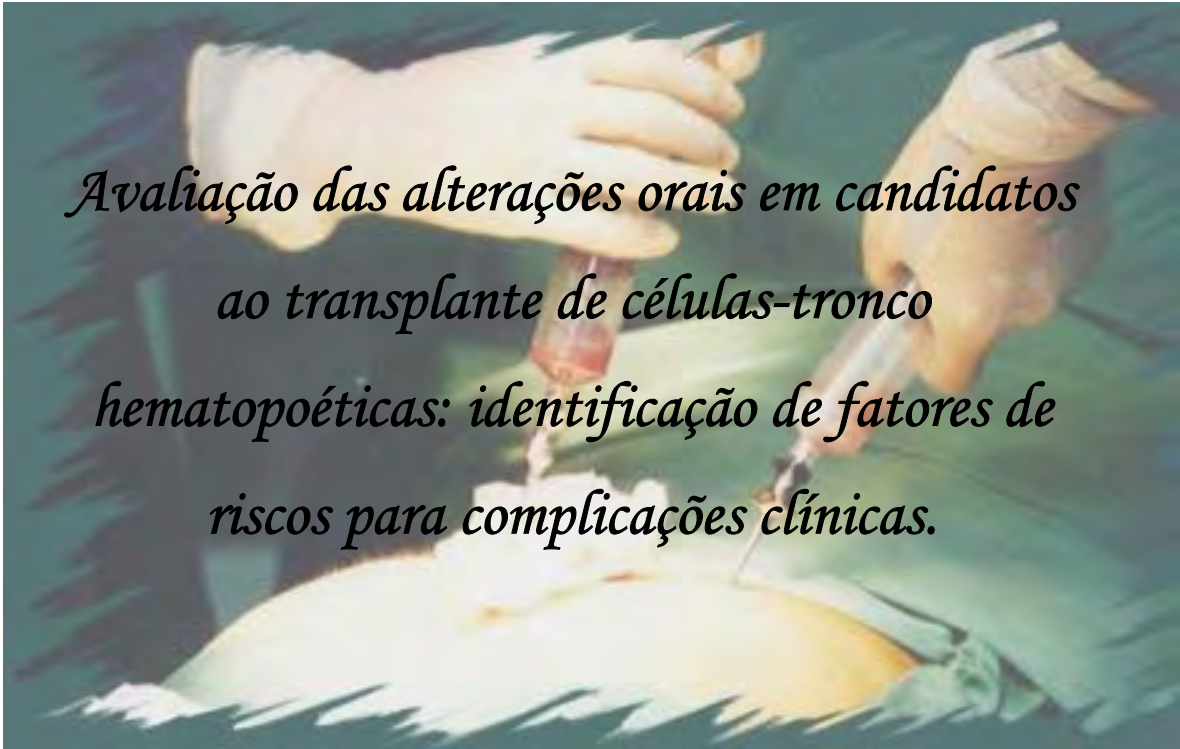

Regina Haddad Barrach



*Avaliação das alterações orais em candidatos
ao transplante de células-tronco
hematopoéticas: identificação de fatores de
riscos para complicações clínicas.*

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação Bases Gerais em Cirurgia, da Faculdade de Medicina de Botucatu, UNESP, para obtenção do título de Mestre.

Orientador: Prof. Dr. Jair Cortez Montovani

*Botucatu
2010*



Regina Haddad Barrach

*Avaliação das alterações orais em candidatos ao
transplante de células-tronco hematopoéticas:
identificação de fatores de riscos para complicações.*

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação Bases Gerais em Cirurgia, da Faculdade de Medicina de Botucatu, UNESP, para obtenção do título de Mestre.

Orientador: Prof. Dr. Jair Cortez Montovani

*Botucatu
2010*



FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉCNICA DE AQUISIÇÃO E TRATAMENTO
DA INFORMAÇÃO
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CAMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: Selma Maria de Jesus

Barrach, Regina Haddad.

Avaliação das alterações orais em candidatos ao transplante de células tronco hematopoéticas: identificação de fatores de riscos para complicações clínicas/ Regina Haddad Barrach. – Botucatu : [s.n.], 2009.

Dissertação (mestrado) – Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Medicina de Botucatu, 2009.

Orientador: Jair Cortez Montovani

Assunto CAPES: 40102009

1.Odontologia operatória 2. Boca - Cirurgia 3. Células tronco - Transplante

CDD 617.522

Palavras-chave: Complicações orais; Imunossupressão; Mucosite; Transplante de células tronco hematopoéticas



Dedicatória

Dedico este trabalho:

A Deus, por estar sempre presente na minha vida me orientando nas dúvidas, me acalmado nos momentos difíceis e compartilhando os momentos felizes;

Aos meus filhos Michel e Davi por existirem e me fazer entender o milagre da vida e do amor;

Ao Richard, meu marido, pelo seu amor, companheirismo e carinho compreendendo a minha ausência durante as longas horas de estudo para a realização de um sonho;

A meus pais, Cássio e Suad que em todos os momentos estiveram presentes na minha vida me apoiando, orientando e ensinando o valor e a importância do conhecimento e da sabedoria;

As minhas queridas irmãs Ana, Leila e Fátima e meus cunhados Evandro e Sandro pelo carinho, apoio e companheirismo em todos os momentos;

As minhas sobrinhas Luísa e Carolina e meus sobrinhos Rafael, Renan, Allan e Alexandre pelos momentos felizes e por compartilharem dos meus sonhos;

A todos os meus amigos que souberam entender as horas em que estive distante, porém sempre com o coração junto de vocês.



Agradecimientos

“O dia mais belo? Hoje.
A coisa mais fácil? Errar.
O maior obstáculo? O medo.
O maior erro? O abandono.
A pior derrota? O desânimo.
O maior mistério? A morte.
O presente mais belo? O perdão.
O melhor remédio? O otimismo.
A maior satisfação? O dever cumprido.
A força mais potente do mundo? A fé.
As pessoas mais necessárias? A família.
A mais bela de todas as coisas? O AMOR”.

Madre Tereza de Calcutá

Ao Dr. Jair, meu orientador,

Uma pessoa é gigante para você quando se interessa pela sua vida, quando busca alternativas para o seu crescimento. Foi assim que através de seus conhecimentos e da sua compreensão de minhas aspirações, ajudou-me a descobrir os caminhos que levaram à realização deste trabalho.

Obrigada por sua dedicação e paciência.

Ao Dr. Mair,

Amigo é aquele que caminha com o tempo propondo paz, fazendo comunhão, despertando a sabedoria.

Obrigada por me ensinar valores muito maiores do que a ciência poderia explicar.

A Dra. Joélma,

Obrigada por despertar o meu sonho que agora se torna real.

A Dra. Lídia,

Obrigada por sua dedicação e atenção, sempre pronta a nos ajudar.

Aos pacientes do Hospital Amaral Carvalho,

Deus não faz milagres para mostrar o seu poder; pois todas as manifestações de Deus é para conquistar o coração que ali está.

Obrigado por me ensinar o valor das pequenas coisas da vida.

Aos médicos, enfermeiras, funcionários do setor de Transplante de Medula Óssea do Hospital Amaral Carvalho,

Saibam que conheci pessoas maravilhosas, capazes de fazer muita coisa boa...

Agradeço pela atenção e por todo o aprendizado que tive ao longo desse tempo.

Aos funcionários da Pós-Graduação, na pessoa de Regina Célia Spadim e do Departamento de Oftalmologia, Otorrinolaringologia e Cirurgia de Cabeça e Pescoço na pessoa de Cinthia Scolastico Cecílio da Faculdade de Medicina de Botucatu,

“O segredo é não correr atrás das borboletas... É cuidar do jardim para que as borboletas venham até você”. (Mario Quintana)

Com certeza sempre voltarei para revê-los.



Sumário

Lista de Abreviaturas	10
Lista de Tabelas	12
Lista de Figuras	16
Resumo	18
Abstract	21
1. INTRODUÇÃO	24
2. REVISÃO DA LITERATURA	30
2.1. O Transplante de Células-Tronco Hematopoéticas (TCTH)....	31
2.2. As Complicações.....	34
3. OBJETIVOS	39
4. CASUÍSTICA E MÉTODOS	41
4.1. Considerações Éticas.....	42
4.2. Casuística.....	42
4.2.1. Critérios de Inclusão.....	43
4.2.2. Critérios de Exclusão.....	43
4.2.3. Grupos de Estudo.....	43
4.3. Descrição do Plano de Trabalho.....	43
4.3.1. Questionário.....	43
4.3.2. Procedimentos de Avaliação.....	43
4.4. Análise Estatística.....	44
5. RESULTADOS	46
6. DISCUSSÃO	72
7. CONCLUSÃO	87
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	90
Anexos	104
Apêndices	110



Lista de Abreviatura

Lista de Abreviaturas

TCTH	Transplante de Células-Tronco Hematopéticas
DECH	Doença do Enxerto contra o Hospedeiro
M1	Momento 1
M2	Momento 2
M3	Momento 3
CTP	Células- Tronco Periféricas
MO	Medula Óssea
FLU	Fludarabina
BU	Bulssufano
CY	Ciclofosfamida
TBY	Total Body Irradiation
ATG	Globulina Anti-Timocítica
BEAM	BCNU+ Etoposide+ Arac-C+ Melfalano
CSA	Ciclosporina
MTX	Metotrexate



Lista de Tabelas

Lista de Tabelas

- Tabela 1** Distribuição de frequências dos pacientes segundo grupo, sexo e tipo de TCTH.
- Tabela 2** Distribuição de frequências dos pacientes segundo grupo e doença.
- Tabela 3** Distribuição de frequências dos pacientes segundo grupo e fonte de células.
- Tabela 4** Distribuição de frequências dos pacientes segundo grupo e condicionamento.
- Tabela 5** Distribuição de frequências dos pacientes do grupo A segundo a profilaxia da DECH.
- Tabela 6** Distribuição das frequências dos pacientes segundo grupo e nutrição parenteral.
- Tabela 7** Distribuição de frequências dos indivíduos segundo dias de internação e grupo.
- Tabela 8** Distribuição de frequências dos pacientes segundo grupo e óbito.
- Tabela 9** Distribuição de frequências dos pacientes segundo grupo e presença de cárie no momento 1.
- Tabela 10** Distribuição de frequências dos pacientes segundo grupo e presença de bolsas gengivais no momento 1.
- Tabela 11** Distribuição de frequências dos pacientes segundo grupo mobilidade dental no momento 1.
- Tabela 12** Distribuição de frequências dos pacientes segundo grupo indicações de exodontia no momento 1.
- Tabela 13** Distribuição de frequências dos pacientes segundo grupo próteses no momento 1.
- Tabela 14** Distribuição de frequências dos pacientes segundo ortodontia no momento 1.
- Tabela 15** Distribuição de frequências dos pacientes segundo grupo presença de lesões orais no momento 1.
- Tabela 16** Distribuição de frequências dos pacientes segundo grupo e risco M1.
- Tabela 17** Distribuição de frequências dos pacientes segundo grupo e presença de cárie no momento 2.
-

- Tabela 18** Distribuição de frequências dos pacientes segundo grupo e presença de bolsas gengivais no momento 2.
- Tabela 19** Distribuição de frequências dos pacientes segundo grupo e mobilidade dental no momento 2.
- Tabela 20** Distribuição de frequências dos pacientes segundo grupo indicações de exodontia no momento 2.
- Tabela 21** Distribuição de frequências dos pacientes segundo grupo próteses no momento 2.
- Tabela 22** Distribuição de frequências dos pacientes segundo ortodontia no momento 2.
- Tabela 23** Distribuição de frequências dos pacientes segundo grupo presença de lesões orais no momento 2.
- Tabela 24** Distribuição de frequências dos pacientes segundo grupo e grau de mucosite.
- Tabela 25** Distribuição de frequência de pacientes segundo grupo e graus de toxicidade momento 2.
- Tabela 26** Distribuição de frequências dos pacientes segundo grupo e presença de cárie nos momento 3.
- Tabela 27** Distribuição de frequências dos pacientes segundo grupo e presença de bolsas gengivais no momento 3.
- Tabela 28** Distribuição de frequências dos pacientes segundo grupo mobilidade dental no momento 3.
- Tabela 29** Distribuição de frequências dos pacientes segundo grupo indicações de exodontia no momento 3.
- Tabela 30** Distribuição de frequências dos pacientes segundo grupo próteses no momento 3.
- Tabela 31** Distribuição de frequências dos pacientes segundo ortodontia no momento 3.
- Tabela 32** Distribuição de frequências dos pacientes segundo grupo presença de lesões bucais no momento 3.
- Tabela 33** Distribuição de frequências dos pacientes segundo infecções fúngicas no momento 3.]
-

Tabela 34 Distribuição de frequência de pacientes segundo grupo e toxicidade M3.



Lista de Figuras

Lista de Figuras

Figura 1 Mucosite.

Figura 2 Coleta de células-tronco da medula óssea.

Figura 3 Coleta de células-tronco periféricas.

Figura 4 Coleta de células-tronco do cordão umbilical

Figura 5 DECH



Resumo

RESUMO

Introdução: A cavidade oral é um local potencial de complicações em pacientes imunossuprimidos podendo ser um importante local de agentes causadores de infecções sistêmicas, o que pode contribuir para a perda do transplante de células-tronco hematopoéticas, ou mesmo para o óbito do paciente. **OBJETIVOS:** Apresentar um modelo de avaliação para identificação de potenciais riscos das doenças orais em pacientes imunossuprimidos antes e após transplante de células-tronco hematopoéticas.

Casística e Métodos: O presente estudo é clínico, prospectivo, com modelo de coorte temporal longitudinal, realizado no período de julho de 2007 a dezembro de 2008 no Hospital Amaral Carvalho em Jaú/SP. Foram incluídos 65 pacientes divididos em 2 grupos de acordo com o tipo de transplante (allogênico e autólogo), maiores de 18 anos, de ambos os sexos, portadores de doenças hematológicas malignas ou não, e que se submeteram ao transplante de células-tronco hematopoéticas no período acima citado. Foram feitas 3 avaliações odontológicas: no período pré-transplante (momento 1), uma semana após a infusão das células-tronco (momento 2) e cem dias pós-transplante (momento 3). Os dados de cada momento foram correlacionados de acordo com a pontuação obtida e os indivíduos foram classificados como grau de risco leve, moderado, grave e gravíssimo no momento 1 e graus de toxicidade leve, moderado, grave e gravíssimo nos momentos 2 e 3 para as complicações clínicas da cavidade oral.

Resultados: As alterações patológicas da boca mais frequentes foram as gengivites, pericoronarite de 3º molar e próteses nos três momentos. Porém, nos momentos 2 e 3 a principal causa do aumento da toxicidade associada a imunossupressão foi a mucosite. Mesmo em indivíduos classificados com grau leve,

quando tinham mucosite em graus variados o período de internação hospitalar era maior o mesmo ocorrendo para as recidivas e óbitos.

Conclusão: Na identificação de doenças orais em pacientes que irão se submeter ao transplante de células-tronco hematopoéticas a mucosite foi responsável pelo aumento do score e do risco potencial de complicações clínicas em pacientes imunossuprimidos. Outras alterações importantes também responsáveis por esse aumento foram as gengivites, pericoronarites e uso de próteses dentárias.

Palavras-Chave: Complicações orais; Imunossupressão; Mucosite; Transplante de células-tronco hematopoéticas.



Abstract

ABSTRACT

Introduction: Oral cavity is a potential site for complications in immunosuppressed patients and it can be an important center of causative agents of systemic infections, which can contribute to the loss of hematopoietic stem cell transplantation, or even to patient's death.

Objectives: To present an assessment model for identifying the potential risks of oral diseases in immunosuppressed patients, before and after the hematopoietic stem cell transplantation.

Casuistic and Methods: This is a clinical, prospective study with model of longitudinal temporal cohort performed from July/2007 to December/2008, at the Amaral Carvalho Hospital, Jau, São Paulo. The sample comprised 65 patients who were divided into 2 groups according to transplant type (allogeneous and autologous), older than 18 years old, both sexes, with or without malignant hematopoietic diseases, and who undergone hematopoietic stem cell transplantation during the aforementioned period. Three dental assessments were executed: at pre-transplantation (Time 1), at one week after stem cell infusion (Time 2), and at 100-day post-transplantation (Time 3). Data of each time were correlated according to the score obtained, and the individuals were classified in: mild, moderate, severe, and very severe risk groups at Time 1; and, in mild, moderate, severe and very severe toxicity levels at Time 2 and 3, regarding to clinical complications of oral cavity.

Results: The most frequent pathological conditions were: gingivitis, pericoronaritis due to third molar, and presence of prosthesis, at three times. However, at Time 2 and 3, the main cause of the increase of toxicity associated to immunosuppression was mucositis. Even when mild-risk individuals exhibited mucositis at several levels, the hospital stay length was higher, as well as the relapses and deaths.

Conclusion: In the identification of oral diseases in patients who will undergo hematopoietic stem cell transplantation, mucositis accounted for the increase of both the score and potential risk of clinical complications in immunosuppressed patients. Other important alterations that also accounted for this increase were gingivitis, pericoronaritis, and use of dental prosthesis.

Key-Words: Oral complications; Immunosuppression; Mucositis; Hematopoietic stem cell transplantation.



Introdução

1. INTRODUÇÃO

O transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH) é um tratamento proposto para algumas doenças hematológicas, oncológicas ou imunológicas como leucemias, mielomas e linfomas e também para os casos de uma medula óssea não funcionando como a anemia aplásica. Consiste na substituição de uma medula óssea doente ou deficitária por células normais com o objetivo de reconstituição de uma nova medula, e também de controle do sistema imune.

O TCTH pode ser autólogo, ou seja, quando a medula ou as células precursoras de medula óssea provém do próprio indivíduo ou alogênico, quando a medula ou as células provém de um outro indivíduo (doador) que pode ser aparentado ou não. No transplante alogênico o doador e o receptor deverão ser, preferencialmente, compatíveis imunologicamente nos grupos reconhecidos de antígenos de histocompatibilidade (HLA) (Azevedo, 2004)¹.

Os pacientes que irão para o TCTH são submetidos a altas doses de quimioterapia e radioterapia, com o objetivo de erradicar a doença de base do paciente, mas, por causa disso induz a uma imunossupressão intensa, período denominado de “condicionamento”. Esta imunossupressão tem por objetivo suprimir a capacidade de reação imunológica do receptor, evitando assim a rejeição do enxerto (Azevedo, 2004; Dulley et al., 2006)^{1,2}.

Estabelecida essa condição e após o TCTH inicia-se um período crítico em razão da imunossupressão grave e consequente aplasia medular, com possíveis lesões teciduais e infecções potenciais induzidas pelos processos de quimioterapia e radioterapia e aos fenômenos imunológicos. (Azevedo, 2004; Dulley et al., 2006)^{1,2}.

Sonnis (1984)³, relata a toxicidade de vários órgãos e tecidos: cardíaca, renal, pulmonar, dermatológica, trato gastrointestinal, neurológica e da cavidade oral, como a xerostomia e as mucosites no regime de condicionamento. A toxicidade seria resultado do quadro de leucopenia, neutropenia, trombocitopenia e anemia.

Essas manifestações são importantes, podendo aumentar o tempo de internação hospitalar, os custos do tratamento, na sobrevida e afetar diretamente a qualidade de vida destes pacientes (Santos, 2005; Stiff, 2001)^{4,5}.

Como as células da mucosa oral se renovam rapidamente, entre 10 a 14 dias, são particularmente susceptíveis a vários tipos de quimioterapia. Os efeitos diretos da toxicidade resultam em uma diminuição das células basais com consequente surgimento de ulcerações (Sonis et al., 2004)⁶.

A mucosite é uma denominação para as alterações que ocorrem na mucosa oral em decorrência dos tratamentos oncológicos (López-Castaño et al., 2005)⁷, sendo a complicação mais comum após o TCTH, com incidência de 90% (Azevedo, 2004)¹. Esta terminologia, segundo Köstler et al. (2001)⁸, surgiu no final dos anos 80 para definir a inflamação da cavidade oral induzida por quimioterapia e radioterapia, representando uma entidade distinta de outras lesões, como a estomatite. Para Sonnis et al. (2004)⁶, a mucosite é caracterizada por eritema, ulceração, presença de pseudomembrana (Figura 1). Frequentemente, aparece entre 5 a 7 dias após o início da quimioterapia. A mucosite começa melhorar em 2 ou 3 semanas em mais de 90% dos pacientes, coincidindo com a recuperação da contagem de células fagocitárias (Borowski et al., 1994)⁹.



Figura 1 : Mucosite.

Para vários autores a mucosite oral representa um fator de risco significativo para infecções sistêmicas, particularmente em pacientes em estado neutropênico nos quais 20 a 50% das septicemias se originam na cavidade oral (López-Castaño et al., 2005; Köstler et al., 2001; Porock, 2002; Awidi et al., 2001)^{7,8,10,11}.

Segundo Köstler et al. (2001)⁸ e Puyal et al. (2003)¹² a ocorrência das lesões orais varia em função do tipo de patologia, tratamento aplicado e a situação bucal antes do aparecimento da doença. A incidência destas complicações orais ocorre entre 40 a 90% dos pacientes, com maior proporção em pacientes jovens e mulheres (Sonis, 1998)¹³.

Nos pacientes jovens, este fato é atribuído a uma maior fase mitótica das células do epitélio e pela presença de um maior número de receptores para os fatores de crescimento epitelial (Pico et al., 1998; Caribe-Gómez et al., 2003)^{14,15}.

Na prática clínica, a presença de mucosite, dependendo do grau de severidade, pode ter como consequência atrasos no tratamento antineoplásico (Awidi et al., 2001)¹¹, limitação das doses (Porock, 2002; Sonis, 1998; Dodd et al.,

2001)^{10,13,16} e interferência na qualidade de vida do paciente (López-Castaño et al., 2005; Caribé-Gomes et al., 2003)^{7,15}.

Outra complicação bastante comum no TCTH é a xerostomia, que ocorre aproximadamente entre 7 a 10 dias após o transplante. A consistência da saliva é espessa e viscosa, resultando em uma sensação de secura na boca (Eisen et al., 1997)¹⁷. Com a diminuição do fluxo salivar, ocorre também a redução dos níveis de IgA, IgG e IgM, podendo predispor os pacientes aos agentes patogênicos oportunistas (Borowski et al., 1994)⁹.

As complicações clínicas poderão ter maior ou menor gravidade se houver anterior ao tratamento, condições orais pré-existentes que as potencializam. As mais comuns são: cárie dental, pulpites, periodontites, infecções periapicais, restos radiculares e pericoronarite do 3º molar (Yamagata et al., 2006)¹⁸. Frequentemente, restos radiculares, bolsas periodontais, lesões periapicais e próteses removíveis, constituem um reservatório de organismos patogênicos oportunistas que podem desencadear infecções durante a imunossupressão, como as dos vírus da família do Herpes, que constituem importantes fatores nas condições de risco para a mucosite e complicações orais (Heimdaahl et al., 1989)¹⁹.

Essas alterações podem ser mais graves em pacientes imunossuprimidos, pois as doenças bacterianas da boca, muitas vezes, não apresentam os sinais clínicos de infecção devido à falta de uma resposta inflamatória normal. Esta ausência de sinais e sintomas quase sempre retarda o diagnóstico e, em consequência a terapêutica podendo assim levar ao desenvolvimento de quadros sépticos graves e não raros, fatais (Einsen et al., 1997; National Institutes of Health Consensus, 1990)^{17,20}.

Para Heimdal et al. (1989)¹⁹ e Overholser (1982)²¹ a cavidade oral é um local potencial de complicações em pacientes transplantados, porque tem agentes biológicos causadores de possíveis infecções sistêmicas. Portanto a prevenção das complicações orais está relacionada com uma adequação bucal pré-TCTH, ou seja, eliminação de “focos dentais que são fontes de infecções locais e sistêmicas” (National Institutes of Health Consensus, 1990)²⁰. Segundo Schubert (1999)²², o tratamento odontológico pré-TCTH é muito importante, uma vez que durante e imediatamente pós-TCTH várias complicações orais têm sido documentadas. Outros estudos demonstram que entre 30% a 50% dos pacientes em tratamento com quimioterapia desenvolvem complicações orais (Sonis et al., 1978; Dreizen et al., 1986)^{23,24}. Entretanto quando se faz intervenção oral prévia há uma significativa redução destas complicações, em até 12% (Sonis et al., 1988)²⁵.

As observações citadas acima sobre saúde e prevenção oral procuram evitar ou minimizar possíveis complicações das doenças orais e sistêmicas em pacientes imunossuprimidos. Sob esse ponto de vista, reforçam a importância da participação do cirurgião-dentista no tratamento desses pacientes, sendo o objetivo maior do nosso trabalho desenvolver um protocolo para identificar precocemente essas complicações e assim propiciar uma melhor qualidade de vida para esses pacientes.



Revisão da Literatura

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1. Transplante de Células-Tronco Hematopoéticas (TCTH)

A primeira tentativa de TCTH foi feita em 1939, para tratamento de um paciente com anemia aplásica induzida por sais de ouro, utilizando como doador um irmão ABO compatível. Porém, este transplante não foi bem sucedido e os pesquisadores, em função da rejeição, abandonaram os trabalhos clínicos nessa área (Azevedo, 2004)¹.

No final dos anos 60, inicia-se uma nova fase no TCTH, com melhores conhecimentos sobre a imunologia dos transplantes e da proliferação das células tronco hematopoéticas, do desenvolvimento da tipagem dos antígenos de HLA, de drogas imunossupressoras bem como o aparecimento de novos antibióticos para o tratamento das infecções em pacientes imunossuprimidos.

No começo dos anos 70, a realização do TCTH entra em uma fase de grande desenvolvimento. O grupo de pesquisadores de Seattle (EUA), coordenado pelo Dr. Donnall Thomas, realiza o primeiro TCTH alogênico bem sucedido em um paciente portador de leucemia aguda, utilizando doses altas de irradiação corporal total, seguida da infusão de medula óssea do irmão HLA idêntico (Azevedo, 2004; Dulley et al., 2006)^{1,2}. A partir desta data, o TCTH passa ser um procedimento terapêutico médico, agora não mais experimental, constituindo-se como primeira opção de tratamento curativo para muitas das doenças citadas anteriormente.

Para o transplante de células-tronco hematopoéticas é necessário a obtenção de células tronco pluripotenciais. O método clássico de coleta de células-

tronco é um procedimento cirúrgico realizado sob anestesia, em que se aspira um grande volume de medula óssea das cristas ilíacas posteriores e também anteriores, através de agulhas adequadas (cânulas de aspiração). O volume aspirado é dependente do peso do receptor, sendo em média colhidos 10 ml por kg do peso do receptor. (Azevedo, 2004)¹ (Figura 2).



Figura 2: Coleta de células-tronco da medula óssea.

Em outro método de coleta de células tronco para o TCTH utilizam-se drogas estimuladoras de colônias de granulócitos que possibilitam a mobilização de células tronco pluripotenciais para o sangue periférico, tornando possível a sua coleta através de aférese, sendo denominados transplantes de células-tronco periférico. Estas células também podem ser coletadas em sangue do cordão umbilical e placentário (Dulley et al., 2006)² (Figuras 3 e 4).



Figura 3: Coleta de células-tronco periféricas.



Figura 4: Coleta de células-tronco do cordão umbilical.

Após a coleta, a medula óssea ou o concentrado de células tronco periféricas são transferidos para uma bolsa coletora de sangue e infundidos através de acesso venoso central ou congelados, se o uso não for imediato.

Depois da infusão da medula óssea, as células hematopóéticas irão estabelecer-se no espaço vazio (físico e funcional) produzido pelo condicionamento pré-transplante. Após o período de adaptação, haverá um repovoamento da medula

óssea, com restauração da hematopoese e desenvolvimento do novo sistema imunológico.

2.2. As Complicações

Entretanto, mesmo com esses novos conhecimentos, problemas como as infecções ainda continuaram ser causa de grande morbidade e mortalidade nos pacientes transplantados (Nucci et al., 2000)²⁶ devido a imunossupressão intensa a qual estes pacientes são submetidos (Epstein et al., 1999)²⁷.

A imunossupressão intensa predispõe os pacientes transplantados a graves complicações infecciosas, causadas por diversas categorias de agentes etiológicos (Nucci et al., 2000)²⁶ como, por exemplo, infecções bacterianas causadas por numerosos microorganismos pouco virulentos como Streptococci Viridans (Bochud et al., 1994; Bilgrami et al., 1998)^{28,29}, Capnocytophaga (Gandola et al., 1980; Bilgrami et al., 1992)^{30,31}, Neisseria (Buckner et al., 1970)³², Fusobacterium Nucleatum (Baquero et al., 1990)³³, infecções virais (principalmente HSV, CMV e VSV) (Woo et al., 1990)³⁴ e infecções fúngicas (especialmente cândida) (Mattsson, 1991; Carl et al., 1985; Schubert et al., 1986)^{35, 36, 37}.

Essas infecções no período da aplasia medular são muito semelhantes àquelas que ocorrem em pacientes em indução de remissão de leucemia aguda, em que a quimioterapia ablativa resulta em neutropenia profunda aumentando significativamente o risco de desenvolver septicemias (Nucci et al., 2000; Epstein et al., 1999)^{26,27}.

No período inicial da neutropenia, o paciente fica vulnerável ao risco de bacteremias causadas principalmente por Enterobactérias, Pseudomonas

aeroginosa, *Streptococcus* sp do grupo viridans e *Staphylococcus* sp coagulase negativa (Nucci et al., 2000)²⁶. Estes germes correspondem por mais de 90% das bacteremias em pacientes transplantados de células-tronco hematopoéticas (Donnelly, 1995)³⁸ que em geral são resistentes aos antibióticos mais comumente prescritos.(Nucci et al., 1995)³⁹.

Essa situação é preocupante, pois sabe-se que pacientes submetidos à quimioterapia e radioterapia, invariavelmente apresentam mucosite, que com frequência se complica por reativação do herpes simples, facilitando a entrada de *Streptococcus*, cuja bacteremia pode-se acompanhar de insuficiência respiratória e até mesmo óbito (Steiner et al., 1993)⁴⁰.

A prevalência do vírus herpes é de cerca de 80% na população em geral (Dakvist et al., 1995)⁴¹. A infecção primária, geralmente assintomática, pode ocorrer nos primeiros anos de vida. Após uma primeira infecção da cavidade oral, o vírus herpes simples continua latente nas terminações ganglionares, sendo reativado em circunstâncias específicas como, por exemplo, em pacientes imunossuprimidos (Logan et al., 1998; Montgomery et al., 1986; Woo et al., 1997)^{42,43,44}.

Em pacientes que se submeteram ao transplante de células-tronco hematopoéticas, as infecções virais são muito comuns e o vírus herpes simples é o mais frequente encontrado durante o 1º mês pós-transplante (Woo et al., 1990; Sable et al., 1994)^{34,45}.

O herpes simples provoca lesões orais doloridas e com necrose, podendo muitas vezes se tornar crônicas (Brooke et al, 1999)⁴⁶ comprometendo outros órgãos, resultando em esofagite, pneumonia e hepatite (Kitabayashi et al., 2000)⁴⁷.

As lesões em pacientes imunossuprimidos são mais extensas, agressivas e muito dolorosas (Cohen et al., 1985; Epstein et al., 1990)^{48,49}. A recorrência oral do

herpes simples pode estar associada a uma infecção bacteriana secundária ou fúngica (Montgomery et al., 1986; Woo et al., 1997)^{43,44}. A prevenção da infecção viral é feita, rotineiramente, com o uso profilático de aciclovir com a finalidade de prevenir tais complicações (Sable et al., 1994; Schubert et al., 1990)^{45,50}.

As infecções por fungos aparecem com maior incidência após o TCTH e estão associadas a elevadas taxas de mortalidade. Mesmo quando se utiliza terapêutica profilática, aproximadamente 15% dos pacientes transplantados desenvolvem infecções fúngicas sistêmicas e destes, 1/3 podem ir a óbito (Verfailhe et al., 1999)⁵¹.

As espécies de *Cândida* são responsáveis pela maioria das fungemias em pacientes do TCTH (Meyers, 1990)⁵². Anteriormente a *Cândida albicans* era a espécie mais comum. Entretanto, nos dias atuais, as espécies não albicans são tão ou mais frequentes, principalmente a *Cândida tropicalis*, *Cândida parapsilosis*, *Cândida glabrata* e *Cândida kruser* (Wingard et al., 1991)⁵³. As duas últimas tem seu aumento atribuído ao uso profilático de fluconazol (Wingard et al., 1991; Wingard et al., 1993)^{53,54} ao qual são resistentes.

No entanto, existem outros agentes como, por exemplo, *Aspergillus* sp, *Mucos Fusarium* sp e *Trichosporon* sp (Morrison et al., 1994)⁵⁵. A aspergilose invasiva é a 2ª infecção fúngica mais comum e principal causa de óbito em pacientes submetidos ao TCTH (Morrison et al., 1994)⁵⁵.

Outra complicação possível no TCTH é a agressão imune do enxerto a órgãos e tecidos do receptor, conhecido como “Doença do Enxerto contra o Hospedeiro” (DECH) (Hsio et al., 1988)⁵⁶ na qual as células enxertadas reconhecem que não estão em seu próprio ambiente iniciando um ataque às células ou a tecidos

do hospedeiro, identificando-os como corpo estranho (Hsio et al.,1988; Neville et al., 2004)^{56,57} (Figura 5).

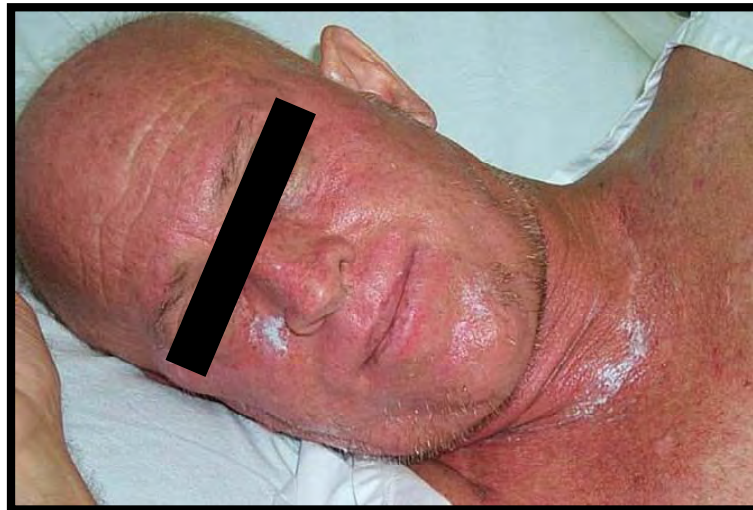


Figura 5: DECH.

Historicamente, a DECH aguda pode ocorrer em até 100 dias após o TCTH e acomete cerca de 40% a 70% dos pacientes (Hsio et al., 1988; Kolbinson et al., 1988)^{56,58}, envolvendo principalmente a pele, fígado, trato gastrointestinal e mucosa oral. A vasta variação de sintomas e sinais clínicos orais explica a dificuldade de diagnóstico, pois as manifestações orais são inespecíficas e o risco de infecção, dor e sangramento contra-indicam a realização de biópsias.

As lesões orais da DECH aguda podem ser a 1ª manifestação da doença, podendo conduzir a um oportuno diagnóstico e instituir de imediato a terapêutica (Schubert et al., 1990)⁵⁹.

Eritema da mucosa oral, liquem plano oral, erosões generalizadas, ulcerações, xerostomia e dor são representações clínicas da DECH na cavidade

oral, que podem ocorrer em qualquer região da boca; entretanto, os lugares mais acometidos são a língua e mucosa labial. Porém, as manifestações orais causadas por herpes ou cândida podem resultar em lesões semelhantes como as da DECH. O diagnóstico se dá sempre pela experiência dos profissionais da saúde e pela evolução clínica. Deve-se suspeitar de determinadas situações, como no caso de uma mucosite oral que persista ou piore por mais de 20 dias após o TCTH sendo altamente sugestivo de DECH aguda, mesmo na ausência de sinais sistêmicos (Barret et al., 1984)⁶⁰.

A DECH crônica pode ocorrer após este período em cerca de 30% a 45% dos pacientes transplantados (Mattsson, 1991; Sullivan et al., 1985)^{35,61}. O local mais acometido é a pele, caracterizada por eritema, alterações de pigmentação e textura (Schubert et al., 1990)⁵⁹.

A manifestação oral da DECH crônica caracteriza-se por eritema oral e liquem plano oral, sendo os sinais mais específicos da doença (Barret et al., 1984; Mc Guire et al., 1993)^{60,62}. Outras alterações relatadas são atrofia da mucosa oral, lesões erosivas na língua, com perda das papilas filiformes e xerostomia. A dor é relatada por aproximadamente 50% dos pacientes (Rodu et al., 1983)⁶³.



Objetivos

3. OBJETIVOS

3.1.

Identificar doenças orais em pacientes que se submeteram ao TCTH, utilizando 3 momentos de avaliação oral: antes do TCTH, 1ª semana após o TCTH e 100 dias após o TCTH.

3.2.

Apresentar um modelo de avaliação da cavidade oral para identificação dos riscos e toxicidades da imunossupressão para o desenvolvimento de doenças orais em pacientes que se submeteram ao transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH).



Casuística e Métodos

4. CASUÍSTICA E MÉTODOS

4.1. Considerações Éticas

O presente projeto de pesquisa foi encaminhado ao Comitê de Ética e Pesquisa em seres humanos do Hospital Amaral Carvalho em Jaú-SP, local em que o trabalho foi realizado e segundo parecer do CEPFHAC-39/07, datado de 25/05/2007, foi aprovado sem restrições por esta Instituição (Anexo 1).

Foi elaborado um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Depois de lido o termo e esclarecido os detalhes da pesquisa, pesquisadores e paciente assinaram, constando a data e local da assinatura. Nesse termo os pacientes foram informados de que os dados clínicos podem ser utilizados nessa e em pesquisas futuras, porém a identificação pessoal será mantida em sigilo através do uso apenas de iniciais e de um código alfa-numérico. Ao paciente e seus familiares foi dada ciência que a recusa em participar da pesquisa em nada o prejudicaria, tendo todos os seus direitos preservados de assistência médica e odontológica na Instituição (Anexo 2).

4.2. Casuística

O presente estudo é clínico, prospectivo, com modelo de coorte temporal longitudinal e período de inclusão de pacientes de julho de 2007 a dezembro de 2008, sendo realizado no Hospital Amaral Carvalho de Jaú – SP, no Setor de Transplante de Medula Óssea.

4.2.1. Critérios de inclusão

- Pacientes maiores de 18 anos de ambos os sexos.
- Pacientes portadores de doenças hematológicas malignas ou não, que se submeteram à imunossupressão e ao TCTH no período de julho de 2007 a dezembro de 2008.

4.2.2. Critérios de exclusão

- Pacientes menores de 18 anos.

4.2.3. Grupos de estudo

Os pacientes foram agrupados segundo o tipo de transplante de células tronco hematopoéticas: A (Alogênico) e B (Autólogo).

4.3. Descrição do Plano de Trabalho

4.3.1. Questionário

Os pacientes foram submetidos a um questionário prévio, no qual continha a anamnese odontológica, conforme o anexo 3 .

4.3.2. Procedimentos de Avaliação

Foram realizadas 3 avaliações clínicas odontológicas todas feitas pela pesquisadora principal:

- Primeira avaliação (momento 1): foi realizada cerca de 20 dias antes do TCTH. Nesta avaliação os pacientes foram classificados quanto à padronização odontológica (Anexo 4).
-

- Segunda avaliação (momento 2): realizada na 1ª semana após o TCTH.
- Terceira avaliação (momento 3): realizada 100 dias após o TCTH.

Após cada avaliação, os dados clínicos da saúde oral dos pacientes foram anotados em fichas de Padronização Odontológica com escore idealizado pelos pesquisadores do projeto (Anexo 4), acrescidos das variáveis sexo, idade, doença, tipo de transplante e de condicionamento obtidos do paciente e de seu prontuário. Foram feitas pontuações das alterações orais encontradas em cada momento das avaliações odontológicas e classificadas em:

- Risco leve (M1); Grau de Toxicidade (M2 e M3): até 15 pontos.
- Risco moderado (M1); Grau de Toxicidade (M2 e M3): 16 a 30 pontos.
- Risco grave (M1); Grau de Toxicidade (M2 e M3): 31 a 50 pontos.
- Risco gravíssimo (M1); Grau de Toxicidade (M2 e M3): acima de 51 pontos.

4.4. Análise Estatística

Após o término de todas as avaliações, em número de três, os resultados foram comparados entre os momentos de avaliação (M1 x M2 x M3) e entre os grupos (A e B).

O tamanho amostral foi determinado baseando-se numa diferença média esperada entre os grupos em torno de 5 pontos para a padronização odontológica, com uma variabilidade em torno de 7, e poder do teste de 80%, em nível de 5% de significância, sendo portanto necessários 30 pacientes por grupo.

Na metodologia estatística, para as variáveis qualitativas (sexo, idade, doença, drogas para o condicionamento, fonte de células, tipo de transplante), foram utilizados o teste do qui-quadrado ou o exato de Fisher para comparação dos grupos (Fisher,1993)⁶⁴.

Para as variáveis quantitativas (cáries, bolsas gengivais, mobilidade dental, exodontias, próteses, aparelhos ortodônticos, lesões orais, infecções bacterianas, virais, fúngicas e mucosite), foram utilizados os testes de Mann-Whitney para comparação dos grupos em cada avaliação e o teste de Friedman para comparação dos momentos de avaliação em cada grupo (Fisher,1993)⁶⁴.

O nível de significância utilizado foi 5 por cento ($p < 0,05$).



Resultados

5. RESULTADOS

No grupo A (TCTH alogênico) foram avaliados 34 pacientes, sendo que 17 eram do sexo feminino e 17 do sexo masculino. Neste grupo, o paciente mais jovem tinha 19 anos e o mais velho 59; a média de idade foi de 35,6 anos. No B (TCTH autólogo) foram avaliados 31 pacientes, sendo que 14 eram do sexo feminino e 17 do sexo masculino. O paciente mais jovem deste grupo tinha 19 anos e o mais velho 68; a média de idade foi de 43,0 (Tabela 1).

Tabela 1: Distribuição de freqüências dos pacientes segundo grupo, sexo e tipo de TCTH: (p=0,70).

Grupo	Sexo				Total	
	Feminino		Masculino			
	Nº	%	Nº	%	Nº	%
A (TCTH alogênico)	17	50,0	17	50,0	34	100,0
B (TCTH autólogo)	14	45,2	17	54,8	31	100,0
Total	31	47,7	34	52,3	65	100,0

A distribuição da frequência dos pacientes segundo grupo e doença foram a seguinte: em A, 4 pacientes tinham aplasia de medula óssea, 8 pacientes tinham leucemia linfóide aguda, 10 pacientes tinham leucemia mielóide aguda, 10 pacientes tinham leucemia mielóide crônica, 1 paciente com linfoma não Hodgkin e 1 paciente com mielodisplasia.

Em B, 12 pacientes tinham linfoma Hodgkin e 17 pacientes com mieloma múltiplo (Tabela 2).

Tabela 2: Distribuição de frequências dos pacientes segundo grupo e doença.

Doença	Grupo				Total	
	G1		G2			
	Nº	%	Nº	%	Nº	%
Aplasia de medula óssea	4	11,8	-	0,0	4	6,2
Leucemia Linfóide Aguda	8	23,5	-	0,0	8	12,3
Leucemia Mielóide aguda	10	29,4	-	0,0	10	15,4
Leucemia Mielóide crônica	10	29,4	-	0,0	10	15,4
Linfoma Hodgkin	-	0,0	12	38,7	12	18,5
Linfoma Não Hodgkin	1	2,9	2	6,5	3	4,6
Mielodisplasia	1	2,9	-	0,0	1	1,5
Mieloma múltiplo	-	0,0	17	54,8	17	26,2
Total	34	100,0	31	100,0	65	100,0

A fonte de células coletadas para a realização do transplante foi a seguinte: em A, 11 pacientes obtiveram as células através da CTP (coleta periférica) e 23 pacientes obtiveram as células através da MO (medula óssea).

Em B, 20 pacientes receberam as células através da CTP (coleta periférica) e 11 pacientes receberam células da CTP+MO (coleta periférica e medula óssea) (Tabela 3).

Tabela 3: Distribuição de frequências dos pacientes segundo grupo e fonte de células.

Fonte	Grupo			
	A		B	
	Nº	%	Nº	%
CTP	11	29,4	20	64,5
CTP+MO	0	0,0	11	35,5
MO	23	67,6	0	0,0
Total	34	100,0	31	100,0

Entre os diversos tipos de condicionamento pré-transplante, em A as drogas FLU+BU foram utilizadas em 50% dos pacientes. Em B, a droga BEAM foi utilizada em 13 pacientes e o MELFALAN em 18 pacientes (Tabela 4).

Tabela 4: Distribuição de frequências dos pacientes segundo grupo e condicionamento.

Condicionamento	Grupo				Total	
	A		B			
	Nº	%	Nº	%	Nº	%
BEAM ¹	-	0,0	13	41,9	13	20,0
BU ² – CY ³	9	26,4	-	0,0	9	13,8
CY + TBI ⁴	1	2,9	-	0,0	1	1,5
CY + FLU ⁵ + TBI	2	5,9	-	0,0	2	3,1
CY+TBI+ATG ⁶	1	2,9	-	0,0	1	1,5
FLU+ATG	1	2,9	-	0,0	1	1,5
FLU+BU	17	50,0	-	0,0	17	26,2
FLU+BU+ATG	1	2,9	-	0,0	1	1,5
MELFALANO ⁷	-	0,0	18	58,1	18	27,7
TANDEM ⁸	2	5,9	-	0,0	2	3,1
Total	34	100,0	31	100,0	65	100,0

1: BCNU+ Etoposide + Arac-C + Melfalano; 2: Bulssufano; 3: Ciclofosfamida; 4: Total Body Irradiation; 5: Fludarabina; 6: Globulina anti-timocitica; 7: Melfalano; 8: Condicionamento Seqüencial.

A profilaxia da Doença do Enxerto contra o Hospedeiro (DECH) só é realizada no transplante de células-tronco hematopoéticas alogênico e as drogas mais utilizadas foram a CSA+MTX, em 27 pacientes (Tabela 5).

Tabela 5: Distribuição de freqüências dos pacientes do grupo A segundo a profilaxia da DECH.

Profilaxia	Nº	%
CSA ⁹	1	2,9
CSA+Micofenolato Mofetil	5	14,7
CSA+MTX ¹⁰	27	79,4
CSA+Metilprednisolona	1	2,9
Total	34	100,0

9: Ciclosporina; 10: Metotrexate.

A nutrição parenteral foi utilizada em 15 pacientes do grupo A e no B nenhum paciente fez uso deste tipo de nutrição (Tabela 6).

Tabela 6: Distribuição das freqüências dos pacientes segundo grupo e nutrição parenteral.

Grupo	N.PARENTERAL				Nº total de pacientes	
	Sim		Não			
	Nº	%	Nº	%	Nº	%
A	15	44,1	19	55,9	34	100,0
B	-	0,0	31	100,0	31	100,0

$$\chi^2=17,78 \quad p=0,00$$

Na variável dias de internação, no grupo A, 28 pacientes ficaram internados por mais de 24 dias e no grupo B, 28 pacientes ficaram internados menos de 28 dias segundo a Tabela 7.

Tabela 7: Distribuição de frequências dos indivíduos segundo dias de internação e grupo.

Tempo					
<=24 dias		>24 dias		Total	
Nº	%	Nº	%	Nº	%
6	17,6	28	82,4	34(grupo A)	100,0
28	90,3	3	9,7	31(grupo B)	100,0

$\chi^2=34,3$ p=0,000

O óbito ocorreu em 6 pacientes do grupo A, após a segunda avaliação e em 1 paciente do grupo B, também após a segunda avaliação (Tabela 8).

Tabela 8: Distribuição de frequências dos pacientes segundo grupo e óbito.

Grupo	Óbito				Total	
	Não		Sim		Nº	%
	Nº	%	Nº	%		
A	28	82,4	6	17,6	34	100,0
B	30	96,8	1	3,2	31	100,0
Total	58	89,2	7	10,8	65	100,0

$\chi^2=3,51$ p=0,06

Em relação ao exame da cavidade oral, durante a primeira avaliação, as cáries prevaleceram mais em A do que em B, porém não houve diferenças estatísticas entre os resultados de cada grupo. Dois pacientes do grupo A, eram desdentados totais e no B, 1 também era desdentado total (Tabela 9).

Tabela 9: Distribuição de frequências dos pacientes segundo grupo e presença de cárie no momento 1.

Cárie	Grupo			
	A		B	
	Nº	%	Nº	%
Não	13	40,6	22	73,3
Sim	19	59,4	8	26,7
Total	32	100,0	30	100,0

$$\chi^2=6,74 \quad p=0,009$$

Grupo 1 superou grupo 2 no momento 1

No que se refere às bolsas gengivais no grupo A, dos 34 pacientes avaliados no momento 1, 24 não apresentavam bolsas, 7 pacientes apresentavam bolsas cuja profundidade variava de 3mm a 5mm e 1 paciente com bolsas de 5 a 8 mm. Neste evento, o total foi de 32 pacientes porque 2 eram desdentados totais, portanto não foi possível a avaliação de bolsas gengivais.

No grupo B, dos 31 pacientes avaliados, 22 não apresentavam bolsas gengivais, 8 tinham bolsas que variavam entre 3mm a 5mm e 1 paciente não foi avaliado para essa variável pois era desdentado total (Tabela 10).

Tabela 10: Distribuição de frequências dos pacientes segundo grupo e presença de bolsas gengivais no momento 1.

Bolsas gengivais	Grupo			
	A		B	
	Nº	%	Nº	%
Não	24	75,0	22	73,3
Sim	8	25,0	8	26,7
Total	32	100,0	30	100,0

$$\chi^2=0,022 \quad p=0,88$$

Não houve diferenças entre os grupos.

A mobilidade dental no grupo A no momento 1 teve o seguinte resultado: 27 pacientes não apresentavam mobilidade dental, 4 apresentavam mobilidade leve e 1 paciente apresentava uma mobilidade moderada, totalizando 32 pacientes. Neste grupo, 2 pacientes eram desdentados e não puderam ser avaliados nesse evento.

Em B, 21 pacientes não tinham dentes com mobilidade, 9 apresentavam dentes com mobilidade, sendo 8 pacientes com grau leve e 1 paciente com grau moderado, totalizando 30 pacientes. Neste grupo, 1 paciente não foi avaliado por ser desdentado (Tabela 11).

Tabela 11: Distribuição de frequências dos pacientes segundo grupo mobilidade dental no momento 1.

Mobilidade dental	Grupo			
	A		B	
	Nº	%	Nº	%
Não	27	84,4	21	70,0
Sim	5	15,6	9	30,0
Total	32	100,0	30	100,0

$$\chi^2=1,83 \quad p=0,18$$

Não houve diferença entre os grupos.

Dos pacientes avaliados no grupo A, 22 não apresentavam dentes com indicação de exodontias no momento 1, 10 apresentavam dentes para extrações sendo 90% terceiros molares semi inclusos e com histórico de pericoronarite.

No grupo B, 21 pacientes não tinham dentes com indicação de exodontias e 9 apresentavam terceiros molares com indicação de extração. Neste evento, no grupo A não foram avaliados 2 pacientes por serem desdentados totais e no grupo B, 1 paciente também era desdentado total, não sendo possível a avaliação (Tabela 12).

Tabela 12: Distribuição de freqüências dos pacientes segundo grupo indicações de exodontia no momento 1

Exodontia	Grupo			
	A		B	
	N ^o	%	N ^o	%
Não	22	68,8	21	70,0
Sim	10	31,2	9	30,0
Total	32	100,0	30	100,0

$$\chi^2=0,01 \quad p=0,92$$

Não houve diferença entre os grupos.

Dos 34 pacientes avaliados no momento 1 do grupo A, 20 não faziam uso de nenhum tipo de prótese e 14 utilizavam prótese, sendo as próteses totais e removíveis as mais encontradas. No grupo B, 14 pacientes não utilizavam próteses e 17 fazia uso de algum tipo de prótese (Tabela 13).

Tabela 13: Distribuição de freqüências dos pacientes segundo grupo próteses no momento 1.

Próteses	Grupo			
	A		B	
	N ^o	%	N ^o	%
Não	20	58,8	14	45,2
Sim	14	41,2	17	54,8
Total	34	100,0	31	100,0

$$\chi^2=1,21 \quad p=0,27$$

Não houve diferença entre os grupos.

Em relação à ortodontia, dos 2 grupos avaliados, somente 2 pacientes do grupo B faziam uso de aparelhos ortodônticos e estes números se mantiveram iguais nos 3 momentos de avaliação (Tabela 14).

Tabela 14: Distribuição de freqüências dos pacientes segundo ortodontia no momento 1.

Ortodontia	Grupo			
	A		B	
	N ^o	%	N ^o	%
Não	32	100,0	28	93,3
Sim	-	0,0	2	6,7
Total	32	100,0	30	100,0

$$\chi^2=2,20 \quad p=0,14$$

Não houve diferença entre os grupos.

A presença de lesões orais no momento 1 do grupo A teve a seguinte distribuição: 26 pacientes não apresentavam nenhuma lesão oral e 8 pacientes apresentavam algum tipo de lesão, totalizando 34 pacientes. Neste evento também foram avaliados os pacientes desdentados. No grupo B, dos 31 pacientes avaliados, 5 apresentavam lesões orais no momento 1 (Tabela 15).

Tabela 15: Distribuição de frequências dos pacientes segundo grupo presença de lesões orais no momento 1.

Lesões bucais	Grupo			
	A		B	
	Nº	%	Nº	%
Não	26	76,5	26	83,9
Sim	8	23,5	5	16,1
Total	34	100,0	31	100,0

$$\chi^2=0,39 \quad p=0,53$$

Não houve diferença entre os grupos.

Após esta primeira avaliação (M1), que foi realizada antes do TCTH, foram dadas as pontuações segundo a padronização odontológica proposta sendo que 33 pacientes do grupo alogênico foram classificados como risco leve e somente 1 paciente foi classificado como risco moderado.

No grupo autólogo todos os 31 pacientes foram classificados como risco leve (Tabela 16).

Tabela 16: Distribuição de frequências dos pacientes segundo grupo e risco M1 ($p=0,34$).

Grupo	Risco M1				Total	
	Leve		Moderado			
	Nº	%	Nº	%	Nº	%
A	33	97,1	1	2,9	34	100,0
B	31	100,0	-	0,0	31	100,0
Total	64	98,5	1	1,5	65	100,0

Em 7 dias após a infusão das células-tronco hematopoéticas, a segunda avaliação foi realizada não havendo a ocorrência de novas cáries, permanecendo iguais a primeira avaliação (Tabela 17).

Tabela 17: Distribuição de frequências dos pacientes segundo grupo e presença de cárie no momento 2.

Cárie	Grupo			
	A		B	
	Nº	%	Nº	%
Não	13	40,6	22	73,3
Sim	19	59,4	8	26,7
Total	32	100,0	30	100,0

$$\chi^2=6,74 \quad p=0,009$$

Grupo 1 superou grupo 2 no momento 2.

Na segunda avaliação, o número de pacientes do grupo A que permaneceram com ou sem bolsas gengivais se manteve o mesmo, assim ocorrendo também com os pacientes do grupo B (Tabela 18).

Tabela 18: Distribuição de frequências dos pacientes segundo grupo e presença de bolsas gengivais no momento 2.

Bolsas gengivais	Grupo			
	A		B	
	N ^o	%	N ^o	%
Não	24	74,2	22	73,3
Sim	8	25,8	8	26,7
Total	32	100,0	30	100,0

$$\chi^2=0,02 \quad p=0,88$$

Não houve diferença entre os grupos.

No momento 2, o grupo A teve 27 pacientes sem mobilidade, 4 pacientes com mobilidade leve e no paciente cujo grau no momento 1 era moderado, nos momentos 2 e 3 a mobilidade dental foi considerada grave, totalizando portanto 5 pacientes com mobilidade. No grupo B, todos os pacientes permaneceram estáveis, repetindo-se os resultados do momento 1 (Tabela 19).

Tabela 19: Distribuição de frequências dos pacientes segundo grupo e mobilidade dental no momento 2:

Mobilidade dental	Grupo			
	A		B	
	N ^o	%	N ^o	%
Não	27	84,4	21	70,0
Sim	5	15,6	9	30,0
Total	32	100,0	30	100,0

$$\chi^2=1,07 \quad p=0,30$$

Não houve diferença entre os grupos.

Nesta mesma avaliação, dos 10 pacientes com dentes indicados para exodontias no grupo A, 9 permaneceram em espera para as extrações, porém 1 paciente foi submetido a extração antes do transplante, aumentando assim de 22 para 23 o número de pacientes sem dentes com indicação de exodontia. No grupo B a avaliação no momento 2 ficou exatamente igual a avaliação no momento 1 (Tabela 20).

Tabela 20: Distribuição de frequências dos pacientes segundo grupo indicações de exodontia no momento 2.

Exodontia	Grupo			
	A		B	
	Nº	%	Nº	%
Não	23	71,9	21	70,0
Sim	9	28,1	9	30,0
Total	32	100,0	30	100,0

$$\chi^2=0,03 \quad p=0,87$$

Não houve diferença entre os grupos.

No momento 2, no grupo A, o número de pacientes que fazia uso de próteses ou não se manteve o mesmo. Já no grupo B, dos 14 pacientes que não utilizavam próteses, 1 começou a usar aumentando para 18 os pacientes que faziam uso de prótese neste grupo e momento (Tabela 21).

Tabela 21: Distribuição de freqüências dos pacientes segundo grupo próteses no momento 2.

Próteses	Grupo			
	A		B	
	Nº	%	Nº	%
Não	20	58,8	13	41,9
Sim	14	41,2	18	58,1
Total	34	100,0	31	100,0

$$\chi^2=1,85 \quad p=0,17$$

Não houve diferença entre os grupos.

A avaliação ortodôntica realizada no momento 2 se manteve a mesma, ou seja, não houve o aparecimento de novos pacientes com aparelhos ortodônticos (Tabela 22).

Tabela 22: Distribuição de freqüências dos pacientes segundo ortodontia no momento 2.

Ortodontia	Grupo			
	A		B	
	Nº	%	Nº	%
Não	32	100,0	28	93,3
Sim	-	0,0	2	6,7
Total	32	100,0	30	100,0

$$\chi^2=2,20 \quad p=0,14$$

Não houve diferença entre os grupos.

A avaliação das lesões orais no momento 2 no grupo A teve a seguinte distribuição: 18 pacientes permaneceram sem lesões orais, porém o número de pacientes com lesões dobrou nesta avaliação de 8 para 16. No grupo B, 24 pacientes permaneceram sem lesões orais e 2 pacientes apresentaram lesões, totalizando 7 pacientes com lesões orais. Neste evento houve a superação do grupo alogênico sobre o grupo autólogo (Tabela 23).

Tabela 23: Distribuição de frequências dos pacientes segundo grupo presença de lesões orais no momento 2.

Lesões bucais	Grupo			
	A		B	
	Nº	%	Nº	%
Não	18	52,9	24	77,4
Sim	16	47,1	7	22,6
Total	34	100,0	31	100,0

$$\chi^2=4,24 \quad p=0,039$$

O grupo 1 superou o grupo 2 com maior percentual de lesões.

A mucosite foi avaliada somente no momento 2. Em A, 7 pacientes tiveram mucosite grau I, 9 pacientes tiveram mucosite grau II, 10 pacientes tiveram mucosite grau III e 8 pacientes com mucosite grau IV.

No grupo B, 8 pacientes tiveram mucosite grau I, 10 pacientes com mucosite grau II, 9 pacientes com mucosite grau III e 4 pacientes com mucosite grau IV. Em relação à mucosite, não houve diferenças estatísticas entre os grupos (Tabela 24).

Tabela 24: Distribuição de frequências dos pacientes segundo grupo e grau de mucosite (classificação da OMS)⁶⁵ em A2 (p=0,71).

Grau mucosite	Grupo			
	A		B	
	Nº	%	Nº	%
I	7	20,6	8	25,8
II	9	26,5	10	32,3
III	10	29,4	9	29,0
IV	8	23,5	4	12,9
Total	34	100,0	31	100,0

Após a segunda avaliação foi realizada novamente a somatória da pontuação, agora para classificação dos graus de toxicidade. No grupo A, 18 pacientes tiveram toxicidade leve, 15 pacientes toxicidade moderada e 1 paciente com toxicidade grave.

No grupo B, 19 pacientes tiveram toxicidade leve, 11 pacientes toxicidade moderada e 1 paciente com toxicidade grave. Não foram observadas diferenças estatísticas entre os grupos (Tabela 25).

Tabela 25: Distribuição de frequência de pacientes segundo grupo e graus de toxicidade M2.

Grupo	Graus de Toxicidade M2					
	Leve		Moderado		Grave	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%
A	17		16		1	
B	20		10		1	
$\chi^2=0,50$ $p=0,78$						

A terceira avaliação foi realizada em 100 dias após a infusão das células-tronco hematopoéticas e dos 19 pacientes que apresentavam cáries no M2, 1 foi a óbito no M3, totalizando 18 e dos 13 pacientes que não apresentavam cáries no M2, 4 foram a óbito no M3, totalizando 9 (Tabela 26).

Tabela 26: Distribuição de frequências dos pacientes segundo grupo e presença de cárie nos momento 3.

Cárie	Grupo			
	A		B	
	Nº	%	Nº	%
Não	09	33,3	22	75,9
Sim	18	66,7	7	24,1
Total	27	100,0	29	100,0
$\chi^2=10,23$ $p=0,001$				

Grupo 1 superou grupo 2,

No momento 3, dos 24 pacientes do grupo A que não apresentavam bolsas gengivais, 4 foram a óbito não sendo possível a avaliação e dos 8 pacientes que apresentavam bolsas gengivais, 1 foi a óbito. Em B dos 22 pacientes que não apresentavam bolsas, 1 paciente foi a óbito neste momento e 8 pacientes permaneceram com as bolsas gengivais (Tabela 27).

Tabela 27: Distribuição de frequências dos pacientes segundo grupo e presença de bolsas gengivais no momento 3.

Bolsas gengivais	Grupo			
	A		B	
	N ^o	%	N ^o	%
Não	20	74,1	21	72,4
Sim	07	25,9	8	27,6
Total	27	100,0	29	100,0

$$\chi^2=0,022 \quad p=0,89$$

Não houve diferença entre os grupos.

A distribuição de frequências dos pacientes em relação à mobilidade dental no momento 3 foi a seguinte: dos 26 pacientes sem mobilidade dental em M2, 4 foram a óbito antes do M3; 5 mantiveram a mesma mobilidade e 1 paciente com mobilidade dental foi a óbito. No grupo B, dos 21 pacientes sem mobilidade dental em M2, 1 foi a óbito e 9 continuaram com a mesma mobilidade em M3 (Tabela 28).

Tabela 28: Distribuição de frequências dos pacientes segundo grupo mobilidade dental no momento 3.

Mobilidade dental	Grupo			
	A		B	
	Nº	%	Nº	%
Não	22	81,5	20	69,0
Sim	5	18,5	9	31,0
Total	27	100,0	29	100,0

$$\chi^2=1,17 \quad p=0,28$$

Não houve diferença entre os grupos.

No momento 3, dos 23 pacientes do grupo A sem dentes com indicação de exodontia em M2, 4 pacientes foram a óbito, totalizando 19 e entre os 9 pacientes que permaneceram em espera para realização das extrações posteriormente, 1 foi a óbito. No grupo B, dos 9 pacientes com dentes para exodontia, 1 foi a óbito, totalizando 8 e 21 permaneceram sem dentes com indicação de exodontia (Tabela 29).

Tabela 29: Distribuição de frequências dos pacientes segundo grupo indicações de exodontia no momento 3.

Exodontia	Grupo			
	A		B	
	Nº	%	Nº	%
Não	19	70,4	21	72,4
Sim	8	29,6	8	27,6
Total	27	100,0	29	100,0

$$\chi^2=0,03 \quad p=0,87$$

Não houve diferença entre os grupos.

No grupo A, dos 20 pacientes que não utilizavam próteses nos momentos 1 e 2, 2 pacientes foram a óbito no momento 3, totalizando 18 e entre os pacientes que usavam próteses, houve 4 óbitos, totalizando 10. No grupo B, dos 13 pacientes que não utilizavam próteses no momento 2, 1 foi a óbito, totalizando 12 pacientes e o número de pacientes que usava prótese se manteve igual (Tabela 30).

Tabela 30: Distribuição de frequências dos pacientes segundo grupo próteses no momento 3.

Próteses	Grupo			
	A		B	
	N ^o	%	N ^o	%
Não	18	64,3	12	40,0
Sim	10	35,7	18	60,0
Total	28	100,0	30	100,0

$\chi^2=3,42$ $p=0,06$

Nesta avaliação, o número de pacientes com aparelho ortodôntico se manteve igual ao das avaliações anteriores (Tabela 31).

Tabela 31: Distribuição de frequências dos pacientes segundo ortodontia no momento 3.

Ortodontia	Grupo			
	A		B	
	Nº	%	Nº	%
Não	28	100,0	27	93,1
Sim	-	0,0	2	6,9
Total	28	100,0	29	100,0

$$\chi^2=2,00 \text{ p}=0,16$$

Não houve diferença entre os grupos.

Na terceira avaliação, dos 18 pacientes do grupo A que não apresentavam lesões orais em M2, 5 foram a óbito antes do M3. Dos 16 pacientes que apresentaram lesões no momento 2, 8 não apresentavam mais nenhuma lesão em M3, totalizando, portanto 21 pacientes sem lesão. Nos pacientes que apresentavam lesões orais em M1 e M2, houve um óbito antes do M3 totalizando portanto, 7 pacientes com lesão oral neste momento.

A mesma situação ocorreu no grupo B, onde dos 24 pacientes sem lesões orais no M2, 1 também foi a óbito antes de M3 e em 7 pacientes que apresentavam lesões orais em M2, 2 não apresentavam mais a lesão em M3 totalizando assim 25 pacientes sem lesão oral e 5 pacientes com lesão oral na última avaliação (Tabela 32).

Tabela 32: Distribuição de frequências dos pacientes segundo grupo presença de lesões bucais no momento 3.

Lesões bucais	Grupo			
	A		B	
	Nº	%	Nº	%
Não	21	46,4	25	83,3
Sim	07	53,6	5	16,7
Total	28	100,0	30	100,0

$\chi^2=8,73$ $p=0,003$

Não se observou a presença de infecções bacterianas e virais na cavidade oral durante as 3 avaliações (até 100 dias) nos 2 grupos, porém as infecções fúngicas ocorreram em 2 pacientes do grupo A no momento 3 (Tabela 33).

Tabela 33: Distribuição de frequências dos pacientes segundo infecções fúngicas no momento 3.

Infecções fúngicas	Grupo			
	A		B	
	Nº	%	Nº	%
Não	26	92,8	30	100,0
Sim	02	7,2	-	0,0
Total	28	100,0	30	100,0

$\chi^2=2,219$ $p=0,14$

Na terceira avaliação, dos 18 pacientes do grupo A que foram classificados com toxicidade leve no M2, 5 pacientes foram a óbito antes do M3. Dos 15 pacientes que estavam com toxicidade moderada no M2, 14 tiveram

toxicidade leve no M3, 1 foi a óbito antes desta avaliação, totalizando 27 pacientes com toxicidade leve. Neste grupo, o paciente que foi classificado com toxicidade grave no M2, no M3 se manteve nesta mesma toxicidade.

No grupo B, 19 pacientes tiveram toxicidade n leve no M3. Em 11 pacientes, que anteriormente tiveram toxicidade moderada no M2, 10 voltaram para a toxicidade leve no M3 e 1 paciente foi a óbito antes deste momento. O paciente cuja toxicidade foi considerada grave no momento 2, no M3 voltou para a toxicidade leve, totalizando, portanto 30 pacientes (Tabela 34).

Tabela 34: Distribuição de frequência de pacientes segundo grupo e toxicidade M3.

Grupo	Graus de Toxicidade M3					
	Leve		Moderado		Grave	
	N ^o	%	N ^o	%	N ^o	%
A	27	96,4	-	0,0	1	3,6
B	30	100,0	-	0,0	-	0,0

$\chi^2=1,09$ $p=0,29$



Discussão

6. DISCUSSÃO

A realização de transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH) é um recurso terapêutico importante, porém as complicações clínicas sistêmicas I e a recidiva da doença são fatores que podem interferir no prognóstico da doença e na cura do paciente.

Este estudo foi idealizado com o intuito de quantificar uma relação entre cavidade oral e TCTH, uma vez que na literatura os dados descritos são apenas qualitativos.

Foi-nos instigante estabelecermos possíveis complicações clínicas em função da condição da cavidade oral em indivíduos submetidos ao TCTH, por meio de tabelas ou escalas, que dando pontuações às alterações patológicas da cavidade oral, em diferentes momentos, antes e após o transplante, prever quais os indivíduos que teriam, potencialmente, mais alterações clínicas. Em decorrência dessa possibilidade de trabalharmos com pontuações (scores), tiraríamos o caráter subjetivo das observações, objetivo de quaisquer pesquisas científicas.

Ao revisarmos a literatura, não foram encontradas pontuações ou valores referidos a cada alteração oral. Em nosso estudo, a intensidade das pontuações foi dada baseando-se em doenças orais que teriam, em tese, maiores potenciais de complicações clínicas (Yamagata et al. em 2006; Heimdal et al. em 1989)^{18,19}.

A elaboração desta tabela, chamada por nós de padronização odontológica (Anexo 4), foi feita baseando-se em nossa experiência pessoal em alterações da saúde oral com as variáveis: cáries, bolsas gengivais, mobilidade dental, restos radiculares, dentes com indicações de exodontias, uso de próteses, aparelhos ortodônticos e lesões orais. Ainda nesta tabela foram avaliadas também

as complicações específicas do TCTH como a ocorrência de infecções bacterianas, fúngicas, virais e também os graus de mucosite.

Estudos demonstram que não há aumento significativo da incidência de cáries em pacientes no período do pós transplante (Dahlöf et al., 1997; Ogunz et al., 2004)^{66,67}. Em razão disso demos pontuação mínima às cáries as quais foram classificadas por grupos de dentes cariados e não por dente isoladamente.

Já as condições gengivais e mobilidade dental tem potencial fator de risco para complicações, principalmente as bolsas periodontais maiores que 6 mm (Barker, 1999)⁶⁸. Bolsas com este tamanho favorecem maior acúmulo de bactérias e de tecidos necróticos, tendo risco maior para o dente e para a saúde bucal. Sendo assim, estabelecemos uma pontuação até 15, média entre cárie e mucosite.

As pontuações para exodontias foram dadas por dente, uma vez que na literatura dentes com indicações de exodontia e 3º molares semi inclusos com histórico de pericoronarite são potenciais focos de organismos patogênicos oportunistas (Yamagata et al., 2006)¹⁸.

As pontuações para próteses e aparelhos ortodônticos foram semelhantes, pois, são considerados por sua natureza, reservatórios de placa bacteriana. Segundo, Heimdahl et al., 1989¹⁹, poderiam ser um foco de infecção em pacientes imunossuprimidos (1 ponto por prótese e 1 ponto por aparelho ortodôntico).

A inclusão de lesões orais não infecciosas no protocolo de avaliação foi com o objetivo de avaliar se as lesões pré-existentes se modificariam ou poderiam interferir diretamente no processo do transplante, apesar de não haver relatos na literatura neste sentido. A pontuação por lesão encontrada foi uma opção dos pesquisadores, podendo chegar em até 10 pontos.

A mucosite é uma grande complicação no TCTH, sendo considerada também como porta de entrada para infecções. Segundo Blijlevens et al.⁶⁹, em 2008, a combinação de agentes quimioterápicos em altas doses é reconhecidamente um fator de risco para desenvolvimento da mucosite. Diante disto, as pontuações designadas para mucosite foram maiores e compatíveis com seus graus de intensidade.

Para as infecções, sejam elas, bacterianas, virais ou fúngicas foram dadas pontuações expressivas, uma vez que são consideradas muitas vezes causas de morbidade e mortalidade em TCTH (10 pontos por infecção encontrada).

A classificação de risco foi feita mediante as pontuações, ou seja, de acordo com a somatória de pontos totais no momento 1 (M1), havendo a classificação em risco leve (até 15 pontos), moderado (16 a 30 pontos), grave (31 a 50 pontos) e gravíssimo (acima de 51 pontos).

Nas duas avaliações seguintes (M2 e M3), mediante a somatória das pontuações, foi feita a classificação dos graus de toxicidade: leve (até 15 pontos), moderado (16 a 30 pontos), grave (31 a 50 pontos) e gravíssimo (acima de 51 pontos).

Dentro da padronização odontológica proposta, também foram analisadas outras variáveis que pudessem, de alguma forma, estarem relacionadas com o sucesso ou insucesso TCTH. As variáveis estudadas foram o sexo, tipo da doença, tipo de transplante, fonte de células, drogas para o condicionamento, profilaxia e ocorrência da doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH), nutrição parenteral, dias de internação, recidivas e óbitos. Porém em razão do pequeno número de indivíduos para cada doença e da variabilidade de tratamento não fomos capazes de fazer pontuações e análise dessas variáveis. Apenas como informação, em nossa

amostra a relação quanto ao sexo (Tabela 1) foi de proporcionalidade, de 50% para o sexo masculino e 50% para o sexo feminino, nos grupos avaliados. A incidência de leucemias foi predominante no grupo alogênico (cerca de 80%); linfomas (cerca de 40%) e mielomas (cerca de 60%) predominantes no grupo autólogo (Tabela 2).

Estes dados são semelhantes aos da literatura, onde há maior incidência de leucemias (20%) e mielomas (20%) em estudo realizado por Finotti et al.⁷⁰ em 2006. Castro Jr et al.⁷¹, 2003, relatam que a incidência das leucemias é proporcional ao sexo, dados idênticos ao do estudo, em que a proporção foi de 14:14 no grupo alogênico (A), porém não tendo o sexo correlação direta com as complicações clínicas da cavidade oral.

Diferente dessa observação, o tipo de doença e de transplante são fatores importantes quanto ao aparecimento de complicações, tendo o transplante autólogo menos risco que o transplante alogênico pois não existe reação imunológica entre receptor e doador (Azevedo e Ribeiro, 2000)⁷².

Já o transplante alogênico apresenta maior morbidade e mortalidade, fato observado em nossos pacientes do grupo A. Porém, mesmo assim, quando comparada a variável mucosite nos dois grupos (A e B) não houve discrepâncias significativas.

Autores como Heldal et al.⁷³ (2000) mostraram também que a incidência de mortalidade associada ao transplante é semelhante nas duas fontes de células-tronco (periférica e medula óssea). Em nosso estudo, os dados foram próximos da literatura, onde no grupo A, 4 pacientes que foram a óbito tinham como fonte as células-tronco periféricas (CTP) e 2 pacientes a medula óssea (MO). No grupo B o único paciente que foi a óbito antes dos 100 dias tinha a associação das 2 fontes de células-tronco (CTP + MO).

O que observamos correlacionando a cavidade oral, fonte de células-tronco e mortalidade, é que os eventos odontológicos avaliados nos pacientes que foram a óbito permaneceram estáveis na segunda avaliação, ou seja, não houve aumento de cáries, alterações gengivais, dentes com indicação de exodontias, não houve o aparecimento de novas lesões orais e de infecções na cavidade oral. Todos estes pacientes foram classificados inicialmente como risco leve, pois apresentavam boas condições da cavidade oral. Entretanto, a variável mucosite se manifestou em diferentes graus, independente da fonte de células-tronco utilizada. Mesmo assim, quando comparada a variável mucosite nos dois grupos (A e B) não foram observadas discrepâncias significativas.

Sobre esse ponto de vista, é considerado um importante fator de risco para as complicações sistêmicas e da cavidade oral a associação do tipo de condicionamento e graus de mucosite (Sonnis & Costello, 1995)⁷⁴.

As alterações clínicas, principalmente a mucosite, se deve a toxicidade das drogas empregadas, que por não serem específicas para o sistema hematopoético, causam danos a outros tipos de células, principalmente as epiteliais que tem altas taxas de proliferação celular (Silva e Filho, 2007)⁷⁵.

Esses achados também foram observados por nós. No grupo alogênico (A), a associação BU-CY (Bulssufano e Ciclofosfamida) utilizada em 9 pacientes, desenvolveu mucosite grau III em 4 pacientes, sendo que 1 foi a óbito; e mucosite grau IV em 2 pacientes. Esta associação pode ser considerada um fator de risco importante para desenvolvimento de mucosite graus III e IV, uma vez que estas ocorreram em cerca de 70% dos pacientes que utilizaram este tipo de condicionamento. A associação FLU+BU (Fludarabina e Bulssufano) utilizada em 17 pacientes, causou mucosite grau III em 8 pacientes e mucosite grau IV em 4

pacientes, sendo que 2 foram a óbito. Neste estudo, esta associação de drogas foi a que mais causou complicações, uma vez que cerca de 80% dos pacientes deste grupo desenvolveram mucosite grau III e IV.

No grupo autólogo (B), a droga BEAM (BCNU+ Etoposide+Arac-C+ Melfalano), utilizada em 13 pacientes desenvolveu mucosite grau III em 5 pacientes e grau IV em 2 pacientes, sendo que 1 foi a óbito. O MELFALANO (Condicionamento Seqüencial) utilizado em 18 pacientes causou mucosite grau III em 4 pacientes e grau IV em 2 pacientes. Portanto, a droga BEAM causou mucosite graus III e IV em cerca de 50% dos pacientes e a droga MELFALAN foi responsável por cerca de 30% de mucosite graus III e IV.

Nesta pesquisa, ficou bem claro que os esquemas de condicionamento com as drogas acima citadas foram considerados um importante fator de risco para desenvolvimento de mucosite graus III e IV na cavidade oral em pacientes submetidos ao TCTH devendo este fato ser levado em consideração quando da escolha destas drogas para condicionamento.

Alterações da cavidade oral relacionadas com a incidência e a gravidade da doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH), como a histocompatibilidade entre hospedeiro e doador, células T do doador imunologicamente competentes e a inabilidade do hospedeiro em rejeitar os linfócitos T do doador são reduzidas com a utilização da MTX (Metotrexato) e CSA (Ciclosporina), embora haja relatos de associação do MTX com graus mais graves de mucosite oral (Silva e Filho, 2007)⁷⁵.

Em nossa amostra, em 27 pacientes que faziam uso destas drogas (MTX + CSA), 9 pacientes tiveram mucosite grau III, sendo que 1 desenvolveu DECH; e 6 pacientes desenvolveram mucosite grau IV. Outros 2 pacientes que desenvolveram a DECH, 1 utilizava a associação de CSA + Micofenolato Mofetil, desenvolvendo

mucosite grau I e, o outro paciente, que utilizava somente a CSA, desenvolveu mucosite grau IV indo a óbito 70 dias após o TCTH, tendo a DECH como causa.

Como tivemos em nosso estudo um único paciente com óbito em razão da DECH, não foi possível estabelecer uma relação entre as drogas para prevenção da DECH e mortalidade. Todavia, os achados de mucosite graus III e IV deve ser levado em consideração, principalmente quanto ao aspecto nutricional (Muscaritoli et al., 1998)⁷⁶.

A gravidade dessas alterações pode ser observada de uma maneira indireta, pelo maior tempo de internação e necessidade de técnicas especiais de alimentação.

Neste estudo, 15 pacientes do grupo A necessitaram de nutrição parenteral e destes 9 tinham como esquema de condicionamento a FLU+ BU (Fludarabina e Bulssufano) desenvolvendo a mucosite graus III e IV. Entre os pacientes que fizeram uso de nutrição parenteral, 14 fizeram a profilaxia da DECH com a CSA + MTX sendo que 13 desenvolveram mucosite graus III e IV. É importante relatar que estes 15 pacientes foram classificados como risco leve na primeira avaliação, ou seja, apresentavam condições orais satisfatórias. Na segunda avaliação, 5 pacientes apresentaram uma toxicidade leve e 10 uma toxicidade moderada tendo a mucosite a principal causa para o aumento da pontuação com consequente necessidade de nutrição parenteral.

Já na terceira avaliação, houve 2 óbitos de pacientes que utilizaram a nutrição parenteral; 1 com toxicidade leve e outro com toxicidade moderada no M2, restando 13 pacientes que retornaram à situação inicial, ou seja, para o risco leve.

No G2, nenhum paciente fez uso de nutrição parenteral. Analisando os esquemas de condicionamento neste grupo, as drogas utilizadas foram o Melfalano

e Beam. Isso nos induz a concluir que as drogas utilizadas, FLU (Fludarabina), BU (Bulssufano) e MTX (Metotrexato) provocaram graus mais graves de mucosite e consequente necessidade de melhores cuidados nutricionais.

Em alguns de nossos pacientes, o uso de nutrição parenteral não foi só utilizado em pacientes com mucosite grau III e IV, mas também quando o paciente teve anorexia ou desnutrição durante as fases de avaliações clínicas durante o TCTH.

Essas e outras complicações do transplante de células-tronco hematopoéticas, podem aumentar o tempo de internação hospitalar, os custos do tratamento e afetar diretamente na qualidade de vida destes pacientes (Santos, 2005; Stiff, 2001)^{4,5}. Em nosso estudo, o tempo médio de internação hospitalar no grupo A foi de 27,5 dias e no grupo B foi de 19 dias. Isto explica o fato de que o transplante alogênico tem mais toxicidade e maiores complicações que o transplante autólogo, devendo o paciente permanecer internado por um período maior e dessa forma monitorar melhor o estado de saúde deste paciente. Essa correlação de riscos, tempo de internação e recidivas ficou claro em nosso trabalho.

Nesta pesquisa, as recidivas ocorreram em 5 pacientes do grupo A durante os primeiros 100 dias de TCTH, sendo que 3 pacientes foram a óbito neste período tendo a recidiva como causa. Em uma 4^a avaliação, ou seja, após os 100 dias, a recidiva ocorreu em mais 7 pacientes e destes 4 foram a óbito. No grupo B, as recidivas só ocorreram em 2 pacientes após os 100 dias de transplante e estes foram a óbito tendo a recidiva como causa.

É importante salientar que todos os pacientes com recidivas dos dois grupos que foram a óbito antes e após os 100 dias, no momento 1 foram

classificados como risco leve, ou seja apresentavam boas condições orais sugerindo não haver correlação das condições orais com as recidivas e mortalidade.

Tampouco foi clara a relação de complicações orais e mortalidade após o TCTH. Segundo Nucci e Maiolino²⁶, em 2000, a mortalidade nos primeiros 100 dias do TCTH é de 10 a 40% no transplante alogênico e de 5 até 20% no autólogo, dependendo da doença de base e das condições clínicas do paciente.

Em relação a mortalidade ocorreram 6 óbitos durante os primeiros 100 dias de TCTH no grupo A. As causas foram a sepse e DECH em 1 paciente, pneumonia em 1 paciente, falência múltipla de órgãos em 1 paciente e a recidiva em 3 pacientes. Entre estes pacientes, 5 foram classificados como risco leve no M1, toxicidade leve no M2 e 1 classificado como risco leve no M1 e toxicidade moderada no M2. Após cem dias de transplante, houve mais 4 óbitos tendo como causa a recidiva da doença e 3 pacientes foram classificados como risco leve no M1, toxicidade leve no M2 e M3; 1 paciente foi classificado com risco leve no M1, toxicidade moderada no M2 e toxicidade leve no M3.

No G2, ocorreu 1 óbito antes dos 100 dias cuja causa foi insuficiência respiratória; o paciente foi classificado como risco leve no M1 e toxicidade moderada no M2. Os 2 óbitos que ocorreram após os 100 dias de TCTH, tiveram como causa a recidiva e foram classificados como risco leve no M1 e toxicidade leve no M2 e M3.

Por isso, não foi possível estabelecer dados significantes entre a cavidade oral e mortalidade, uma vez que neste estudo houve um grande número de pacientes com risco leve no M1 e toxicidade leve no M2, ou seja, as condições da cavidade oral foram consideradas satisfatórias, como observadas nos resultados a seguir.

Ao avaliarmos os resultados de cáries, observamos que estas permaneceram iguais durante todo o processo de TCTH, confirmando os dados da literatura. Portanto, as cáries não foram relevantes para complicações em TCTH.

Dentre os pacientes avaliados nos dois grupos em relação às bolsas gengivais e a mobilidade dental, somente 1 paciente apresentava bolsas maiores que variavam entre 5 mm a 8 mm que foi classificado no momento 1 como risco moderado e nos momentos 2 e 3 com toxicidade grave. Este fato confirma os dados da literatura citada, porém não foi possível estabelecer números estatisticamente significantes entre bolsas profundas e riscos no TCTH, pois a ocorrência deste evento aconteceu somente em 1 paciente.

Entretanto, clinicamente a gengiva apresentou-se mais avermelhada no segundo momento de avaliação. Este fato pode ocorrer em consequência do condicionamento e também por conta das orientações médicas as quais o paciente não deveria fazer a escovação durante o período da imunossupressão e do transplante, somente bochechos com clorexidine.

Neste sentido, existe um fato a ser discutido: a não escovação poderia permitir um aumento da placa bacteriana, causando uma gengivite e conseqüentemente, um risco maior para sangramentos. Segundo Rambrg et al.⁷⁷ (1994) e Daly et al.⁷⁸ (1996), uma vez estabelecida a inflamação gengival, existe alguma evidência de que a placa pode se formar mais rapidamente nos locais inflamados do que nos locais não inflamados. Alguns trabalhos também relatam que todos os bochechos têm suas ações mais efetivas quando são realizados sobre a superfície dental devidamente limpa através da remoção mecânica da placa bacteriana.

Ao analisarmos os terceiros molares semi-inclusos com histórico de pericoronarite um fato nos chamou a atenção: no M2 as lesões de mucosite também se formavam exatamente nas regiões do terceiro molar. Isto pode ter ocorrido devido ao acúmulo de placa bacteriana nestas regiões onde geralmente existe uma gengiva sobreposta ao dente, dificultado a higienização e permitindo que esta região fique mais vulnerável às ulcerações. Apesar da literatura não correlacionar a presença de mucosite e 3º molar semi-incluso, em nosso estudo, os pacientes de ambos os grupos apresentavam esta situação clínica.

O uso das próteses nesta amostra interferiu de alguma forma, no processo de TCTH. Observamos uma correlação entre o uso de próteses e óbitos nos 2 grupos. Dos 13 pacientes que foram a óbito (antes e depois dos 100 dias), 7 utilizavam próteses removíveis (ponte parcial e dentadura) e 1 utilizava prótese fixa (coroas). Estes dados indicam um maior cuidado para os pacientes que fazem uso de prótese, pois podem ser retentores de placa bacteriana, podendo ser porta de entrada para infecções.

Os aparelhos ortodônticos por si mesmos já dificultam a higienização, principalmente o uso do fio dental, propiciando um maior acúmulo da placa bacteriana. Em nossa amostra, somente dois pacientes faziam uso de aparelhos ortodônticos, portanto não foi possível fazer uma correlação entre a ortodontia e complicações orais associadas ao TCTH.

É importante relatar que lesões orais não infecciosas encontradas previamente ao TCTH se mantiveram estáveis nos 3 momentos de avaliação. As lesões orais mais encontradas foram lesões brancas em rebordo alveolar sugestivas de leucoplasias, lesões vermelhas semelhantes a hemangiomas e lesões escuras

semelhantes a melanose ou argirose. Como as avaliações foram feitas clinicamente, não foi possível a realização de biópsias para confirmação da hipótese diagnóstica.

Em um segundo momento na avaliação de lesões orais, cerca de 50% dos pacientes do grupo A e 25% dos pacientes do grupo B apresentaram lesões vermelhas, semelhantes a pontos hemorrágicos, provavelmente por causa da plaquetopenia e lesões ulceradas já caracterizando a mucosite. Esta situação se normalizou quando o paciente foi avaliado no 3º momento. Portanto, as lesões orais existentes antes do transplante não sofreram alterações e não interferiram no processo do TCTH, independente da classificação do risco no M1 e os graus de toxicidade no M2 e M3.

Uma das complicações do TCTH que determina grande morbidade podendo influenciar de forma decisiva no prognóstico do procedimento é a mucosite oral (Carl e Higby, 1985)³⁶.

No presente estudo, a incidência da mucosite foi de 100% na segunda avaliação (M2), havendo um equilíbrio entre os graus de intensidade tanto para os pacientes do grupo A como para os pacientes do grupo B. A associação dos graus de toxicidade no M2 e mucosite foi significativa, sendo esta o principal fator para o aumento das pontuações e para a classificação da toxicidade durante a segunda avaliação. Se pensarmos que o processo do TCTH alogênico é mais agressivo que o autólogo, a mucosite deveria ser mais severa no grupo A. Porém isto não ocorreu, havendo um equilíbrio entre os graus de intensidades nos 2 grupos. Em ambos os grupos, não houve relação entre a classificação do risco inicial (leve, moderado, grave e gravíssimo) com o aparecimento das lesões e seu grau de gravidade. Cerca de 98% dos pacientes de ambos os grupos que foram classificados como risco leve na primeira avaliação, 48% dos pacientes desenvolveram mucosite graus III e IV na

segunda avaliação. Somente um paciente do grupo A classificado como risco moderado no M1 desenvolveu uma mucosite grau IV no M2. Portanto, nesta amostra, a mucosite e seu grau de intensidade esteve diretamente relacionada com o condicionamento e com a imunossupressão e não com as condições orais propriamente ditas, pois estes pacientes já apresentavam tratamento odontológico previamente ao TCTH.

Segundo Azevedo¹, 2004, as primeiras manifestações infecciosas são as infecções bacterianas que ocorrem durante o período de aplasia após o condicionamento. Em nossa amostra, em até 100 dias após o TCTH, não houve a ocorrência de infecções bacterianas na cavidade oral em nenhum dos grupos e as condições da cavidade oral se mostraram satisfatórias ao exame clínico inicial (M1) se mantendo relativamente estáveis durante o período do TCTH, (exceto pela mucosite) não havendo indícios de focos bacterianos, o que pode ter contribuído para este fato.

Woo et al.³⁴, 1990 e Sable et al.⁴⁵, 1994, relatam que as infecções causadas pelo herpes vírus também são as mais frequentes encontradas durante o primeiro mês após o TCTH. Porém, nos pacientes examinados de ambos os grupos, nenhum desenvolveu infecções causadas pelo vírus herpes na cavidade oral, pelo menos durante os 100 dias de avaliação. Isto leva-nos a concluir que a profilaxia antiviral com aciclovir está sendo efetiva.

As infecções fúngicas têm sido observadas em 15% a 56% em pacientes que se submeteram ao TCTH. O surgimento destas infecções pode estar relacionado com o tipo de quimioterapia, radioterapia, agentes antimicrobianos e DECH, mas a recuperação das defesas do hospedeiro representa um dos fatores importantes no combate destas fungemias (Verfailhe et al., 1999)⁵¹. Estas infecções

na cavidade oral foram observadas por nós somente em 2 pacientes do grupo A no momento 3 e esse achado deve-se, provavelmente às causas citadas anteriormente.

A classificação do risco na fase pré-transplante de acordo com a tabela 16, foi a seguinte: 97% dos pacientes do grupo A e 100% do grupo B foram classificados como risco leve. Este fato se explica na anamnese odontológica (Anexo 3), em que os pacientes foram perguntados sobre a frequência de visitas ao dentista. No grupo A, cerca de 60% dos pacientes haviam feito tratamento odontológico há 1 ano e no grupo B, 90% dos pacientes foram ao dentista neste mesmo período. Este fato explica as boas condições que os pacientes chegam para o TCTH e a classificação do risco leve na maioria de nossos pacientes.

Na segunda avaliação, os pacientes foram classificados quanto aos graus de toxicidade (Tabela 24) sendo a mucosite e sua intensidade o principal fator que caracterizou a classificação dos graus de toxicidade, segundo a somatória das pontuações.

Na terceira avaliação (Tabela 33), 27 pacientes do grupo A foram classificados com toxicidade leve e 1 permaneceu com toxicidade grave. O paciente que permaneceu neste grau de toxicidade apresentou um agravamento das condições gengivais, uma vez que este paciente desde a primeira avaliação já apresentava bolsas gengivais profundas. No grupo B, 30 pacientes tiveram toxicidade leve, ficando claro que neste grupo o único evento responsável pela mudança dos graus de toxicidade durante as avaliações foi a mucosite.



Conclusão

7. CONCLUSÃO

1. Na identificação das doenças orais em pacientes que se submeteram ao transplante de células-tronco hematopoéticas, a mucosite foi responsável pelos graus de toxicidade encontrados no momento 2 com consequente aumento das pontuações.
 2. O paciente que apresentava alterações gengivais importantes apresentou um toxicidade maior nos momentos 2 e 3 sugerindo um potencial para complicações; porém nesta amostra o número de pacientes com bolsas mais profundas foi pequeno, não sendo possível estabelecer dados estatisticamente significantes.
 3. Os terceiros molares com histórico de pericoronarite apresentaram uma correlação direta com as lesões de mucosite, sugerindo um possível potencial para complicações.
 4. O uso de próteses teve uma relação com a mortalidade no TCTH, devendo este fato ser considerado.
 5. As boas condições orais não estiveram diretamente relacionadas com as complicações, pois nesta amostra a maioria dos pacientes foi classificada com risco leve e mesmo assim tiveram mucosite em graus variados e outras complicações do TCTH como recidivas e óbitos.
 6. O pré-tratamento odontológico foi responsável pela classificação de risco leve na maioria dos pacientes na primeira avaliação; portanto não foi possível examinar pacientes em condições orais ruins e correlacioná-las com as complicações do TCTH.
-

7. Seria importante incluir neste protocolo uma 4ª avaliação, em até 1 ano após o transplante, onde poderíamos avaliar as complicações tardias, a DECH crônica e correlacioná-las com os achados em cavidade oral.
8. A observação de maior número de pacientes transplantados seria necessária para estabelecer critérios de pontuação específicos para cada evento odontológico, devendo ser perseguida, talvez com inclusão de outros centros de pesquisa.



*Referências
Bibliográficas*

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Pereira MA, editor. Manual de transplantes de órgãos e tecidos. 30ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2004. p.460-72.
 2. Dulley F, Saboya R. Transplante de medula óssea. In: Transplante de órgãos e tecidos. 2ª ed. São Paulo: Segmento Farma; 2006. cap.74, p.849-50.
 3. Sonis ST, Fazio RL. Principles and practice of oral medicine. Philadelphia: Saunders; 1984. p.514-42.
 4. Santos PSS. Avaliação da mucosite oral em pacientes que receberam adequação bucal antes do transplante de medula óssea [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Odontologia; 2005.
 5. Stiff P. Mucositis associated with stem cell transplantation: current status and innovation to management. *None Marrow Transplant*. 2001; 27(suppl.2) S3-11.
 6. Sonis ST, O'Donnell KE, Popat R, Bragdon C, Phelan S, Cocks D et al. The relationship between mucosal cyclooxygenase-2 (COX-2) expression and experimental radiation induced mucositis. *Oral Oncol*. 2004;40:170-6.
-

7. López-Castaño F, Oñate-Sanchez RE, Roldán-Chicano R, Cabrerizo-Merino MC. Measurement of secondary mucositis to oncohematologic treatment by means of different scale. *Med Oral Cir Bucal*. 2005;10:412-21.
 8. Köstler WJ, Hejna M, Wenzel C, Zielinski CC. Oral mucositis complications chemotherapy and or radiotherapy: options for prevention and treatment. *CA Cancer J Clin*. 2001;51:290-315.
 9. Borowski B, Benhamou TL, Laplanche JP. Prevention of oral mucositis in patients treated with high-dose chemotherapy and bone marrow transplantation: a randomized controlled trial comparing two protocols of dental care. *Eur J Cancer B Oral Oncol*. 1994; 30B:93-7.
 10. Porock D. Factors influencing the severity of radiation skin and oral mucosal reactions: development of a conceptual framework. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2002;1:33-43.
 11. Awidi A, Homsy V. Double blind, placebo-controlled cross-over study of oral pilocarpine for the prevention of chemotherapy-induced oral mucositis in adult patients with cancer. *Eur J Cancer*. 2001;37:2010-4.
 12. Puyal M, Jiménez C, Chimenos E, López J, Juliá A. Protocolo de estudio y tratamiento de la mucositis bucal in los pacientes con hemopatias malignas. *Med Oral*. 2003; 8:10-8.
-

13. Sonis ST. Mucositis as a biological process a new hypothesis for the development of chemotherapy-induced stomatotoxicity. *Oral Oncol.* 1998; 34:39-43.
 14. Pico JL, Ávila-Garavito A. Mucositis: it's occurrence, consequences and treatment in the oncology setting. *Oncologist.* 1998; 3:446-51.
 15. Caribé-Gomes F, Chimenes-Küstner E, López-López J, Finestries-Zuble Zubeldia F, Guix-Melcion B. Manejo odontológico de las complicaciones de la radioterapia y quimioterapia em la câncer oral. *Med Oral.* 2003; 8: 178-87.
 16. Dodd MJ, Dibble S, Miaskowski C, Paul S, Cho M, Mcphail L, et al. A comparison of the affective state and quality of life of chemotherapy patients who do and do not develop chemotherapy-induced oral mucositis. *J Pain Symptom Manage.* 2001; 21:498-505.
 17. Eisen D, Essel J, Brown ER. Oral cavity complications of bone marrow transplantation. *Semin Cutan Med Surg.* 1997; 16:265-72.
 18. Yamagata K, Onizawa K, Yanagawa T, Hasegawa Y, Kojima H, Nagasawa T, et al. A prospective study to evaluate a new dental management protocol before hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2006; 38:237-42.
-

19. Heimdahl A, Mattisson T, Dahllof G, Lonnquist B, Ringden O. The oral cavity as a entry for early infections in patients treated with bone marrow transplantation. *Oral Surg Med Pathol.* 1989; 68:711-6.
 20. National Institutes of Health Consensus. Development panel. Consensus statement: oral complications of cancer therapy. *NGI. Monigr.* 1990; 9:3-8.
 21. Overholser CD. Periodontal infection in patients with non-lymphatic leukemia: prevalence of acute exacerbations. *Arch Intern Med.* 1982; 142:551-4.
 22. Schubert MM. Oral complications. In: Thomas ED, Blume KG, Forman SJ, editors. *Hematopoietic cell transplantation.* Oxford: Blackwell Science; 1999. p.751-63.
 23. Sonis ST, Sonis AL, Lieberman A. Oral complications in patients receiving treatment for malignancies other than of the head and neck. *J Am Dent Assoc.* 1978; 97:468-71.
 24. Dreizen S, McCredie KB, Bodey GP, Keating MJ. Quantitative analysis of the oral complications of anti-leukemia chemotherapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1986; 62:650-3.
-

25. Sonis ST, Kunz A. Impact of improved dental services on the frequency of oral complications of cancer therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1988; 65:19-22.
 26. Nucci M, Maiolino A. Infecções em TMO. *Medicina (Ribeirão Preto).* 2000; 33:278-93.
 27. Epstein JB, Schubert MM. Oral mucositis in myelosuppressive CA therapy. *Oral Surg Oral Med Pathol Radiol Endod.* 1999; 88:273-6.
 28. Bochud PY, Calandra T, Francioli P. Bacteremia due to viridans streptococci in neutropenic patients a review. *Am J Med.* 1994; 97:256-64.
 29. Bilgrami S, Feigold JM. Streptococcus viridans bacteremia following autologous peripheral blood stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 1998; 21:591-5.
 30. Gandola C, Butler T, Cheng E, Beard S. Septicemia caused by *Capnocytophaga* in a granulocytopenic patient with glossitis. *Arch Intern Med.* 1980; 140:851-2.
 31. Bilgrami S, Bergstrom SK, Peterson DE, Hill DR, Dainiak N, Quinn JJ, et al. *Capnocytophaga* bacteremia in a patient with Hodgkins disease following bone marrow transplantation care report and review. *Clin Infect Dis.* 1992; 14:1045-9.
-

32. Buckner CD, Epstein RB, Rudolph RH, Clift RA, Storb R, Thomas ED. Allogenic marrow engraftment following whole body irradiation in a patient with leukemia. *Blood*. 1970; 35:741-50.
33. Baquero F, Fernandez J, Dronda F, Erice A, Reguera JA. Capnophilic and anaerobic bacteremia in neutropenic patients: an oral source. *Rev Infect Dis*. 1990; 12(Suppl 2):S157-60.
34. Woo SB, Sonis ST, Sonis AL. The role herpes simplex virus in the development of oral mucositis in bone marrow transplant recipients *Cancer*. 1990; 66:2375-9.
35. Mattsson T. Oral side effects of allogeneic bone marrow transplantation [thesis]. Stockholm: Karolinska Institute; 1991.
36. Carl W, Higby DJ. Oral manifestation of bone marrow transplantation. *Am J Clin Oncol*. 1985; 8:81-7.
37. Schubert MM, Sullivan KM. Head and neck complications of bone marrow transplantation In: Peterson D, Elias GT, Sonis ST. Head and neck management of the cancer patient. Boston: Martinus Nijhoff; 1986. p.401-27.
38. Donnelly JR. Bacterial complication of transplantation: diagnosis and treatment. *J Antimicrob Chemother*. 1995; 36(Suppl B)59-72.
-

39. Nucci M, Spector N, Bueno AP, Solzac C, Perecmanis T, Bacha PC, et al. Risk factors and attributable mortality associated with super infections in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis.* 1995; 24:575-9.
 40. Steiner M, Villablanc J, Kersey J, Ramsay N, Haake R, Ferrieri P, et al. Viridans streptococcal shock in bone marrow transplantation patients. *Am J Hematol.* 1993; 42:354-8.
 41. Dakvist J, Wahlin TR. Herpes simplex and mood: a prospective study. *Psychosom Med.* 1995; 57:127-37.
 42. Logan HL, Lutgendorf S, Hartwing A, Lilly J, Berberich SL. Immune, stress, and mood markers related to recurrent oral herpes outbreaks. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1998; 86:48-54.
 43. Montgomery MT, Redding SW, Le Maistre CF. The incidence of oral herpes simplex virus infection in patients undergoing cancer chemotherapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1986; 61:238-42.
 44. Woo SB, Lee SFK. Oral recrudescence of herpes simplex virus infection. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Radiol Endod.* 1997; 83:239-43.
 45. Sable CA, Donowitz GR. Infections in bone marrow transplantation recipients. *Clin Infect Dis.* 1994; 18:273-84.
-

46. Brooke AE, Eveson JM. Oral presentation of a novel variant of herpes simplex infection in a group of bone marrow transplant patients: a report of five cases. *Br J Dermatol.* 1999; 141:381-3.
 47. Kitabayashi A, Hirokawa M. Late-on set herpes simplex virus associated interstitial pneumonia after allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2000; 25:225-6.
 48. Cohen SG, Greenberg Ms. Chronic oral herpes simplex virus infection in immunocompromised patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1985; 59:465-71.
 49. Epstein J, Sherlock C, Page J, Spinelli J, Phillips G. Clinical study of herpes simplex virus infection in leukemia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1990; 70:38-43.
 50. Schubert M, Peterson D, Flournoy N, Meyers JD, Truelove EL. Oral and pharyngeal simplex virus infection after allogenic bone marrow transplantation: analysis of factors associated with infection. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1990; 70:286-93.
 51. Verfailhe C, Weidsdor D, Haake R. Candida infections in bone marrow transplant recipients. *Bone Marrow Transplant.* 1999; 8:177-84.
-

52. Meyers JD. Fungal infections in bone marrow transplant patients. *Semin Oncol.* 1990; 17:10-3.
53. Wingard JR, Merz WG, Rinaldi MG, Johnson TR, Karp JE, Sara L. Increase in *Candida krusei* infection among patients with bone marrow transplantation and neutropenic treated prophylactically with fluconazole. *N Engl J Méd.* 1991; 325:1274-7.
54. Wingard JR, Merz WG, Rinaldi MG, Miller CB, Karp JE, Sara L. Association of *Torulopsis glabrata* infections with fluconazole prophylaxis in neutropenic bone marrow transplant patients. *Antimicrob Agents Chemother.* 1993; 37:1847-9.
55. Morrison VA, Haake RJ, Weisdorf DJ. Non-candida fungal infections after bone marrow transplantation: risk factors and outcome. *Am J Med.* 1994; 96(6) :497-503.
56. Hsio M, Schubert M, Thornquist M. Oral manifestations of acute graft-versus-host disease following marrow transplantation. *J Dent Res.* 1988; Issue 67:2002-67.
57. Neville BW, Damm DD, Allen CM, Bouquot JE. Doenças imunologicamente mediadas e suas avaliações. In: *Patologia oral & maxilofacial.* 2ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2004. cap.16, p.658-60.
-

58. Kolbinson DA, Schubert MM, Flournoy N, Truelove EL. Early oral changes following bone marrow transplantation. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1988; 66:130-8.
59. Schubert M, Sullivan KM. Recognition incidence and management of oral graft-versus-host disease. *NCI Monogr.* 1990; 9:135-43.
60. Barret AP, Bildus AM. Oral patterns of acute and chronic graft-versus-host disease. *Arch Dermatol.* 1984; 120:1461-5.
61. Sullivan KM, Weneck P. Special care of the allogeneic marrow transplant patient. In: *Neoplastic diseases of the blood.* New York: Churchill Livingstone; 1985. v.2, p.1117-40.
62. MC Guire DB, Altomont V, Peterson DE. Patterns of mucositis and pain in patients receiving preparative chemotherapy and bone marrow transplantation. *Oncol Nurs Forum.* 1993; 20:1493-502.
63. Rodu B, Gockerman JP. Oral manifestation of the chronic graft-versus-host reaction. *J Am Med Assoc.* 1983; 249:504-7.
64. Fisher LD. *Biostatistics: a methodology for the health sciences.* New York: Wiley Interscience; 1993. p.991
-

65. Parulekan W., Mackenzie R, Bjarnason G; Jordan RG. Scoring oral mucositis. *Oral Oncol*, 1998;34 (1) : 63-71
66. Dahllöf G, Bagessund M, Ringdén O. Impact of conditioning regimens on salivary function, caries-associated microorganisms and dental caries in children after bone marrow transplantation. A 4- year longitudinal study. *Bone Marrow Transplant*. 1997; 20 (6): 479-83
67. Ogunz A, Cetiner S, Karadeniz C, Alpaslan c, et al. Long – term effects of chemotherapy on orodental structures in children with non-Hodgkin's lymphoma. *Eur J Oral Sci*. 2004; 112 (1): 8-11
68. Barker GJ. Current practices in the oral management of the patient undergoing chemotherapy or bone marrow transplantation. *Support Care Cancer*, 1999; 7(1): 17-20
69. Blijlevens N, Schwenkglenks M, Bacon P, D'Addio A, European Blood and Marrow Transplantation Mucositis Advisory Group. Prospective oral Mucositis audit: oral mucositis in patients receiving high-dose melphalan or BEAM conditioning chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2008; 26:1519-25.
70. Finotti AC, Silva CRA, Bariani C, Silva AM, Silva CC, Cruz AD. Epidemiologia do transplante de medula óssea no Hospital Araújo Jorge de 2000 a 2004 em Goiânia, Goiás, Brasil. *Estud Biol*. 2006; 28(65):77-85.
-

71. Castro Junior CG, Gregianin LJ, Brunetto AL. Análise clínica e epidemiológica do transplante de medula óssea em um serviço de oncologia pediátrica. *J Pediatr (Rio J)*. 2003; 79(5):413-22.
72. Azevedo W, Ribeiro MCC. Fontes de células tronco hematopoéticas para transplantes. *Medicina (Ribeirão Preto)*. 2000; 33:381-9.
73. Heldal D, Tjonnfjord G, Brinch L, Albrechtsen D, Egeland T, Steen R et al. A randomized study of allogeneic transplantation with stem cells from blood or bone marrow. *Bone Marrow Transplant*. 2000; 25 (11): 1129-36.
74. Sonnis ST, Costello KA. A data base for mucositis induced by cancer chemotherapy. *Oral Oncol*. 1995; 31B:258-60.
75. Silva L, Bussoloti Filho IB. Avaliação dos fatores de risco para mucosite oral em um grupo de pacientes sob terapia de transplante de medula. *Acta ORL Tec Otorrinolaringol*. 2007; 25:104-11.
76. Muscaritoli M, Conversano L, Torelle GF, Arcese W, Capria S, Cangiano C. Clinical and metabolic effects of different parenteral nutrition regimens in patients undergoing allogeneic bone marrow transplantation. *Transplantation* 1998; 66:610-6.
77. Rambrd P, Lindhe J, Dahen G, Volpe AR. The influence of gingiva inflammation on of new plaque formation. *J Clin Periodontol*. 1994; 21:51-6.
-

78. Daly CG, Highfield JE. Effect of localized experimental gingivitis on early supragingival plaque accumulation. J Clin Periodontol. 1996; 23:160-4.

79. Armitage GC. Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. Ann. Periodontol. 1999; 4: 1-6



Anexos

Anexo 1



COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA Fundação Hospital Amaral Carvalho

Rua da Palmeiras, 116, Vila Anália – CEP 17.210-120 – Jd. / SP – ☎ (014) 3002-1194 – Bairro - 1352.

Parecer CEPFHAC – 39/07, recurso – 25/05/2007.

Protocolo de Estudo

Avaliação das Alterações Orais em Candidatos ao Transplante de Medula Óssea; Identificação de Fatores de Riscos para Complicações.

Documentos avaliados:

✓ Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, datado de 25 de maio de 2007.

Pesquisador Responsável:

Autoria: Regina Haddad Barrach – Mestranda em Bases Gerais da Cirurgia – UNESP

Orientação: Dr. Jair Cortez Montovani – Livre Docente - UNESP

Co-orientação: Dr. Mair Pedro de Souza – Médico hematologista do Hospital Amaral Carvalho

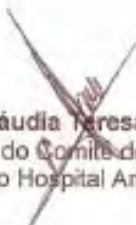
Após análise do documento supracitado, constatou-se que se trata de recurso ao parecer CEPFHAC 39/07 datado de 18 de maio de 2007. Como as respostas atendem aos questionamentos deste Comitê de Ética em Pesquisa, optamos por aprová-lo.

Diante do exposto, manifestamo-nos pela aprovação sem restrições do documento avaliado.

Informamos que o referido documento é rubricado pelo colaborador do CEPFHAC, Ricardo Augusto Sartori, e que nenhum dos pesquisadores envolvidos no estudo participou da votação.

Aproveito para recordar-lhe do compromisso de enviar relatórios semestrais referentes à evolução do estudo.

Jaú, 29 de abril de 2007.


Dra. Cláudia Teresa de Oliveira
Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa
Fundação Hospital Amaral Carvalho

Anexo 2

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Eu, _____
RG nº _____, telefone: () _____, residente à _____

tendo sido informado(a) sobre a realização da pesquisa “Avaliação das Alterações Orais em Candidatos ao Transplante de Células-Tronco Hematopéticas (TCTH); Identificação de Fatores de Risco para Complicações” entendi que se trata de uma pesquisa que irá identificar os principais fatores de risco para desenvolvimento de doenças orais relacionadas com a imunossupressão e o TCTH. Consentindo em participar, estou ciente que serei examinado e avaliado odontologicamente. O trabalho será desenvolvido por Regina Haddad Barrach, Cirurgiã – Dentista, portadora do RG nº19668090, tendo como orientador o doutor Jair C. Montovani. A pesquisa em questão não implica em nenhum risco, seja para o paciente ou para os pesquisadores e os dados obtidos deverão trazer benefícios no sentido da prevenção de complicações nos pacientes transplantados. O projeto de pesquisa não mudará em nada as rotinas do tratamento do TCTH e ser for necessário e importante o tratamento odontológico, sei que este será discutido com a equipe de odontologia do Hospital Amaral Carvalho que hoje os realiza. Estou ciente que os dados obtidos serão sigilosos e que se assim o desejar terei acesso aos meus dados em quaisquer momentos da pesquisa. Assim considero-me esclarecido(a) e concordo em colaborar permitindo o exame clínico oral e outros exames que se fizerem necessários, inclusive radiografias. Afirmando não ter sido pressionado(a) física ou psicologicamente para colaborar com a pesquisa ou assinar o presente termo, estando ciente que os responsáveis por este trabalho no Hospital Amaral Carvalho de Jaú, no setor de Transplante de Medula Óssea e no Hospital de Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu estarão disponíveis para responder a quaisquer perguntas ou dúvidas. O não consentimento da minha parte não interferirá na qualidade do atendimento de minha saúde em qualquer setor deste hospital.

Pesquisadora: Regina Haddad Barrach
Endereço: Rua Domingos Tozato nº 18– 79
Pederneiras/ SP
Fone: (14) 3284-4074

Orientador: Dr. Jair C. Montovani
Endereço: Faculdade de Medicina – Unesp/
Botucatu/SP
Fone: (14) 3811-6256

Anexo 3

ANAMNESE ODONTOLÓGICA

Nome: _____

Idade: _____

Doença de Base: _____

Tipo de Transplante: _____

1. Está tomando algum medicamento? () não () sim

Qual? _____

2. Tem diabetes? () não () sim

3. Tem pressão alta? () não () sim

4. Tem ou teve algum problema de coração? () não () sim

5. Você é fumante? () não () sim

6. Tem sentido dor nos dentes ou na gengiva? () não () sim

7. Sua gengiva sangra com facilidade?

() não () sim () somente nas escovações

8. Tem sentido alguma mobilidade nos dentes? () não () sim

9. Tem sentido gosto ruim na boca? () não () sim

10. Quantas vezes escova os dentes por dia?

() 3 () 2 () 1 () sempre após as refeições

11. Usa o fio dental? () regularmente () às vezes () não

12. Quanto tempo faz que você foi ao dentista?

() 1 ano () 3 anos () mais de 5 anos

Anexo 4

PADRONIZAÇÃO ODONTOLÓGICA

CÁRIES:

- Ausência de cáries: ()
- Presença de 1 a 5 dentes cariados: 1 ponto ()
- Presença de 5 a 10 dentes cariados: 2 pontos ()
- Presença de 10 a 15 dentes cariados: 3 pontos ()
- Presença de mais de 15 dentes cariados: 4 pontos ()

BOLSAS GENGIVAIS: pontos por dente, máximo de 15 pontos:

- Normal (ausência de sangramento no ato da sondagem periodontal): ()
- Bolsas gengivais de 3mm a 5mm:1 ponto ()
- Bolsas gengivais de 5mm a 8mm: 2 pontos ()
- Bolsas gengivais acima de 8mm : 3 pontos ()

MOBILIDADE DENTAL: Classificação das doenças periodontais e condições, Armitage, 1999⁷⁹ : pontos por dente, máximo de 15 pontos:

- Ausência de mobilidade dental: ()
- Leve (1 mm a 2mm de perda de inserção clínica): 1 ponto ()
- Moderada (3mm a 4mm de perda de inserção clínica): 2 pontos ()
- Severa (maior que 5mm): 3 pontos ()

EXODONTIAS: pontos por dente, máximo de 10 pontos:

- Ausência de dentes com indicação de exodontia: ()
 - Restos radiculares: 1 ponto ()
 - 3º molares semi inclusos / inclusos, com histórico de pericoronarite:1 ponto ()
-
-

PRÓTESES:

- Ausência de próteses: ()
- Próteses totais: 1 ponto ()
- Próteses parciais removíveis: 1 ponto ()
- Próteses fixas: 1 ponto ()
- Próteses sobre implantes: 1 ponto ()

APARELHOS ORTODÔNTICOS:

- Ausência de aparelhos ortodônticos : ()
- Presença de aparelhos ortodônticos: 1 ponto ()

LESÕES ORAIS: pontos por lesão oral, máximo de 10 pontos.

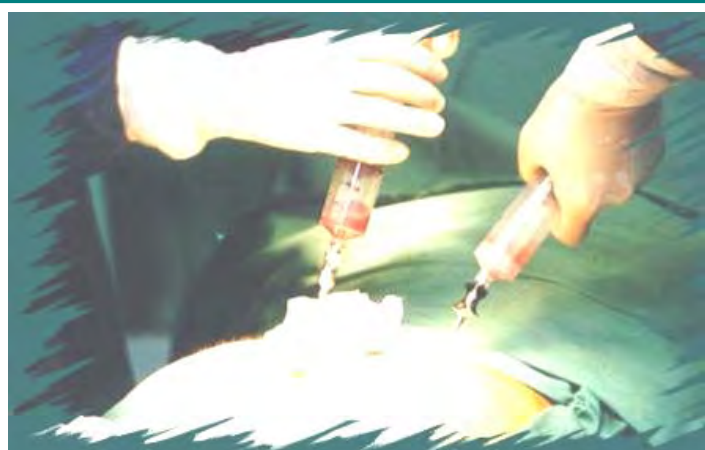
- Ausência de lesões orais: ()
- Presença de lesões orais: 1 ponto ()

MUCOSITE: classificação segundo a OMS⁶⁵:

- Ausência de mucosite: ()
- Mucosite grau I: 5 pontos ()
- Mucosite grau II : 10 pontos ()
- Mucosite grau III:15 pontos ()
- Mucosite grau IV: 20 pontos ()

INFECÇÕES:

- Ausência de infecções: ()
 - Presença de infecção bacteriana: 10 pontos ()
 - Presença de infecção viral: 10 pontos ()
 - Presença de infecção fúngica: 10 pontos ()
-



Apêndices

Apêndice 2: Avaliação dos pacientes do grupo A no momento 2.

Grupo A Pacientes	Cáries	Bolsas Gingivais	Mobilidade Dental	Indicações de Exodontias	Próteses	Ortodontia	Lesões Oraís	Infeções Fúngicas	Infeções Bacterianas	Infeções Virais	Mucosite	Grau de Mucosite	Total	Toxicidade
1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	5	I	6	leve
2	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	5	I	6	leve
3	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	5	I	7	leve
4	0	1	0	0	1	0	1	0	0	0	15	III	18	moderado
5	1	1	0	0	0	0	1	0	0	0	15	III	18	moderado
6	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	10	II	12	leve
7	edêntulo	edêntulo	edêntulo	edêntulo	1	edêntulo	0	0	0	0	20	IV	21	moderado
8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	15	III	15	leve
9	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	15	III	17	moderado
10	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	5	I	7	leve
11	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	15	III	16	moderado
12	0	2	2	0	1	0	0	0	0	0	20	IV	25	moderado
13	0	0	0	0	2	0	1	0	0	0	10	II	13	leve
14	0	0	0	0	2	0	1	0	0	0	5	I	8	leve
15	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	15	III	15	leve
16	1	0	1	0	1	0	1	0	0	0	15	III	19	moderado
17	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	10	II	12	leve
18	1	1	0	0	1	0	1	0	0	0	10	II	14	leve
19	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	20	IV	22	moderado
20	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	15	III	16	moderado
21	1	1	0	1	0	0	1	0	0	0	10	II	14	leve
22	0	14	15	0	0	0	0	0	0	0	20	IV	49	grave
23	1	0	0	1	0	0	1	0	0	0	20	IV	23	moderado
24	edêntulo	edêntulo	edêntulo	edêntulo	1	edêntulo	edêntulo	0	0	0	5	I	6	leve
25	0	0	0	1	1	0	1	0	0	0	20	IV	23	moderado
26	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	15	III	15	leve
27	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	20	IV	22	moderado
28	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	15	III	16	moderado
29	1	0	0	4	1	0	2	0	0	0	10	II	18	moderado
30	2	2	2	1	0	0	0	0	0	0	10	II	17	moderado
31	1	0	0	2	0	0	1	0	0	0	10	II	14	leve
32	1	2	3	0	1	0	1	0	0	0	5	I	13	leve
33	1	0	0	0	0	0	4	0	0	0	10	II	15	leve
34	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	20	IV	22	moderado

Apêndice 4: Avaliação da doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH) nos momentos 2 e 3.

grupo A	dech aguda M2	dech crônica M3
1	não	não
2	não	não
3	sim	não
4	não	não
5	não	não
6	não	não
7	não	não
8	não	não
9	não	não
10	não	não
11	não	não
12	não	óbito
13	não	óbito
14	não	não
15	não	óbito
16	sim	não
17	não	óbito
18	não	não
19	não	não
20	não	não
21	não	não
22	não	não
23	não	não
24	não	óbito
25	não	não
26	não	não
27	não	não
28	não	não
29	não	não
30	não	não
31	não	não
32	não	não
33	não	não
34	sim	óbito

Apêndice 5: Avaliação de nutrição parenteral e dias de internação no grupo A.

grupo A	Nutrição Parenteral	Dias de Internação
1	não	30
2	não	20
3	não	25
4	4 dias	30
5	4 dias	26
6	não	27
7	7 dias	27
8	10 dias	27
9	2 dias	26
10	não	23
11	não	44
12	6 dias	27
13	não	31
14	não	27
15	1 dia	31
16	3 dias	22
17	não	28
18	4 dias	28
19	5 dias	27
20	não	28
21	não	24
22	não	28
23	não	29
24	não	39
25	1 dia	29
26	4 dias	30
27	4 dias	30
28	não	28
29	não	27
30	2 dias	29
31	não	24
32	não	22
33	não	25
34	5 dias	41

Apêndice 6: Avaliação dos pacientes do grupo A e ocorrência de óbitos e causa.

Grupo A pacientes	óbito M2	causa	óbito M3	causa	óbito M4 (após 100 dias)	causa
1	não		não			
2	não		não			
3	não		não			
4	não		não			
5	não		não			
6	não		não		sim	recidiva
7	não		não			
8	não		não			
9	não		não			
10	não		não			
11	não		não			
12	não		sim	recidiva		
13	não		sim	recidiva		
14	não		não		sim	recidiva
15	não		sim	FMO/Doença veno-oclusiva		
16	não		não			
17	não		sim	recidiva		
18	não		sim		sim	recidiva
19	não		não		sim	recidiva
20	não		não			
21	não		não			
22	não		não			
23	não		não			
24	não		sim	Pneumonia/insuficiência respiratória		
25	não		não			
26	não		não			
27	não		não			
28	não		não			
29	não		não			
30	não		não			
31	não		não			
32	não		não			
33	não		não			
34	não		sim	Dech aguda/sepse		

Apêndice 8: Avaliação dos pacientes do grupo B no M2.

Grupo B pacientes	Cáries	Bolsas Gengivais	Mobilidade Dental	Indicações de Exodontias	Próteses	Ortodontia	Lesões Orais	Infeções Fúngicas	Infeções Bacterianas	Infeções Virais	Mucosite	Grau de Mucosite	Total	Toxicidade
1	1	1	0	0	1	0	0	0	0	0	5	I	8	leve
2	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	10	II	12	leve
3	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	10	II	11	leve
4	2	1	0	1	0	0	0	0	0	0	5	I	9	leve
5	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	5	I	7	leve
6	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	15	III	19	moderado
7	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	10	II	12	leve
8	0	0	1	0	3	0	0	0	0	0	10	II	14	leve
9	1	2	1	0	1	0	0	0	0	0	5	I	10	leve
10	0	1	1	0	2	0	1	0	0	0	15	III	20	moderado
11	0	1	1	0	1	0	1	0	0	0	15	III	19	moderado
12	1	2	1	1	1	0	0	0	0	0	5	I	11	leve
13	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	15	III	16	moderado
14	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	10	II	11	leve
15	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	5	I	6	leve
16	0	6	0	2	0	0	0	0	0	0	10	II	18	moderado
17	0	0	0	2	0	1	0	0	0	0	5	I	8	leve
18	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	20	IV	21	moderado
19	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	10	II	12	leve
20	0	0	0	0	2	0	1	0	0	0	5	I	8	leve
21	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0	15	III	21	moderado
22	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	15	III	16	moderado
23	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	10	II	10	leve
24	1	0	0	2	0	0	0	0	0	0	20	IV	23	moderado
25	1	4	4	2	1	0	1	0	0	0	20	IV	32	grave
26	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	20	IV	22	moderado
27	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	10	II	12	leve
28	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	15	III	15	leve
29	edêntulo	edêntulo	edêntulo	edêntulo	2	edêntulo	edêntulo	0	0	0	15	III	17	moderado
30	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	10	II	12	leve
31	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	15	III	15	leve

Apêndice 10: Avaliação de Nutrição Parenteral e Dias de Internação no grupo B.

grupo B /pacientes	Nutrição Parenteral	Dias de Internação
1	não	20
2	não	14
3	não	16
4	não	21
5	não	13
6	não	21
7	não	12
8	não	16
9	não	12
10	não	16
11	não	12
12	não	20
13	não	20
14	não	13
15	não	17
16	não	17
17	não	28
18	não	22
19	não	14
20	não	13
21	não	20
22	não	20
23	não	22
24	não	29
25	não	15
26	não	25
27	não	20
28	não	22
29	não	19
30	não	15
31	não	20

Apêndice 11: Avaliação dos pacientes do grupo B e ocorrência de óbito e causa.

Grupo B/ pacientes	óbito M2	causa	óbito M3	causa	óbito M4 (após 100 dias)	causa
1	não		não		sim	recidiva
2	não		não			
3	não		não			
4	não		não			
5	não		não			
6	não		não			
7	não		não			
8	não		não			
9	não		não		sim	recidiva
10	não		não			
11	não		não			
12	não		não			
13	não		não			
14	não		não			
15	não		não			
16	não		não			
17	não		não			
18	não		não			
19	não		não			
20	não		não			
21	não		não			
22	não		não			
23	não		não			
24	não		sim	insuficiência respiratória		
25	não		não			
26	não		não			
27	não		não			
28	não		não			
29	não		não			
30	não		não			
31	não		não			