - Principais doenças com indicação de realização de TCTH

TCTH ALOGÊNICO E SINGÊNICO		TCTH AUTOGÊNICO
Doenças não neoplásicas	Doenças neoplásicas	Linfoma de Hodgkin em remissão
Anemia Aplástica grave	Leucemia mielóide crônica	Linfoma não Hodgkin em remissão
Anemia de Fanconi Anemia falciforme com manifestações graves	Leucemia mielóide aguda (LMA) em primeira remissão com fatores de mau prognóstico ou em segunda remissão	Neuroblastoma avançado
Imunodeficiência/Imunodeficiência combinada severa	Leucemia linfocítica aguda (LLA) em primeira remissão com fatores de mau prognóstico ou em remissões subsequentes	Sarcoma de Ewing em segunda remissão
Osteoporose	Síndromes Mielodisplásicas	LMA após remissão
Doença de acúmulo (adenoleucodistrofia, leucodistrofiametacromática infantil)	Mielofibrose maligna aguda	Tumor de células germinativas em 2ª remissão
Talassemia maior	Linfomas não Hodgkin em segunda ou terceira remissão	Meduloblastoma de alto grau ou em 2ª remissão.

Fonte: Adaptado de Castro Jr., Gregianin e Brunetto (2001).

No Brasil, de acordo com o INCA, há 71 centros nos quais se realizam TCTH. Destes, 80% são instituições públicas e até 2012 foram realizados no total mais de 20 mil TCTH, com média anual em torno de 2000 a 2300 procedimentos a depender da localidade. Dados de 31 centros indicam que em 2012 foram realizados 2016, procedimentos de TCTH, destes 517 eram transplante de medula óssea (TMO) com predominância do tipo Alogênico (52,8%). (BRASIL, 2012).

No Ceará, de 2008 até abril de 2015, foram realizados 181 TCTH. Especificamente no ano de 2014 foram registrados 62 procedimentos, no entanto, apenas 6,25% configuraram transplantes alogênicos, haja visto que essa modalidade só foi implantada no estado do Ceará em 2013. A taxa de sobrevida registrada é de 95,4% dos pacientes transplantados, igualando-se com os melhores centros de referência, onde a média mundial é de 90% (CEARÁ, 2015)

O aumento do sucesso dos transplantes tem suscitado entre os pesquisadores a avaliação da qualidade de vida dos transplantados. Em trabalho publicado por Santos et al. (2011) foi relatado que no período pós-transplante houve melhora dos aspectos físicos e emocionais dos pacientes e até mesmo da relação com o médico.

O grau de compatibilidade imunológica entre o doador e o paciente é crucial para o sucesso dos transplantes de medula óssea. O HLA está codificado no braço curto do cromossomo 6, sendo ele o responsável pela identidade imunológica. Sabe-se que um irmão tem a melhor chance de compatibilidade, porém outros fatores estão envolvidos como a idade, evitando-se doadores muito jovens ou idosos, o peso, que de preferência deve ser igual ou maior do que o do receptor, o histórico médico, a condição clínica geral e o sexo. São necessários exame clínico completo no doador, exames laboratoriais, dentre eles a tipagem sanguínea, sendo indicado que esta última seja igual à do receptor, embora diferenças entre os grupos sanguíneos não constitua contra-indicação à doação. Além disso, é importante uma avaliação cuidadosa em doenças ligadas à herança genética (CASTRO JR; GREGIANIN; BRUNETTO, 2001).

O TCTH segue três períodos já bem estabelecidos para sua realização (CASTRO JR; GREGIANIN; BRUNETTO, 2001):

1. Condicionamento: tem a finalidade de erradicar a doença residual do paciente, assim como a de induzir uma imunossupressão que permita a “enxertia” das células infundidas. Para tanto, é utilizado quimioterapia em altas doses associados ou não à irradiação corporal total. Os dias são contados regressivamente a partir do início do condicionamento, com a infusão de células tronco hematopoiéticas (CTH) ocorrendo no dia zero. Os dias subsequentes são numerados (D+1, D+2, D+3..e assim por diante). Os principais quimioterápicos utilizados na instituição hospitalar na qual esta pesquisa foi realizada são o melafalano, ciclofosfamida, etoposídeo, mitoxantrona e citarabina que quando utilizadas isoladamente ou combinados com radioterapia de corpo total podem causar mucosite significativa. As principais manifestações clínicas são ulcerações orais e labiais, dor e feridas esofágicas, dor abdominal, distensão e diarreia sanguinolenta (SOCIEDADE BRASILEIRA DE TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA, 2012).

2. Infusão de células: A infusão é realizada após o término do regime de condicionamento e é feito por via endovenosa por cateter central. As etapas de infusão e condutas dependem da fonte de CTH e de compatibilidade HLA pelo sistema ABO-RH. Os pacientes devem ser cuidadosamente monitorados durante e após a infusão das células (PASQUIM, 2004; BRASIL, 2008).



3. Aplasia medular: ocorre por um período aproximado de 2 a 3 semanas, no qual é maior o risco de ocorrerem infecções, anemia e sangramentos. Usualmente as contagens de leucócitos caem abaixo de 100 células/mm<sup>3</sup>.

Durante a aplasia medular, a neutropenia é a primeira alteração importante a ser observada com o uso dos quimioterápicos, devido à curta meia vida dos neutrófilos, que é de 6 a 10 horas. A trombocitopenia é a alteração seguinte, pois as plaquetas apresentam meia-vida de aproximadamente de 7 a 10 dias e a última alteração evidente é a anemia devido ao fato de os eritrócitos possuírem meia-vida de 120 dias (FERDINANDI; FERREIRA, 2009).

A toxicidade da medula óssea do receptor causada pelo uso dos quimioterápicos é avaliada através de hemograma e cálculo dos índices hematimétricos (VCM, CHCM) além da contagem de plaquetas (PEREZ, 2005). Os pacientes devem ser monitorados constantemente para se determinar a duração da mielodepressão e o tempo de recuperação.

Exames laboratoriais prévios ao TMO representam uma das diretrizes da Sociedade Brasileira de Transplante de Medula Óssea (2012), com o intuito de prevenir infecções já que elas constituem uma importante complicação do transplante de células-tronco hematopoiéticas, e estão associadas a altas taxas de morbidade e mortalidade (SOCIEDADE BRASILEIRA DE TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA, 2012).

Entre as sorologias necessárias estão a de Citomegalovírus (CMV), Epstein-Barr vírus (EBV) e Vírus herpes simples (HSV), esta última, depende da prevalência do vírus na população na região que será realizado o procedimento. Ressalta-se que a síndrome clínica mais importante associada à replicação do EBV é a doença linfoproliferativa pós-transplante (DLPT), com altas taxas de mortalidade (SOCIEDADE BRASILEIRA DE TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA, 2012).

## **1.2 Mucosite oral**

A cavidade oral é um sítio propício para o desenvolvimento da mucosite e outras complicações. MO é definida como inflamação e ulceração da mucosa bucal com formação de pseudomembrana, representando um potencial fonte de infecção, que pode levar o paciente à morte (SCARDINA et al., 2010).

O termo mucosite oral surgiu em 1980 para descrever uma reação inflamatória da mucosa oral provocada pela radioterapia e/ ou quimioterapia, distinguindo-se de uma categoria de lesões conhecidas como estomatite que se caracterizam por um transtorno

inflamatório nos tecidos orais que pode ter diversas origens (GOMES et al., 2009; SONIS et al., 2004a). A ocorrência da mucosite pode afetar até 100% dos indivíduos submetidos a quimioterapia prévia ao TCTH, 40% sob quimioterapia convencional e 80% dos pacientes submetidos a radioterapia de cabeça e pescoço (RUBSTEIN et al., 2004).

A patogênese da MO apesar de não ser ainda bem definida parece estar relacionada com mecanismos diretos e indiretos. A injúria direta na mucosa é representada pela mucosite resultante do efeito da inibição da quimioterapia na replicação do DNA e proliferação celular da mucosa, conseqüentemente, diminuindo a renovação celular nas camadas basais do epitélio. As células descamadas não são repostas satisfatoriamente, interferindo na manutenção da espessura epitelial da mucosa bucal e resultando em inflamação, atrofia e ulceração localizada ou difusa (ANTUNIASSI, 2005).

A manifestação inicial é caracterizada por mucosa de coloração esbranquiçada, pela ausência de descamação da ceratina, sendo gradativamente substituída por eritema. A mucosa torna-se atrófica e com predisposição para o desenvolvimento de áreas ulceradas recobertas por membrana superficial fibrinopurulenta, amarelada e removível. Dor, queimação e desconforto podem ser exacerbados durante a alimentação e durante os procedimentos de higiene oral (LALLA; PETERSON, 2005).

As lesões induzidas por quimioterapia e radioterapia envolvem geralmente as áreas não queratinizadas da mucosa jugal, superfície ventral da língua, palato mole e assoalho de boca. (EPSTEIN et al., 2000). Outras regiões, como gengiva, dorso de língua e palato duro são menos afetadas, provavelmente devido ao seu menor índice de renovação celular (KOSTLER et al., 2001; DONNELLY et al., 2003 a).

A severidade da MO é comumente avaliada pela escala de Toxicidade Oral numa graduação estabelecida pela Organização Mundial de Saúde (OMS). A classificação proposta pela OMS em 1979 leva em consideração aspectos anatômicos funcionais e sintomáticos da mucosite (SANTOS et al., 2009). Conforme apresentado no Quadro 2.

Quadro 2 - Escala de Toxicidade Oral da OMS

<b>INTENSIDADE</b>	<b>SINAIS E SINTOMAS NA CAVIDADE ORAL</b>
GRAU 0	Nenhum Sintoma (mucosa normal)
GRAU I	Eritema, sem ulceração
GRAU II	Eritema, com ulceração, consegue alimentar-se de sólidos, sem analgesia
GRAU III	Lesões ulceradas, com alimentação líquida, com analgesia.
GRAU IV	Alimentação parenteral e analgesia contínua

Fonte: World Health Organization (1979).

Fatores incluindo a idade (pacientes idosos ou muito jovens), o sexo (feminino), a falta de saúde oral e higiene estariam relacionados com risco aumentado para o desenvolvimento da MO. Além disso, alterações no fluxo salivar, tendo em vista que a recuperação da mucosa oral após um dano é uma de suas funções principais; a utilização de vitaminas, que atuam como estabilizadoras de membrana e inibem os efeitos destrutivos da quimioterapia; quimioterapia prévia, onde há diminuição do número de neutrófilos, pois quanto menor a quantidade destas células, maior será o risco de infecções e vômitos severos, por gerar lesão na mucosa, têm sido relacionados com a MO em diversos autores (LALLA et al., 2014; CHENG et al., 2011; AVRITSCHER et al., 2004; BARASH; PETERSON, 2003; DUNCAN; GRANT, 2003).

Existem diversos fatores de risco para o desenvolvimento da mucosite oral. Contudo, ainda não é possível estabelecer conclusões formais sobre tais fatores. Determinantes genéticos podem incluir deficiências enzimáticas, que são mais raras, ou ainda, diferenças na expressão de genes associados com as vias metabólicas que levam à mucosite, que são mais comuns. Por exemplo, polimorfismos genéticos associados com a expressão de mediadores inflamatórios, tais como TNF-alfa tem implicado em risco de MO em pacientes submetidos ao TMO alogênico (BOGUNIA-KUBIK, 2003).

Sonis (2009) relata que o risco de MO varia entre os próprios pacientes, podendo estar relacionada a uma determinada dose e intervalo de ciclos que produzem reações orais graves em alguns pacientes e ao mesmo tempo que não causam efeitos em outros que receberam o mesmo regime de quimioterapia. Às vezes, um mesmo indivíduo que, em um determinado momento, foi exposto a certo regime de quimioterapia, ao ser re-exposto pode vir a apresentar um quadro bem diferente em relação a MO (CHENG et al., 2008).

O quadro inflamatório da MO gera dor, desconforto e prejuízo da fala, deglutição e alimentação. As lesões ulceradas podem levar à desidratação e má nutrição (SANDOVAL, 2003). Em casos mais severos, pode ocorrer sangramento, infecção local e sistêmica, dor intensa, necessidade de alimentação parenteral e administração de analgésicos, prolongamento do tempo de internação e aumento da morbidade (CAMPOS, 2009; SIMÕES, 2009).

A MO era considerada como um simples reflexo da destruição indiscriminada de células-tronco epiteliais basais por radiação ou quimioterapia, porém, atualmente, sabe-se que representa um fenômeno complexo que também afeta o tecido conjuntivo. Essa percepção de que a MO é consequência de diversos eventos biológicos foi um passo importante no avanço dos estudos de patobiologia relacionados às lesões na mucosa oral (SONIS, 1998).

Sonis et al. (2004) propuseram um modelo que descreve a mucosite como um dinâmico processo biológico de injúria da estrutura do epitélio da mucosa oral normal que pode ser descrita em cinco fases: início da lesão tecidual, aumento da lesão através da geração de mensagens, amplificação de sinais, ulceração e inflamação, e cura.

A iniciação ocorre logo após a exposição à radiação ou quimioterapia, envolvendo dano ou não ao DNA. A lesão do DNA pode acontecer diretamente como resultado da agressão das células da camada basal do epitélio ou indiretamente através de espécies reativas do oxigênio (ROS) que são produzidas simultaneamente. Embora a mucosa pareça estar absolutamente normal, neste estágio, a cascata de eventos iniciada na submucosa resultará na destruição da mucosa. Uma vez danificado o DNA tem início uma sequência de destruição da camada basal do epitélio, bem como na camada submucosa adjacente. (Figura 1).

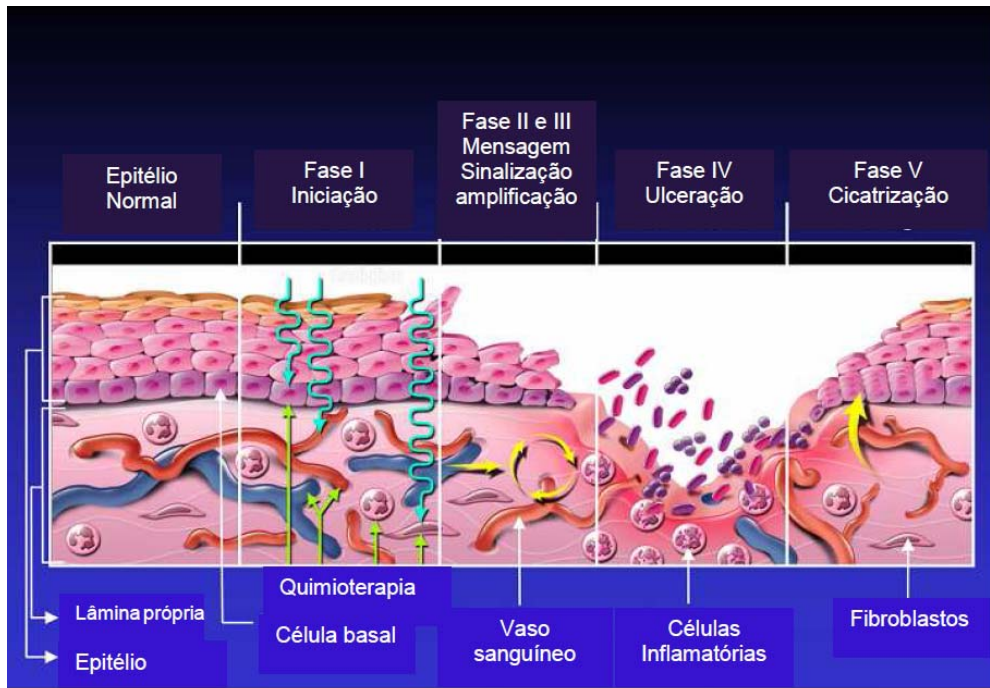
Durante a segunda fase, o aumento da lesão através da geração de mensagem, causa morte celular direta, aliado ao regime de tratamento que, também, pode induzir a ativação de segundos mensageiros, tais como o fator nuclear-kapa B. Em conjunto, a ativação destas moléculas conduziria a um aumento da expressão de citocinas pró-inflamatórias, lesão tecidual e morte celular. (Figura 1).

Na amplificação de sinais, como consequência da ativação inicial dos fatores de transcrição, uma grande quantidade de proteínas biologicamente ativas atinge a submucosa. Neste grupo de proteínas estão as citocinas pró inflamatórias que não só agredem os tecidos, mas proporcionam um feedback positivo para amplificar os danos iniciais causados pela quimioterapia e radioterapia. (Figura 1).

Durante a fase de ulceração, há descontinuidade do tecido epitelial com exposição de tecido conjuntivo ricamente infiltrado por células inflamatórias com intenso incremento na produção de citocinas pró-inflamatórias. A colonização das úlceras por microrganismos (bactérias e fungos), que habitam a cavidade oral, estimulam a produção de outras citocinas pró-inflamatórias. É a fase mais sintomática clinicamente e usualmente ocorre durante o período de grave neutropenia do paciente. (Figura 1).

A fase de cicatrização ocorre, com sinalização da matriz da submucosa extracelular, estimulando a migração, diferenciação e proliferação do epitélio. Durante este estágio observa-se o retorno da microbiota normal e a recuperação do número de leucócitos. Por fim, há renovação e diferenciação epitelial levando à cura do tecido afetado. (Figura 1).

Figura 1 - Quadro ilustrativo das fases da fisiopatologia da mucosite oral.



Fonte: Adaptado de Sonis (2004).

### 1.2.1 Micro-organismos e MO

A cavidade oral é um dos ambientes mais complexos do corpo e tem a mucosa banhada pela saliva contendo uma ampla microbiota composta por bactérias, fungos e vírus (SONIS, 2009). É habitada por mais de 500 espécies de bactérias, a maioria das quais são comensais inofensivos (PASTER et al., 2001). Outras, no entanto, são patogênicas e estão envolvidas no desenvolvimento de cáries dentárias, das doenças periodontais e infecções crônicas ou agudas (SONIS, 2009; PASTER et al., 2001).

Devido a neutropenia decorrente do tratamento quimioterápico, infecções por microrganismos oportunistas (*Candida albicans*, Herpes Simples Vírus (HSV), citomegalovírus, varicela zoster) são frequentes e tendem a potencializar os sinais e sintomas (FRANCESCCINE; JUNG; AMANTE, 2003).

A infecção representa uma importante complicação do TCTH e está associada com altas taxas de morbidade e mortalidade. A utilização de doadores alternativos, novos agentes imunossupressores e outras medidas relacionadas ao procedimento influenciam diretamente o tipo e a intensidade da imunossupressão, modificando o risco de desenvolver infecção (WINGARD; VOGELSANG; DEEG, 2002).

Santos et al. (2012), Castro Jr, Gregianin e Brunetto (2003) e Nucci e Maiolino (2000) encontraram taxas superiores a 50% em relação ao número de pacientes que tiveram infecções pós-TMO, demonstrando quão comum são as infecções no período.

Em vista de tal situação, a Sociedade Brasileira de Transplante de Medula Óssea em seu consenso de 2012 determina recomendações gerais referentes à prevenção e manejo das infecções, abordadas em três tempos: fase pré-transplante, fase I (entre o condicionamento e a recuperação de neutrófilos) e a fase II ou pós-pega.

Na fase pré-transplante engloba uma série de procedimentos visando a segurança na realização do transplante. Infecções progressas ou persistentes devem ser investigadas no período pré-transplante através da detecção laboratorial e pela história clínica do paciente e de seu doador, no caso do transplante alogênico. A avaliação do estado imunológico do receptor ajuda a definir o risco de reativação dessas infecções após o transplante, assim como o risco de infecção primária, permitindo a implementação de estratégias preventivas. Da mesma forma, a ocorrência de doenças documentadas antes do transplante pode auxiliar na definição de condutas, tais como vigilância viral ou profilaxia secundária pós-transplante. Em algumas situações, o transplante poderá ser adiado temporariamente, ou mesmo contraindicado nesta fase de avaliação (SOCIEDADE BRASILEIRA DE TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA, 2012).

A fase I ou fase pré-pega consiste no período entre o início do condicionamento e a recuperação de granulócitos. Nesta fase, a grande maioria dos pacientes está em ambiente hospitalar e apresenta como principais fatores de risco para desenvolvimento de infecção: a presença de um cateter venoso, a mucosite e a neutropenia. De acordo com Wingard (2002) nesta fase do transplante, as infecções mais frequentes são as bacterianas, virais e fúngicas. As medidas de prevenção e controle dessas infecções são principalmente relacionadas ao monitoramento do ambiente e o uso de agentes antimicrobianos para profilaxia ou para tratamento de uma infecção documentada (SOCIEDADE BRASILEIRA DE TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA, 2012).

Na fase pós-enxertia, o risco de infecção é principalmente devido à lenta recuperação da imunidade humoral e celular. Nesta fase, verifica-se a principal diferença entre os transplantes autólogo e alogênico. Pacientes submetidos a TCTH autólogo apresentam reconstituição imune mais rápida, enquanto que receptores de TCTH alogênico têm recuperação mais lenta, especialmente se apresentem Doença do enxerto versus hospedeiro (DECH). Portanto, as recomendações serão guiadas pelo tipo de transplante, pela presença de DECH, e se o paciente está recebendo alguma droga imunossupressora. Nesta

fase, os pacientes devem receber vacinas (SOCIEDADE BRASILEIRA DE TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA, 2012).

#### 1.2.1.1 Infecções Bacterianas

Na fase de aplasia, durante o processo do TMO, as complicações infecciosas são muito semelhantes às aquelas que ocorrem em pacientes em indução de remissão de leucemia aguda, em que a quimioterapia ablativa resulta em neutropenia profunda e mucosite grave. No período inicial de neutropenia, o paciente fica em risco de desenvolver bacteremias por enterobactérias, *Pseudomonas aeruginosa*, *Streptococcus* sp. do grupo viridans e *Staphylococcus* sp. Coagulase negativa (NUCCI; MAIOLINO, 2000).

Esse misto de bactérias gram-negativas e gram-positivas descritas por Nucci e Maiolino (2000) demonstram que as gram-negativas não são mais completamente dominantes como no passado, nota-se uma mudança de perfil para o aumento da presença de gram-positivas como relatado por Epstein (2007).

Steiner et al. (1993) já descrevia a possível reativação de herpes simples devido a bacteremia por *Streptococcus* originária da orofaringe. Isso por conta da neutropenia já instalada, e, a reativação de herpes simples debilitaria ainda mais o paciente facilitando a entrada dos estreptococos. A ocorrência da bacteremia poderia resultar em insuficiência respiratória e o paciente chegar até mesmo ao óbito. Justamente, por conta dessa cascata de fatos é que as infecções bacterianas devem ser fortemente prevenidas, por gerar abertura para outros quadros infecciosos e levar o paciente a um quadro cada vez maior de debilidade.

#### 1.2.1.2 Infecções Virais

As infecções virais associadas com defeitos na imunidade mediada por células incluem a família de vírus do herpes (vírus do herpes simples, vírus varicela zoster, citomegalovírus, vírus de Epstein-Barr, herpesvirus- 8 humano). As lesões herpéticas têm uma propensão para ocorrer na mucosa bucal de pacientes gravemente imunossuprimidos, com afinidade pelo palato duro, podendo acometer também a língua ou a gengiva. Aparecem 2 a 3 semanas após a quimioterapia. Estas lesões se apresentam, inicialmente, como vesículas pontuais que se rompem, induzindo o aparecimento de úlceras, facilitando a ocorrência de infecções por bactérias ou por fungos (EPSTEIN, 2002; HUBER, 2003; TOVARU et al.,

2011). Esse quadro se confunde com a mucosite oral, sendo necessários exames de cultura, para diferenciação clínica de ambas (KHAN, 2001; NATIONAL CANCER INSTITUTE, 2006).

A reativação da Varicela-zoster (VHZ) também é comum em pacientes imunocomprometidos, com lesões inicialmente confinadas ao dermatomo do nervo envolvido e com potencial de disseminação hematogênica para outros órgãos (NUCCI; MAIOLINO, 2000).

O citomegalovírus (CMV) provoca em torno de 20% de mortes pós-transplante, e sua reativação ocorre em até 70% dos pacientes soropositivos (Epistein, 2007). As lesões orais são manifestadas de maneira inespecífica e caracterizada por úlceras irregulares, persistentes, de profundidade superficial a moderada. O diagnóstico pode ser obtido através de sorologia, para identificação de frações de IgG e IgM para CMV (MOTTA, 2008).

Os vírus de Epstein-Barr (EBV) estão presentes nas secreções orais em até 60% dos pacientes que realizam o TMO. Os candidatos a receptores devem ter dosado o IgG sérico para EBV a fim de determinar risco de doença primária após o transplante. Nos receptores de transplante, a síndrome clínica mais importante associada à replicação do EBV é a doença linfoproliferativa pós-transplante (PTLD), com altas taxas de mortalidade (VAN et al., 2001).

### 1.2.1.3 Infecções fúngicas

A candidíase é um achado comum entre os pacientes que receberam radioterapia e quimioterapia para neoplasias de cabeça e pescoço e regimes mieloablativos, por isso não é inesperado que estes organismos possam ser identificados em pacientes com mucosite (SONIS, 2009).

Os pacientes que têm culturas positivas para *Candida* em vários locais são considerados de alto risco para infecção sistêmica. A candidíase disseminada é potencialmente fatal sendo de difícil diagnóstico, a menos que as culturas de sangue sejam positivas (SPETEIN, 2007).

As espécies de *Candida* são responsáveis pela maioria das fungemias em pacientes submetidos a transplante de medula óssea. Enquanto, anteriormente, a *Candida albicans* era a espécie mais frequente, atualmente, as espécies não *albicans* são tão ou mais frequentes, especialmente a *Candida tropicalis*, *Candida parapsilosis*, *Candida glabrata* e *Candida krusei*. A recuperação das defesas do hospedeiro representa um dos fatores mais



importantes para o sucesso do tratamento das infecções fúngicas. Em pacientes neutropênicos por longa duração, a taxa de óbito aproxima-se de 100% (NUCCI; MAIOLINO, 2000).

Ainda faltam evidências a serem descobertas e discutidas acerca do extenso processo biológico envolvido nas mucosites orais, limitando a possibilidade do estabelecimento da magnitude dos benefícios, dos riscos e dos custos associados à prevenção, ao diagnóstico e tratamento da mucosite e de suas complicações.

Assim, esse trabalho se destina a contribuir para o esclarecimento de pontos que envolvem o paciente de risco, imunossuprimido, que realiza o TMO e as complicações geradas pelas mucosites orais.

## 2 JUSTIFICATIVA

A evolução das condutas para tratamento dos pacientes com neoplasias malignas hematológicas, em especial o transplante de células tronco hematopoiéticas, tem sido apontada em diversos estudos como responsável pelo aumento significativo da sobrevida, mesmo nos casos de mau prognóstico e, em parte, pela redução das taxas de mortalidade.

A cavidade oral é um sítio de possíveis alterações debilitantes para o paciente transplantado. A mucosite oral, um dos mais frequentes efeitos de toxicidade do tratamento antineoplásico, representa potencial fonte de infecção sistêmica nos pacientes neutropênicos. A presença de biofilme bacteriano oral, encontrado nas caries e doença periodontal pode contribuir para a gravidade da mucosite oral reforçando a necessidade de adequação bucal pré-transplante.

Além disso, a imunossupressão que ocorre durante e imediatamente pós transplante de células tronco hematopoiéticas favorecem a reativação de infecções orais latentes.

A prevenção oral pode evitar ou minimizar possíveis complicações das doenças bucais e sistêmicas nesses pacientes contribuindo para o sucesso da pega do transplante.

Essa pesquisa se justifica devido a escassez de registros na literatura sobre a associação dos parâmetros hematológicos e sorológicos para microrganismos específicos com a incidência ou exacerbação dos quadros de mucosite oral em pacientes transplantados com células tronco hematopoiéticas.

### **3 OBJETIVOS**

#### **3.1 Geral**

Avaliar a mucosite oral em pacientes submetidos a transplante de células tronco hematopoiéticas .

#### **3.2 Específicos**

- Realizar a sorologia para Vírus do Herpes Simples, Citomegalovírus e Vírus Epstein-Barr em todos os pacientes submetidos a transplante de células tronco hematopoiéticas;
- Verificar a contagem de leucócitos e plaquetas nos dias 0, 3, 6, 9 e 10 neste grupo de pacientes;
- Verificar a incidência da doença periodontal, cárie e infecções oportunistas em pacientes submetidos a transplante de células tronco hematopoiéticas nos dias 0, 3, 6, 9 e 10;
- Verificar a presença de candidíase oral nas lesões eritematosas e ulceradas em pacientes submetidos a transplante de células tronco hematopoiéticas nos dias 0, 3, 6, 9 e 10;
- Analisar a frequência e severidade da Mucosite oral segundo o protocolo quimioterápico utilizado nos dias 0, 3, 6, 9 e 10;
- Avaliar a sensação de dor ao longo do tratamento;
- Investigar a aceitação da dieta pelos pacientes submetidos a transplante de células tronco hematopoiéticas em diferentes tempos;
- Correlacionar os dados de mucosite oral com o perfil diagnóstico da doença base dos pacientes submetidos a transplante de células tronco hematopoiéticas e os outros parâmetros acima descritos.

## **4 MATERIAL E MÉTODOS**

### **4.1 Tipo do Estudo**

Trata-se de um estudo descritivo longitudinal, observacional com corte transversal e abordagem semi-quantitativa e quantitativa sobre a incidência de Mucosite oral em pacientes submetidos a TCTH no HUWC, além de sua associação com variantes hematológicas, infecciosas, clínicas e terapêutica.

### **4.2 Local do Estudo**

O Hospital HUWC/UFC se caracteriza como uma unidade que presta assistência de alta complexidade à saúde, realizando TCTH, renal e hepático, sendo um centro de referência para a formação de recursos humanos e desenvolvimento de pesquisas na área de saúde.

O Serviço de Transplante de medula óssea do HUWC iniciou suas atividades em 2008 e é considerado um serviço de referência no Ceará. Durante o ano de 2015, realizou 63 Transplantes, sendo 12 Alogênico e 51 Autólogos. Atualmente o serviço possui 4 leitos destinados aos pacientes de Transplante de Medula Óssea.

### **4.3 Amostra**

A amostra foi constituída por 15 pacientes portadores de neoplasias hematológicas indicados para TMO no Serviço de Transplante de Medula Óssea do HUWC, 54 pacientes foram transplantados na instituição durante o período da pesquisa, que foi coletada no período de dezembro de 2014 a outubro de 2015, caracterizando-se como amostra de conveniência. A escolha por um método de amostragem não probabilística se deu em consequência de não poder ser estimado o número de pacientes que estariam em condições de realizar o transplante de células tronco hematopoiéticas além de não ser possível estabelecer um grupo controle.

### **Critério de Inclusão**

Para a pesquisa foram selecionados todos os pacientes maiores de 12 anos aptos ao TCTH que foram encaminhados pelo Serviço de TMO para avaliação odontológica e concordaram em assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido além do Termo de Assentimento para os menores de 18 anos (Apêndice A e B).

### **Crítérios de Exclusão**

Pacientes que apresentavam complicações sistêmicas durante o período de internação.

## **4.4 Coleta de Dados**

A coleta de dados foi realizada em duas etapas:

### **1ª Etapa: Período Pré-Transplante**

Os pacientes rastreados no Ambulatório de Hematologia foram contatados e, inicialmente, preenchido uma ficha com os dados sóciodemográficos e clínicos.

Para dos dados sóciodemográficos foram considerados sexo masculino e feminino, idade até 45 anos e acima de 45 anos, fatores de risco (uso de fumo, álcool e drogas), escolaridade (ensinos fundamental e médio, e superior) e atividade laboral (autônomo e não autônomo). As profissões de promotor de vendas, estudante, eletricitista, músico, cabeleireiro, comerciante, pintor e do lar foram incluídas como autônomo e as de funcionário público, motorista, agricultor e babá como não autônomo.

Todos os pacientes foram encaminhados para o Laboratório de Análises Clínicas e Toxicológicas Prof. Eurico Lintton Pinheiro de Freitas - LACT/FFOE/UFC para coleta de sangue com o intuito de realizar as sorologias virais. As amostras contendo 5mL de sangue foram centrifugadas e o plasma foi utilizado para detecção qualitativa de anticorpos IgM/IgG contra CMV, HSV e EBV, através de imunoensaio de micropartículas por Quimioluminescência (ARCHITEST/CMIA).

Em seguida, foi realizada avaliação odontológica das doenças cárie e periodontal utilizando os índices de CPO-D (número de dentes cariados, perdidos e obturados) e índice de placa visível.

O índice de CPO-D corresponde à soma do número de dentes permanentes cariados (C), perdidos (P) e obturados (O). O componente “C” refere-se aos dentes cariados; O componente “P” indica os dentes já extraídos devido à cárie, portanto, perdidos e o componente “O” refere-se aos dentes restaurados, ou “obturados. O índice CPO-D assume valores entre 0 e 32. A letra “D” significa que a unidade de medida é o dente permanente (“D”). Esse índice preconizado pela Organização Mundial de Saúde (OMS, 1991), cujo objetivo é medir a ocorrência de cárie dentária.

O índice de placa visível é utilizado para fazer a contagem do biofilme dentário evidenciado por corantes, visualizando a deficiência de escovação. Avalia a espessura de placa bacteriana visível na área gengival do dente ( O’Leary, 1972). A revelação da placa visível foi realizada com auxílio de corante líquido (fucsina) aplicada com uma bolinha de algodão sobre todas as faces dentárias, as quais foram contadas através da seguinte fórmula: número de faces coradas / número de faces totais \* 100 (expresso em %). Esses índices foram mensurados em um único momento, que ocorreu durante a adequação bucal.

Quando se constatou alterações dentárias que necessitavam de tratamento odontológico, os pacientes foram submetidos a realização de radiografia panorâmica e avaliação laboratorial de coagulograma (TAP e TTPA), este último, nos casos de procedimentos cruentos. Os demais dados hematológicos (hemograma completo) foram extraídos dos prontuários dos pacientes, evitando-se, assim, duplicidade de realização de exames complementares. Para análise dos valores obtidos foram considerados para o hematócrito valores abaixo, igual ou superior a 30%, para a hemoglobina dados abaixo ou acima de 11g/dL; para hemácias valores abaixo, maior ou igual a 3.500.000/mm<sup>3</sup>. Já para as plaquetas considerou-se valores menor, igual ou maior que 50.000/mm<sup>3</sup> como também para os leucócitos valores menor, igual ou maior que 2.000/mm<sup>3</sup>.

O tratamento odontológico ocorreu no intervalo de tempo disponível entre a avaliação e a internação para o transplante.

O acompanhamento odontológico foi realizado por um único dentista do Núcleo de Estudos em Pacientes Especiais (NEPE) do Curso de Odontologia da Universidade Federal do Ceará. A autora desta pesquisa acompanhou todas as consultas dos pacientes.

Os pacientes foram internados para receber o regime de condicionamento com altas doses de quimioterapia que variavam de acordo com o protocolo do serviço baseado na doença a ser tratada (Quadro 3).

Quadro 3: Relação dos protocolos quimioterápicos com as respectivas doses e doença hematológica.

Regime de condicionamento	Fármacos e doses	Doença
Melfalano	200mg/m <sup>2</sup>	MM
BEAC	Carmustina 300mg/m <sup>2</sup> Etoposido 800mg/m <sup>2</sup> Citarabina 1600mg/m <sup>2</sup> Ciclofosfamida 140mg/m <sup>2</sup> Mesna 168mg/m <sup>2</sup>	LH LNH
BEAM	Carmustina 300mg/m <sup>2</sup> Etoposido 800mg/m <sup>2</sup> Citarabina 1600mg/m <sup>2</sup> Melfalano 140mg/m <sup>2</sup>	LH LNH

Fonte: Serviço de Transplante de Medula Óssea do HUWC, 2015. BEAC: Carmustina, etoposideo, citabarina, ciclofosfamida); BEAM (carmustina, etoposideo, citarabina, melfalano), MM (Mieloma múltiplo); LH (Linfoma de Hodgkin); LNH (Linfoma não-Hodgkin).

Para as correlações de resultados com o esquema terapêutico foram considerados os seguintes grupos: melfalano, melfalano associado a outros medicamentos e não-melfalano, visto que o serviço onde essa pesquisa foi realizada, utiliza como principal fármaco no condicionamento o melfalano.

Nos pacientes submetidos a transplante alogênico a profilaxia da Doença do Enxerto Contra o Hospedeiro foi realizada com a administração de ciclosporina associado ao metotrexato (MTX) nos dias +1, +3, +6 e +11 pós transplante.

Após 48 horas do término do regime de condicionamento, todos os pacientes foram submetidos ao TCTH.

Além disso, os pacientes receberam o protocolo de profilaxia para infecções bacterianas, fúngicas e virais.

Como profilaxia bacteriana foi administrado sulfametoxazol + trimetropina desde o primeiro dia da internação até o D-1, um comprimido três vezes por semana. Seguido de Levofloxacina 500mg do D+1 até a enxertia.

Na profilaxia antifúngica foi usado o fluconazol 150mg, 1 comprimido 12/12 horas do período de internação até a enxertia.

O aciclovir foi administrado como profilaxia antiviral na dose de 500mg 12/12 horas iniciando-se no primeiro dia de internação.

## 2ª Etapa: Pós transplante

Durante o período de internação, após o transplante, todos os pacientes foram avaliados clinicamente para identificação de alterações da mucosa bucal, tais como mucosite e infecções oportunistas. Os pacientes foram avaliados no leito, sob luz artificial focada, com auxílio de espelho bucal e gaze. No exame extra-oral foram analisados vermelhão dos lábios. O exame intra-oral compreendeu a inspeção da mucosa, língua, palato e gengiva.

O diagnóstico da mucosite oral foi baseado na presença de alteração clinicamente visível da mucosa oral, caracterizada por eritema, ulcerações e capacidade de aceitação da dieta, associados a queixas do paciente em relação a dor. Sua graduação foi estabelecida segundo os parâmetros de toxicidade preconizados pela Organização Mundial de Saúde – OMS. (**Anexo A**)

Havendo suspeita clínica de Candidíase, os pacientes foram submetidos a citologia esfoliativa com o auxílio de um Swab. As lâminas foram fixadas em solução álcool/éter e encaminhadas ao laboratório de Patologia bucal para análise.

A presença e avaliação subjetiva da dor em relação a mucosa oral foi baseada em uma escala visual analógica (EVA) (**Anexo B**). A escala apresenta numeração de 0 a 10, em que o zero significa ausência de dor e 10 significa a dor máxima suportável. O paciente foi orientado a dar uma nota para o seu grau de dor em relação a mucosa oral.

Foi realizada coleta de sangue para realização do Hemograma de acordo com o protocolo do serviço.

Todos os exames foram realizados em quatro momentos distintos para cada paciente, sendo eles: (D+3), (D+6), (D+9) e (D+10) após o regime de condicionamento.

Quando necessário, foi utilizado prontuário médico do paciente para complementação das informações. Todos os dados foram registrados conforme Instrumento de coleta de dados (**Apêndice A**).



Os pacientes foram avaliados pela mesma dentista do Núcleo de Estudos em Pacientes Especiais (NEPE) e com a presença da autora da pesquisa.

### **Análise Estatística**

Os dados quantitativos foram expressos em forma de média+ desvio-padrão e valor mínimo e máximo e os escores de mucosite em mediana e valores mínimo e máximo e analisados (intragrupo) por meio do teste de Friedman seguido do pós-teste de Dunn. Após a categorização os dados foram expressos em forma de frequência absoluta e percentual e analisados por meio do teste Qui-quadrado/Exato de Fisher afim de encontrar fatores significativamente associados a presença de episódios de mucosite em cada avaliação.

Todas as análises foram realizadas no software Statistical Package for the Social Sciences considerando uma confiança de 95%.

### **Aspectos Éticos**

O estudo foi delianeadado de acordo com as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisa envolvendo seres humanos (CNS, 466/2012) e foi submetido ao Comitê de Ética em pesquisa do HUWC da UFC, sendo aprovado com CAAE 36765514.1.0000.5045 (Anexo C). Os pacientes foram esclarecidos dos objetivos da pesquisa por meio do Termo de Consentimento Livre e esclarecido (TCLE), que, após a leitura, aceitaram participar do estudo e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.

## 5 RESULTADOS

### Caracterização da Amostra

Dos pacientes avaliados, um total de 15 pacientes foram selecionados para o estudo, dos quais oito eram do sexo masculino (53,3%) e sete (46,7%) do feminino. Nove (60,0%) apresentavam menos de 45 anos de idade com média de  $43,0 \pm 11,4$  (Amplitude = 25 - 60), seis (40,0%) tinham histórico prévio de fumo, cinco (33,3%) de etilismo e um (6,7%) de uso de drogas. Seis pacientes (40,0%) concluíram o ensino fundamental e nove (60,0%) o ensino médio ou superior. Nove pacientes (60,0%) estavam enquadrados em profissões de não autônomas e seis (40,0%) eram autônomos (Tabela 1).

Tabela 1: Perfil sócio demográfico de pacientes submetidos a transplante de células tronco hematopoiéticas.

	%
<b>Sexo</b>	
Feminino	46,
Masculino	53,
<b>Idade</b>	
< 45	60,
45 ou mais	40,
<b>Fatores de risco</b>	
Fumo	40,
Álcool	33,
Drogas	6,
<b>Escolaridade</b>	
Ensino fundamental	40,
Ensino médio/superior	60,
<b>Profissão</b>	
Não autônomo	60,
Autônomo	40,

Dados expressos em forma de frequência absoluta e percentual.

Dos pacientes avaliados dois (13,3%) receberam o transplante por diagnóstico de Leucemia Mieloide Aguda (LMA), seis (40,0%) de Mieloma Múltiplo (MM), três (20,0%) de Linfoma de Hodgkin (LH), dois (13,3%) de Linfoma Não-Hodgkin (LNH); um (6,7%) de tumor de células germinativas e um (6,7%) de Síndrome Mielodisplásica (SMD) ( $p=0,135$ ) (Tabela 2).

Quanto aos protocolos de quimioterapia, o fármaco mais utilizado foi o Melfalano ( $p < 0,001$ ) ( $n=12$ , 80,0%). Três (20,0%) pacientes fizeram uso de Fludarabina, dois (13,3%) de Metotrexato, Mitoxantrona, Ciclofosfamida e Mesma, seis (40,0%) de Etoposideo, cinco (33,3%) de Citarabina e apenas um (6,7%) de Carboplastina e Carmustina.

O transplante autólogo foi realizado em doze pacientes (80,0%) ( $p < 0,001$ ) e o alogênico, em três (20,0%) (Tabela 2)

Tabela 2: Perfil diagnóstico e quimioterápico na frequência de pacientes submetidos a transplante de células tronco hematopoiéticas e tipo de transplante.

	1	%
<b>Doença base</b>		
LMA	1	13,3
MM	5	40,0
LH	2	20,0
Tumor de células germinativas	1	6,7
LNH	2	13,3
SMD	1	6,7
<b>Protocolo detalhado</b>		
Melfalano	5	40,0
Melfalano + Outros	5	40,0
Não-melfalano	2	20,0
<b>Tipo de transplante</b>		
Sangue periférico e Autólogo	12	80,0
Sangue periférico e Alogênico	3	20,0

Dados expressos em forma de frequência absoluta e percentual. LMA (Leucemia Mielóide Aguda), MM (Mieloma múltiplo); LH (Linfoma de Hodgkin); LNH (Linfoma não-Hodgkin); SMD (Síndrome Mielodisplásica).

### Perfil de mucosite oral (episódios, percentual de incidência e gravidade)

No D0 (dia zero) nenhum paciente apresentava mucosite, havendo aumento significativo da mediana no D+3 [Mediana = 1 (0-1)], mantendo-se os escores significativamente altos em D+6 [Mediana = 1 (0-1)] e D+9 [Mediana = 1 (0-3)]. Os escores de mucosite retornaram aos níveis basais do dia zero, em D+10 [Mediana = 0.5 (0-2)] ( $p < 0,001$ ). (Figura 2).

Ao se avaliar a incidência das alterações orais verificou-se que nenhum paciente exiba mucosite no dia zero. No dia +3 houve um aumento significativo do número de pacientes com mucosite grau 1 ( $n=12$ ; 80,0%), mantendo-se essa frequência elevada em D+6

(n=12; 80,0%) e D+9 (n=9, 60,0%), de forma significativa. No entanto, no D10, 66,7% (n=10) da amostra já não apresentava mucosite oral ( $p<0,001$ ). (Figura 2).

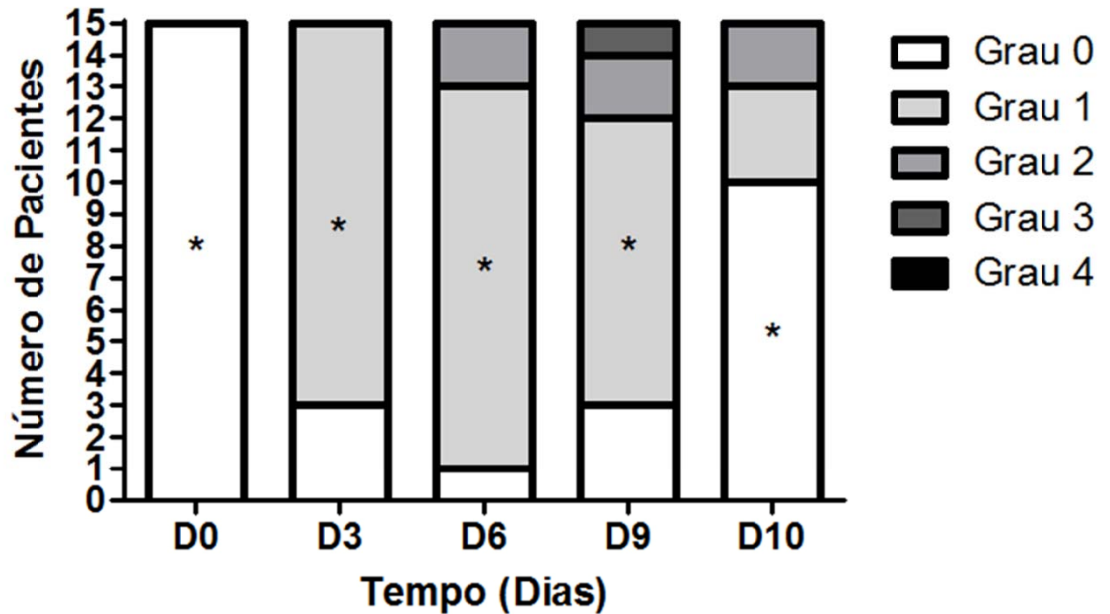
Considerando todas as ocorrências de mucosite, o grau mais prevalente foi o grau 1, observado em 48,0% (n=36) dos episódios ao longo dos 10 dias de avaliação, com uma mediana geral de 1 (0-3). (Figura 2).

Tabela 03- Mucosite oral de pacientes submetidos a transplante de células tronco hematopoiéticas (Fortaleza-CE) segundo a doença e o regime terapêutico.

	<b>MUCOSITE ORAL</b>				<b>p-Valor</b>
	<b>D3</b>	<b>D6</b>	<b>D9</b>	<b>D10</b>	
<b>Doença base</b>					
LMA	2 16.7%	2 14.3%	2 16.7%	1 20.0%	0.997
MM	5 41.7%	6 42.9%	5 41.7%	1 20.0%	
LH e LNH	3 25.0%	4 28.6%	4 33.3%	2 40.0%	
Outros	2 16.7%	2 14.3%	1 8.3%	1 20.0%	
<b>Esquema terapêutico</b>					
Mefalano	5 41.7%	6 42.9%	5 41.7%	1 20.0%	0.957
Mefalano + Outros	5 41.7%	5 35.7%	4 33.3%	2 40.0%	
Não Mefalano	2 16.7%	3 21.4%	3 25.0%	2 40.0%	

$p<0.05$ , teste do qui-quadrado. Dados expressos em forma de frequência absoluta e percentual.

Figura 2: Perfil de mucosite oral de pacientes submetidos a transplante de células tronco hematopoiéticas.



	Pacientes com mucosite	Mucosite					X <sup>2</sup>	Mediana (Mín-Máx)	F/D
		Ausente n (%)	Grau 1 n (%)	Grau 2 n (%)	Grau 3 n (%)	Grau 4 n (%)			
D0	0 (0.0%)	15 (100.0%)*	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	<0.001	0 (0-0)	<0.001
D3	12 (80.0%)	3 (20.0%)	12 (80.0%)*	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)		1 (0-1) <sup>+</sup>	
D6	14 (93.3%)	1 (6.7%)	12 (80.0%)*	2 (13.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)		1 (0-1) <sup>+</sup>	
D9	12 (80.0%)	3 (20.0%)	9 (60.0%)*	2 (6.7%)	1 (6.7%)	0 (0.0%)		1 (0-3) <sup>+</sup>	
D10	5 (33.3%)	10 (66.7%)*	3 (20.0%)	2 (13.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)		0.5 (0-2)	
<b>Total</b>	<b>43 (57.3%)</b>	<b>32 (42.7%)</b>	<b>36 (48.0%)*</b>	<b>6 (8.0%)</b>	<b>1 (1.3%)</b>	<b>0 (0.0%)</b>		<b>1 (0-3)</b>	

X<sup>2</sup> = p<0,05, teste do qui-quadrado/exato de Fisher; F/D = p<0.05, teste de Friedman/Dunn.

### Avaliação da sensação da dor

Em D0 todos os pacientes apresentaram EVA, zero, havendo aumento significativo em D+3 [Mediana = 0 (0-4)], D+6 [Mediana = 0 (0-5)], D+9 [Mediana = 0 (0-7)] e D+10 [Mediana = 0 (0-5)] (p<0,001) em referência aos valores de D0.

### Perfil dentário e de saúde oral geral

Os pacientes apresentaram uma média de 1,17±0,75 dentes cariados, 13,5±10,5 dentes perdidos, 3,46±2,50 dentes obturados e um CPO-D médio de 18,5±10,4 (Amplitude = 2-32). O índice médio de placa foi de 69,8±10,0% (Amplitude = 50,0% - 76,8%).

Três pacientes (20,0%) apresentaram candidíase, treze pacientes fizeram uso de clorexidina (86,7%), nove (60,0%) de nistatina em algum momento do protocolo e seis (40,0%) de lidocaína. Não houve diferença ao longo dos dez dias de avaliação no número de pacientes fazendo uso de nistatina ( $p=0,065$ ) ou lidocaína ( $p=0,533$ ). (Tabela 4)

Tabela 4: Perfil dentário e oral de pacientes submetidos a TCTH.

	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Dentes cariados</b>		
Até 2	10	66,7
Mais de 2	5	33,3
<b>Dentes perdidos</b>		
Até 6	7	46,7
Mais de 6	8	53,3
<b>Dentes obturados</b>		
Até 2	6	40,0
Mais de 2	9	60,0
<b>CPOD</b>		
0 a 15	8	53,3
Mais de 15	7	46,7
<b>Índice placa</b>		
0 a 50%	4	30,8
Mais de 50%	9	69,2
<b>Candidíase</b>		
Sim	3	20,0
Não	12	80,0
<b>Fármacos em uso</b>		
Clorexidina	13	86,7
Nistatina	9	60,0
Dia 0	1	6,7
Dia 1	0	0,0
Dia 2	4	26,7
Dia 3	0	0,0
Dia 4	0	0,0
Dia 5	0	0,0
Dia 6	1	6,7
Dia 7	1	6,7
Dia 8	1	6,7
Dia 9	2	13,3
Dia 10	0	0,0
Lidocaina	6	40,0
Dia 0	0	0,0
Dia 1	0	0,0
Dia 2	1	6,7
Dia 3	0	0,0
Dia 4	0	0,0
Dia 5	0	0,0

Dia 6	1	6,7
Dia 7	1	6,7
Dia 8	1	6,7
Dia 9	2	13,3
Dia 10	0	0,0

Dados expressos em forma de frequência absoluta e percentual.

### Aceitação da dieta oral

Em D+3, nove (60,0%) pacientes aceitaram plenamente e seis (40,0%) parcialmente a dieta sugerida. Em D+6, seis (40,0%) dos pacientes não aceitaram a dieta, enquanto que os nove restantes (60,0%) aceitaram plenamente a dieta. No nono dia de avaliação um (6,7%) paciente não aceitou a dieta sugerida, cinco (33,3%) aceitaram parcialmente e nove (60,0%) plenamente a dieta recomendada. No décimo dia de avaliação um paciente (6,7%) não aceitou a dieta, seis (40,0%) aceitaram parcialmente e oito (53,3%) plenamente. Verificou-se, aumento significativo do número de pacientes que não aceitavam a dieta de D+3 (0,0%) para D+6 (40,0%) e redução significativa para D+9 (6,7%) mantendo-se esses valores até D+10 (6,7%) ( $p=0,001$ ) (Tabela 5)

Tabela 5: Aceitação da dieta de pacientes submetidos a TCTH.

Dieta	D3		D6		D9		D10		p-Valor
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Não aceita	0	0,0	6*	40,0	1	6,7	1	6,7	0,001
Aceita parcialmente	6*	40,0	0	0,0	5*	33,3	6*	40,0	
Aceita plenamente	9	60,0	9	60,0	9	60,0	8	53,3	

\* $p<0,05$ , Teste Exato de Fisher; Dados expressos em forma de frequência absoluta e percentual.

### Perfil sorológico

Treze pacientes (86,7%) não apresentaram níveis reativos de IgM para HSV e dois (13,3%) mostraram níveis inconclusivos. A média de IgM para HSV detectada na amostra foi de  $0,2\pm 9,4$  (0-1). Por outro lado, todos os pacientes demonstraram IgG reagente para HSV, com média de  $21,9\pm 9,8$  (Amplitude = 3,1 – 28,5). (Tabela 6).

Em nenhum paciente foi identificada IgM para EBV e CMV. No entanto, quatorze pacientes (93,3%) foram reagentes para IgG tanto para EBV como para CMV, e apenas, em 1 (um), representando 6,7% não foi verificada IgG para ambas sorologias. A média de IgG para

EBV foi de  $428,7 \pm 366,1$  (Amplitude = 0,0 – 750,0) e para CMV,  $237,5 \pm 219,2$  (Amplitude = 0,0 - 500,0). (Tabela 6).

Tabela 6: Perfil sorológico de pacientes submetidos a transplante de células tronco hematopoiéticas.

	HSV		EBV		CMV	
	N	%	n	%	n	%
<b>Imunoglobulina</b>						
IgM						
Não	13	86,7	15	100,0	15	100,0
Inconclusivo	2	13,3	0	0,0	0	0,0
Reagente	0	0,0	0	0,0	0	0,0
IgG						
Não	0	0,0	1	6,7	1	6,7
Inconclusivo	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Reagente	15	100,0	14	93,3	14	93,3

Dados expressos em forma de frequência absoluta e percentual.

### Perfil hematológico

Houve aumento significativo do número de pacientes exibindo hematócrito abaixo de 30,0% de D+3 (53,8%) para D+6 (90,0%), D+9 (92,3%) e D+10 (93,3%) ( $p < 0,005$ ).

Em relação aos outros parâmetros, não foi encontrada diferença significativa no número de pacientes com valores de hemoglobina abaixo de 11,0g/dL ( $p = 0,292$ ), hemácias abaixo de 3,5 milhões/mm<sup>3</sup> ( $p = 0,364$ ) e leucócitos abaixo de 2.000/mm<sup>3</sup> ( $p = 0,145$ ) ao longo dos dias de avaliação, porém verificou-se aumento significativo do número de pacientes exibindo menos de 50.000/mm<sup>3</sup> de plaquetas do D+3 (46,2%) para D+6 (90,0%), D+9 (92,3%) e D+10 (100,0%). (Tabela 7)

Tabela 7: Perfil hematológico de pacientes submetidos a transplante de células tronco hematopoiéticas.

	Dia 3		Dia 6		Dia 9		Dia 10		p-Valor
	n	%	n	%	n	%	n	%	
<b>Hematócrito</b>									
Abaixo de 30,0	6	46,2%	9*	90,0%	12*	92,3%	14*	93,3%	0,005
Igual ou superior a 30,0	7*	53,8%	1	10,0%	1	7,7%	1	6,7%	
<b>Hemoglobina</b>									
Abaixo de 11,0	10	76,9%	9	100,0%	12	92,3%	14	93,3%	0,292
Acima de 11,0	3	23,1%	0	0,0%	1	7,7%	1	6,7%	



<b>Hemácias</b>									
Abaixo de 3,5	8	61,5%	7	70,0%	11	84,6%	13	86,7%	0,364
Igual ou maior a 3,5	5	38,5%	3	30,0%	2	15,4%	2	13,3%	
<b>Plaquetas</b>									
Menor que 50.000	6	46,2%	9*	90,0%	12*	92,3%	15*	100,0%	0,001
Igual ou maior que 50.000	7*	53,8%	1	10,0%	1	7,7%	0	0,0%	
<b>Leucócitos</b>									
Menor que 2.000	10	76,9%	10	100,0%	10	76,9%	9	60,0%	0,145
Igual ou maior que 2.000	3	23,1%	0	0,0%	3	23,1%	6	40,0%	

\*p<0,05, teste qui-quadrado/Exato de Fisher. Dados expressos em forma de frequência absoluta e percentual

O número de pacientes com plaquetopenia (<50.000/mm<sup>3</sup>) foi significativamente maior nos pacientes com MM em relação às demais doenças bases (LMA, LH e LNH e outros) em D6 (p=0,019). Já quando associou-se a frequência de plaquetopenia com o esquema terapêutico não foi observada nenhuma relação significativa nos dias avaliados (Tabela 8)

Tabela 08- Plaquetometria de pacientes submetidos a transplante de células tronco hematopoiéticas segundo a doença base e esquema terapêutico (Fortaleza-CE).

	<b>Plaquetas &lt;50.000</b>			
	<b>D3</b>	<b>D6</b>	<b>D9</b>	<b>D10</b>
<b>Doença base</b>				
LMA	0	0	2	2
	0.0%	0.0%	16.7%	13.3%
MM	1	4*	5	6
	16.7%	44.4%	41.7%	40.0%
LH e LNH	3	3	4	5
	50.0%	33.3%	33.3%	33.3%
Outros	2	2	1	2
	33.3%	22.2%	8.3%	13.3%

p-Valor	0.080	<b>0.019</b>	0.630	1.000
<b>Esquema terapêutico</b>				
Mefalano	1	4	5	6
	16.7%	44.4%	41.7%	40.0%
Mefalano + Outros	3	3	4	6
	50.0%	33.3%	33.3%	40.0%
Não Mefalano	2	2	3	3
	33.3%	22.2%	25.0%	20.0%
p-Valor	0.154	0.435	0.420	1.000

\*p<0,05, teste qui-quadrado/Exato de Fisher. Dados expressos em forma de frequência absoluta e percentual

#### Fatores de risco associados à presença de mucosite oral

Não houve associação dos parâmetros estudados (fatores sociodemográficos, índice gengival e CPOD, sorologia viral, protocolo de quimioterapia, dados hematológicos e tipo de transplante) com a presença de mucosite oral nos dias D+3, D+6 e D+9 (Tabelas 9, 10, 11 e 12).

No entanto, encontrou-se associação significativa entre o número de pacientes exibindo mucosite oral no dia 10 e o número de leucócitos circulantes. Todos os pacientes (100,0%) encontravam-se com menos de 2.000 leucócitos ( $p=0,044$ ), e a frequência de mucosite foi 15.9 (IC95% = 1,1 - 365,4) maior nos pacientes com menos de 2.000 leucócitos circulantes no décimo dia. (Tabela 12).

Tabela 9: Influência de fatores sociodemográficos na frequência de mucosite oral em pacientes submetidos a TCTH.

	Mucosite Oral											
	D3			D6			D9			D10		
	Não	Sim	p-Valor	Não	Sim	p-Valor	Não	Sim	p-Valor	Não	Sim	p-Valor
<b>Sexo</b>												
Feminino	1 33,3%	6 50,0%	1,000	0 0,0%	7 50,0%	1,000	1 33,3%	6 50,0%	1,000	3 30,0%	4 80,0%	0,119
Masculino	2 66,7%	6 50,0%		1 100,0%	7 50,0%		2 66,7%	6 50,0%		7 70,0%	1 20,0%	
<b>Idade</b>												
< 45	2 66,7%	7 58,3%	1,000	1 100,0%	8 57,1%	1,000	2 66,7%	7 58,3%	1,000	7 70,0%	2 40,0%	0,329
45 ou mais	1 33,3%	5 41,7%		0 ,0%	6 42,9%		1 33,3%	5 41,7%		3 30,0%	3 60,0%	
<b>Fumo</b>												
Não	2 66,7%	7 58,3%	1,000	0 ,0%	9 64,3%	0,400	1 33,3%	8 66,7%	0,525	6 60,0%	3 60,0%	1,000
Sim	1 33,3%	5 41,7%		1 100,0%	5 35,7%		2 66,7%	4 33,3%		4 40,0%	2 40,0%	
<b>Álcool</b>												
Não	1 33,3%	9 75,0%	0,242	1 100,0%	9 64,3%	1,000	2 66,7%	8 66,7%	1,000	7 70,0%	3 60,0%	1,000
Sim	2 66,7%	3 25,0%		0 ,0%	5 35,7%		1 33,3%	4 33,3%		3 30,0%	2 40,0%	
<b>Drogas</b>												
Não	3 100,0%	11 91,7%	1,000	1 100,0%	13 92,9%	1,000	3 100,0%	11 91,7%	1,000	10 100,0%	4 80,0%	0,333
Sim	0 ,0%	1 8,3%		0 ,0%	1 7,1%		0 ,0%	1 8,3%		0 ,0%	1 20,0%	

<b>Escolaridade</b>												
Ensino fundamental	1	5	1,000	1	5	0,400	1	5	1,000	4	2	1,000
	33,3%	41,7%		100,0%	35,7%		33,3%	41,7%		40,0%	40,0%	
Ensino médio / superior	2	7		0	9		2	7		6	3	
	66,7%	58,3%		,0%	64,3%		66,7%	58,3%		60,0%	60,0%	
<b>Profissão</b>												
Autônomo	2	7	1,000	0	9	0,400	1	8	0,525	6	3	1,000
	66,7%	58,3%		,0%	64,3%		33,3%	66,7%		60,0%	60,0%	
Não autônomo	1	5		1	5		2	4		4	2	
	33,3%	41,7%		100,0%	35,7%		66,7%	33,3%		40,0%	40,0%	

\*p<0.05, teste Exato de Fisher. Dados expressos em forma de frequência absoluta e percentual.

Tabela 10: Influência do perfil oral, dentário e aceitação da dieta na frequência de mucosite oral em pacientes submetidos a transplante de células tronco hematopoiéticas.

	Mucosite Oral											
	D3			D6			D9			D10		
	Não	Sim	p-Valor	Não	Sim	p-Valor	Não	Sim	p-Valor	Não	Sim	p-Valor
<b>Dentes cariados</b>												
Até 2	2 66,7%	8 66,7%	1,000	1 100,0%	9 64,3%	1,000	2 66,7%	8 66,7%	1,000	5 50,0%	5 100,0%	0,101
Mais de 2	1 33,3%	4 33,3%		0 ,0%	5 35,7%		1 33,3%	4 33,3%		5 50,0%	0 ,0%	
<b>Dentes perdidos</b>												
Até 6	3 100,0%	4 33,3%	0,077	1 100,0%	6 42,9%	0,467	1 33,3%	6 50,0%	1,000	6 60,0%	1 20,0%	0,282
Mais de 6	0 ,0%	8 66,7%		0 ,0%	8 57,1%		2 66,7%	6 50,0%		4 40,0%	4 80,0%	
<b>Dentes obturados</b>												
Até 2	1 34,3%	6 50,0%	1,000	0 ,0%	7 50,0%	1,000	2 66,7%	6 100,0%	1,000	4 40,0%	3 60,0%	0,609
Mais de 2	2 66,7%	6 50,0%		1 100,0%	7 50,0%		1 33,3%	7 58,3%		6 60,0%	2 40,0%	
<b>CPOD</b>												
0 a 15	3 100,0%	5 41,7%	0,200	1 100,0%	7 50,0%	1,000	1 33,3%	7 58,3%	0,569	6 60,0%	2 40,0%	0,608
Mais de 15	0 ,0%	7 58,3%		0 ,0%	7 50,0%		2 66,7%	5 41,7%		4 40,0%	3 60,0%	
<b>Índice placa</b>												
0 a 50%	0 ,0%	4 36,4%	1,000	0 ,0%	4 33,3%	1,000	0 ,0%	4 40,0%	0,497	3 33,3%	1 25,0%	1,000
Mais de 50%	2	7		1	8		3	6		6	3	

	100,0%	63,6%		100,0%	66,7%		100,0%	60,0%		66,7%	75,0%	
<b>Candidíase</b>												
Não	2	10	0,516	1	11	1,000	3	9	1,000	9	3	0,242
	66,7%	83,3%		100,0%	78,6%		100,0%	75,0%		90,0%	60,0%	
Sim	1	2		0	3		0	3		1	2	
	33,3%	16,7%		,0%	21,4%		,0%	25,0%		10,0%	40,0%	
<b>Clorexidina</b>												
Não	1	1	0,371	1	1	,133	1	1	0,371	2	0	0,524
	33,3%	8,3%		100,0%	7,1%		33,3%	8,3%		20,0%	,0%	
Sim	2	11		0	13		2	11		8	5	
	66,7%	91,7%		,0%	92,9%		66,7%	91,7%		80,0%	100,0%	
<b>Nistatina</b>												
Não	2	4	0,525	1	5	,400	2	4	0,525	4	2	1,000
	66,7%	33,3%		100,0%	35,7%		66,7%	33,3%		40,0%	40,0%	
Sim	1	8		0	9		1	8		6	3	
	33,3%	66,7%		,0%	64,3%		33,3%	66,7%		60,0%	60,0%	
<b>Lidocaina</b>												
Não	2	7	1,000	1	8	1,000	3	6	0,229	6	3	1,000
	66,7%	58,3%		100,0%	57,1%		100,0%	50,0%		60,0%	60,0%	
Sim	1	5		0	6		0	6		4	2	
	33,3%	41,7%		,0%	42,9%		,0%	50,0%		40,0%	40,0%	
<b>Dieta no dia de avaliação</b>												
Não aceita / Aceita parcialmente	2	4	0,525	0	6	1,000	0	1	1,000	3	4	0,119
	66,7%	33,3%		,0%	42,9%		,0%	8,3%		30,0%	80,0%	
Aceita	1	8		1	8		3	11		7	1	
	33,3%	66,7%		100,0%	57,1%		100,0%	91,7%		70,0%	20,0%	

\*p<0.05, teste Exato de Fisher. Dados expressos em forma de frequência absoluta e percentual.

Tabela 11: Influência do perfil sorológico na frequência de mucosite oral em pacientes submetidos a transplante de células tronco hematopoiéticas.

	Mucosite Oral											
	D3			D6			D9			D10		
	Não	Sim	p-Valor	Não	Sim	p-Valor	Não	Sim	p-Valor	Não	Sim	p-Valor
<b>HSV IgM</b>												
Não	2	11	0,371	1	12	1,000	3	10	1,000	10	3	0,095
	66,7%	91,7%		100,0%	85,7%		100,0%	83,3%		100,0%	60,0%	
Inconclusivo	1	1		0	2		0	2		0	2	
	33,3%	8,3%		,0%	14,3%		,0%	16,7%		,0%	40,0%	
<b>HSV IgG</b>												
Reagente	3	12	1,000	1	14	1,000	3	12	1,000	10	5	1,000
	100,0%	100,0%		100,0%	100,0%		100,0%	100,0%		100,0%	100,0%	
Inconclusivo / Não reagente	0	0		0	0		0	0		0	0	
	0,0%	,0%		,0%	,0%		,0%	,0%		,0%	,0%	
<b>EBV IgM</b>												
Não	3	12	1,000	1	14	1,000	3	12	1,000	10	5	1,000
	100,0%	100,0%		100,0%	100,0%		100,0%	100,0%		100,0%	100,0%	
Inconclusivo / Não reagente	0	0		0	0		0	0		0	0	
	,0%	,0%		,0%	,0%		,0%	,0%		,0%	,0%	
<b>EBV IgG</b>												
Não	0	1	1,000	0	1	1,000	0	1	1,000	1	0	1,000
	,0%	8,3%		,0%	7,1%		,0%	8,3%		10,0%	,0%	
Reagente	3	11		1	13		3	11		9	5	
	100,0%	91,7%		100,0%	92,9%		100,0%	91,7%		90,0%	100,0%	
<b>CMV IgM</b>												
Não	3	12	1,000	1	14	1,000	3	12	1,000	10	5	1,000

	100,0%	100,0%		100,0%	100,0%		100,0%	100,0%		100,0%	100,0%	
Inconclusivo / Não reagente	0	0		0	0		0	0		0	0	
	,0%	,0%		,0%	,0%		,0%	,0%		,0%	,0%	
<b>CMV IgG</b>												
Não	0	1	1,000	0	1	1,000	0	1	1,000	1	0	1,000
	,0%	8,3%		,0%	7,1%		,0%	8,3%		10,0%	,0%	
Reagente	3	11		1	13		3	11		9	5	
	100,0%	91,7%		100,0%	92,9%		100,0%	91,7%		90,0%	100,0%	

\*p<0.05, teste Exato de Fisher. Dados expressos em forma de frequência absoluta e percentual.



Tabela 12: Influência do perfil hematológico na frequência de mucosite oral em pacientes submetidos a transplante de células tronco hematopoiéticas.

	Mucosite Oral											
	D3			D6			D9			D10		
	Não	Sim	p-Valor	Não	Sim	p-Valor	Não	Sim	p-Valor	Não	Sim	p-Valor
<b>Hematócrito D3</b>												
Abaixo de 30	1	5	1,000	0	6	1,000	1	5	1,000	3	3	0,592
	50,0%	45,5%		,0%	50,0%		33,3%	50,0%		37,5%	60,0%	
Maior ou igual a 30	1	6		1	6		2	5		5	2	
	50,0%	54,5%		100,0%	50,0%		66,7%	50,0%		62,5%	40,0%	
<b>Hematócrito D6</b>												
Abaixo de 30	1	8	0,200	1	8	1,000	2	7	1,000	5	4	1,000
	50,0%	100,0%		100,0%	88,9%		100,0%	87,5%		83,3%	100,0%	
Maior ou igual a 30	1	0		0	1		0	1		1	0	
	50,0%	,0%		,0%	11,1%		,0%	12,5%		16,7%	,0%	
<b>Hematócrito D9</b>												
Abaixo de 30	2	10	1,000	1	11	1,000	2	10	1,000	7	5	1,000
	100,0%	90,9%		100,0%	91,7%		100,0%	90,9%		87,5%	100,0%	
Maior ou igual a 30	0	1		0	1		0	1		1	0	
	,0%	9,1%		,0%	8,3%		,0%	9,1%		12,5%	,0%	
<b>Hematócrito D10</b>												
Abaixo de 30	3	11	1,000	1	13	1,000	3	11	1,000	9	5	1,000
	100,0%	91,7%		100,0%	92,9%		100,0%	91,7%		90,0%	100,0%	
Maior ou igual a 30	0	1		0	1		0	1		1	0	
	,0%	8,3%		,0%	7,1%		,0%	8,3%		10,0%	,0%	
<b>Hemoglobina D3</b>												
Abaixo de 11	1	9	0,423	0	10	0,231	2	8	1,000	5	5	0,231

	50,0%	81,8%		,0%	83,3%		66,7%	80,0%		62,5%	100,0%	
Acima de 11	1	2		1	2		1	2		3	0	
	50,0%	18,2%		100,0%	16,7%		33,3%	20,0%		37,5%	.0%	
<b>Hemoglobina D6</b>												
Abaixo de 11	1	8	1,000	1	8	1,000	2	7	1,000	5	4	1,000
	100,0%	100,0%		100,0%	100,0%		100,0%	100,0%		100,0%	100,0%	
Acima de 11	0	0		0	0		0	0		0	0	
	,0%	,0%		,0%	,0%		,0%	.0%		.0%	.0%	
<b>Hemoglobina D9</b>												
Abaixo de 11	2	10	1,000	1	11	1,000	2	10	1,000	7	5	1,000
	100,0%	90,9%		100,0%	91,7%		100,0%	90,9%		87,5%	100,0%	
Acima de 11	0	1		0	1		0	1		1	0	
	,0%	9,1%		,0%	8,3%		,0%	9,1%		12,5%	.0%	
<b>Hemoglobina D10</b>												
Abaixo de 11	3	11	1,000	1	13	1,000	3	11	1,000	9	5	1,000
	100,0%	91,7%		100,0%	92,9%		100,0%	91,7%		90,0%	100,0%	
Acima de 11	0	1		0	1		0	1		1	0	
	,0%	8,3%		,0%	7,1%		,0%	8,3%		10,0%	.0%	
<b>Hemácias D3</b>												
Abaixo de 3,5	1	7	1,000	0	8	0,385	1	7	0,510	3	5	0,075
	50,0%	63,6%		,0%	66,7%		33,3%	70,0%		37,5%	100,0%	
Igual ou maior a 3,5	1	4		1	4		2	3		5	0	
	50,0%	36,4%		100,0%	33,3%		66,7%	30,0%		62,5%	.0%	
<b>Hemácias D6</b>												
Abaixo de 3,5	0	7	0,067	0	7	0,300	1	6	1,000	4	3	1,000
	,0%	87,5%		,0%	77,8%		50,0%	75,0%		66,7%	75,0%	
Igual ou maior a 3,5	2	1		1	2		1	2		2	1	
	100,0%	12,5%		100,0%	22,2%		50,0%	25,0%		33,3%	25,0%	
<b>Hemácias D9</b>												
Abaixo de 3,5	1	10	1,000	0	11	0,154	1	10	0,295	6	5	0,487

	50,0%	90,9%		,0%	91,7%		50,0%	90,9%		75,0%	100,0%	
Igual ou maior a 3,5	1	1		1	1		1	1		2	0	
	50,0%	9,1%		100,0%	8,3%		50,0%	9,1%		25,0%	.0%	
Hemácias D10												
Abaixo de 3,5	2	11	0,371	0	13	0,133	2	11	0,371	8	5	0,524
	66,7%	91,7%		,0%	92,9%		66,7%	91,7%		80,0%	100,0%	
Igual ou maior a 3,5	1	1		1	1		1	1		2	0	
	33,3%	8,3%		100,0%	7,1%		33,3%	8,3%		20,0%	.0%	
Plaquetas D3												
Menor que 50,000	2	4	0,192	1	5	0,462	2	4	0,559	3	3	0,592
	100,0%	36,4%		100,0%	41,7%		66,7%	40,0%		37,5%	60,0%	
Igual ou maior que 50,000	0	7		0	7		1	6		5	2	
	,0%	63,6%		,0%	58,3%		33,3%	60,0%		62,5%	40,0%	
Plaquetas D6												
Menor que 50,000	2	7	1,000	1	8	1,000	2	7	1,000	100,0%	75,0%	0,400
	100,0%	87,5%		100,0%	88,9%		100,0%	87,5%		0	1	
Igual ou maior que 50,000	0	1		0	1		0	1		.0%	25,0%	
	,0%	12,5%		,0%	11,1%		,0%	12,5%				
Plaquetas D9												
Menor que 50,000	2	10	1,000	1	11	1,000	2	10	1,000	8	4	0,385
	100,0%	90,9%		100,0%	91,7%		100,0%	90,9%		100,0%	80,0%	
Igual ou maior que 50,000	0	1		0	1		0	1		0	1	
	,0%	9,1%		,0%	8,3%		,0%	9,1%		.0%	20,0%	
Plaquetas D10												
Menor que 50,000	3	12	1,000	1	14	1,000	3	12	1,000	10	5	1,000
	100,0%	100,0%		100,0%	100,0%		100,0%	100,0%		100,0%	100,0%	
Igual ou maior que	0	0		0	0		0	0		0	0	

50,000												
	,0%	,0%		,0%	,0%		,0%	.0%		.0%		.0%
Leucócitos D3												
Menor que 2,000	2	8	1,000	1	9	1,000	2	8	1,000	5	5	0,231
	100,0%	72,7%		100,0%	75,0%		66,7%	80,0%		62,5%	100,0%	
Igual ou maior que 2,000	0	3		0	3		1	2		3	0	
	,0%	27,3%		,0%	25,0%		33,3%	20,0%		37,5%	.0%	
Leucócitos D6												
Menor que 2,000	2	8	1,000	1	9	1,000	2	8	1,000	6	4	1.000
	100,0%	100,0%		100,0%	100,0%		100,0%	100,0%		100,0%	100,0%	
Igual ou maior que 2,000	0	0		0	0		0	0		0	0	
	,0%	,0%		,0%	,0%		,0%	.0%		.0%	.0%	
Leucócitos D9												
Menor que 2,000	2	8	1,000	1	9	1,000	1	9	0,423	5	5	0,231
	100,0%	72,7%		100,0%	75,0%		50,0%	81,8%		62,5%	100,0%	
Igual ou maior que 2,000	0	3		0	3		1	2		3	0	
	,0%	27,3%		,0%	25,0%		50,0%	18,2%		37,5%	.0%	
Leucócitos D10												
Menor que 2,000	2	7	1,000	1	8	1,000	2	7	1,000	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>*0,044</b>
	66,7%	58,3%		100,0%	57,1%		66,7%	58,3%		<b>40,0%</b>	<b>100,0%</b>	
Igual ou maior que 2,000	1	5		0	6		1	5		<b>6</b>	<b>0</b>	
	33,3%	41,7%		,0%	42,9%		33,3%	41,7%		<b>60,0%</b>	<b>0,0%</b>	

\*p<0.05, teste Exato de Fisher. Dados expressos em forma de frequência absoluta e percentual.

## 6 DISCUSSÃO

A Mucosite oral é uma resposta inflamatória da mucosa bucal às altas doses de quimioterapia e/ou radioterapia. Seu aparecimento ocorre entre 5-10 dias após a administração da droga e na maioria dos casos apresenta resolução em 2-3 semanas após o término do tratamento (ROSA, 2005).

Verificando a incidência de MO induzida pela QT em altas doses durante o TMO, o estudo de Barrach (2015) detectou uma incidência de 100% de mucosite oral na primeira semana pós-procedimento. Este mesmo autor descreveu que a intensidade da mucosite, segundo a classificação em leve, moderado e grave, variava de moderado a grave, já Schirmer et al. (2012) encontraram um percentual de 65,2% da amostra estudada com mucosite oral.

Os resultados do presente estudo mostraram uma incidência de episódios de MO de 93,3% do total de transplantes. Foi encontrado, também, que cerca de 80% dos pacientes nos dias D+3 a D+6 apresentaram mucosite oral grau I. A medida que o tempo avançava (D+6 e D+9), a persistência das lesões evoluíam para o grau II. Vagliano et al. (2011), utilizando a classificação sugerida pela OMS, reportaram que os quadros de mucosite oral avaliados em 1.315 pacientes submetidos a TCTH, também, variavam entre os graus I [43% (n=561)] e II [26% (n=347)], corroborando os dados encontrados.

No presente estudo, conforme a doença de base, os pacientes receberam o regime de condicionamento baseado no protocolo do serviço utilizando drogas distintas, alguns descritos na literatura como causadores de mucosite tanto em monoterapia como em associação. O melfalano constituiu-se como principal fármaco do condicionamento, sendo utilizado no protocolo do MM, como também associado a outras drogas como carmustina, etoposido e citarabina (protocolo BEAM), nos pacientes com LH e LNH.

O melfalano é um agente da classe dos alquilantes que se apresenta altamente tóxico para as células da mucosa em divisão, resultando em úlceras da mucosa oral (GIACOMOLLI, 2014). Formam ligações cruzadas com os filamentos de DNA, substituindo um átomo de hidrogênio por um radical alqui. Esta reação impede a replicação do DNA e produz citotoxicidade por uma reação cruzada (ALMEIDA et al., 2005). A reação adversa mais comum é a depressão medular com leucopenia e trombocitopenia ou até mesmo lesão medular irreversível. Estes efeitos são influenciados pela dose do medicamento, via de administração e combinação de drogas (BONASSA, 2005).

No estudo de Araujo (2012) os agentes alquilantes foram, também, os mais utilizados, estando presente em 46,7% das prescrições e responsável por mucosites graves em 26,4% dos pacientes.

Os resultados encontrados nesta pesquisa não mostraram associação do protocolo quimioterápico utilizado com a presença das mucosites orais em nenhum dos dias avaliados. Estes dados são discordantes com os relatos de Giacomolli (2014) e Araujo (2012), talvez em consequência do número de pacientes avaliados. O Serviço de transplante de medula óssea do Hospital Universitário Walter Cantídio é relativamente novo, com limitação de leito disponível e durante todo o ano de 2015, realizou apenas 65 transplantes.

Analisando a variável sexo para a ocorrência de mucosite oral em pacientes transplantados não foi observado nesta pesquisa diferença significativa entre homem e mulher. Estes dados são corroborados por outros estudos, onde não foi identificada diferença na predominância entre os sexos masculino e feminino e a frequência de manifestações orais (PATUSI, 2014; SUBRAMANIAM et al., 2008; TORRES et al., 2010).

Em relação à idade, no presente estudo, foi observada predominância na faixa etária menor que 45 anos, no entanto, alguns autores relataram uma maior incidência e gravidade da mucosite oral em pacientes mais velhos, provavelmente devido a dificuldade de reparação tecidual (HOLMES et al., 2014). Santos et al. (2011), afirmaram que pacientes jovens submetidos a quimioterapia são mais propensos a desenvolver MO e que a chance de apresentar estas alterações em mucosa diminui com a idade, possivelmente pela baixa taxa de replicação celular que ocorre no paciente idoso, uma vez que as células com alta atividade mitótica são mais sensíveis à quimioterapia. Já, Araújo et al. (2015) e Patusi et al. (2014) demonstraram a predominância de MO na faixa etária entre 19 e 59 anos, com a média de 45,8 anos; e média de idade de 43,8 com a faixa etária de 19-66 anos, respectivamente, corroborando nossos achados.

De acordo com Sonis (2004), a dor causada pela MO é um dos maiores problemas associados ao tratamento antineoplásico. Constitui resultado da lesão direta à molécula de DNA pela radioterapia ou pela quimioterapia e, indiretamente pelas espécies reativas de oxigênio e citocinas pró-inflamatórias que reduzem a vascularização e a oxigenação do tecido da mucosa fazendo com que ela se rompa causando ulceração, edema e dor.

É referida como um dos sintomas mais incômodos interferindo diretamente na qualidade de vida do paciente, tornando-se tão severa quanto à proporção da área comprometida, iniciando como se fosse uma queimação seguida pelo aumento da sensibilidade (GONDIM, 2010).

Os resultados do presente trabalho são concordantes com os descritos na literatura, pois revelaram que a presença de dor foi uma constante, aparecendo a partir do D+3 e perdurando até o dia D+10, sendo classificada, em sua maioria como leve à moderada. Esta condição, provavelmente, exerceu um impacto na aceitação oral da dieta, visto que a partir do D+3 houve um aumento significativo dos escores de dor e da não aceitação/aceitação parcial da dieta. No D+6 verificou-se um aumento significativo do número de pacientes que não aceitaram a dieta (40%), onde 8,0% dos mesmos apresentavam mucosite grau II. Schirmer et al. (2012) reportaram em um estudo que 46,6% dos pacientes aceitaram plenamente a dieta sólida e 66,6% somente a dieta líquida.

A grande maioria dos pacientes acompanhados nesta pesquisa apresentaram mucosite oral grau I e, mesmo com as limitações impostas por esta condição, os pacientes conseguiram manter sua nutrição via oral sem que fosse necessário o uso de sonda nasogástrica. Os pacientes utilizaram anestésico tópico em spray antes das refeições, o que aliviava a sintomatologia dolorosa e possibilitava a manutenção de uma dieta adequada. Segundo Scully et al. (2004) o desconforto ocasionado pela mucosite pode ser reduzido com a aplicação de analgésicos tópicos, antes das refeições, para o combate da dor e disfgia.

A avaliação da condição da saúde oral é imprescindível para a identificação de fatores locais relacionados ao desenvolvimento de MO. Barrash et al. (2015) realizaram o exame bucal em 65 pacientes maiores de 18 anos submetidos aos transplantes alogênicos e autólogos em diferentes momentos (pré e pós transplante) e encontraram uma alta frequência de condições patológicas associadas com gengivites, periodontites, perda do 3º molar, úlceras, restos radiculares, dentes com indicações de exodontais e outras lesões orais. Estas alterações foram correlacionadas com a ocorrência de infecções bacterianas, fúngicas e virais como também com os graus da MO.

O presente estudo encontrou como índice médio de CPOD,  $18,5 \pm 10,4(2-32)$ , similar ao trabalho desenvolvido por Luiz et al. (2012) o qual mostrou uma média de CPOD em torno de 16,9 (0-31). Estes valores estão bem próximos da média nacional para a faixa etária acima de 19 anos, que é de 16,3, segundo dados da SB Brasil 2010, disponíveis no site do Ministério da Saúde. Aldossary (2015), avaliou a saúde dental de pacientes com idade acima de 16 anos e encontrou uma média do índice de CPO-D de 16,4 (DP= 7,4, intervalo 0-32). Outro estudo realizado em Israel por Vered et al. (2016) sobre a presença de cárie entre adultos expostos à baixa e moderada doses de radiação ionizantes na infância, foi verificado que os níveis médios de CPOD foram de  $18,6 \pm 7,5$  para indivíduos irradiados e  $16,4 \pm 7,2$  para

o não irradiados. Estes índices demonstram que a condição bucal dos pacientes envolvidos nesta pesquisa encontrava-se dentro dos parâmetros relatados por outros autores.

Um outro recurso de monitoramento da saúde bucal é o índice de placa, o qual, nesta pesquisa, revelou que em mais de 50% dos pacientes foi encontrado um valor de 70% de faces dentais marcadas. Esta avaliação pode sofrer interferências da quantidade e qualidade imediata da dieta efetuada antes do atendimento clínico. No entanto, na contra-indicação de se executar outros índices, como o Índice de Sangramento Gengival, Nível Clínico de Inserção e Profundidade de Sondagem (GRELLMANN et al., 2014), admite-se a utilização do índice de placa frente à situação clínica de neutropenia e plaquetopenia.

Sabe-se que a placa bacteriana é influenciadora da higiene bucal e importante modificador da mucosa oral. A adequação bucal pode reduzir a influência da microbiota bacteriana, a sintomatologia dolorosa e sangramento relacionado à terapia antineoplásica (SCHIMER et al., 2012) como também a menor complicação pós transplante. Acrescenta-se, ainda, o fato de que o estado de imunossupressão desses pacientes associado à realização de higiene oral inadequada e a presença de doenças periodontais, torna-os susceptíveis às infecções sistêmicas por microrganismos exógenos ou da própria microbiota residente (FERREIRA et al., 2009).

Durante o período da mielossupressão, as complicações bucais devem ser prevenidas e tratadas. Medidas preventivas como a higiene oral e o uso de clorexidina tópica 0,12% tem sido estudada por diversos serviços com o objetivo de se avaliar a sua ação na redução da placa bacteriana, e associar esta condição com a incidência e a severidade da MO (COSTA et al., 2003; DONNELLY et al., 2003). Em nosso estudo 86,7% dos pacientes utilizaram clorexidina 0,12% não alcoólica na higiene da cavidade oral desde o início do período do condicionamento até a alta hospitalar, igualmente, como sugerido por outras pesquisas (BRITO, 2012; SANTOS, 2006). Destaca-se que todos os pacientes participantes deste estudo foram submetidos à adequação bucal e que, provavelmente, o uso da clorexidina comportou-se como um coadjuvante na manutenção da condição oral.

Dentre as manifestações mais frequentes das doenças de base para candidatos a TCTH, as infecções fúngicas orais têm sido observadas em 15% a 56%, sendo as mais comuns causadas por candida. A *Candida albicans* é considerada a mais patogênica de todas as espécies de candida e frequentemente está associada à candidíase oral. Essa infecção aparece em períodos de imunossupressão e neutropenia decorrente do uso de antineoplásicos, pobre higiene oral, má nutrição, uso persistente de antibióticos de largo espectro e corticoides (LUIZ et al., 2008).



Clinicamente, as lesões por candida apresentam-se de forma variável, podendo ser classificada em pseudomembranosa, hiperplásica crônica, eritematosa e queilite angular. Geralmente, observam-se placas branco-cremosas, removíveis à raspagem, ou eritematosas, distribuídas pela mucosa bucal, língua e palato (LUIZ et al., 2008). Quando associada à mucosite, provoca uma desnutrição ocasionada pela dificuldade de ingestão de alimentos sólidos e líquidos (PAIVA et al., 2010).

Somente três dos pacientes, representando 20% dos casos, apresentaram positividade para candida. As lesões clínicas manifestaram-se como placas brancas e áreas eritematosas localizadas em mucosa jugal e língua. Não foi encontrada associação significativa entre a candidíase e fator de risco para MO. Tal resultado pode estar associado ao uso profilático de nistatina 5.000.000UI, o que refletiu na baixa incidência de candidíase. Estes dados são corroborados por outros autores, os quais detectaram um percentual de 10% de candidíase oral em pacientes imunossuprimidos (NASCIMENTO et al., 2013).

Em pacientes imunocomprometidos, as lesões eritematosas e/ou ulceradas em mucosa resultam de danos diretos ao tecido epitelial deixando o conjuntivo exposto, podendo constituir porta de entrada ou emergência de patógenos oportunistas, e, até contribuir para o desenvolvimento da sepse (BARASCH, 2003; LALA, 2014).

As infecções da família dos herpesvírus nos tecidos bucais representam um achado frequente em pacientes submetidos a TCTH (LUIZ, 2008). Além disso, a reativação do vírus HSV é muito comum em pacientes em tratamento quimioterápico (KOSTLER, 2001).

Estudo conduzido por (FARIAS, 2013), com o objetivo de avaliar a soroprevalência de herpes vírus HSV-1, EBV e CMV com a presença e severidade da mucosite oral em crianças com diagnóstico de LLA, revelou que, dentre 92 pacientes, 65 (70,7%) apresentaram mucosite no 7º dia e, destes, 39(60%) foram classificados como grau I e 26(40%) como grau II. Dos 92 indivíduos testados, 59(64,1%) apresentaram anticorpos para HSV-1, 57(62%) para o EBV, 75 (81,5%) para o CMV-IgG e 21 (22,8%) para CMV-IgM. A presença de HSV-1 foi 4,10 vezes maior na mucosite de Grau II do que no grau I (p=0,003). O autor sugere que HSV-1 pode ser um fator de risco para o agravamento da mucosite.

Em nosso estudo, a sorologia da fração IgM para HSV, EBV e CMV foi negativa, por outro lado, foi encontrada positividade da fração IgG para HSV (100%), EBV(93,3%) e CMV(93,3%). No entanto, a administração da quimioterapia não desencadeou reativação destas infecções em nenhum dos pacientes, não sendo visualizada clinicamente lesão bucal indicativa de infecção por CMV, HSV e EBV.

A medula óssea é um tecido esponjoso, rico em células chamadas “stem cell” (progenitoras) responsável pela proliferação e diferenciação de células sanguíneas como: glóbulos brancos (leucócitos), glóbulos vermelhos (eritrócitos), e plaquetas (trombócitos) (MERCÊS; ERDMANN, 2010; NARDI, 2011).

A maioria dos agentes quimioterápicos exercem toxicidade sobre a formação do tecido hematopoiético, tendo como consequência imediata a incapacidade da medula óssea de repor os elementos figurados do sangue circulante, aparecendo assim a leucopenia, a trombocitopenia e a anemia. A mielossupressão não ocorre de forma uniforme na quimioterapia antineoplásica, variando de indivíduo para indivíduo e de droga para droga (BONASSA, 2012; BRASIL, 2008)

Entre 7-14 dias após o início da quimioterapia, ocorre uma intensa diminuição na contagem de células, ou seja, esse período é conhecido como NADIR quimioterápico e representa o período de tempo transcorrido entre a aplicação da droga e a ocorrência do menor valor de contagem hematológica. O NADIR das drogas tem períodos e intensidades diferentes e o organismo do paciente apresenta manifestações variadas, inclusive no período de recuperação hematológica (BONASSA, 2012; BRASIL, 2008)

Agentes quimioterápicos inibem as células que se dividem rapidamente, especialmente as da medula óssea. A primeira alteração sanguínea perceptível é a leucopenia, pois a vida média dos granulócitos é de apenas 6 horas. Assim, a toxicidade estomatóxica máxima é mais frequentemente observada no NADIR da contagem de glóbulos brancos, uma vez que as células da mucosa bucal e leucócitos tem essencialmente a mesma taxa de renovação (FERDINANDI; FERREIRA, 2009).

Os achados obtidos no presente estudo conforme dados apresentados na tabela 7 que descreve o perfil hematológico de pacientes submetidos a TCTH expressam diminuição do número de leucócitos (<2.000) entre os dias D+3 a D+10. E quando associou-se a frequência da mucosite oral com o número de leucócitos verificou-se que 100% dos pacientes no D+10 apresentaram mucosite ( $p=0,044$ ). Esse resultado é corroborado com os achados de SURESH et al., 2010, onde os níveis de leucócitos abaixo de  $3.000/\text{mm}^3$  aumentaram o risco de ocorrência de mucosite oral.

No estudo de Nascimento (2013), a relação entre as variáveis hematológicas quanto a presença ou ausência de mucosite Grau I e II não mostrou diferença significativa com nenhum parâmetro do hemograma. Mas nos casos de mucosite Grau III e IV, houve significância estatística com o número leucócitos e plaquetas, os quais apresentaram valores de  $1000/\text{mm}^3$  e  $34.857/\text{mm}^3$  respectivamente. No presente trabalho, a maioria dos pacientes,

apesar de relatar um grau I de mucosite oral, apresentaram leucócitos circulantes abaixo de 2.000/mm<sup>3</sup>, sendo verificada significância estatística.

As plaquetas, com vida média de cinco a sete dias, constituem-se na segunda queda hematológica perceptível. A maioria dos pacientes deste estudo, apresentou contagem de plaquetas menor que 50.000 entre os dias D+3 a D+10 ( $p= 0,001$ ), porém não foi encontrada associação significativa entre a contagem de plaquetas com a frequência da mucosite oral. Diferentemente, Mendonça et al. (2015), investigando a associação da microbiota oral e fatores hematológicos com a mucosite oral, em crianças, com leucemia linfoblástica aguda tratadas com quimioterapia, observaram uma associação inversa entre contagem de plaquetas e grau de mucosite ( $p=0,0064$ ).

No entanto, quando foram analisados os parâmetros de plaquetometria e doença base, encontrou-se diferença estatisticamente significativa entre o número de plaquetas e o Mieloma múltiplo.

Contudo, não se pode afirmar, categoricamente, a relação entre a diminuição das plaquetas e o Mieloma múltiplo, visto que o NADIR das plaquetas se iniciou a partir do D+3 atingindo no D+10, 100% (cem por cento) dos pacientes, sugerindo que o esquema terapêutico possa ter, também, contribuído para este achado. A análise estatística não revelou significância, ao se associar plaquetometria e Mieloma múltiplo, porém, ressalta-se que a amostra era constituída por seis pacientes com MM, de um total de 15 (quinze), representando 40% dos casos, dificultando a análise e interpretação deste achado. Estudos posteriores devem ser conduzidos com o intuito de agregar um maior número de casos e elucidar a possível relação entre plaquetopenia e Mieloma múltiplo em pacientes submetidos a TCTH.

Quanto às alterações das células precursoras dos eritrócitos, estas só são perceptíveis quando o tratamento é mais prolongado, pois os glóbulos vermelhos têm aproximadamente 120 dias de vida. Na atual pesquisa, não foi encontrada diferença significativa no número de pacientes para as variáveis HB, HT e a frequência da mucosite oral ao longo dos dias de avaliação (NASCIMENTO, 2013).

A mucosite oral foi fortemente associada à leucopenia, reforçando a importância da conduta preventiva do paciente transplantado no intuito de evitar que as alterações bucais possam trazer comprometimento do procedimento e da qualidade de vida dos mesmos.

## **7 CONCLUSÃO**

Os pacientes submetidos a transplante de células tronco hematopoiéticas apresentaram alta incidência de episódios de mucosite oral, chegando a um percentual de 93,3%, porém, sem associação com infecções fúngicas e virais.

A frequência de mucosite oral foi 15,9 maior nos pacientes com menos de 2.000 leucócitos circulantes no décimo dia, sendo o grau I o mais prevalente, retratando a possível contribuição da adequação bucal.

Não há associação entre frequência de mucosite oral com o tipo da doença base e o esquema terapêutico utilizado para o condicionamento.

## REFERÊNCIAS

- ALDOSSARY, A.; HARRISON, V.E.; BERNABÉ, E. Long-term patterns of dental attendance and caries experience among British adults: a retrospective analysis. **Eur. J. oral Sci.**, v. 123, p. 39-45, 2015.
- ALMEIDA, V. L.; LEITÃO, A.; REINA, L.D.C.B.; MONTANARI, C.A.; DONNICI, C.L. Câncer e agentes antineoplásicos ciclo-celular específicos e ciclo-celular não-específicos que interagem com o DNA: uma introdução. **Quim. Nova**, v. 28, n. 1, p. 18-29, 2005.
- ANDRADE, V.; SAWADA, N. O.; BARICHELLO, E. Qualidade de vida de pacientes com câncer hematológico em tratamento quimioterápico. **Rev. Esc. Enferm. USP**, v. 47, n. 2, p. 355-61, 2013.
- ANTUNIASSI, A. R. **Ocorrência e grau de severidade da mucosite oral em relação ao fluxo salivar de pacientes sob quimioterapia**. 2005. Dissertação (Mestrado) - Faculdade de Odontologia, Universidade de São Paulo, 2005.
- ARAÚJO, S.N.M. Mucosite oral em pacientes oncológicos e suas implicações para a assistência de enfermagem. 2012. 88f. Dissertação (Mestrado) – Unversidade Federal do Piauí, Teresina-Piauí, 2012.
- ARAUJO, S.N.M.; LUZ, M.H.B.A.; SILVA, G.R.F.; ANDRADE, E.M.L.R.; NUNES, L.C.C. O paciente oncológico com mucosite oral:desafios para o cuidado de enfermagem. **Rev.Latino-Am.Enfermagem.**, v. 23, n. 2. p. 267-74, mar./abr. 2015.
- AVRITSCHER, E.B.; COOKSLEY, C.D.; ELTING, L.S. Scope and epidemiology of cancer therapy-induced oral and gastrointestinal mucositis. **Semin. Oncol. Nurs.**, v. 20, p. 3-10, 2004.
- BARRACH, R.H.; SOUZA, M.P.; SILVA, D.P.C.; LOPEZ, P.S.; MONTOVANI, J.C. Oral changes in individuals undergoing hematopoietic stem cell transplantation. **Braz. J. Otorhinolaryngol.**, v. 81, p. 141-7, 2015.
- BARASCH, A.; PETERSON, D.E. Risk factors for ulcerative oral mucositis in cancer patients: unanswered questions. **Oral Oncol.**, v. 39, p. 91-100, 2003.
- BLIJLEVENS, N. et al. Prospective oral mucositis audit; Oral mucositis in patients receiving high-dose melphalan or BEAM conditioning chemotherapy – European Bloodan Marrow transplantation Mucositis advisory Group. **J. clin. oncol.**, v. 26, n. 9, p.1519-25, 20 Mar. 2008.
- BOGUNIA-KUBIK, K.; POLAK, M.; LANGE A. TNF polymorphisms are associated with toxic, but not with aGVHD complications in the recipients of allogeneic sibling haematopoietic stem cell transplantation. **Bone Marrow Transplant.**, v. 32, n. 6, p. 617–22, 2003.
- BONASSA, E.M. A.;SANTANA, T.R. **Enfermagem em terapêutica oncológica**. 3. ed. São Paulo: Atheneu, 2005.

BONASSA, E.M.A.; GATO, M.I.R. Esquemas antineoplásicos In: BONASSA, E. M. A.; GATO, M. I. R. **Terapêutica oncológica para enfermeiros e farmacêuticos**. 4. ed. São Paulo: Atheneu, 2012. p. 531-624.

BRASIL. Instituto Nacional do Câncer (INCA). **Ações de enfermagem para o controle do câncer: uma proposta de integração ensino-serviço**. 3. ed. Rio de Janeiro: INCA, 2008.

\_\_\_\_\_. Instituto Nacional de Câncer (INCA). **Registro Nacional de Doadores de Medula Óssea**. Rio de Janeiro, 2012. Disponível em: <[http://1.inca.gov.br/conteudo\\_view.asp?id=677](http://1.inca.gov.br/conteudo_view.asp?id=677)>. Acesso em: 29 ago. 2015.

\_\_\_\_\_. Instituto Nacional do Câncer (INCA). **Estimativa 2016/2017**. Rio de Janeiro, 2015. Disponível em: <[www.inca.gov.br/wcm/dncc/2015/estimativa-2016.asp](http://www.inca.gov.br/wcm/dncc/2015/estimativa-2016.asp)>. Acesso em: ago. 2015.

BRITO, C.A.; ARAÚJO, D.S.; GRANJA, J.G.; SOUZA, S.M.; LIMA, M.A.G.; OLIVEIRA, M.C. Efeito da clorexidina e do laser de baixa potência na prevenção e no tratamento da mucosite oral. **Rev. Odontol UNESP**, v. 41, p. 236-41, 2012.

CAMPOS, L.; SIMÕES, A.; SÁ, P.H.; PAULA, E.C. Improvement in Quality of life of na oncological patient by laser phototherapy. **Photomed. laser Surg.**, v. 27, n. 2, p. 371-4, 2009.

CASTRO JR, C. G.; GREGIANIN, L. J.; BRUNETTO, A. L. Transplante de medula óssea e transplante de sangue de cordão umbilical em pediatria. **J. Pediatr.**, Rio de Janeiro, v. 77, n. 5, p. 345-360, Oct. 2001. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S002175572001000500004&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S002175572001000500004&lng=en&nrm=iso)>. Acesso em: 06 Jun. 2015.

\_\_\_\_\_. Análise clínica e epidemiológica do transplante de medula óssea em um serviço de oncologia pediátrica. **J. Pediatr.**, Rio de Janeiro, v. 79, n. 5, p. 413-22, 2003.

CEARÁ. Governo do Estado do Ceará. **Hemoce ultrapassa os 180 transplantes de medula óssea**. Fortaleza, 22 abr. 2015. Disponível em: <<http://ceara.gov.br/sala-de-imprensa/noticias/12508-hemoce-ultrapassa-os-180-transplantes-de-medula-ossea>>. Acesso em: 02 ago. 2015.

CHENG, K. K.F.; GOGGINS, W. B.; LEE, V. W.S.; THOMPSON, D. R. Risk factors for oral mucositis in children undergoing chemotherapy: A matched case-control study. **Oral Oncology**, v. 44, p. 1019-1025, 2008.

CHENG, K.K.; LEE, V.; LI, C.H.; GOGGINS, W.; THOMPSON, D.R.; YUEN, H.R.; EPSTEIN, J.B. Incidence and risk factors of oral mucositis in paediatric and adolescent patients undergoing chemotherapy. **Oral oncology**, v. 47, p. 152-162, 2011.

CRADDOCK, C. Haemopoietic stem-cell transplantation: recent progress and future promise. **Lancet Oncol.**, v. 1, p. 227-34, 2000.

CRISANTO, M.L.L.P. Princípios de Quimioterapia. In: VIEIRA, S.C. et al. **Oncologia básica**. Teresina: Fundação Quixote, 2012.

DODD, M.C.; MIASKOWSKI, C.; SHIBA, G.H.; DIBBLE, S.L.; GREENSPAN, D.; MACPHAIL, L.; PAUL, S.M.; LARSON, P. Risk factors for chemotherapy-induced oral mucositis: dental appliances, oral history and smoking. **Cancer invest.**, v. 17, n. 4, p. 278-84, 1999.

DONNELLY, J.P.; BELLM, L.A.; EPSTEIN, J.B.; SONIS, S.T.; SYMONDS, R.P. Antimicrobial therapy to prevent or treat oral mucositis. **Lancet Infect. Dis.**, v. 3, n. 7, p. 405-412, 2003.

DUNCAN, M.; GRANT, G. Oral and intestinal mucositis: causes and possible treatments. **Aliment. Pharmacol. Ther.**, v. 18, p. 853-90, 2003.

ELEFTHERAKIS-PAPAPIAKOVOU, E.; KASTRITIS, E.; ROUSSOU, M. GKOTZAMANIDOU, M.; GRAPSA, I.; PSIMENOU, E.; NIKITAS, N.; TERPOS, E.; DIMOPOULOS, M. A. Renal impairment is not an independent adverse prognostic factor in patients with multiple myeloma treated upfront with novel agent-based regimens. **Leukemia lymphoma**, v. 52, p. 2299-2303, 2011.

EPSTEIN, J.B.; GORSKY, M.; GUGLIETTA, A.; LE, N.; SONIS, S.T. The correlation between epidermal growth factors levels in saliva and the severity of oral mucositis during oro pharyngeal radiation therapy. **O cancer**, v.8, n.11, p. 2258-65, 2000.

EPSTEIN, J. B. Mucositis in the cancer patient and immunosuppressed host. **Infectious disease clinics of North America**, v. 21, n. 2, p. 503-522, 2007.

EPSTEIN, J.B.; GORSKY, M.; HANCOCK, P.; PETERS, N.; SHERLOCK, C.H. The prevalence of herpes simplex virus shedding and infection in the oral cavity of seropositive patients undergoing head and neck radiation therapy. **Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Radiol. Endod.**, v. 94, p. 712-6, 2002.

FARIA, A.B.S. Seroprevalence of herpes virus associated with the presence and severity of oral mucositis in children diagnosed acute lymphoid leukemia. **J. oral Pathol. Med.**, Dec. 2013.

FERDINANDI, D.M.; FERREIRA, A.A. Agentes alquilantes: reações adversas e complicações hematológicas. **AC&T científica**, v.1, n. 1, p. 1-12, 2009.

FONSECA, R. B.; SECOLI, S. R. Medicamentos utilizados em transplante de medula óssea: um estudo sobre combinações dos antimicrobianos potencialmente interativos. **Rev. esc. Enferm. USP**, São Paulo, v. 42, n. 4, p. 706-714, dez. 2008. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S008062342008000400013&lng=pt&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S008062342008000400013&lng=pt&nrm=iso)>. Acesso em: 22 ago. 2015.

FRANCESCHINI, C.; JUNG, J.E.; AMANTE, C.J. Mucosite oral pós-quimioterapia em pacientes submetidos à supressão de medula óssea. **Rev. Bras. Patol. Oral**, v. 2, n.1, p. 40-43, 2003.

GIACOMOLLI, C.; FRIEDRICH, H.C.; UNFER, B.; HORNER, R. Prevalência e medidas empregadas para o controle da mucosite oral induzida pelo uso de antineoplásicos em centro de transplante de medula óssea. **J. Health Sci. Inst.**, v. 32, n. 1, p. 74-7, 2014.

GOMES, D.Q.; ARAÚJO, A.M.; PAIVA, M.D.E.; COSTA, L.J. Mucosite oral radioinduzida: etiologia, características clínico-histopatológicas, complicações e tratamento. **Odontologia Clín. Científ.**, Recife, v. 8, n. 3, p. 203-207, 2009.

GONDIM, F.M.; GOMES, I.P.; FIRMINO, F. Prevenção e tratamento da Mucosite Oral. **Rev Enfermagem**, Rio de Janeiro, v.18, n.1, p.67-74, 2010.

GRATWOHL, A.; BALDOMERO, H.; ALJURF, M.; PASQUINI, M.C.; BOUZAS, L.F.; YOSHIMI, A.; SZER, J.; LIPTON, J.; SCHWENDENER, A.; GRATWOHL, M.; FRAUENDORFER, K.; NIEDERWIESER, D.; HOROWITZ, M.; KODERA, Y. Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Global Perspective. **JAMA**, v. 303, n. 16, p.1617-1624, 2010.

GRELLMANN, A.P.; ZANATTA, F.B. Diagnóstico do processo Saúde-Doença gengival em dentes e implantes. Uma revisão de Índices epidemiológicos. **Braz.J. periodontal.**, v. 24, jun. 2014.

HOLMES, T.S.V.; SANTOS, M.G.C.; NÓBREGA, D.R.M.; F, J.V.; GOMES, D.Q.C.; PEREIRA, M.S.V. Fatores relacionados ao surgimento e gradação da mucosite oral radioinduzida. **Revista Cubana de Estomatologia**, v. 51, n. 1, p. 71-79, 2014.

HUBER, M.A.; TEREZHALMY, G.T. The head and neck radiation oncology patient. **Quintessence Internacional**, v. 34, n. 9, 2003.

KHAN, S.A.; WINGARD, J.R. Infection and mucosal injury in cancer treatment. **JNCI Monographs**, v. 29, p. 31-6, 2001.

KOSTLER, W.J.; HEJNA, M.; WENZEL, C.; ZIELINSKI, C.C. Oral mucositis complicating chemotherapy and/or radiotherapy: options for prevention and treatment. **CA: Cancer J. Clin.**, v. 51, n. 5, p. 290-315, 2001.

LALLA, R. V.; SAUNDERS, D.P.; PETERSON, D.E. Chemotherapy or Radiation-Induced Oral Mucositis. **Dental Clinics**, v. 58, n. 2 , p. 341 – 349, April. 2014.

LALLA, R. V.; PETERSON, D. E. Oral mucositis. **Dent. Clin. North. Am.**, v.49, n.1, p.167-184, 2005.

LALLA, R. V.; SONIS, S. T.; PETERSON, D. E. Managment of Oral Mucositis in Patients with Cancer. **Dent. Clin. North Am.**, v.52, n.1, p. 1-17, 2008.

LALLA, R. V.; BOWEN, J.; BARASCH, A.; ELTING, L.; EPSTEIN, J.; KEEFE, D. M.; MCGUIRE, D. B.; MIGLIORATI, C.; NICOLATOU-GALITIS, O.; PETERSON, D. E.; RABER-DURLACHER, J. E.; SONIS, S. T.; ELAD, S. MASCC=ISOO Clinical Practice Guidelines for the Management of Mucositis Secondary to cancer Therapy. **Cancer**, v. 120, n. 10, p. 1453-61, may 15, 2014.

LOPES, P.C. Assistência de enfermagem. In: GUIMARÃES, J. R. **Manual de oncologia**. São Paulo: [s.n.], 2006.

LORENZI, T.F. **Manual de Hematologia**.6. ed. Rio de Janeiro: MEDSI, 2006.



LUIZ, A.C.; EDUARDO, F.P.; BEZINELLI, L.M.; CORREA, L. Alterações bucais e cuidados orais no paciente transplantado de medula óssea. **Rev. Bras. de hematol. e hemoter.**, v. 30, n. 6, p. 480-487, 2008.

LUIZ, A.C. **Alterações bucais em pacientes submetidos ao transplante de células tronco hematopoiéticas**: Estudo longitudinal. 2012. 84f. Tese (Doutorado) - São Paulo, 2012.

MCCANN, S.; SCHWENKGLANS, M.; BACON, P.; EINSELE, H.; D'ADDIO, A.; MAERTENS, J.; NIEDERWIESER, D.; RABITSCH, W.; ROOSAAR, A.; RUUTU, T.; SCHOUTEN, H.; STONE, R.; VORKURKA, S.; QUINN, B.; BLIJLEVENS, N. The prospective Oral Mucositis Audit relation ship of severe oral mucositis with clinical and medical resource use outcomes in patients receiving high-dose melphalan or BEAM conditioning chemotherapy and autologous SCT. **Bone Marrow Transplant.**, v. 43, n. 2, p. 141-7, Jan. 2009.

MERCÊS, N.N.A.; ERDMANN, A.L. O Cuidado complexo e o Transplante de Células-Tronco hematopoiéticas. In: VIANA, D.L.; LEÃO, E. R.; FIGUEIREDO, N. M. A. (Orgs.). **Especializações em Enfermagem**: Atuação, Intervenção e Cuidados de Enfermagem. São Caetano do Sul: Yendis, 2010. Volume II.

MENDONÇA, R.M.H.; ARAUJO, M.; LEVY, C.E.; MORARI, J.; SILVA, R.A.; YUNES, J.A.; BRANDALISE, S.R. Oral mucositis in peddiatric acute lymphoblastic leucemia patients: evaluation of microbiological and hematological factors. **Pediatric Hematology and oncology**, p. 1-9, 2015.

MIGLIORATI, C.A.; OBERLE-EDWARDS, L.; SCHUBERT, M. The role of alternative and natural agents, criotherapy and /or laser for management of alimentary mucositis. **Support care cancer**, v. 14, n. 6, p. 533-40, June. 2006.

MOTTA, V.N.; MARTINS, S.L. Impairment of cytomegalovirus-specific cellular immune response as a risk factor for cytomegalovirus disease in transplant recipients. **Braz. J. Med. Biol. Res.**, v. 41, n. 1, p. 5-11, 2008.

NARDI, M.B. **Cuidados de Enfermagem aos Pacientes Adultos submetidos a Transplante de Medula Ossea**: Uma revisão Integrativa. Porto Alegre, 2011.

NASCIMENTO, P.B.L.; SANTOS, L.C.O.; CARVALHO, C.N.; ALVES, C.A.L.; LIMA, S.M.; CABRAL, M.M.S. Avaliação das manifestações orais em crianças e adolescentes internos em um Hospital submetidos à terapia antineoplásica. **Pesq. Bras. Odontoped. Clin. Integr.**, João Pessoa, v. 13, n. 3, p. 279-85, jul./set. 2013.

NATIONAL CANCER INSTITUTE. **Oral complications of chemotherapy and head/neck radiation**. 2006. Disponível em:

<<http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/supportivecare/oralcomplications/HealthProfessional/page1>>. Acesso em: 30 out. 2015.

NICOLAS, G.G.; LAVDIE, M.C. Streptococcus mutans et les streptocoques buccax dans la plaque dentarie. **Rev. Can. Microbiol.**, v.57, p. 1-20, 2011.

NOVIS, Y. S. Transplante autologres de medula. In: HOFF, P. M. G. (Ed.). **Tratado de oncologia**. 2. ed. São Paulo: Ateneu, 2013.

- NUCCI, M.; MAIOLINO, A. Infecções em transplante de medula óssea. **Medicina**, Ribeirão Preto, v. 33, n. 3, p. 278-293, 2000.
- OKANE, E.S.H.; MACHADO, L.N. Histórico do transplante de medula Óssea. In: MACHADO, L.N.; CAMADONI, V.D.O.; LEAL, K.P.D.H.; MOSCATELLO, E.L.M. editors. **Transplante de Medula Óssea – Abordagem multidisciplinária**, São Paulo: Lemar, 2009.
- O’LEARY, T.J., DRAKE, R.B., NAYLOR, J.E. The plaque control control record. **J Periodontol** 1972; 43: 38.
- PAIVA, M.D.E.B.; BIASE, R.C.C.G.; MORAES, J.J.C.; ANGELO, A.R.; HONORATO, M.C.T.M. Complicações orais decorrentes da terapia antineoplásica. **Arquivos em Odontologia**, v. 46, n. 1, jan/mar. 2010.
- PASQUINI, R. Fundamentos e biologia do transplante de células hematopoéticas. In: ZAGO, M. A.; FALCÃO, R. P.; PASQUINI, R. **Hematologia: fundamentos e prática**. São Paulo: Ateneu, 2004. p. 913-34.
- PASTER, B.J.; BOCHES, S.K.; GALVIN, J.L.; ERICSON, R.E.; LAU, C.N.; LEVANOS, V.A. Bacterial diversity in human subgingival plaque. **J. Bacteriol.**, v. 183, p. 3770–83, 2001.
- PATUSI, C.; SASSI, M. L.; MUNHOZ, E.C.; ZANICOTTI, R.T.S.;SCHUSSEL, J.L. Clinical assessment of oral mucositis and candidiasis compare to chemotherapeutic nadir in transplanted patients. **Braz. Oral res.**, São Paulo, v. 28, n. 1, 2014.
- PEREZ, R.R.; SILVA, M.A.M.L.; VARZIM, F.L.S.B.; OLIVEIRA, S.B.; HUCKE, E.T.S. A ação do decanoato de nadrolona (Deca-durabolin) sobre parâmetros hematológicos e proteína total plasmática de ratos (*Rattus rattus*) com depressão medular induzida após a administração de sulfato de vincristina (Oncovin). **Ciência Rural**, v. 2, n. 35, p. 589-95, 2005.
- RAPIDIS, A.D.; TRICHAS, M.; STAVRINIDIS, E.; ROUPAKIA, A.; IOANNIDOU, G.; KRITSELIS, G.; LIOSSI, P.; GIANNAKOURAS, G.; DOUZINAS, E. E.; KATSILIERIS, I. Induction chemotherapy 64 in advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. Final results from a phase II study with docetaxel, cisplatin and 5-fluoracil with four years follow-up. **Oral Oncology**, v. 42, n. 7, p. 675-84, Aug. 2006.
- ROSA, F.M.; HAMMERSHIMITT, T.; SOUSA, H.P. Utilização do laser de baixa potência na prevenção e terapêutica da mucosite oral. **Stomatops**, v. 1, n. 21, p. 41-44, 2005.
- RUBSTEIN, E.B.; PETERSON, D.E.; SCHUBERT, M.; KEEFE, D.; MCGUIRE, 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 gastrointestinal mucositi., **Cancer**, v. 100, n.9, p.2026-2046, 2004.
- RUESCHER, T.; SODEIFI, A.; SCRIVANI, S.J.; KABAN, L.B.; SONIS, S.T. The impact of mucositis on alpha haemolytic streptococcalinfection in pateitns undergoing autologous bone marrow transplantation for hematoloigical malignancies. **Cancer**, v. 82, p. 2275–81, 1998.
- SANDOVAL, R.L.; KOGA, D.H.; BULOTO, L.S.; SUZUKI, R.; DIB, L.L. Management of chemo and radiotherapy induced oral mucositis with low-energy laser: inicial results of A.C.Camargo Hospital. **J. Appl. Oral Sci.**, v. 11, p. 337-41, 2003.

SANTOS, C.L.T.; SAWADA, N.O.; SANTOS, J.L.F. Avaliação da qualidade de vida relacionada à saúde de pacientes submetidos ao transplante de células-tronco hematopóéticas. **Rev. Latino-Am. Enfermagem**, v. 19, n. 6, nov./dez. 2011. Disponível em: <[http://www.scielo.br/pdf/rlae/v19n6/pt\\_07.pdf](http://www.scielo.br/pdf/rlae/v19n6/pt_07.pdf)>. Acesso em: 12 ago. 2015.

SANTOS, F. S. O desenvolvimento histórico dos cuidados paliativos e a filosofia hospice. In: SANTOS F.S. (Org.) **Cuidados paliativos: diretrizes, humanização e alívio dos sintomas**. São Paulo: Atheneu, 2011. p. 3-15.

SANTOS, K. B.; HALLACK NETO, A. E.; SILVA, G. A.; ATALLA, A.; ABREU, M. M.; RIBEIRO, L. C. Infection profile of patients undergoing autologous bone marrow transplantation in a Brazilian institution. **Med. J.**, São Paulo, v. 130, n. 1, p. 10-16, 2012. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1516-31802012000100003&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-31802012000100003&lng=en&nrm=iso)>. Acesso em: 27 Aug. 2015.

SANTOS, P.S.S.; MAGALHÃES, M.H.C.G. Avaliação da mucosite oral em pacientes que receberam adequação bucal prévia ao transplante de medula óssea. **Revista da pós-graduação da FOUSP**, v.13, n.1, 2006.

SANTOS, P. S. S.; MESSAGI, A. C.; MANTESSO, A.; MAGALHÃES, M. H. C. G. Mucosite Oral: perspectivas atuais na prevenção e tratamento. **RGO**, Porto Alegre, v. 57, n. 3, p. 339-344, 2009.

SANTOS, R.C.S.; DIAS, R.S.; GIORDANI, A.J.G.; SEGRETO, R.A.C.; SEGRETO, H.R.C. Mucosite em pacientes portadores de Câncer de cabeça e pescoço submetidos à radioquimioterapia. **Rev. Esc. Enferm. USP**, v. 45, n. 6, p. 1338-44, 2011.

SB Brasil 2010: Pesquisa Nacional de Saúde Bucal: resultados principais / Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. – Brasília: Ministério da Saúde, 2012.

SCARDINA, G.A.; PISANO, T.; MESSINA, P. Oral Mucositis Review of Literature. **New York State Dent. J.**, v.76, n.1, p. 34-38, 2010.

SCHIRMER, E.M.; FERRARI, A.; TRINDADE, L.C.T. Evolução da mucosite oral após intervenção nutricional em pacientes oncológicos no serviço de cuidados paliativos. **Rev. Dor.**, São Paulo, v.13, n. 2, p. 141-6, abr-jun. 2012.

SCULLY, C.; EPSTEIN, J.; SONIS, S. Oral Mucositis: a challenging complication of radiotherapy, chemotherapy, and radiochemotherapy: diagnosis and management of mucositis. **Head neck**, p. 77-84, 2004.

SILVA, R.O.P.; BRANDÃO, K.M.A.; PINTO, P.V.M.; FARIA, R.M.D.; CLEMENTINO, N.C. D.; SILVA, C.M.F.; LOPES, A.F. Mieloma múltiplo: Características clínicas e laboratoriais ao diagnóstico e estudo prognóstico. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.**, v. 31, n. 2, p. 63-68, 2009.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA. **Diretrizes da Sociedade Brasileira de Transplante de Medula Óssea 2012**. Rio de Janeiro, 2012.

SONIS, S. T. Mucositis: the impact, biology and therapeutic opportunities of oral mucositis. **Oral oncology**, v. 45, n. 12, p. 1015-1020, 2009.

\_\_\_\_\_. Regimen-related gastrointestinal toxicities in cancer patients. **Curr. Opin. Support Palliative Care**, v. 4, n. 1, p. 26–30, 2010.

\_\_\_\_\_. The pathobiology of mucositis. **Nat. Rev. Cancer**, v. 4, p. 277-84, 2004.

\_\_\_\_\_. Mucositis as a biological process: a new hypothesis for the development of chemotherapy-induced stomatotoxicity. **Oral Oncol.**, v. 34, p. 39-43, 1998.

SONIS, S.T.; ELLERS, J.P.; EPSTEIN, J.B.; LE VESQUE, F.G.; LIGGETT JR, W.H.; MULAGHA, M.T.; PETERSON, D. E.; ROSE, A. H.; SCHUBERT, M. M.; SPIJKERVET, F. K.; WITTES, J. P. Validation of a new scoring system for the assessment of clinical trial research of oral mucositis induced by radiation or chemotherapy. **Am. Cancer Soc.**, p. 2103-13, 1999.

SONIS, S.T.; ELTING, L.S.; KEEFE, D.; PETERSON, D.E.; SCHUBERT, J.; DONNELLY, J.P.; RUBENSTEIN, E.B. Perspectives on cancer therapy-induced mucosal injury; Pathogenesis, measurement, epidemiology, and consequences for patients. **Cancer**, v. 100, n.9, p.1995-2025, 2004a.

STEINER, M.; VILLABLANCA, J.; KERSEY, J.; RAMSAY, N.; HAAKE, R.; FERRIERI, P.; WEISDORF, D. Viridans streptococcal shock in bone marrow transplantation patients. **Am. J. Hematol.**, v. 42, p. 354-358, 1993.

SUBRAMANIAM, P.; BABU, K.L.; NAGARATHNA, J. Oral Manifestations in acute lymphoblastic leukemic children under chemotherapy. **J. Clin. Pediatr. Dent.**, v. 32, p. 319-24, 2008.

SURESCH, A.V.; VARMA, P.P.; SINHA, S.; DEEPIKA, S.; RAMAN, R.; SRINIVASAN, M.; MANDAPAL, T.; REDDY, C.O.; ANAND, B.B. Risk-scoring system for predicting mucositis in patients of head and neck cancer receiving concurrent chemoradiotherapy {rsm-hn}. **J. cancer Res. Ther.**, v. 6, n. 4, p. 448-51, Oct/Dec. 2010.

TORRES, E.P.; RUIZ, M.S.R.; ALEJO, GF.; HERNÁNDEZ, S.J.F.; PASSOS, C.A.J. Oral manifestations in pediatric patients receiving chemotherapy for acute lymphoblastic leukemia. **J. Clin. Pediatr. Dent.**, v. 34, p. 275-80, 2010.

TOVARU, S.; PARLATESCU, J.; TOVARU, M.; CIONCA, L.; ARDUINO, P.G. Recurrent Intraoral HSV-1 infection; A retrospective study of 58 immunocompetent patients from Eastern Europe. **Med. Ora. Patol. oral cir. Bucal**, v. 16, n. 2, p. 163-9, mar. 2011.

VAGLIANO, L.; FERAUT, C.; GOBETTO, G.; TRUNFIO, A.; ERRICO, A.; CAMPANI, V.; COSTAZZA, G.; MEGA, A.; MATOZZO, V.; BERNI, M.; ALBERANI, F.; BANFI, M.M.; MARTINELLI, L.; MUNARON, S.; ORLANDO, L.; LUBIATO, L.; LEANZA, S.; GUERRATO, R.; ROSSETTI, A.; MESSINA, M.; BARZETTI, S.; SATTA, G. Incidence and severity of oral mucositis in patients undergoing haematopoietic SCT-results of a multicentre study. **Bone marrow transplantation**, v. 46, p. 727-732, 2011.

VAN DER BEEK, M.T.; LAHEIJ, A.M.G.A.; RABER-DURLACHER, J.E.; VON DEM BORNE, P.A.; WOLTERBEEK, R.; VAN DER BLIJ-DE BROUWER.; LOVEREN, C.V.; CLAAS, E.C.J.; KROES, A.C.M.; SOET, J.J.; VOSSEN, A.C.T.M.; Viral loads and antiviral resistance of herpesviruses and oral ulcerations in hematopoietic stem cell transplant recipients. **Bone Marrow Transplantation.**, v. 47, p. 122-1228, 2012.

VAN ESSER, J.W.; VAN DER, H.B.; MEIJER, E.; NIESTERS, H.G.; TRENSCHEL, R.; THIJSEN, S.F. VAN LOON, A.M.; FRASSONI, F.; BACIGALUPO, A.; SCHAEFER, U.W.; OSTERHAUS, A.D.; GRATAMA, J.W.; LÖWENBERG, B.; VERDONCK, L.F.; CORNELISSEN, J.J. Epstein-Barr virus (EBV) reactivation is a frequent event after allogeneic stem cell transplantation (SCT) and quantitatively predicts EBV-lymphoproliferative disease following T-cell--depleted SCT. **Blood**, v. 98, n. 4, p. 972-8, 2001.

VERED, Y.; CHETRIT, A.; HAROLD, D.; COHEN, S.; AMITAI, T.; MANN, J.; NIR-EVEN, H.; SADETZKI, S. Caries Experience Among Adults Exposed to Low to Moderate doses of Ionizing Radiation in Childhood-The Tinea Capitis Cohort. **Frontiers in Public Health**, v. 4, n. 13, Feb. 2016.

WARDLEY, A.M. et al. Prospective evaluation of oral mucositis progenitor rescue. **Br. J. Haematol.**, v.110, n. 2, p. 292-9, Aug. 2000.

WINGARD, J.R.; VOGELSANG, G.B.; DEEG, H.J. Stem cell transplantation: supportive care and long-term complications. **Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program.**, p. 422-44, 2002.

WONG, M.M. Oral complications and management strategies for patients undergoing cancer therapy. **The scientific, world Journal**, p.1-14, 2014.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Handbook for reporting results of cancer treatment.**Geneve: World Health Organization, 1979. p. 15–22.

## APÊNDICE A - TCLE

Você está sendo convidado(a) para participar, do projeto de pesquisa intitulado: **Incidência de Mucosite Oral em pacientes submetidos a transplante de células tronco Hematopoiéticas e sua associação com parâmetros hematológicos e microbiológicos** que tem por objetivo verificar a incidência de mucosite oral em pacientes submetidos a transplante de células tronco hematopoiéticas. A mucosite é uma inflamação que pode acontecer na boca, durante o tratamento do transplante aparecendo ardência, dor, e formação de pequenas feridas na boca.

Como será sua participação:

Para você participar será necessário que seja feito exame da sua boca por uma dentista. Esse exame você fará sentado e a dentista irá utilizar uma lanterna e um espelho para avaliar a sua gengiva, sua bochecha e sua língua. Será passado sobre a sua boca um cotonete comprido para retirar um pouco da sua saliva.

Durante esse exame você pode sentir pequeno desconforto, que logo passará quando o exame terminar.

Será necessário também coletar 10ml de sangue, que corresponde a uma colher de sobremesa, da veia do seu braço, para realização dos exames hemograma e testes para alguns tipos de vírus.

Essa coleta de sangue, pode causar dor temporária e/ou vermelhidão no seu braço. Isso é comum para qualquer coleta de sangue.

- Os materiais utilizados são descartáveis. Você não irá correr risco de contaminação.
- O seu sangue será utilizado apenas para essa pesquisa.
- Algumas informações sobre outros exames que você tenha feito serão obtidos do seu prontuário.
- Você não precisa participar desta pesquisa se não quiser. É você quem decide. Se decidir não participar da pesquisa, nada mudará no seu tratamento de saúde.
- Não falaremos para outras pessoas que você participando desta pesquisa.
- A pesquisadora irá utilizar os dados e o material coletado só para essa pesquisa. Caso você queira, você ficara sabendo dos resultados do estudo.
- Você não irá gastar nenhum dinheiro se participar dessa pesquisa. Mas você também não irá receber nenhum dinheiro para participar.

Ao participar da pesquisa, você será beneficiado com a realização de exames que poderão ajudar a prevenir o aparecimento da mucosite, colaborando para o avanço do conhecimento sobre a doença e contribuindo para o desenvolvimento de uma melhor compreensão do seu tratamento e prevenção.

Em qualquer etapa do estudo, você poderá falar com a pesquisadora Angela Maria Pita Tavares de Luna, que reside na Rua Coronel Linhares, 2400-aptº1202, Dionísio Torres, Fortaleza-Ce. Fone: 3224-3874, 9612-5601 ou pelo endereço do Hospital das Clínicas: Rua

capitão Francisco Pedro, 1290 Rodolfo Teófilo- CEP 60430-370, fone (85) 3366-8100/3366-8151.

**ATENÇÃO:** Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a sua participação na pesquisa entre em contato com o comitê de Ética em pesquisa(CEP) do HUWC. Rua Capitão Francisco Pedro 1290, Rodolfo Teófilo; fone:3366-8589- E-mail:cephuwc@huwc.ufc.br

Se você achar que está bem informado sobre o estudo que irá participar, os objetivos do estudo, o que será realizado, quais são os riscos e desconfortos, que é garantido que seu nome e imagem não serão divulgados, que você só participa desse estudo se quiser, e que você não irá receber nenhum dinheiro para participar dessa pesquisa, pedimos que assine no espaço abaixo.

-----

Assinatura do paciente/representante legal

Data\_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

-----

Assinatura da Testemunha



Data\_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

-----

Assinatura do responsável pelo estudo.

Data\_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

## APÊNDICE B - TERMO DE ASSENTIMENTO DO MENOR

Você está sendo convidado, após autorização dos seus pais para participar da pesquisa intitulado: **Incidência de Mucosite Oral em pacientes submetidos a transplante de células tronco Hematopoiéticas e sua possível com parâmetros hematológicos e microbiológicos** que tem por objetivo verificar a incidência de mucosite oral em pacientes submetidos a transplante de células tronco hematopoiéticas. A mucosite é uma inflamação que pode acontecer na boca, durante o tratamento do transplante aparecendo ardência, dor, e formação de pequenas feridas na boca.

Este termo de consentimento pode conter informações que você não entenda. Caso haja alguma dúvida, pergunte a pessoa que está lhe entrevistando para que esteja bem esclarecido sobre sua participação na pesquisa.

Como será sua participação:

Para você participar será necessário que seja feito exame da sua boca por uma dentista. Esse exame você fará sentado e a dentista irá utilizar uma lanterna e um espelho para avaliar a sua gengiva, sua bochecha e sua língua. Será passado sobre a sua boca um cotonete comprido para retirar um pouco da sua saliva.

Durante esse exame você pode sentir pequeno desconforto, que logo passará quando o exame terminar.

Será necessário também coletar 10ml de sangue, que corresponde a uma colher de sobremesa, da veia do seu braço, para realização dos exames hemograma e testes para alguns tipos de vírus.

Essa coleta de sangue, pode causar dor temporária e/ou vermelhidão no seu braço. Isso é comum para qualquer coleta de sangue.

- Os materiais utilizados são descartáveis. Você não irá correr risco de contaminação.
- O seu sangue será utilizado apenas para essa pesquisa.
- Algumas informações sobre outros exames que você tenha feito serão obtidos do seu prontuário.
- Você não precisa participar desta pesquisa se não quiser. É você quem decide. Se decidir não participar da pesquisa, ninguém ficará zangado com você e nada mudará no seu tratamento de saúde.
- Não falaremos para outras pessoas que você participando desta pesquisa.
- A pesquisadora irá utilizar os dados e o material coletado só para essa pesquisa. Caso você queira, você ficara sabendo dos resultados do estudo.
- Seus pais não irão gastar nenhum dinheiro, nem receberão qualquer pagamento pela sua participação.



Ao participar da pesquisa, você será beneficiado com a realização de exames que poderão ajudar a prevenir o aparecimento da mucosite, colaborando para o avanço do conhecimento sobre a doença e contribuindo para o desenvolvimento de uma melhor compreensão do seu tratamento e prevenção.

Em qualquer etapa do estudo, você ou seus pais poderão falar com a pesquisadora Angela Maria Pita Tavares de Luna, pelos telefones: 3224-3874, 9612-5601 ou pelo endereço do Hospital das Clínicas: Rua capitão Francisco Pedro, 1290 Rodolfo Teófilo- CEP 60430-370, fone (85) 3366-8100/3366-8151.

**ATENÇÃO:** Se você ou seus pais tiverem alguma dúvida sobre a sua participação na pesquisa entre em contato com o comitê de Ética em pesquisa(CEP) do HUWC. Rua Capitão Francisco Pedro 1290, Rodolfo Teófilo; fone:3366-8589- E-mail:cephuwc@huwc.ufc.br  
Se você ou seus pais acharem que estão bem informados sobre, os objetivos do estudo, quais são os riscos e desconfortos, que é garantido que seu nome e imagem não serão divulgados, que você só participa desse estudo se quiser, e que você ou seus pais não irão receber nenhum dinheiro para participar dessa pesquisa, pedimos que assine no espaço abaixo.

Fortaleza, \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

-----  
Assinatura do paciente/responsável

-----  
Assinatura da Testemunha

Data \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

-----  
Assinatura do responsável pelo estudo.

Data \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

**ANEXO A****AVALIAÇÃO DA MUCOSITE**

D+3	D+6	D+9	D+10

Grau 0 – Nenhum sintoma (Mucosa Normal)

Grau I – Eritema, sem ulceração.

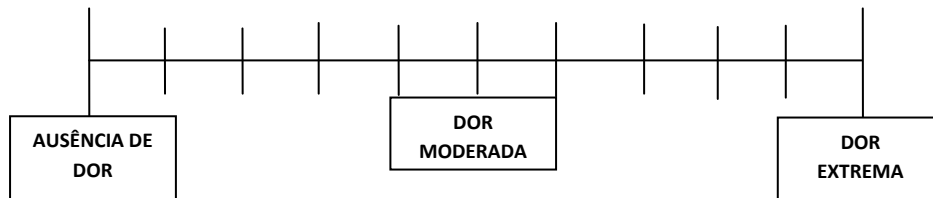
Grau II – Eritema, com ulceração, consegue alimentar-se de sólidos, sem analgesia.

Grau III – Lesões ulceradas, com alimentação líquida, com analgesia.

Grau IV – Alimentação parenteral e analgesia contínua.

**ANEXO B**

Escala Visual Analógica (VAS)





( ) Não Aparentado

Protocolo de Quimioterapia:

Medicamentos utilizados:

---

---

---

---

---

DADOS HEMATOLÓGICOS

Hemograma:

---

---

---

---

---

OUTRAS INFORMAÇÕES:

SOROLOGIA VIRAL

HSV:

---

---

---

---

---

CMV:

---

---

---

---

---

EBV:

---

---



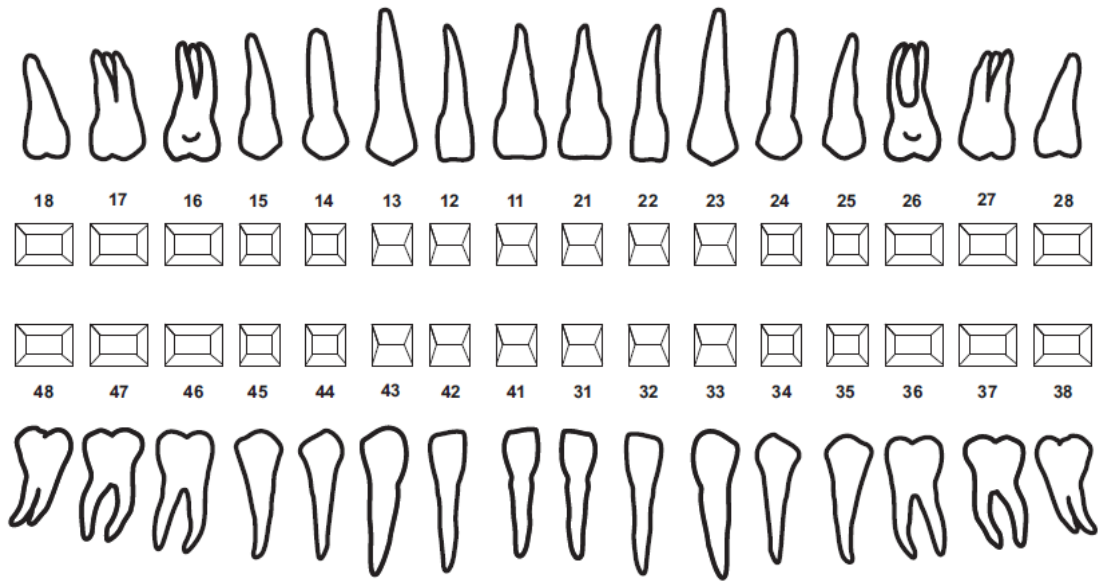
---



---



---



FICHA ODONTOLÓGICA DO PACIENTE

FICHA CLÍNICA

FICHA nº \_\_\_\_\_

Esquema Profilático: \_\_\_\_\_

Data: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

ODONTOGRAMA

INDICE CPO-D

CPO-D		CODIGO	ESTADO DENTAL
18 17 16 15 14 13 12 11 21 22 23 24 25 26 27 28		0	HIGIDO
[ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ]		1	CARIADO
48 47 46 45 44 43 42 41 31 32 33 34 35 36 37 38		2	R C-CARIE
[ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ]		3	R S-CARIE
C	P	4	P D-CARIE
[ ]	[ ]	5	P D-OUTRAS RAZOES
O	CPOD	6	SELANTE
[ ]	[ ]	7	APOIO PONTE OU COROA
		8	N-IRROMPIDO, RAZ NAO EXPOSTA
		T	TRAUMA
		9	EXCLUIDO

### INDICE DE PLACA VISÍVEL

---



---



---



---



---

### AValiação de CANDIDÍASE ORAL

---



---



---



---



---

### AValiação da MUCOSITE

D+3	D+6	D+9	D+10

Grau 0 – Nenhum sintoma (Mucosa Normal)

Grau I – Eritema, sem ulceração.

Grau II – Eritema, com ulceração, consegue alimentar-se de sólidos, sem analgesia.

Grau III – Lesões ulceradas, com alimentação líquida, com analgesia.

Grau IV – Alimentação parenteral e analgesia contínua.

EVOLUÇÃO (Marque um X na presença da condição indicada)

**DADOS DE EVOLUÇÃO**

Primeiro retorno Data: \_\_/\_\_/\_\_

---

---

---

Segundo retorno Data: \_\_/\_\_/\_\_

---

---

---

Terceiro retorno Data: \_\_/\_\_/\_\_

---

---

---

Quarto retorno Data: \_\_/\_\_/\_\_

---

---

---





HOSPITAL UNIVERSITÁRIO  
WALTER CANTÍDIO/  
UNIVERSIDADE FEDERAL DO



**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP**

**DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

**Título da Pesquisa:** Incidência de Mucosides Orais em Pacientes Submetidos à Transplante de Células Tronco Hematopoiéticas e sua Possível Associação com Parâmetros Hematológicos e Microbiológicos.

**Pesquisador:** Angela Maria Pita Tavares de Luna

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 36765514.1.0000.5045

**Instituição Proponente:** Universidade Federal do Ceará/HOSPITAL UNIVERSITARIO WALTER

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

**DADOS DO PARECER**

**Número do Parecer:** 894.779

**Data da Relatoria:** 16/11/2014

**Apresentação do Projeto:**

Os efeitos adversos provocados pelos agentes quimioterápicos necessários para realização do transplante de células tronco hematopoiéticas, geralmente, estão associados a intensa imunossupressão, infecções oportunistas e ação deletéria sobre a mucosa oral podendo levar ao aparecimento da mucosite. =

A pesquisadora desenvolveu como seu projeto de mestrado um estudo longitudinal, observacional e quantitativo que realizar-se-á na unidade de Transplante de Medula Óssea do Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC) da Universidade Federal do Ceará no qual serão avaliadas as alterações hematológicas e sorologia viral. Além da avaliação oral e dor, avaliação para a ocorrência de candidíase, com a mucosite oral nos pacientes submetidos a transplante de células tronco hematopoiéticas.

A coleta de dados será realizada em dois momentos: no período pré-transplante (ambulatório do TMO) e durante o período de internação do paciente (pós-transplante). Será utilizado também como instrumento de coleta de dados uma ficha de acompanhamento clínico que constará as seguintes variáveis: Dados demográficos, dados da evolução da doença e ficha odontológica do paciente.

As variáveis quantitativas serão, inicialmente, analisadas pelo teste de Kolmogorov-Smirnov para

**Endereço:** Rua Capitão Francisco Pedro, nº 1290

**Bairro:** RodolfoTeófilo

**UF:** CE

**Município:** FORTALEZA

**CEP:** 60.430-370

**Telefone:** (853)366.-8613

**Fax:** (853)281.-4961

**E-mail:** cephuwc@huwc.ufc.br

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO  
WALTER CANTÍDIO/  
UNIVERSIDADE FEDERAL DO



Continuação do Parecer. 894.779

verificar a normalidade da distribuição. Para a estatística descritiva, calcular-se-ão a média e o desvio padrão (dados paramétricos) ou a mediana, intervalo interquartil e valores mínimo e máximo (dados não paramétricos).

**Objetivo da Pesquisa:**

Objetivo Geral - verificar a incidência das mucosites orais correlacionando com parâmetros hematológicos e microbiológicos em pacientes submetidos a transplante de células tronco hematopoiéticas.

Específicos - Realizar a sorologia para infecção viral para HSV, EBV, e CMV em todos os pacientes submetidos a transplante de células tronco hematopoiéticas; Verificar a contagem de leucócitos e plaquetas em diferentes tempos neste grupo de pacientes; Verificar as condições bucais em pacientes submetidos a transplante de células tronco hematopoiéticas em diferentes tempos; Verificar a presença de candidíase oral nas lesões eritematosas e ulceradas em pacientes submetidos a transplante de células tronco hematopoiéticas em diferentes tempos; Analisar a frequência do aparecimento da Mucosite Oral (MO) segundo o protocolo quimioterápico utilizado; Avaliar a sensação de dor ao longo do tratamento.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Riscos: a Pesquisa apresenta riscos relacionados ao exame odontológico, tais como: dor, ficar de boca aberta, incômodo por conta do esfregaço e risco de infecção. O hemograma está em acordo com o protocolo de rotina existente no serviço de hematologia e TMO, portanto, as coletas de sangue não ocorrerão em função da pesquisa.

Benefícios: a possível correlação entre a incidência das mucosites e o tratamento com agentes químicos para transplante de células tronco hematopoiéticas, além da possibilidade de inserção do acompanhamento odontológico no protocolo de pacientes que passaram por transplante de células tronco hematopoiéticas.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

A pesquisa é relevante e factível, além disso, insere os pacientes na rede pública de assistência odontológica. Os pacientes serão acompanhados no Núcleo de Estudos em Pacientes Especiais para registro do exame odontológico e tratamento das doenças cárie e periodontal.

Endereço: Rua Capitão Francisco Pedro, nº 1290  
Bairro: Rodolfo Teófilo CEP: 60.430-370  
UF: CE Município: FORTALEZA  
Telefone: (853)366-8613 Fax: (853)281-4961 E-mail: cephuwc@huwc.ufc.br

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO  
WALTER CANTÍDIO/  
UNIVERSIDADE FEDERAL DO



Continuação do Parecer: 894.779

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Termos apresentados e adequados:

(1) Folha de Rosto; (2) TCLE e e Termo de assentimento; (3) Termos de Ciência do: Núcleo de Núcleo de Estudos em Pacientes Especiais (Fabrício Brito), Chefe de Enfermagem do TMO (Liduína Costa), Chefe da Hematologia e do Serviço de TMO (Fernando Duarte) e dos Chefes dos Laboratórios de análises clínicas (Maria Liduína Pinto e Renata Alves); (4) Declaração de concordância assinada por Angela Pita Luna, Ana Paula Negreiros e Mariana de Araújo Maciel; (5) Termo de compromisso assinado pelas pesquisadoras; (6) CARTA DE APRESENTAÇÃO para a atual coordenadora do CEP; (3) Termo de Fiel Depositário; (4) Projeto detalhado; (5) Curriculum Lattes de Ana Paula Negreiros Nunes Alves e Angela Maria Pita Tavares de Luna; e. (6) Orçamento no valor de 6.964,00 sob responsabilidade da pesquisadora.

Termo não apresentado: (1) Curriculum Lattes de Mariana Araújo Maciel.

**Recomendações:**

Acrescentar o Curriculum de Mariana Araújo Maciel.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

A pesquisa encontra-se adequada sob o ponto de vista ético.

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Apresentar relatório da pesquisa após o término da investigação.

FORTALEZA, 02 de Dezembro de 2014

*Maria de Fatima de Souza*

Assinado por:

Maria de Fatima de Souza  
(Coordenador)

Endereço: Rua Capitão Francisco Pedro, nº 1290  
Bairro: Rodolfo Teófilo CEP: 60.430-370  
UF: CE Município: FORTALEZA  
Telefone: (853)366.-8613 Fax: (853)281.-4961 E-mail: cephuwc@huwc.ufc.br