



**Ministério da Saúde
Instituto Nacional de Câncer
Coordenação de Pós-graduação**

**INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER
Pós-Graduação em Oncologia**

TAÍSA DOMINGUES BERNARDES SILVA

**AVALIAÇÃO DA MUCOSA ORAL DOS PACIENTES SUBMETIDOS AO
TRANSPLANTE DE CÉLULAS TRONCO HEMATOPOÉTICAS NA
VIGILÂNCIA DE RISCO DE NEOPLASIAS SECUNDÁRIAS**

Orientador (es): Prof. Dra. Eliana Saul Furquim Werneck Abdelhay
Prof. Dr. Héilton Spíndola Antunes

**RIO DE JANEIRO
2017**

S586a Silva, Taísa Domingues Bernardes.

Avaliação da mucosa oral dos pacientes submetidos ao transplante de células tronco hematopoéticas na vigilância de risco de neoplasias secundárias / Taísa Domingues Bernardes Silva. – Rio de Janeiro: INCA, 2017.

118 f. il.

Dissertação (Mestrado em Oncologia) – Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva, 2017.

Orientador: Eliana Saul Furquim Werneck Abdelhay; Héilton Spíndola Antunes.

1. Doença Enxerto-Hospedeiro. 2. Transplante de Células-Tronco Hematopoéticas. 3. Carcinoma de Células Escamosas. I. Abdelhay, Eliana Saul Furquim Werneck (Orient.). II. Antunes, Héilton Spíndola (Orient.). III. Título.

CDD 617.954



**Ministério da Saúde
Instituto Nacional de Câncer
Coordenação de Pós-graduação**

**INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER
Pós-Graduação em Oncologia**

TAÍSA DOMINGUES BERNARDES SILVA

**AVALIAÇÃO DA MUCOSA ORAL DOS PACIENTES SUBMETIDOS AO
TRANSPLANTE DE CÉLULAS TRONCO HEMATOPOÉTICAS NA
VIGILÂNCIA DE RISCO DE NEOPLASIAS SECUNDÁRIAS**

Dissertação apresentada ao Instituto Nacional de Câncer
como parte dos requisitos para obtenção do título de
Mestre em Oncologia

Orientador (es): Prof. Dra. Eliana Saul Furquim Werneck Abdelhay
Prof. Dr. Héilton Spíndola Antunes

**RIO DE JANEIRO
2017**



**Ministério da Saúde
Instituto Nacional de Câncer
Coordenação de Pós-graduação**

**INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER
Pós-Graduação em Oncologia**

AUTOR: TAÍSA DOMINGUES BERNARDES SILVA

**AVALIAÇÃO DA MUCOSA ORAL DOS PACIENTES SUBMETIDOS AO
TRANSPLANTE DE CÉLULAS TRONCO HEMATOPOÉTIAS NA
VIGILÂNCIA DE RISCO DE NEOPLASIAS SECUNDÁRIAS**

**ORIENTADOR (ES): Prof. Dra. Eliana Saul Furquim Werneck Abdelhay
Prof. Dr. Héilton Spíndola Antunes**

Aprovada em: ____/____/____

EXAMINADORES:

**Prof. Dr. Luis Claudio Thurler - Presidente
Prof. Dra. Raquel Maia
Prof. Dr. Fabio Ramoa Pires
Prof. Dr. Tereza Fernandez Seixas – Suplente I
Prof. Dr. Luiz Fernando da Silva Bouzas – Suplente II**

**RIO DE JANEIRO
2017**

Dedico este trabalho, às pessoas mais importantes da minha vida:

À minha mãe Nelma, por todo o amor incondicional e por ser meu maior exemplo de vida, perseverança e sabedoria. Pela mulher guerreira na luta diária contra o câncer, motivo pelo qual eu me interessei pela área e o que me faz ter a certeza que posso contribuir e ajudar cada dia mais os pacientes.

Ao meu pai Luiz Carlos, o mais generoso de todos os pais. Pelo amor sincero e inesgotável.

À minha irmã Maíra, por todo o amor e o incentivo de por ser sempre mais.

Ao meu noivo, Gustavo Boehmer, por estar ao meu lado e por ser sempre incansável.

À minha sogra e sogro, por todo o apoio direto e indireto.

Agradecimentos Especiais

- A minha mãe, Nelma, meu infinito agradecimento. Por sempre acreditar na minha capacidade e por todos os ensinamentos fundamentais que me tornaram a pessoa que sou hoje. Meu anjo da guarda que me faz tentar todos os dias em ser a MELHOR para os meus pacientes e fazer o melhor de mim. Obrigada por todo o amor incondicional que me deu em vida e que continua me dando todos os dias mesmo em outro plano. O amor nos une mãe.
- Meu pai, Luiz Carlos, por todas as incansáveis vezes que necessitei de um ombro amigo e de apoio. Por sempre me achar a MELHOR de todas, mesmo não sendo. Isso só me fortaleceu a conquistar tudo que tenho hoje e grande parte dessa conquista se deve diretamente a todo o seu apoio e amor.
- A minha querida irmã, Maíra, por todo o incentivo direto e indireto. Pelo apoio de sempre e principalmente por todo o amor que sempre transborda, me ajudando a enfrentar todos os obstáculos da vida de forma mais leve e sendo fundamental para o alcance de todo o meu sucesso. A ela devo todo o meu desenvolvimento na minha vida profissional e que me inspira todos os dias a ser sempre mais.
- A “minha” amada família do meu Noivo, Virgínia, Renato e Lúcia Maria por todo o apoio de sempre, por serem mais do que uma família para mim em todos os momentos, não só os mais difíceis, como nos momentos de felicidade. Responsáveis pela construção de uma profissional e uma pessoa cada dia melhor. Muito obrigada.
- Meu grande amor, Gustavo Boehmer, por estar sempre ao meu lado, nos melhores e piores momentos de minha vida. Por ser sempre tão importante na minha vida. Sempre ao meu lado, me erguendo sempre quando as dificuldades se fizeram presentes e por me fazer acreditar que sempre posso mais do que imagino. Agradeço ao seu companheirismo, amizade, compreensão, paciência, alegria, apoio e amor. Pois sem os mesmos, o trabalho não poderia ser concluído. Obrigada por ser sempre incansável.

AMO MUITO VOCÊS!

Agradecimentos

- Agradeço ao Prof. Dr. Héilton Spíndola Antunes, pela excelente orientação e por todos os ensinamentos transmitidos. Sempre presente, professor, pesquisador exemplar e um grande amigo por qual tenho imenso carinho, respeito e admiração. Obrigada por sempre me motivar e me incentivar na superação de meus limites.
- Prof^a. Dr^a Eliana Abdelhay por toda confiança depositada em mim e por me orientar de forma brilhante e estar sempre disponível, sendo incansável por todas as horas que precisei. Obrigada por todos os ensinamentos e pela impecável condução do meu trabalho.
- Prof^a. Dr^a. Claudia Rocio e Prof^a. Dr^a. Maria Cláudia Rodrigues por toda dedicação e por toda a ajuda oferecida e por estarem sempre dispostas a ajudar em meu estudo. À dedicação de vocês me contagiam.
- Agradeço aos meus cunhados Gabriel, Daniele e Vinícius pelo apoio, incentivo e carinho de sempre.
- À minha amiga Camila Brandão por todos os momentos de angústias vívidos e por toda a amizade ao longo desse período de pesquisa. À ela o meu profundo agradecimento por todos os momentos difíceis que se tornaram mais leves e por todos os momentos de diversões proporcionados e bem vividos.
- Às minhas amigas, Fabiana Simmer e Mariana Bezamat, que entraram na minha vida durante a faculdade e que devo minha imensa gratidão por todos os momentos de dificuldades vividos e as alegrias que elas me proporcionam. Obrigada por existirem na minha vida e pela amizade de vocês. Amo vocês.
- Às minhas amadas amigas Letícia Rosa e Vanessa Queiroz por todo o apoio e a amizade durante esses vinte e muitos anos de amizade. Por só quererem meu bem e me valorizarem tanto como pessoa. Amo vocês.
- À Luciana e toda a equipe do DIPAT que ajudaram na obtenção dos resultados de histopatologia e imunohistoquímica e por estarem sempre disponíveis.
- À toda equipe do laboratório do CEMO que não mediram esforços para que tudo desse certo, ajudando no que podiam e dando todo o apoio necessário, em especial a Dr^a Renata Binato por toda a compreensão e apoio.
- Agradeço também a Camila Burgos e Isabel pelo apoio na administração do banco de dados, tornando sempre possível, os ajustes que foram necessários, estando sempre abertas a mudanças. A ajuda de vocês foi de extrema importância.

Ninguém vence sozinho...Obrigada a TODOS!

LISTA DE TABELAS

TABELA 4.1 – Características sócio-demográficas dos pacientes (N=72)	42
TABELA 4.2 – Características dos transplantes dos pacientes avaliados (N=72)	43
TABELA 4.3 – Presença de DECH (N=72)	45
TABELA 4.4 – Tratamento sistêmico para DECH	46
TABELA 4.5 – Manifestações orais da DECH posterior à inclusão (N=36)	48
TABELA 4.6 – Pacientes submetidos à biópsias e/ou citologias (N=16)	50
TABELA 4.7 – Manifestações orais dos pacientes que apresentaram DECH (N=13)	51
TABELA 4.8 – Características Demográficas e do transplante dos pacientes submetidos ao exame histopatológico.....	52
TABELA 4.9 – Biópsias e Citologias	53
TABELA 4.10 – Resultados semiquantitativos de avaliação de populações linfocitárias infiltrantes na DECH oral e presença viral.....	60

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

FIGURA 1.1 – Doenças tratadas com transplante de células-tronco hematopoéticas.....	1
FIGURA 1.2 – Principais infecções em pacientes submetidos ao transplante de células-tronco hematopoéticas	8
FIGURA 1.3 – Diagnóstico diferencial entre DECH-a e DECH-c	14
FIGURA 1.4 – Resposta imune da DECH-a	17
FIGURA 1.5 – Estadiamento da DECH-a com base nos órgãos atingidos em pacientes submetidos a transplante alogênico	18
FIGURA 1.6 – Gradação clínica da DECH-a com base no estadiamento clínico já definido	19
FIGURA 1.7 – Avaliação global da DECH-c	23
FIGURA 1.8 – Indicação para tratamento sistêmico	24
FIGURA 1.9 – Pontuação da DECH de cavidade oral	25
FIGURA 1.10 – Classificação histológica de Horn da DECH na mucosa oral e Glândulas salivares	26
FIGURA 1.11 – Classificação histológica de Shulman da DECH na mucosa oral e glândulas salivares.....	27
FIGURA 4.1 – Quantidade de órgãos acometidos pela DECH.....	44
FIGURA 4.2 – Foto Clínica do Paciente 2	55
FIGURA 4.3 –Lâmina da histopatologia do paciente 2 em um aumento de 20x;40;200X	55
FIGURA 4.4 – Foto Clínica do Paciente 14	56
FIGURA 4.5 – Lâmina da histopatologia do paciente 7 em um aumento de 100x	57
FIGURA 4.6 – Marcação para CD20,CD4,CD8 e FOXP3 no paciente com DECH (Paciente 9).....	58
FIGURA 4.7 – Marcação para CD20,CD4,CD8 e FOXP3 no paciente com DECH (Paciente 8).....	59
FIGURA 4.8 – Marcação para CD20,CD4,CD8 e FOXP3 no paciente com DECH (Paciente 11).....	60
FIGURA 4.9 – PCR	61

LISTA DE ABREVIATURAS

AA: Anemia aplástica

APC: Célula apresentadora de antígeno

ATG: Globulina antitimocítica – do inglês “Anti-thymocyte globulin”

BU: Bussulfano

CD: Cirurgião-Dentista

CD4: Grupamento de diferenciação 4 – do inglês “cluster of differentiation 4”

CD8: Grupamento de diferenciação 8 – do inglês “cluster of differentiation 8”

CD20: Grupamento de diferenciação 20 – do inglês “cluster of differentiation 20”

CEC: Carcinoma de células escamosas

CEMO: Centro de Transplante de medula óssea

CEP-INCA: Comitê de ética em pesquisa do instituto Nacional de Câncer

CMV: Citomegalovírus

CSA: Ciclosporina

CTH: Células-tronco hematopoiéticas

CTM: Células-tronco mesenquimais

CY: Ciclofosfamida

DECH: Doença enxerto-contra-hospedeiro

DECHa: Doença enxerto-contra-hospedeiro aguda

DECHc: Doença enxerto-contra-hospedeiro crônica

DIPAT: Divisão de Patologia do Instituto Nacional de Câncer

DLPT: Desordem linfoproliferativa pós-transplante

EBV: Vírus Epstein-Barr

EVT: Enxerto versus tumor

FOXP3: Forkhead Box P3

FK506: Tacrolimus

HHV6: Herpes Vírus humano 6

HHV7: Herpes Vírus humano 7

HLA: Antígeno leucocitário humano – do inglês “ Human leucocyte antigen”

HPV: Papiloma vírus humano

HSV1: Vírus herpes simples 1

HSV2: Vírus herpes simples 2

ICT: Irradiação corporal total

IFN- γ : Interferon gama

IL: Interleucina

INCA: Instituto Nacional de Câncer
LPO: Líquen plano oral
LLA: Leucemia linfóide aguda
LMA: Leucemia mielóide aguda
LMC: Leucemia mielóide crônica
LNH: Linfoma não-Hodgkin
MHC: Complexo maior de histocompatibilidade – do inglês “Major Histocompatibility Complex”
MMF: Micofenolato mofetil
MO: Medula Óssea
MRT: Mortalidade relacionada ao transplante
MTX: Metotrexato
NIH: Instituto Nacional de saúde – do inglês “National Institutes of Health”
NK: *Natural Killer*
PCR: Reação em cadeia da polimerase – do inglês “Polymerase chain reaction”
qPCR: Reação em cadeia da polimerase em tempo real quantitativo
RIC: Condicionamento de intensidade reduzida
SMD/SMP: Síndrome mielodisplásica / mieloplástica
SP: Sangue Periférico
TCLE: Termo de consentimento livre e esclarecido
TCTH: Transplante de células-tronco hematopoéticas
TGI: Trato gastrointestinal
TMO: Transplante de medula óssea
TNF: Fator de necrose tumoral – do inglês “Tumor necrosis factor”
T Regs: T reguladoras
VOD: Doença venoclusiva
 β 2MG: beta 2-microglobulina
 β -GLOBINA :Beta-globina



**Ministério da Saúde
Instituto Nacional de Câncer
Coordenação de Pós-graduação**

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER

**AVALIAÇÃO DA MUCOSA ORAL DOS PACIENTES SUBMETIDOS AO
TRANSPLANTE DE CÉLULAS TRONCO HEMATOPOÉTICAS NA VIGILÂNCIA
DE RISCO DE NEOPLASIAS SECUNDÁRIAS**

RESUMO

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

TAÍSA DOMINGUES BERNARDES SILVA

O Transplante de células tronco hematopoéticas(TCTH) é uma terapia curativa indicada para doenças hematológicas malignas e não malignas e alguns tumores sólidos que não responderam ao tratamento convencional. A sobrevida no pós-TCTH vem aumentando e com isso aumenta a atenção para as complicações tardias. Essas complicações podem estar relacionadas a vários fatores, dentre eles a doença enxerto contra hospedeiro(DECH), que se destaca por ser a maior complicação do TCTH alogênico. A DECH oral está presente em 50 a 90% dos pacientes e a cavidade oral pode ser o primeiro ou o único sítio de manifestação. O exame minucioso da cavidade oral deve ser realizado para diagnóstico precoce da DECH e de neoplasias sólidas secundárias, em especial o carcinoma de células escamosas. Sendo assim, o objetivo de nosso estudo foi realizar a avaliação na cavidade oral de nossos pacientes, diagnosticando o aparecimento de lesões, correlacionando com o infiltrado linfocitário, infecções virais e outros fatores de risco. Foram avaliados 75 pacientes, onde 3 foram excluídos por falhas na inclusão, totalizando o acompanhamento de 72 pacientes. Desses, a maioria foi do sexo masculino, brancos e a mediana de idade foi de 39 anos. Entre os diagnósticos, os mais prevalentes foram LMA, seguido de LLA e LMC. Em 86% dos TCTH foram de doadores relacionados, sendo a medula óssea a fonte de células mais utilizada em 79% dos pacientes. O regime de condicionamento mais utilizado foi a associação entre ciclofosfamida e bussulfano, bem como o tratamento profilático para DECH mais utilizado foi a associação de ciclosporina com metotrexate e os imunossuppressores mais utilizados foram a ciclosporina e prednisona. Dos 72 pacientes, somente 5 não desenvolveram DECH, sendo que a maioria dos pacientes apresentaram DECH em 4 ou mais órgãos. A pele foi o órgão mais acometido (89%), seguido de cavidade oral (77%) e fígado (71%). Biópsias e/ou citologias foram realizadas em 16 pacientes com um total de 31 amostras. Dentre as alterações histopatológicas, um paciente apresentou papiloma escamoso, um apresentou papiloma vírus humano, dois apresentaram hiperplasia epitelial e hiperkeratose, dois apresentaram carcinoma de células escamosas e 7 apresentaram diagnóstico compatível com DECH. Foi realizada a análise das subpopulações linfocitárias infiltrantes e infecções virais. Em todas as amostras CD4 foi mais elevada do que FOXP3, o que nos mostra que as células T reguladoras se encontram em número mais baixo nesses pacientes, sendo que em muitas amostras essa relação CD4/FOXP3 foi maior do que 10:01. Algumas amostras representaram positividade para CMV, VZV, EBV, HHV6 e HHV7, que se explica pela DECH ser o principal fator a retardar a recuperação imunológica e favorecer as infecções. Os dois pacientes com CEC tinham em comum ser do sexo masculino, lesão localizada em língua e apresentaram DECH em vários órgãos o que mostrou imunossupressão por período prolongado. O paciente que foi possível a realização dos testes, apresentou positividade para todos os vírus testados e a relação CD4/FOXP3 alta. Diante dos resultados encontrados, pode-se concluir que nossos pacientes tiveram uma taxa de incidência de DECH e de neoplasias secundárias orais maiores que o descrito em literatura e que pode estar correlacionado diretamente com o tempo de imunossupressão que esses pacientes foram submetidos por conta do acometimento da DECH.



**Ministério da Saúde
Instituto Nacional de Câncer
Coordenação de Pós-graduação**

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER

**AVALIAÇÃO DA MUCOSA ORAL DOS PACIENTES SUBMETIDOS AO
TRANSPLANTE DE CÉLULAS TRONCO HEMATOPOÉTICAS NA VIGILÂNCIA
DE RISCO DE NEOPLASIAS SECUNDÁRIAS**

ABSTRACT

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

TAÍSA DOMINGUES BERNARDES SILVA

Hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) is a curative therapy indicated for malignant and non-malignant hematologic diseases and some solid tumors that did not respond to conventional treatment. Post-HSCT survival has been increasing and thus attention to late complications also increase. These complications may be related to several factors, such as graft versus host disease (GVHD), which stands out as the major complication of allogeneic HSCT. Oral GVHD is present in 50 to 90% of patients and the oral cavity may be the first or only site of manifestation. Thorough examination of the oral cavity should be performed for early diagnosis of GVHD and secondary solid neoplasms, especially squamous cell carcinoma. Therefore, the objective of this study was to evaluate the oral cavity of our patients, diagnosing the appearance of lesions, correlating with lymphocytic infiltrate, viral infections and other risk factors. Seventy-five patients were evaluated, where 3 were excluded due to inclusion failures, totaling 72 patients. Of these, the majority were males, whites and the median age was 39 years. Among the diagnoses, the most prevalent were AML, followed by ALL and CML. In 86% of the TCTHs were related donors, the bone marrow being the most used cell source in 79% of the patients. The most commonly used conditioning regimen was the association between cyclophosphamide and busulfan, and the most common prophylactic treatment for GVHD was the combination of cyclosporine and methotrexate, and the most commonly used immunosuppressants were cyclosporine and prednisone. Of the 72 patients, only 5 did not develop GVHD, with the majority of patients presenting GVHD in 4 or more organs. Skin was the most affected organ (89%), followed by oral cavity (77%) and liver (71%). Biopsies and / or cytology were performed in 16 patients with a total of 31 samples. Among the histopathological changes, one patient had squamous papilloma, one had human papilloma virus, two had epithelial hyperplasia and hyperkeratosis, two had squamous cell carcinoma and seven had a diagnosis compatible with GVHD. The analysis of infiltrating lymphocytic subpopulations and viral infections was performed. In all CD4 samples it was higher than FOXP3, which shows that regulatory T cells are lower in these patients, and in many samples the CD4 / FOXP3 ratio was higher than 10:01. Some samples represented positivity for CMV, VZV, EBV, HHV6 and HHV7, which is explained by GVHD to be the main factor in delaying immune recovery and favoring infections. The two patients with CEC had in common a male, localized lesion on the tongue and presented GVHD in several organs which showed prolonged immunosuppression. The patient who was able to perform the tests, showed positivity for all the tested virus and the high CD4 / FOXP3 ratio. In view of the results found, it can be concluded that our patients had an incidence of GVHD and oral secondary neoplasias greater than that described in the literature and that may be directly correlated with the duration of immunosuppression that these patients are submitted due to the involvement Of GVHD.

SUMÁRIO

1-INTRODUÇÃO	1
1.1Transplante de Células-tronco Hematopoiéticas (TCTH)	1
1.2Transplante de Células-tronco Hematopoiéticas Alogênico	3
1.3. Complicações do TCTH Alogênico	4
1.3.1-Doença venoclusiva	5
1.3.2- Doença linfoproliferativa pós-transplante	6
1.3.3- Síndrome da lise capilar	6
1.3.4- Infecções, sangramentos e anemias	7
1.3.5- Doença enxerto versus hospedeiro (DECH)	11
1.3.5.1- DECH Aguda	16
1.3.5.2- DECH crônica	21
1.4. Efeitos da DECH em cavidade oral	24
1.5. Segundo Tumor Primário	28
2- OBJETIVOS	32
2.1- Obejtivo principal	32
2.2- Objetivos específicos	32
3- METODOLOGIA	33
3.1- Pacientes e Métodos	33
3.1.1 – Desenho do estudo	33
3.1.2 – Critérios de inclusão	34
3.1.3 – Critérios de exclusão	34
3.2 – Avaliação Odontológica	34
3.3 – Avaliação da DECH	35
3.4 – Medição da taxa de fluxo salivar total não estimulada	36
3.5 – Critérios para realização de biópsias e/ou citopatologia	37
3.6 – Imuno-histoquímica	38
3.7 – Avaliação Molecular	38
3.7.1 – Extração de DNA	38
3.7.2– PCR multiplex pan-herpes	39
3.7.3 - PCR em tempo real	39
3.8- Análise Estatística	40
3.9- Considerações éticas	40

4- RESULTADOS	41
4.1 – Características clínicas e sócio demográficas dos pacientes avaliados	41
4.2 – Diagnóstico e características dos transplantes nos pacientes avaliados	42
4.3 – Diagnóstico da DECH oral e sistêmica	43
4.4 – Terapia medicamentosa para DECH nos pacientes avaliados	45
4.5 – Avaliação das manifestações orais da DECH	47
4.6 – Avaliação dos pacientes submetidos ao exame complementar de histopatológico	49
4.7 – Análise de subpopulações linfocitárias infiltrantes nas biópsias de DECH oral de pacientes submetidos ao TCTH e infecções virais	57
5- DISCUSSÃO	62
5.1 – Características demográficas e sociais, DECH oral e o risco para neoplasias secundárias	62
5.2 – Idade do paciente submetido ao TCTH alogênico, DECH oral e o risco para neoplasias secundárias	63
5.3 – Regime de condicionamento para o alo-TCTH, DECH oral e o risco para neoplasias secundárias	64
5.4 – Presença de DECH e o risco para neoplasias secundárias	66
5.5 – CEC em cavidade oral em pacientes submetidos ao alo-TCTH	68
5.6 – Infecções relacionadas ao alo-TCTH, DECH oral e o risco para neoplasias secundárias	70
6- COCLUSÕES	73
7- REERÊNCIAS	74
8- ANEXOS	87
8.1 – Ficha Clínica: Avaliação das condições bucais do paciente pós-TCTH	87
8.2 – Registro CEP	94
8.3 – Termo de consentimento livre e esclarecido para pacientes adultos	95
8.4 – Termo de consentimento livre e esclarecido para pacientes pediátricos	100

1. INTRODUÇÃO

1.1) Transplante de Células-tronco Hematopoéticas (TCTH)

O transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH), anteriormente conhecido como transplante de medula óssea (TMO), é um procedimento terapêutico caracterizado pela infusão venosa de células progenitoras do tecido hematopoético utilizado com o objetivo de restabelecer a função medular nos pacientes com a medula óssea danificada. Atualmente é a opção terapêutica de escolha para pacientes que apresentam doenças hematológicas malignas como doenças linfoproliferativas, leucemias e não malignas como anemia aplástica, anemia de fanconi, imunodeficiências e alguns tumores sólidos, entre outras doenças que não responderam ao tratamento convencional (ARMITAGE, 1994, PATON; COUTINHO; VOLTARELLI, 2000), descritas na FIGURA 1.1.

DOENÇAS NEOPLÁSICAS	DOENÇAS NÃO NEOPLÁSICAS
Leucemias <ul style="list-style-type: none">- Leucemia mielóide aguda- Leucemia linfóide aguda- Leucemia mielóide crônica- LMC juvenil- Síndromes Mielodisplásticas- Leucemias e SMD secundárias- Leucemia linfóide crônica	Falências medulares adquiridas <ul style="list-style-type: none">Anemia Aplástica GraveHemoqlobinúria paroxística noturna
Doenças linfoproliferativas <ul style="list-style-type: none">- Linfoma de Hodgkin- Linfomas não-Hodgkin- Mieloma múltiplo	Falências medulares hereditárias <ul style="list-style-type: none">- Anemia de Fanconi- Síndrome de Diamond-Blackfan- Agranulocitose de Kostmann- Histiocitose eritrofagocítica familiar- Disceratose congênita- Síndrome de Shwachman-Diamond
Tumores sólidos <ul style="list-style-type: none">- Neuroblastoma- Câncer de mama- Câncer testicular- Câncer de ovário- Câncer pulmonar de pequenas células	Hemoqlobinopatias: <ul style="list-style-type: none">- Talassemia maior- Anemia falciforme
	Deficiências imunológicas <ul style="list-style-type: none">- Imunodeficiência combinada grave (SCID)- Síndrome de Wiskott-Aldrich- Doença granulomatosa crônica infantil
	Erros inatos do metabolismo <ul style="list-style-type: none">- Doença de Gaucher- Síndrome de Hunter

FIGURA 1.1 - Doenças tratadas com transplante de células-tronco hematopoéticas

Fonte: Paton EJA, Coutinho MA, Voltarelli JC, 2000.

O transplante consiste em injetar células-tronco em pacientes imunossuprimidos. Essas células podem ter origem na medula óssea, no sangue periférico mobilizado ou no sangue de cordão umbilical (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2012).

Quanto ao tipo de doador, o TCTH pode ser autólogo ou autogênico, onde o paciente crioreserva a própria medula óssea e depois faz a reposição da medula após a quimioterapia com altas doses contra o tumor e grave toxicidade da medula. Este tipo de transplante tem sido cada vez mais usado (CARL, HIGBY, 1985; MAXYMIW, WOOD, 1989; CASTRO, GREGIANIN, BRUNETTO, 2001); singênico, que ocorre entre irmãos gêmeos; alogênico, onde o paciente recebe a medula óssea de outra pessoa, compatível geneticamente, que pode ser relacionado ou aparentado (irmão ou familiar) e não relacionado ou não aparentado (não familiar) (ARMITAGE, 1994; GAJEWSKI *et al.*, 2002; COPELAN, 2006; LI, SYKES, 2012).

O regime de condicionamento para o TCTH pode ser: mieloablativo, que visa reduzir totalmente a carga tumoral; de intensidade reduzida, que objetiva reduzir a grande maioria de carga tumoral; não mieloablativo, apesar de não eliminar completamente a hematopoese e nem a carga tumoral do paciente, tem sido muito utilizado por permitir a pega e a “convivência” entre as células do doador e do receptor (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2012).

O padrão de compatibilidade ideal são as fontes de células-tronco hematopoiéticas singênicas, que são raras e nem sempre podem ser utilizadas. A maioria dos TCTH alogênicos realizados tem como doador os membros da família geneticamente idênticos para o antígeno leucocitário humano (HLA). A probabilidade de um indivíduo obter um irmão compatível é de 25% e para outros membros da família essa probabilidade é inferior a 5%. (BOUZAS, 2000; THOMAS; HOROWITZ; MARTIN, 2004). As complicações relacionadas ao TCTH aumentam na proporção da disparidade de compatibilidade, que inclui o risco de rejeição, de desenvolvimento tardio ou incompleto do enxerto e de doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH) (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2012).

1.2) Transplante de células-tronco Hematopoiéticas Alogênico

O TCTH Alogênico tornou-se o padrão de cuidados para pacientes com doenças hematológicas malignas com risco de vida, tais como leucemias de alto risco e linfomas agressivos (REZVANI; SANDMAIER, 2013; HAMADANI *et al.*, 2014; KHARFAN-DABAJA *et al.*, 2014). Porém sua ampla aplicação é geralmente limitada pela idade do receptor, a disponibilidade de um irmão compatível ou doador não relacionado, e por um nível relativamente elevado de mortalidade relacionada ao transplante (MRT) (SULLIVAN *et al.*, 1989; RINGDEN *et al.*, 1993).

Os pacientes que são submetidos ao TCTH, passam por um condicionamento prévio com combinações de quimioterapia associada ou não a radioterapia, a fim de destruir as células da medula óssea, imunidade e tumor residual (CARL; HIGBY, 1985; MAXYMIW; WOOD, 1989), seguido por infusão intravenosa de células-tronco hematopoiéticas (CTHs) (RINGDEN *et al.*, 1993) capazes de reconstruir a hematopoese (CARL; HIGBY, 1985; MAXYMIW; WOOD, 1989). Pouco tempo após a infusão, as CTHs deixam a circulação, vão para espaços extravasculares e enxertam na medula óssea (MO) do paciente. Durante um enxerto bem sucedido, as CTHs repovoam e reconstituem a hematopoese na MO. (BACIGALUPO, 2004)

Historicamente, este processo envolvia completa mieloablação com transplante de células derivadas a partir de um irmão HLA idêntico. No entanto, atualmente, avanços de regime de condicionamento mais eficazes e menos tóxicos têm tornado disponíveis outras fontes de células a fim de aumentar a disponibilidade de TCTH e melhorar os resultados. Por exemplo, a coleta de células progenitoras a partir do sangue periférico, que vem substituindo a medula óssea e reduzindo a intensidade de condicionamento (RIC). Isto torna possível o transplante em pacientes mais velhos que apresentam comorbidades (CARL; HIGBY, 1985;

MAXYMIW; WOOD, 1989; CASTRO; GREGIANIN; BRUNETTO, 2001). Além disso, avanços na profilaxia e no tratamento de infecções, aliados ao advento de novos imunossupressores e de melhor seleção de doadores, contribuíram para obtenção de melhores resultados do TCTH. (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2012)

O enxerto de CTHs depende de vários fatores: a intensidade do regime preparatório, a dosagem de células transplantadas, o grau de histocompatibilidade entre doador e receptor, as células-T contidas no enxerto e a intensidade de imunossupressão pós-transplante (BACIGALUPO, 2004).

Cada uma dessas variações também modifica o risco de comorbidades como toxicidade, infecção, falência de órgãos, DECHs agudas e crônicas, e efeito enxerto versus tumor (EVT). (CARL; HIGBY, 1985; MAXYMIW; WOOD, 1989) O EVT, o qual frequentemente ocorre em paralelo à DECH, é efetivamente capaz de erradicar diversas malignidades hematológicas, frequentemente refratárias a múltiplos esquemas terapêuticos padrão, sendo responsável pela cura desses pacientes. Esse efeito EVT atribuiu-se a imunocompetência dos linfócitos T do doador, aumentando a sobrevida (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2012).

No TCTH a atenção aos HLA-correspondentes de doador e receptor é crucial, mesmo nos transplantes de irmãos HLA-idênticos, a histocompatibilidade de antígenos menores pode ser incompatível, levando potencialmente a DECH ou raramente, a rejeição das células enxertadas. (CARL; HIGBY, 1985; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2012) O receptor do TCTH é exposto a uma série de eventos potencialmente prejudiciais antes, durante e depois do transplante de células-tronco, o que pode gerar complicações precoces e tardias do TCTH.

1.3) Complicações do TCTH Alogênico

As principais complicações do TCTH podem estar associadas ao regime de condicionamento, infusão de células progenitoras, a doença venoclusiva (VOD), doença

linfoproliferativa pós-transplante (DLPT), síndrome de extravasamento capilar, infecções, sangramento e DECH. (GAJEWSKI *et al.*, 2002; COPELAN, 2006)

O regime de condicionamento causa danos tanto na medula óssea como nas células e tecidos externos a medula óssea, onde os endotélios são susceptíveis a danos por radiação (CARL; HIGBY, 1985; MAXYMIW; WOOD, 1989; PARIKH; COCA, 2006; SINGH; MCNEELY; PARIKH, 2013). Antes da pega do enxerto, há um período de profunda neutropenia com o consequente risco de hemorragia e sepse. Devido a isso, agentes antimicrobianos são utilizados para prevenir ou tratar infecções (KABHAM; HIGGINS; SUNDRAM *et al.*, 2014).

1.3.1) Doença Venoclusiva (VOD)

A síndrome de obstrução sinusoidal também conhecida como VOD pode ocorrer no período pós-transplante imediato, onde os pacientes são expostos ao desequilíbrio de fluidos (CARL; HIGBY, 1985; MAXYMIW; WOOD, 1989; PARIKH, 2006; SINGH, 2013). É uma doença pós-transplante observada em pacientes que foram submetidos a altas doses de radioterapia no abdômen, uso de certos agentes quimioterápicos ou transplante hepático (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2012).

A incidência da VOD varia de 5 a 55% e a doença se caracteriza pela tríade clínica de hepatomegalia ou dor na região, ascite e icterícia pela hiperbilirrubinemia, que surgem, na maioria das vezes, até 30 dias após o TCTH. A biópsia se faz necessária, em casos limitados, para auxiliar o diagnóstico diferencial como DECH, hepatites virais, fúngicas ou medicamentosas (PATON; COUTINHO; VOLTARELLI, 2000).

1.3.2) Doença linfoproliferativa pós-transplante (DLPT)

A DLPT, também conhecida como infiltração linfoide Epstein-Barr (EBV) positiva (EBV), é considerada uma complicação potencialmente fatal secundária a imunossupressão farmacológica em pacientes que são submetidos a transplante de órgãos sólidos ou TCTH (ALMIR *et al.*, 2012). Consiste de um grupo de diversas doenças que vão desde hiperplasias linfoides policlonais benignas autolimitadas até malignidades clonais (ORAZI *et al.*, 1997; LIEBOWITZ, 1998).

Embora a fisiopatologia da DLPT seja só parcialmente compreendida, a infecção pelo EBV e imunossupressão transplante-relacionada são elementos fundamentais para o estabelecimento de DLPT. Enquanto a maioria dos casos de DLPT surge na fixação de transplantes de órgãos sólidos (VÉGSO; HAJDU; SEBESTYÉN, 2011), também tem sido demonstrado em pacientes que foram submetidos ao TCTH alogênico (LOWE; BHATIA; SOMLO, 2007).

As manifestações clínicas da DLPT ocorrem mais frequentemente no primeiro ano após o transplante e podem afetar virtualmente qualquer órgão do corpo, focal ou difusamente. Os achados de imagem também são variáveis, refletindo a possibilidade de envolvimento de múltiplos órgãos e sistemas, típico da doença. Além de suspeitar do diagnóstico, baseado nos aspectos de imagem, o radiologista tem papel importante na obtenção de material para análise histopatológica por biópsias percutâneas guiadas por métodos de imagem e na avaliação da resposta ao tratamento (ALMIR *et al.*, 2012).

1.3.3) Síndrome de extravasamento capilar

É frequentemente fatal e ocorre em 35% dos receptores de TCTH alogênico. Dá-se pela perda de fluidos intravenosos para espaços intersticiais. Durante os primeiros 15 dias de

TCTH apresenta-se aumento do ganho ponderal, cerca de 3% em 24 horas, associado a edema generalizado (ascite, derrames pleural e pericárdico), não responsivo ao tratamento com diuréticos. Clinicamente se manifesta por taquipneia, hipotensão e insuficiência respiratória (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2012).

Ocorre tipicamente em doentes com neoplasias linfoproliferativas que são submetidos a quimioterapia, corticoterapia e/ou radiação, podendo também ocorrer em doentes com neoplasias sólidas sob terapêutica, e, de modo espontâneo na ausência de tratamento.

Apesar de mais de 90% dos doentes apresentarem alterações laboratoriais, apenas cerca de 10% apresentam manifestações clínicas (SIRELKHATIM; SEJNOVA, *et al.*, 2008). Deste modo, as identificações dos doentes em risco, com a prevenção da ocorrência da síndrome de extravasamento capilar e o tratamento adequado, são fundamentais para diminuir o risco de complicações fatais.

1.3.4) Infecções, sangramentos e anemia

As infecções, sangramentos e anemias são resultados da aplasia encontrada em pacientes previamente, durante e após o TCTH. Dessa forma, previamente ao transplante, o paciente passa a fazer uso contínuo de um acesso intravenoso central a fim de facilitar a coleta de sangue e a administração de medicamentos. Os hemoderivados e a terapêutica antimicrobiana são utilizados até a recuperação hematológica (PATON; COUTINHO; VOLTARELLI, 2000). Entre as complicações relacionadas ao transplante, as infecções têm sido apontadas como causa de morte em alguns casos, assim como a causa de complicações durante e após o tratamento, aumentando a permanência hospitalar e conseqüentemente aumento dos custos.

Os pacientes que são submetidos ao TCTH alogênico, após o condicionamento, experimentam um período de intensa neutropenia, ficando mais susceptíveis a infecções

oportunistas (BIAGIOLI; PIREDDA; ALVARO *et al*, 2016). Sendo assim, quanto maior o período de neutropenia e quanto maior sua intensidade, maiores os riscos destes pacientes desenvolverem infecções.

Tantos as infecções virais quanto às bacterianas e fúngicas são passíveis de acometer os pacientes submetidos ao TCTH. O tipo de infecção vai depender do tempo de pós-transplante e do tempo que vai ser necessário até a completa reconstituição imunológica (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2012), conforme FIGURA 1.2 que resume os agentes infecciosos em relação as fases do transplante.

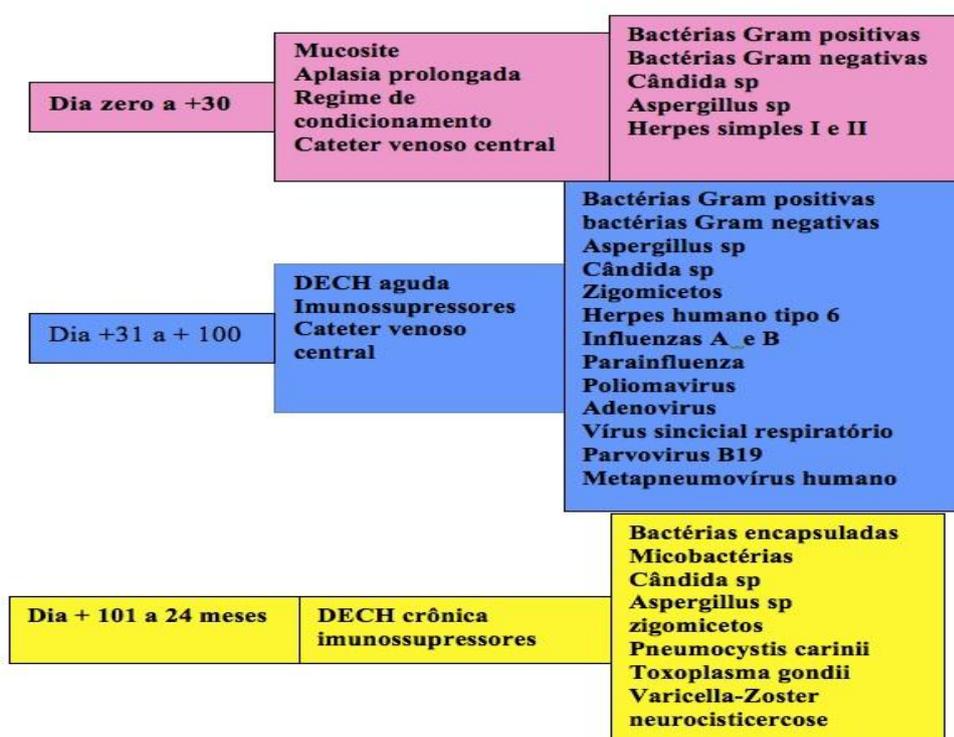


FIGURA 1.2 – Principais infecções em pacientes submetidos ao transplante de células-tronco hematopoéticas.

Fonte: Hospital Inglês Especializado em transplante de medula óssea

Na fase de aplasia, que é a primeira fase e dura até a recuperação dos neutrófilos, ocorre um aumento do risco de infecções fúngicas, principalmente a aspergilose e as infecções virais são frequentes, principalmente pelo Herpesvírus humano. A segunda fase

corresponde ao período de início da recuperação dos neutrófilos até o terceiro ou quarto mês pós-TCTH. Nesta fase podem ocorrer infecções por citomegalovírus (CMV) e outros vírus, como adenovírus, vírus entéricos e respiratórios. O principal fator a retardar a recuperação imunológica e favorecer às infecções é a ocorrência de DECH. A terceira fase, que se inicia no quarto mês, é considerada uma fase tardia (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2012).

As infecções fúngicas são as mais graves, pois ao compararmos com outros tipos de microrganismos são as que apresentam a maior incidência de óbitos. São decorrentes da neutropenia prolongada, do uso de antibióticos de amplo espectro e da imunossupressão. Dentre todas as fungemias, a *Candida spp.* é a mais incidente em pacientes transplantados. Porém a Aspergilose invasiva é considerada como a principal causa de morte por infecção nesses pacientes (NUCCI; MAIOLINO, 2000). As espécies de *Aspergillus* estão presentes na contaminação de condicionadores de ar e sistemas de ventilação e a porta de entrada geralmente são os seios da face ou as vias aéreas superiores (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2012).

Enquanto as infecções fúngicas são as mais graves, as infecções bacterianas são as mais comuns causadoras de complicações infecciosas entre os pacientes transplantados (WALSH, 2009), facilitadas pela neutropenia e pela ruptura da mucosa decorrente do regime de condicionamento (mucosite), além da presença de cateteres de longa permanência (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2012). As bactérias Gram-positivas são responsáveis por 60 a 70% das infecções bacterianas, mas as taxas de infecções por Gram-negativos vêm aumentando, principalmente *Pseudomonas spp.* (HUGHES, 2002) Nos últimos anos a presença de *Pseudomonas Aeruginosa* tem sido considerada como um fator de preocupação, pois, este microrganismo tem uma maior propensão ao desenvolvimento de resistência aos antibióticos. A via de entrada das bactérias se dá pela pele, orofaringe ou pelos cateteres venosos centrais (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2012).

As infecções virais, dependendo do tipo de microrganismo, podem representar um aumento na mortalidade. As mais frequentes são causadas pela família de herpes-vírus, sendo mais frequente a infecção pelo CMV ou a sua reativação devido à neutropenia a qual esse paciente está submetido (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2012).

A infecção pelo CMV ocorre tipicamente entre a recuperação hematopoética (“pega”) e o 120º dia do transplante (VAN DER BIJ *et al.*, 1988; OCHS *et al.*, 1995; DYKEWICZ, 2000; MALTEZOU *et al.*, 2000; PASS, 2001). A positividade para CMV aumenta a incidência de DECH aguda e a mortalidade global, que nesses casos, pode chegar a 50% (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2012).

A manifestação da infecção pelo CMV em transplantados se dá como febre de etiologia desconhecida, pneumonia e menos frequentemente encefalite, hepatite ou aplasia (DENIER, 1990).

Outros vírus que podem ser causadores de infecções durante o tratamento são: EBV, os vírus respiratórios comunitários, o adenovírus, entre outros (NUCCI; MAIOLINO, 2000).

Diante ao exposto, os pacientes deverão realizar exames laboratoriais prévios ao transplante com o objetivo de verificar a imunidade e presença de infecções virais as quais o paciente já tenha sido exposto. Dessa maneira, para aqueles pacientes que apresentarem positividade e que realizarão transplante alogênico é indicada a utilização de um antiviral profilaticamente para evitar a reativação deste vírus, do início do tratamento até a “pega medular” (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2012).

Aqueles pacientes que forem negativos deverão ser orientados para evitar contato com secreções cervicais e salivares de outras pessoas no período de imunossupressão para diminuir o risco de infecção pelo vírus do herpes simples (SHIMON; SHARON, 2001).

Apesar da dificuldade em determinar fatores que eliminem as infecções relacionadas aos TCTH devido à intensa imunossupressão a qual esses pacientes são submetidos, inúmeras medidas têm sido adotadas, na perspectiva de prevenir essas infecções ou minimizar as

complicações, diminuído assim a morbi-mortalidade relacionada às infecções. Entre elas, podemos citar: a lavagem sistemática das mãos pelos profissionais de saúde; cuidados relativos à inserção e manuseio do cateter venoso central, restrição de visitas durante o período de intensa neutropenia; restrição de flores no quarto; alimentação sem comidas cruas; atenção especial quanto aos sintomas apresentados pela equipe e visitantes para doenças infecciosas (HAYES-LATTIN; LEIS; MARIARZ, 2005).

Dependendo do Centro de transplante outras medidas adicionais serão utilizadas como o cuidado com o sistema de ventilação, o processo de limpeza das unidades de TCTH, as precauções de barreira e isolamento, cuidados com a pele e cavidade oral do paciente, o uso de antimicrobianos profiláticos e ainda prevenção para doenças sazonais (FILIPOVICH *et al.*, 2005).

1.3.5) Doença enxerto contra o hospedeiro (DECH)

Todos os pacientes submetidos ao TCTH alogênico estão sujeitos a desenvolver a doença enxerto contra o hospedeiro (DECH) (LI; SYKES, 2012), que é a maior complicação do TCTH alogênico, com incidência que pode variar de 6 a 80%, dependendo da idade do receptor, tipo de doador, origem da célula-tronco, manipulação do enxerto e uso de infusão de linfócitos do doador no pós-TCTH (JAGASIA, *et al.*, 2011).

A DECH representa a principal causa de mortalidade “não recaída” após o TCTH (MATSUKUMA; WEI; SUN *et al.*, 2016). Apesar de a DECH estar associada com aumento da morbidade global e mortalidade (HARRIS; LEVINE; FERRARA, 2012), o reconhecimento precoce e a rápida administração medicamentosa pode impedir o desenvolvimento de danos permanentes em órgãos. Alguns fatores de risco para o desenvolvimento de DECH foram identificados, tais como o grau de disparidade entre os HLA, que é o fator de maior predisposição para o desenvolvimento da doença, idade do paciente e do doador, profilaxia

para DECH (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2012), o tipo e intensidade do regime de condicionamento, a fonte de células-tronco, disparidade de gênero (FILIPOVICH *et al.*, 2005) e o comprometimento do sistema imune do paciente transplantado, onde está reduzido o número de células T, sendo insuficiente para controlar a resposta aos aloantígenos do enxerto (FARIA *et al.*, 2008).

A DECH é mediada por fatores imunológicos e é definida como uma enfermidade sistêmica que rapidamente progride, caracterizada por injúria tissular em vários órgãos como pele, fígado, cavidade oral, trato gastrointestinal, pulmão, entre outros. Na DECH, as células-tronco enxertadas atacam os tecidos do receptor e isso ocorre através das células T reativas do doador (alorreativas). Isso resulta de uma fase aferente da estimulação dos linfócitos T (apresentação de antígenos, ativação e proliferação) e de uma fase eferente da resposta das células T e células efectoras secundárias (secreção de citocinas, células T citotóxicas e macrófagos) (BURT *et al.*, 2008).

Moléculas de HLA têm um efeito maior no transplante, devido ao papel fundamental que desenvolvem na ativação das células T e na alorresposta. Mesmo com HLA idênticos entre pacientes e doadores, um grande número de pacientes ainda desenvolve DECH. Isso está relacionado a diferenças nos antígenos de histocompatibilidade menor (COURIEL *et al.*, 2004). Embora a DECH possa ser prevenida pela remoção dos linfócitos T da medula do doador, essa manobra acarreta risco de falência do enxerto e recidiva da doença original, não sendo muito utilizada por essa razão (BURT *et al.*, 2008).

O paciente tem cerca de 20% a 30% de chances de encontrar um doador compatível entre sua família. Quando esses não existem, há a possibilidade de se recorrer a um banco de doadores voluntários ou banco de sangue de cordão umbilical. Contudo, transplantes alogênicos não aparentados aumentam ainda mais a chance de o paciente desenvolver a DECH (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2012). Nos transplantes alogênicos aparentados, esta

condição ocorre em pelo menos 30% a 50% e nos transplantes alogênicos não aparentados ocorre de 60% a 70% (CÓRDOVA PETERSEN *et al.*, 2015).

A DECH foi historicamente definida como aguda ou crônica com base no início dos achados clínicos. Neste sistema, a DECH aguda (DECH-a) foi definida como a que ocorre dentro dos 100 primeiros dias pós-transplante e a DECH crônica (DECH-c) como aquela que ocorre após os 100 dias de transplante. No entanto, devido a avanços na terapia e na nossa compreensão da DECH, tem havido um reconhecimento de que o critério de 100 dias não descreve com precisão o espectro de achados que representa a DECH. Este reconhecimento levou ao estabelecimento de critérios mais específicos distintivos entre DECH-a e DECH-c, e são baseadas em clínica específica, de laboratório, e resultados histopatológicos, em vez do tempo de início (KAREN, *et al.*, 2016).

Segundo o consenso, atualmente o diagnóstico diferencial entre DECH-a e DECH-c é feito da seguinte maneira: Existem duas formas de DECH-a, a clássica e a recorrente ou tardia, a diferença é o período onde os sintomas vão ocorrer, sendo a clássica até os primeiros 100 dias do pós-TCTH, e a recorrente ou tardia, após os 100 dias do pós-TCTH. Em ambos os casos não é possível observar sinais e sintomas característicos de DECH-c. A DECH-c por sua vez, também se subdivide em dois tipos. A clássica, onde aparecem sinais e sintomas diagnósticos e distintivos que vão variar para cada órgão acometido, não observando qualquer sinal de DECH-a, e a síndrome da combinação, na qual são observados a presença da DECH-a e DECH-c concomitantemente. (FIGURA 1.3) (FILIPOVICH *et al.*, 2005, BOUZAS, SILVA, TAVARES, 2010).

Categoria	Tempo de aparecimento dos sintomas após o TCTH ou DLI	Presença de características de DECH-a	Presença de características de DECH-c
DECH-a			
Clássica	<100 dias	Sim	Não
Persistente, recorrente ou de aparecimento tardio	>100 dias	Sim	não
DECH-C			
Clássico	Sem limite tempo	Não	Sim
Sobreposição	Sem limite tempo	Sim	Sim

FIGURA 1.3 – Diagnóstico diferencial entre DECH-a e DECH-c

Fonte: Bouzas LFS, Silva MM, Tavares RBS, et al., 2010.

O tratamento de DECH, muitas das vezes é apenas parcialmente eficaz, e para além de terapia de primeira linha com corticosteróides em altas doses, não há consenso quanto ao que constitui terapia de segunda linha padrão, demonstrando a necessidade crítica de grande escala de ensaios clínicos multiinstitucionais (FILIPOVICH *et al.*, 2005). As altas doses de corticosteróides podem causar diversos efeitos colaterais e danos metabólicos severos, incluindo hiperglicemia, retenção de líquidos, enfraquecimento muscular e aumento da taxa de complicações infecciosas (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2012). O tratamento local pode amenizar as manifestações quando a doença se limita à pele e/ou mucosa oral, como podemos citar a solução oral de dexametasona e esteróides tópicos. Quando os órgãos são amplamente afetados, a terapia imunossupressora sistêmica é preconizada, incluindo uma combinação de agentes como corticosteroides e ciclosporina (CSA) (ARORA *et al.*, 2009). Em casos onde não há resposta da DECH ao tratamento citado anteriormente, as células-tronco mesenquimais (CTM) têm sido utilizadas. Elas são raras e estão presentes na medula óssea com frequência

de 0,001% a 0,01% de todas as células nucleadas medulares, mas parecem ter um efeito imunomodulatório.

Utiliza-se a gradação em leve, moderada e grave para se avaliar a DECH de qualquer parte do corpo que esteja com manifestação da doença e esta gradação está baseada em parâmetros clínicos, (FILIPOVICH *et al.*, 2005; FILIPOVICH, 2008). Para auxiliar na classificação e diagnóstico final da DECH, se realiza a análise histológica (MARTIN *et al.*, 2006). A histopatologia se faz necessária especialmente no que diz respeito à eliminação dos diagnósticos diferenciais como reação à drogas e lesões causadas por agentes infecciosos (FILIPOVICH *et al.*, 2005; SHULMAN *et al.*, 2006; ARORA *et al.*, 2009).

É importante a confirmação clínica e histológica da DECH oral devido ao risco de desenvolvimento tardio de neoplasias bucais secundárias. (BHATIA *et al.*, 2001; SZETO *et al.*, 2004; DEMAROSI *et al.*, 2005; CURTIS *et al.*, 2005; RIZZO *et al.*, 2006; SCHUBERT; CORREA, 2008)

De acordo com a literatura, a porcentagem de indivíduos transplantados com manifestação oral da DECH, única ou associada a outros órgãos, varia de 50 a 90% dos casos (HORN *et al.*, 1995; LU *et al.*, 2001; LEE; FLOWERS, 2008). A mucosa oral deve ser minuciosamente avaliada, pois pode ser o primeiro sítio de manifestação da doença, levando a pesquisa e ao diagnóstico nos outros órgãos (BURT *et al.*, 1998). Essas alterações na cavidade oral podem ser muito debilitantes e interferir no prognóstico da doença de base do paciente, aumentando o tempo de internação hospitalar, os custos do tratamento e comprometendo a qualidade de vida do paciente. (ELSON; ESSEL; VROUN, 1997; RIZZO *et al.*, 2006)

1.3.5.1) DECH Aguda (DECH-a)

Mesmo com uma terapia imunossupressora adequada no pós-transplante, a DECH-a ainda é a maior causa de morbidade e mortalidade no pós-TCTH, mesmo em pacientes que receberam enxertos com HLA idêntico (WELNIAK; BLAZAR; MURPHY, 2007).

A DECH-a representa uma resposta exagerada, de células imunes dos doadores a antígenos dos receptores. A DECH inicia-se por injúria tecidual (quer diretamente como resultado de um regime de condicionamento, ou indiretamente, por microrganismos que atravessam uma barreira mucosa/pele comprometida pelo resultado do condicionamento). Esta lesão inicial leva à hiper-regulação de receptores de moléculas HLA em células apresentadoras de antígenos (APCs) do hospedeiro e aumento da apresentação de antígenos "estrangeiros". Ativação e proliferação de células-T doadoras seguem e culminam em destruição de tecidos do hospedeiro susceptíveis por células doadoras citotóxicas T e células "natural killer" (NK) (VAN DEN BRINK; BURAKOFF, 2002; PAVLETIC; VOGELSANG, 2005).

A resposta imune da DECH-a ocorre em duas fases: uma aferente e uma eferente (FIGURA 1.4). Na fase aferente, células T do grupamento de diferenciação 4 (CD4) e do grupo de diferenciação 8 (CD8) reagem à aloantígenos classe I e II do hospedeiro na superfície das APCs. O exato mecanismo de formação desses aloantígenos ainda não é bem explicado. O regime de condicionamento parece iniciar a resposta imune pelo dano aos tecidos do hospedeiro, com indução da liberação de citocinas, em especial interleucina-1 (IL)-1 e fator de necrose tumoral (TNF)- α , e penetração de lipossacarídeos bacterianos entéricos. As células T são estimuladas pela IL-1 e por sinais coestimuladores a produzir IL-2. Sob influência da IL-2, as células T CD4⁺ e CD8⁺ expandem-se clonalmente e se diferenciam em células efetoras, as quais induzem a resposta enxerto contra hospedeiro. Essas células efetoras são ativadas, por coestimuladores e citocinas proinflamatórias, como interferon gama (IFN- γ)

e IL-2, em células efectoras T helper 1 (incluindo linfócitos citotóxicos CD4+ e CD8+), que direcionam a resposta enxerto contra hospedeiro. As células T alorreativas podem, ainda, transformar-se em células supressoras T helper 2 antígeno-específicas sob a influência das ILs 4 e 10 (SILVA; BOUZAS; FILGUEIRA, 2005).

A fase eferente da DECH-a não é ainda bem compreendida. As células T ativadas produzem citocinas, incluindo IL-2, IL-3, IL-4, IFN- γ e outras. Esses mediadores recrutariam e ativariam células efectoras, incluindo linfócitos adicionais, macrófagos, e células NK, que atacariam tanto os tecidos do doador como do hospedeiro. Assim, o início da DECH-a é dependente das células NK presentes na medula enxertada, as quais têm sua atividade aumentada (SILVA; BOUZAS; FILGUEIRA, 2005).

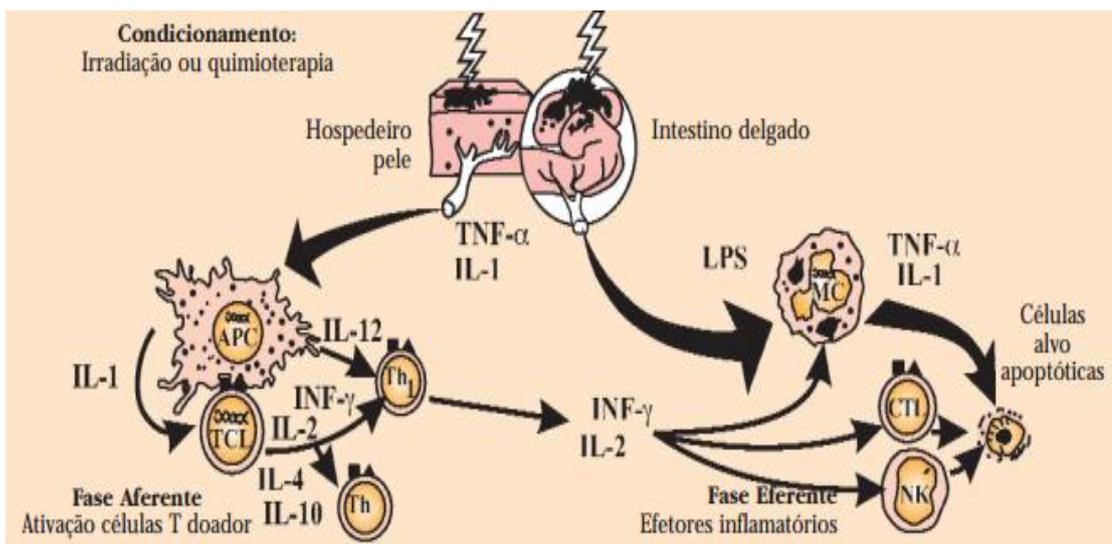


FIGURA 1.4 – Resposta imune da DECH-a

Fonte: Silva MM; Bouzas LFS; Filgueira AL, 2005

Duas formas clínicas de DECH-a estão estabelecidas, cada qual com duas subcategorias: 1. DECH aguda clássica caracterizando-se por lesões máculo-papulosas, náusea, vômitos, anorexia, diarreia, íleo paralítico ou hepatite colestática (WOO; LEE; SCHUBERT, 1997); 2. DECH aguda tardia, persistente ou recorrente caracterizada por

alterações da DECH aguda clássica, sem sinais diagnósticos ou distintos de DECH-c, sendo frequente depois de retirada da imunossupressão (WOO; LEE; SCHUBERT, 1997).

Billingham (1966) descreveu três critérios para diagnosticar DECH-a, são eles: o enxerto deve conter células imunologicamente competentes; o receptor deve possuir antígenos que estão faltando no doador do enxerto para que ele pareça estranho ao enxerto e, portanto, estimular antígenicamente células imunologicamente ativas do enxerto; e o receptor deve ser incapaz de montar uma reação imunológica eficaz contra o enxerto.

O estadiamento e a graduação da DECH determinam a evolução e o prognóstico, bem como orientam a abordagem terapêutica. A graduação clínica da DECH-a é feita baseada no estadiamento clínico, onde se leva em consideração a porcentagem da superfície corporal que apresenta envolvimento cutâneo, nos níveis sanguíneos de bilirrubinas e no volume diário de diarreia. Sendo assim, a graduação da DECH-a pode ser dividida em graus que variam de 0 a IV. As figuras 1.5 e 1.6 descrevem o estadiamento e a graduação clínica da DECH-a (PATON; COUTINHO; VOLTARELLI, 2000; BALMAN *et al.*, 2009).

Estádio	Pele	Fígado	Trato gastrointestinal
0	Sem "rash" cutâneo	Bilirrubina <2mg/dl	Diarréia < 500ml/dia
+	"Rash" maculopapular <25% da superfície corporal	Bilirrubina de 2 a 3 mg/dl	Diarréia 500 a 1000ml / dia ou náuseas persistentes
2+	"Rash" maculopapular em 25 a 50% da superfície corporal	Bilirrubina de 3 a 6mg/dl	Diarréia de 1000 a 1500ml / dia
3+	Eritrodermia generalizada	Bilirrubina de 6 a 15 mg/dl	Diarréia >1500ml / dia
4+	Bolhas e descamação	Bilirrubina >15mg/dl	Dor abdominal +/- íleo paralítico

FIGURA 1.5 - Estadiamento da DECH-a com base nos órgãos atingidos em pacientes submetidos a transplante alogênico.

Fonte: Paton EJA; Coutinho MA; Voltarelli JC, 2000.

Grau	Estadio: Pele	Estadio: Fígado	Estadio: Intestino	Estadio: Comprometimento funcional
0	0	0	0	0
I (leve)	+ a 2+	0	0	0
II (moderado)	+ a 3+	+	+	+
III (grave)	2+ a 3+	2+ a 3+	2+ a 3+	2+
IV (risco de vida)	2+ a 4+	2+ a 4+	2+ a 4+	3+

FIGURA 1.6 – Gradação clínica da DECH-a com base no estadiamento clínico já definido

Fonte: Paton EJA, Coutinho MA, Voltarelli JC, 2000.

O diagnóstico e o gerenciamento da DECH-a são realizados através de biópsias dos tecidos envolvidos na doença. Embora esteja descrito que são desprovidas de sensibilidade e especificidade, quando as biópsias são positivas, podem ser utilizadas para a confirmação do diagnóstico, mesmo com manifestações não específicas, predizendo resultados e guiando a terapia imunossupressora (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2012).

Histologicamente a DECH-a é caracterizada por vários graus de dano à epiderme: Grau I - vacuolização dos queratinócitos basais; Grau II - vacuolização dos queratinócitos basais e presença de queratinócitos disceratóticos; Grau III - fendas focais da camada basal; Grau IV - epiderme totalmente separada da derme. Frequentemente há falta de correlação entre as características clínicas e histológicas (SILVA; BOUZAS; FILGUEIRA, 2005).

A profilaxia para DECH-a é iniciada antes mesmo do TCTH e é baseada na imunossupressão. Os primeiros regimes de prevenção eram baseados em uma longa administração de metotrexate (MTX), porém a CSA passou a ser reconhecida como agente imunossupressor que induz menos mucosite e que possui uma atividade de supressão equivalente ao MTX em prevenir a DECH. A combinação dos dois – uma curta administração de MTX e uma longa administração de CSA – tornou-se o padrão global na profilaxia da DECH (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2012). Novos agentes farmacológicos como o Tacrolimus (FK506) e o Sirolimus (rapamicina), foram introduzidos nos últimos 10 anos

(MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2012). Outros agentes que foram estudados para a profilaxia de DECH-a incluem combinações ou substituições por outros agentes, como micofenolatomofetil (MMF), pentostatin, Campath-1H®, fator de crescimento queratinócitos, etc. No entanto, destas, a utilização de MMF é a única alternativa que tem sido utilizada em substituição ao MTX, mas mesmo assim sem comprovação da sua eficiência em estudos humanos (AZEVEDO, 2010).

O tratamento sistêmico é indicado em pacientes com grau II-IV de DECH-a. O tempo médio de resolução de DECH-a é de 30-42 dias. Nos pacientes que respondem à terapia inicial, a redução das doses de corticóides pode ser progredida, minimizando os efeitos colaterais de curto prazo. O fracasso da terapia inicial é definido como a progressão da DECH-a após três dias, ausência de resposta após sete dias, ou resposta incompleta após 14 dias de tratamento. A terapia secundária é geralmente iniciada nestes casos de DECH-a "esteroide-refratária". A terapia consiste em doses mais elevadas do que as utilizadas na terapia inicial (AZEVEDO, 2010).

Pacientes que alcançam uma resposta completa têm cerca de 22% de mortalidade em comparação com uma taxa de 75% de pacientes que tenham DECH-a progressiva ou que não responderam ao tratamento inicial (AZEVEDO, 2010).

Os principais órgãos acometidos são o sistema imune, pele, fígado, trato gastrointestinal e pulmões. As manifestações cutâneas são em geral o primeiro sinal, caracterizadas por eritema nas palmas e plantas, precedido comumente por sensação de queimação ou prurido. Com a progressão da doença, exantema maculopapular envolve tórax, pescoço, bochechas e coloração violácea das orelhas. Acometimento mucoso é dificilmente distinguível da mucosite induzida pela quimioterapia. Pode haver, ainda, eritrodermia esfoliativa ou quadro cutâneo que se assemelha à necrólise epidérmica tóxica, o qual pode permanecer localizado nas áreas de pressão ou ser disseminado (SILVA; BOUZAS; FILGUEIRA, 2005).

1.3.5.2) DECH crônica (DECH-c)

Em contraste com a DECH-a, a DECH-c tende a ocorrer mais tarde e se apresenta com diferentes sinais e sintomas, com histopatologia subjacente diferente e fisiopatologia, que permanecem bem menos compreendidos (KABHAM; HIGGINS; SUNDRAM *et al.*, 2014.). Estas modificações encontram-se resumidas nos relatórios do grupo de trabalho do consenso do instituto nacional de saúde (NIH) americano sobre os critérios de ensaios clínicos na doença enxerto contra hospedeiro crônica realizadas em 2005 e 2006 e revisto em 2014 (FILIPOVICH *et al.*, 2005).

Pelo consenso, esses critérios são baseados em sinais clínicos e sintomas que podem ser facilmente avaliados em um ambiente ambulatorial por exame físico, com a exceção da função pulmonar e função hepática. Não é necessária biópsia de tecido (embora biópsia de tecido possa ser útil em casos de falta de diagnóstico e descobertas clínicas). Assim, a DECH-c normalmente é um diagnóstico clínico (COURIEL *et al.*, 2004).

A incidência da DECH-c vem se mantendo significativamente elevada, variando de 30 a 50% dos transplantes e 60 a 80% dos sobreviventes a longo prazo, e envolve a mucosa oral, pele, fígado, trato gastrointestinal (TGI) e sistema linfóide. A mucosa oral pode ser o primeiro local acometido e seu acometimento pode ser observado em até 80% dos pacientes com DECHc (SANTOS *et al.*, 2014). Essa incidência aumentada está associada ao uso prolongado de imunossuppressores, à diminuição da qualidade de vida e à menor sobrevida global (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2012).

A DECH-c ocorre três meses ou mais após o transplante, resultante de DECH-a ativa (forma progressiva), após intervalo livre de doença (forma quiescente) ou sem DECH-a prévia (forma de novo). Quanto à extensão é classificada como localizada, quando só pele e/ou envolvimento hepático estão presentes, e como extensa, quando outros órgãos estão envolvidos (SILVA; BOUZAS; FILGUEIRA, 2005).

O aumento na incidência da DECH-c pode ser explicado pelo número crescente de doadores HLA não idênticos ou não relacionados e o uso de sangue periférico como fonte de células progenitoras, entre outros fatores. Além disso, um percentual crescente de pacientes sobrevive às complicações durante o transplante graças a avanços nas áreas de suporte clínico, o que permite o acompanhamento em longo prazo dessa população com maior probabilidade de desenvolvimento da DECH-c (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2012).

A DECH-c é caracterizada pelo dano epitelial mediado por células mononucleares e fibrose. Linfócitos T citotóxicos CD8+ predominam no infiltrado e podem, diretamente, induzir o dano tecidual, porém outras células efetoras (células NK, macrófagos e mastócitos) e citocinas como TNF- α podem mediar a citotoxicidade. Mediadores solúveis induzem moléculas do complexo de histocompatibilidade (MHC) nos tecidos alvo e estimulam a proliferação e produção de colágeno pelos fibroblastos. A ativação crônica e a de granulação dos mastócitos contribuem para a indução da fibrose na DECH-c. A ativação policlonal de células B pode resultar na formação de vários auto-anticorpos, incluindo antinuclear, antiplaquetário, antieritropoético, antiepitelial e fator reumatóide (SILVA; BOUZAS; FILGUEIRA, 2005).

O grupo de trabalho do NIH recomenda os seguintes critérios para diagnóstico da DECHc: A – Distinção da DECH-a; B - Presença de pelo menos um sinal clínico diagnóstico da DECH-c ou a presença de pelo menos uma manifestação distinta (não vista na DECHa, mas não suficiente para ser considerada diagnóstica da DECHc), confirmada por biópsia pertinente de acordo com critérios histopatológicos definidos, testes laboratoriais ou imagens radiológicas, no mesmo ou outro órgão; C- exclusão de outros diagnósticos possíveis (BOUZAS *et al.*, 2016).

Um sistema de pontuação clínico (0-3) deve ser utilizado para a avaliação do envolvimento de órgãos ou locais, individualmente.

Uma avaliação global de gravidade (leve, moderada ou grave) deve ser realizada utilizando a combinação das pontuações obtidas na avaliação individual, dos órgãos ou locais acometidos (BOUZAS *et al.*, 2016).

Os órgãos considerados para a pontuação serão a pele, boca, olhos, TGI, fígado, pulmões, articulações e fascias e o trato genital feminino. Cada órgão receberá uma pontuação de 0 (nenhum envolvimento) a 3 (envolvimento grave);

A avaliação global da gravidade é baseada no número de órgãos ou locais envolvidos no grau de envolvimento de cada órgão afetado, conforme a FIGURA 1.7.

Leve - sem prejuízo funcional significante
- Somente 1-2 órgãos (exceto pulmões)
- Pontuação máxima de 1
Moderado - prejuízo funcional significante, mas sem incapacidade maior
- 3 ou mais órgãos com pontuação máxima de 1
- 1 órgão com pontuação máxima de 2
- Pulmão com pontuação de 1
Grave - incapacidade maior
- Pontuação de 3 em qualquer órgão ou local
- Pulmão com pontuação de 2

A avaliação global substituiu a nomenclatura "limitado-extenso"

FIGURA 1.7 – Avaliação global da DECH-c.

Fonte: Bouzas LFS, Silva MM, Tavares RBS, *et al.*, 2010.

A DECH-c leve pode ser tratada somente com medicamentos tópicos. Entretanto, os pacientes com DECH-c que envolve três ou mais órgãos, ou com pontuação de 2 ou mais em qualquer órgão, deverão ser considerados para tratamento sistêmico, como visto na FIGURA 1.8 (BOUZAS *et al.*, 2016).

Gravidade global	Alto risco para mortalidade*	Tratamento sistêmico
Leve	Não	Não
Leve	Sim	Sim
Moderado	Não/Sim	Sim
Grave	Não/Sim	Sim

* Plaquetas < 100.000/ L ou recebendo corticoide no momento do diagnóstico da DECH

Deve ser pesado o benefício do efeito enxerto-versus-tumor e o risco da DECH

FIGURA 1.8 – Indicação para tratamento sistêmico.

Fonte: Bouzas LFS, Silva MM, Tavares RBS, et al., 2010.

Ao contrário da DECH-a, a fisiopatologia da DECH-c ainda não é bem compreendida, o que dificulta a utilização de regimes profiláticos. A ocorrência de DECH-c, embora esteja associada a menos taxa de recidiva, permanece como principal causa de morbimortalidade tardias em receptores de TCTH. (BOUZAS *et al*, 2016) O acometimento de vários órgãos e complicações inerentes ao tratamento desta condição determina um manejo multidisciplinar, que inclui, além das especialidades médicas, acompanhamento nutricional, fisioterápico, psicológico, odontológico, social e terapia ocupacional (BOUZAS *et al.*, 2016), sendo a avaliação periódica da qualidade de vida recomendada nos pacientes com DECH-c, representando um instrumento eficiente de resposta ao tratamento.

1.4) Efeitos da DECH em cavidade oral

A cavidade oral é um dos órgãos mais afetados pela DECH. As manifestações orais da DECH que são bem visualizadas no exame clínico intraoral são: eritema, lesões liquenóides e/ou hiperqueratóticas, ulceração e mucocelos. (RATANATHARATHORN *et al*, 2001; FLOWERS *et al.*, 2002; LEE *et al.*, 2002) e acometem principalmente mucosas jugais, labiais

e língua (PEREIRA *et al.*, 2007), tornando a cavidade um excelente local para critérios de avaliação prospectiva de resposta.

Um sistema de pontuação de 0 a 15 pontos foi criado para avaliação da DECH oral. O objetivo é relatar a severidade e extensão de eritema e de lesões hiperqueratóticas e/ou liquenóides, o grau de ulcerações e o número de mucocelos (FIGURA 1.9). (TREISTER, *et al.*, 2010)

Alterações na mucosa	Sem evidência de DECH		Leve		Moderada		Severa	
	Ausência	0						
Eritema	Ausência	0	Eritema leve ou moderado (< 25%)	1	Eritema moderado ou grave (< 25%)	2	Eritema grave	3
Lesões liquenóides	Ausência	0	Alterações hiperqueratóticas (<25%)	1	Alterações hiperqueratóticas (25-50%)	2	Alterações hiperqueratóticas (> 50%)	3
Úlceras	Ausência	0	Ausência	0	Úlceras (\leq 20%)	3	Úlceras graves (> 20%)	6
Mucocelos	Ausência	0	1-5 mucocelos	1	6-10 mucocelos	2	Mais que 10 mucocelos	3
TOTAL								

FIGURA 1.9 – PONTUAÇÃO DA DECH DE CAVIDADE ORAL

Fonte: TREISTER, *et al.* 2010

De todos os pacientes que apresentam DECH no pós-transplante, estima-se que de 30% a 80% exibam alguma manifestação na cavidade oral apresentando sintomatologia em sua maioria (SCHUBERT *et al.*, 1984). Sendo que desses pacientes que desenvolvem DECH oral, a incidência de DECH-a é de 35 a 60% e de DECH-c de 72 a 83% (SCHUBERT; CORREA, 2008).

As principais manifestações clínicas da DECH-c oral incluem alterações liquenóides, ulcerações, atrofia da mucosa, disfunção das glândulas salivares, mucocelos superficiais, diminuição da abertura de boca em razão das alterações de esclerodermia e, conseqüentemente, fibrose perioral. A mucosa bucal e as faces laterais e ventrais da língua são comumente acometidas. Os sintomas mais comuns incluem dor, sensibilidade aos alimentos, boca seca e alteração do paladar. O diagnóstico diferencial pode ser feito com líquen plano,

infecção viral, toxicidade por drogas e carcinoma de células escamosas (CEC). Nesses casos, o exame histopatológico é obrigatório. Uma vez detectado na boca, a DECH-c deve ser investigada em outros órgãos (SANTOS *et al.*, 2014).

As características histológicas da DECH-c da mucosa oral não são patognomônicas, e as alterações acometem o epitélio e o tecido conjuntivo, assim como as glândulas salivares menores (SANTOS *et al.*, 2014).

Histopatologicamente observa-se evidência de hiperqueratose ou atrofia do epitélio, degeneração hidrópica da camada basal, fenda subepitelial, queratinócitos necróticos com núcleos picnóticos isolados na camada espinhosa, edema intracelular epitelial, além de corpos apoptóticos. No tecido conjuntivo, pode-se observar infiltrado linfocítico sub epitelial difuso e fibrose da lâmina própria. Microscopicamente, a DECH deve ser distinguida do líquen plano, lúpus eritematoso e síndrome de Sjogren (CÓRDOVA PETERSEN *et al.*, 2015).

Horn *et al.* (1995) sugeriram uma classificação histológica da DECH-c oral, variando de graus I a IV, de acordo com as alterações na mucosa oral e nas glândulas salivares(FIGURA 1.10).

Grau I	Mucosa: vacuolização das células basais, infiltrado linfocítico moderado e exocitose epitelial moderada Glândulas salivares: inflamação intersticial leve
Grau II	Mucosa: células epiteliais com vacuolização basal e disceratótica, queratinócitos necróticos com satelitose, infiltrado linfocítico moderado a intenso na submucosa e exocitose epitelial moderada Glândulas salivares: destruição acinar leve, dilatação ductal, metaplasia escamosa, acúmulo de muco, fibrose leve, proliferação de células ductais e infiltrado linfocítico periductal
Grau III	Mucosa: clivagem focal entre o epitélio e o tecido conjuntivo, infiltrado linfocítico intenso no tecido conjuntivo, células epiteliais disceratóticas e exocitose de linfócitos Glândulas salivares: infiltrado linfocítico intersticial acentuado. Destruição difusa de ductos e ácinos
Grau IV	Mucosa: separação de epitélio e tecido conjuntivo Glândulas salivares: perda quase completa dos ácinos, ductos dilatados, fibrose intersticial com ou sem inflamação

FIGURA 1.10 – Classificação histológica da DECH na mucosa oral e glândulas salivares

Fonte: Horn *et al.*, 1995.

Mais tarde, em 2006, Shulman et al. discutiram as alterações histopatológicas da DECH-c em vários órgãos e sugeriram uma nova classificação histopatológica para essa doença, de acordo com a classificação do Consenso do NIH (FIGURA 1.11). Quatro categorias diagnósticas foram estabelecidas por essa classificação: “sem DECH”, “possível DECH”, “compatível com DECH” e “DECH-c definida” em associações com as manifestações clínicas da DECHc.

Epitélio	Espessura epitelial (normal, atrófica, hiperqueratose e acantose), presença de vacuolização, apoptose, espongiose, queratinócitos atípicos, exocitose de linfócitos, presença de outras células inflamatórias e espessamento da lâmina basal
Lâmina própria	Tipo celular predominante no infiltrado inflamatório e sua distribuição em relação ao ducto salivar e epitélio
Glândulas salivares	Linfócitos no interior do ducto, infiltrado misto periductal, presença de linfócitos nos ácinos, apoptose nos ductos e ácinos, fibrose periductal, degeneração celular acinar, fibrose intersticial, ectasia ductal e perda da polaridade das células epiteliais do ducto

FIGURA 1.11 – Classificação histológica da DECH na mucosa oral e glândulas salivares.

Fonte: Shulman et al, 2006.

Enquanto a classificação de Horn é uma classificação histológica baseada no grau de infiltração linfocítica e destruição do ácino glandular, (SANTOS *et al.*, 2014) a classificação do Consenso do NIH reflete o conceito sobre a presença ou a ausência da DECH-c, destacando outras características histológicas.

Apesar de não haver estudos específicos sobre a efetividade da terapia sistêmica sobre as lesões orais da DECH, sabe-se que uma grande porcentagem dos pacientes com envolvimento oral responde ao tratamento sistêmico e não necessita de terapia local; exceto quando visa à reparação de úlceras e o controle da dor e da sensibilidade (SCHUBERT; CORREA, 2008). O tratamento das lesões orais da DECH envolve primeiramente cuidados de higiene oral, tais como escovação dentária, uso de fio dental e de enxaguatórios isotônicos, bem como controle da xerostomia (SCHUBERT; CORREA, 2008). O tratamento tópico da mucosa é o mesmo para os casos agudos e crônicos de DECH e deve ser feito através da

associação de corticosteróides tópicos, agentes antimicrobianos e anestésicos tópicos. Analgésicos sistêmicos podem ser prescritos em caso de dor.

O acompanhamento estomatológico deve ser rigoroso e frequente, com controle de cárie e doença periodontal, bem como monitoração rigorosa da qualidade da higiene bucal.

1.5) Neoplasias secundárias ao TCTH

O TCTH é usado amplamente para tratar pacientes com doenças hematológicas. A taxa de sucesso do TCTH está cada vez maior e alguns sobreviventes já foram acompanhados por mais de 3 décadas (CURTIS; METAYER; RIZZO *et al*, 2005).

A melhora na sobrevida após o transplante tem atraído maior atenção para complicações tardias relacionadas ao transplante. Uma complicação importante entre os pacientes que devemos considerar são as neoplasias secundárias, pois os pacientes submetidos ao TCTH têm um maior risco de desenvolver doenças malignas hematológicas, doenças linfoproliferativas e tumores sólidos (CEC, melanoma, glioblastoma e sarcoma) (BYUN *et al*, 2008; MONTEBUGNOLI *et al*, 2011), em virtude de vários fatores de risco, incluindo a irradiação corporal total (ICT), quimioterapia e DECH. Os dois primeiros são mais comuns de serem observados após o transplante, enquanto o último é menos frequente e ocorre após o TCTH e DECH.

Os carcinomas têm sido relatados no pulmão, fígado, pele, glândula parótida e mucosa oral (KRUSE; GRATZ, 2009). Em um estudo de coorte (MAJHAIL *et al.*, 2011) foram avaliados 4318 pacientes que foram submetidos ao TCTH (Leucemia mielóide aguda (LMA) 1742, Leucemia mielóide crônica (LMC) 2576), observando 66 (LMA 22, LMC 44) com uma mediana de 6 anos após o transplante e 72% com diagnóstico de DECH-c. A incidência cumulativa de cânceres sólidos foi 0,4% (IC 95% , 0,2%-0,8%) em 3 anos, 0,6% (IC 95%, 0,3%-1,1%) em 5 anos e 1,2% (IC 95%, 0,7%-1,9%), 10 anos após o transplante para LMA.

A incidência cumulativa correspondente de cânceres sólidos em pacientes com LMC foi 0,4% (IC 95%, 0,2%-0,7%), 0,9% (IC 95%, 0,6%-1,3%) e 2,4% (IC 95%, 1,7% - 3,3%), respectivamente. Entre os 66 pacientes com tumores sólidos, foi observado um percentual de 10% de incidência na cavidade oral (N=7). Os pacientes transplantados tiveram uma taxa 1.4 vezes maior que o esperado para tumores sólidos em comparação com as taxas de incidência da população em geral (O/E 1,40; IC 95%, 1,08-1,79, P = 0,01). Observaram-se significativamente elevados riscos para os tumores do lábio (O/E, 26,00, P <,001), língua (O/E, 9,25, P =. 003), boca (O/E, 7,33, P =. 02), esôfago (O/E, 10,50, P <. 001), a DECH-c foi o único fator de risco significativamente associado com câncer da cavidade oral. Os riscos de câncer de pulmão aumentaram entre pacientes mais velhos e com uma história de tabagismo antes do TCTH. O uso de fatores de crescimento para promover a pega da medula foi associado com aumento dos riscos de câncer de mama (risco relativo 8,3; IC 95%, 1,7-41,0; P = 0, 01).

Em uma revisão de literatura de 30 anos, foram relatados 64 casos de CEC em cavidade oral, com a seguinte distribuição: 30 não especificados, 16 em língua, 10 em glândula salivar, 6 em lábio, 3 em mucosa jugal e 1 em maxila. (KRUZE; GRATZ, 2004)

Diversos outros estudos relataram que a incidência de tumores sólidos secundários em pacientes com mais de 10 anos de transplante variou de 2,2 a 6,1% (CURTIS *et al.*, 1997; KOLB *et al.*, 1999).

A DECH oral é uma consequência do ataque ao epitélio do hospedeiro pelos linfócitos T do doador, e tal processo sugere que essa lesão imunológica em longo prazo predisponha o tecido à transformação maligna. Pacientes com DECH-c, apresentam imunodeficiência por longos períodos devido ao tratamento imunossupressor e devido à falta de mecanismos de vigilância imune ou a falta de células T reguladoras, células de tumores malignos podem se desenvolver e proliferar (DEMAROSI *et al.*, 2005). O líquen plano oral (LPO) é uma condição relativamente comum da mucosa oral de etiologia desconhecida que é clinicamente

e histologicamente idêntica às lesões liquenóides da DECH-c oral (DEMAROSI *et al.*, 2005; PEREIRA *et al.*, 2008). Em ambas as doenças o sistema imunológico desempenha um papel primordial na patogênese. Com base nos elementos da literatura, a taxa de potencial de malignização do LPO é controversa, porém há relatos de aumento de CEC decorrentes destas lesões (GONZALES-MOLES; SCULLY; GIL-MONTOYA, 2008).

Os estudos relacionados à incidência de um segundo tumor primário, mostram casos com os diagnósticos já estabelecidos, sem, no entanto, associá-los às lesões potencialmente cancerizáveis. Considerando que o câncer oral é representado em sua maioria por neoplasias epiteliais do tipo CEC, com comportamento bastante agressivo, é importante ressaltar que este tipo específico representa cerca de 50% de todos os tumores sólidos em pacientes submetidos a TCTH (KOLB *et al.*, 1999; DEMAROSI *et al.*, 2005; ABDELSAYASED *et al.*, 2002; CURTS *et al.*, 2005).

Além dos mecanismos celulares que associam a reação inflamatória crônica da DECH com malignização dos sítios afetados, há outros possíveis mecanismos de transformação maligna relacionados com a terapia imunossupressora de uso prolongado, realizada no tratamento da DECH-c. Tal supressão pode agir facilitando a infecção através de vírus oncogênicos, tais como papiloma vírus humano (HPV) ou EBV, o que seria normalmente controlado pelo sistema imune (KOLB *et al.*, 1999; CURTS *et al.*, 2005; DEMAROSI *et al.*, 2005).

Estudos que avaliam o risco de câncer em pacientes após o TCTH demonstraram um risco de desenvolvimento de neoplasias secundárias de quatro a sete vezes o da população em geral, sendo o de tumores sólidos de duas a três vezes maior (DEMAROSI *et al.*, 2005). Especificamente na Anemia de Fanconi foi relatado um aumento de dez a quinze vezes, diferença que pode ser presumivelmente relacionada à instabilidade cromossômica e a deficiência no processo de reparo da doença (MAJHAIL *et al.*, 2011). Os carcinomas têm sido relatados no pulmão, fígado, pele, glândula parótida e mucosa oral (CURTIS *et al.*, 1997).

Segundo Socie et al., (1992) quando há adição de fatores de risco, associando o TCTH e DECH-c, este risco pode estar aumentado em até 22 vezes, quando comparado ao da população em geral.

Atualmente, temos poucos dados referentes à incidência de tumores malignos na cavidade oral dos pacientes que foram submetidos ao TCTH alogênico no Brasil. Portanto, justifica-se esse estudo objetivando investigar alterações na cavidade oral, diagnosticar precocemente lesões potencialmente malignas e as lesões malignas, oferecendo melhor prognóstico e terapia adequada.

2. OBJETIVOS

2.1) Objetivo Principal

Avaliar a mucosa oral dos pacientes submetidos ao transplante de células-tronco hematopoéticas alogênico no sentido de identificar o aparecimento de lesões neoplásicas secundárias, avaliando a influencia do sistema imune e infecções virais.

2.2) Objetivos Específicos

- 1) Avaliar as características de normalidade e alterações da mucosa oral em pacientes submetidos ao TCTH alogênico;
- 2) Diagnosticar precocemente o aparecimento de lesões: benignas, potencialmente malignas e malignas;
- 3) Analisar a presença e frequência de células CD4, CD8, CD20 e FOXP3 através da imuno-histoquímica, em amostras de biópsias de lesões de cavidade oral;
- 4) Análise da presença de infecção por herpesvírus através da técnica de reação em cadeia da polimerase (PCR).

3. METODOLOGIA

3.1) Pacientes e Métodos

3.1.1) Desenho do estudo

Trata-se de um estudo de coorte prospectiva, onde foram avaliadas as mucosas orais dos pacientes que foram submetidos à TCTH alogênico. Além da avaliação clínica da mucosa oral, foram realizadas análises de radiografias panorâmicas, biópsias, citologias e avaliação da história pregressa desses pacientes em prontuário.

O estudo teve seu início em março de 2014 e término em novembro de 2016 com um total de 75 pacientes incluídos, com 31 amostras de citologias e biópsias. Os pacientes foram separados em dois grupos. O grupo 1 incluiu pacientes que foram avaliados imediatamente após o transplante; O grupo 2 incluiu pacientes de pós TCTH tardio. Os pacientes foram avaliados conforme encaminhamento da equipe médica responsável pelas revisões e acompanhamento dos pacientes. A primeira avaliação e os retornos eram agendados de maneira a coincidir com as revisões para não gerar gastos financeiros aos pacientes, exceto quando eram necessárias intervenções odontológicas de características urgentes.

A avaliação dos pacientes, as citologias e as biópsias foram realizadas no ambulatório de Odontologia do Instituto Nacional de Câncer (INCA), localizado na Praça da Cruz Vermelha, no Rio de Janeiro, Brasil. As biópsias eram encaminhadas a divisão de patologia (DIPAT) do INCA, onde eram confeccionados, pela mesma patologista, os laudos histopatológicos e as imuno-histoquímicas para a pesquisa de marcadores anti-CD4, anti-CD8, anti-CD20 e anti-FOXP3. A obtenção de DNA e detecção viral por PCR foram realizadas no laboratório de Oncovirologia do centro de transplante de medula óssea (CEMO).

Os dados de interesse foram colhidos de uma forma padronizada de maneira a avaliar longitudinalmente o perfil epidemiológico dos pacientes após TCTH. Os dados foram arquivados em uma ficha clínica padronizada (ANEXO 1) e transcrito para um banco de

dados, através do programa Open Clínica. O banco de dados foi composto por variáveis clínicas, demográficas, anatomopatológicas, resultados de exames de imagem e laboratoriais.

3.1.2) Critérios de Inclusão

- Pacientes que foram submetidos ao TCTH alogênico;
- Idade superior a 10 anos completos;
- Assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) pelo paciente ou pelos pais/responsáveis quando pediátrico.

3.1.3) Critérios de Exclusão

- Pacientes que tiveram recaída da doença;
- Pacientes que foram submetidos ao TCTH alogênico em outra instituição que não tinha as informações necessárias em prontuários.

3.2) Avaliação Odontológica

De acordo com a rotina da Seção de Odontologia, os pacientes foram avaliados pelo Cirurgião Dentista (CD) responsável pelo estudo após o TCTH com retorno a cada seis meses, ou de acordo com a necessidade nos casos de presença de manifestação oral da DECH-c ou de outras alterações bucais. Com o fim de eliminar despesas de deslocamento para o paciente, os procedimentos da pesquisa foram realizados no dia que o paciente comparecia ao hospital para consulta ou realização de exames, conforme encaminhamento médico.

No exame odontológico foram realizadas as etapas abaixo descritas, e as observações e resultados foram anotados na ficha clínica (ANEXO 1):

- ✓ Coloração, forma, volume e textura da mucosa oral;
- ✓ Radiografia panorâmica dos maxilares;

- ✓ Forma e volume da maxila e mandíbula;
- ✓ Biópsia e/ou citologias de lesões potencialmente malignas ou com características de malignidade;

3.3) Avaliação da DECH

A avaliação clínica da DECH foi realizada conforme proposto pelo Consenso do NIH através do somatório dos escores de avaliação para cada manifestação oral separadamente, variando de 0 a 15 com os maiores escores representando as formas mais graves da doença.

A- Eritema

0	Sem alteração
1	Eritema leve ou moderado <25% da superfície.
2	Eritema moderado >25% da superfície ou eritema grave <25% da superfície.

B - Lesão liquenóides

0	Sem lesão liquenóide
1	Superfície envolvida <25%
2	Superfície envolvida 25% – 50%
3	Superfície envolvida >50%

C - Áreas de ulceração

0	Sem ulceração
3	Superfície envolvida <20%
6	Superfície envolvida >20%

D - Formação de mucoceles (numero total)

0	Sem mucocele
1	1 a 5 mucocelos
2	5 – 10 mucocelos
3	>10 mucocelos.

A DECH-c da mucosa oral foi graduada em leve, moderada ou grave, de acordo com a soma dos escores.

LEVE	Escore 1 para eritema, lesão liquenóide e mucocele.
MODERADA	Escore 2 para eritema, lesão liquenóide e mucocele. e/ou escore 3 para ulceração.
GRAVE	Escore 3 para eritema, lesão liquenóide e mucocele e/ou escore 6 para ulceração

O diagnóstico de DECH oral foi realizado no momento da inclusão dos pacientes no estudo e durante o seguimento, e caso necessário, o tratamento instituído. Já o diagnóstico e tratamento da DECH oral anterior à inclusão, assim como a DECH sistêmica anterior à inclusão dos pacientes no estudo e durante todos os seus seguimentos, foram baseados em relatos médicos nos prontuários.

Em relação ao diagnóstico de DECH oral e nos demais órgãos, considerando desde a data do transplante até a última visita do paciente ao ambulatório.

3.4) Medição da taxa de fluxo salivar total não estimulada

O método utilizado para a medição foi adaptado do descrito por Screebny (NAVAZESH; CHRISTENSEN; BRIGHTMAN, 1992). O teste foi realizado durante as consultas dos pacientes. O ambiente do consultório onde foi realizado o exame de sialometria, era um ambiente calmo e desprovido de qualquer barulho que pudesse entreter o paciente, era bem iluminado e confortável. Os pacientes eram instruídos a engolir qualquer saliva na boca

imediatamente antes do teste, que consistia em manter a cabeça elevada e não engolir a saliva por 5 minutos e, em seguida, expectorar toda a saliva acumulada na boca em um recipiente universal de 30 ml.

Foi realizada a medição de Ph através da fita teste indicadora de ph (universal) e então o volume foi aspirado por uma seringa para a mensuração. A quantidade total da secreção salivar foi dividida por 5 para poder calcular a quantidade de ml de saliva que o paciente produzia em 1 minuto. Dessa maneira o fluxo salivar foi expresso em ml/min.

3.5) Critérios para a realização de biópsia e/ou citopatologia

- Pacientes em uso de imunossupressores que apresentaram úlceras sem resposta ao tratamento por 1 mês;
- Pacientes que não estavam em uso de imunossupressores que apresentaram úlceras sem resposta ao tratamento por 14 dias;
- Pacientes em uso de imunossupressores que apresentaram lesões brancas sem sinal clínico de DECH-c em até 5 anos pós-TCTH foram acompanhados e as biópsias foram realizadas se houvesse alteração. Pacientes com 5 anos ou mais de pós-TCTH foi realizado biópsia;
- Pacientes sem uso de imunossupressores que apresentaram lesões brancas não compatíveis com sinais clínicos da DECH-c.
- Qualquer lesão de característica benigna, potencialmente maligna e maligna.

3.6) Imuno-histoquímica

A técnica foi realizada de acordo com protocolos padronizados o DIPAT/INCA e o método de semi-quantificação utilizado foi uma estimativa visual do percentual de células positivas para o marcador em relação ao total de linfócitos presentes na amostra, como habitualmente é realizado na rotina de diagnóstico.

Em nosso trabalho, essa técnica foi utilizada para avaliar as populações de linfócitos infiltrantes nos tecidos estudados; a saber linfócitos T CD4 e CD8, linfócitos T reguladores FOXP3+ e linfócitos B (CD20). Os procedimentos foram realizados no DIPAT/INCA, utilizando as biópsias realizadas durante o estudo.

3.7) Avaliação Molecular

Foi realizada a detecção de 7 tipos de herpesvírus por PCR multiplex e confirmado por PCR em tempo real para EBV e HHV-6.

3.7.1) Extração de DNA

O DNA foi extraído a partir de seções de material fixado e impregnado em parafina (FFPE), utilizando o conjunto de reagentes Reliaprep FFPE gDNA miniprep system (Promega), seguindo as indicações do fabricante. O DNA foi quantificado em um aparelho Nanodrop (R) e avaliado quanto a sua amplificabilidade mediante uma reação de PCR para o gene b-globina.

3.7.2) PCR Multiplex Pan-Herpes

Utilizado para detecção simultânea de 7 tipos de herpesvírus na mesma reação/amostra. Reação de PCR contendo iniciadores (do inglês, primers) específicos para os Herpesvírus HSV-1 e 2, VZV, CMV, HHV-6, HHV-7, EBV (concentração de cada um dos primers 0,2uM), 3 mM de MgCl₂, 0,25 mM de cada d2U de Taq Polymerase Platinum(R) (Life Technologies). O perfil térmico foi o seguinte: 1 ciclo de 95°C por 5 minutos seguido de 40 ciclos de 95°C 30 segundos, 70-60 °C de temperatura de annealing por 30 segundos, 72°C por 1 minuto. O limite de detecção do método se encontra entre 25-50 cópias, dependendo do vírus analisado.

3.7.3) PCR em tempo real (qPCR)

As reações de qPCR foram realizadas em uma plataforma Viia7 (Applied Biosystems, Life Technologies) usando sondas de hidrólise (TaqMan®) e dois primers específicos para cada alvo, EBV e HHV-6, assim como para o gene constitutivo b2-microglobulina (b-2MG). As sondas foram marcadas no extremo 5' com 6-carboxifluoresceína (FAM) e no extremo 3' com o quencher MGB (do inglês, minor groove binder). As reações de qPCR para amplificação do genoma dos vírus EBV e HHV-6 foram realizadas com 20 µL de volume final, e continham 10 µL de TaqMan® PCR Master Mix Universal (Applied Biosystems), primers e sondas, assim como 5 µL de DNA extraído do tecido FFPE.

As reações para CMV e SHV, consistiu de uma desnaturação a 50°C por 2 minutos e 95°C por 10 minutos, seguido de 50 ciclos por 15 segundos a 95°C e extensão de 1 minuto a 60°C. Em cada reação foram incluídos, além do DNA do paciente em duplicata, um conjunto de padrões (plasmídeos contendo o fragmento de interesse) quantificados, em diluições

seriadas em base log10 e e dois controles de reação sem DNA (NTC: do inglês, No Template Control) para cada alvo.

3.8) Análise Estatística

A análise estatística foi realizada através do programa SPSS 18.0. Trata-se de uma análise descritiva dos dados encontrados no exame clínico e laboratorial.

3.9) Considerações éticas

Segundo as recomendações éticas do Conselho Nacional de Saúde, na Resolução 466/12, de 12 de dezembro de 2012, inciso III, alínea G: “obter consentimento livre e esclarecido do participante da pesquisa e/ou seu representante legal, inclusive nos casos de pesquisas que, por sua natureza, impliquem justificadamente, em consentimento posterior. E, alínea I: "prever procedimentos que assegurem a confidencialidade e a privacidade a não estigmatização dos participantes da pesquisa, garantindo a não utilização das informações em prejuízo das pessoas e/ou das comunidades, inclusive em termos de autoestima, de prestígio e/ou de aspectos econômicos-financeiros”. O presente projeto de pesquisa foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) sob o número 60/12, sendo aprovado em 27 de agosto de 2012 (ANEXO 2). Todos os pacientes ou responsáveis assinaram o TCLE (ANEXOS 3 e 4), autorizando a utilização dos dados dos participantes nesta pesquisa bem como a divulgação dos resultados. O estudo não trouxe prejuízo aos sujeitos envolvidos e todos os participantes da pesquisa tiveram assegurado o anonimato da sua identidade de acordo com o prescrito na resolução 196/96 do conselho nacional de saúde, que contém diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos, e todos os aspectos éticos e legais referentes às fases do projeto foram respeitados de acordo com essa resolução.

4. RESULTADOS

4.1) Características clínicas e sócio-demográficas dos pacientes avaliados

Um total de 75 pacientes submetidos ao TCTH alogênico foram avaliados no período entre março de 2014 e novembro de 2016. Destes 75 pacientes, 3 foram excluídos por falha de inclusão, sendo realizado o acompanhamento de um total de 72 pacientes.

Os pacientes foram incluídos em dois grupos, definidos de acordo com o tempo de pós-transplante. Dessa forma, os pacientes com pós-transplante imediato ou precoce foram incluídos no grupo 1, totalizando 13 pacientes, sendo que o mais recente datava abril de 2016. Os pacientes com pós transplante tardio foram incluídos no grupo 2, totalizando 59 pacientes, sendo que o transplante mais tardio datava de outubro de 1984.

Os pacientes de sexo masculino perfizeram 56,9% da amostra total (n=41), sendo que no grupo 1 a maioria foi do sexo feminino. Houve predomínio de brancos nos dois grupos, representando 43,1% (n=31) do total da amostra. A mediana de idade foi de 39 anos, o paciente mais novo apresentava 10 anos e o paciente mais velho apresentava 62 anos no momento do exame. Os pacientes do sexo feminino apresentaram média etária superior quando comparados aos masculinos em ambos os grupos estudados. Quando questionados em relação ao uso de álcool e tabaco, a maior parte da nossa amostra relatou nunca ter feito o uso, representando 68% e 83% respectivamente. (TABELA 4.1)

As informações contidas na Tabela 4.1, eram coletadas no prontuário dos pacientes. Logo, observa-se que um percentual mínimo de pacientes pertencentes ao grupo 2 não relatou quando as variantes cor, etilismo e tabagismo.

TABELA 4.1 – CARACTERÍSTICAS SOCIO-DEMOGRÁFICAS DOS PACIENTES (N=72)

DADOS DEMOGRÁFICOS E HISTÓRICO	Grupo 1 N(%)	Grupo 2 N(%)	Grupo 1 + Grupo 2 N(%)
Gênero			
Feminino	9(69,2%)	22(37,3%)	31(43,1%)
Masculino	4(30,8%)	37(62,7%)	41(56,9%)
Total	13(100%)	59/100%	72/100%
Cor			
Branca	6(46,1%)	25(42,4%)	31(43,1%)
Parda	2(15,4%)	23(39%)	25(34,7%)
Negra	5(38,5%)	10(16,9%)	15(20,8%)
Não Relatado	0(0%)	1(1,7%)	1(1,4%)
Total	13(100%)	59/100%	72/100%
Idade (Mediana)			
Feminino	29(NA)	53(NA)	41(NA)
Masculino	25,5(NA)	40(NA)	38,5(NA)
Total	29(NA)	43(NA)	39(NA)
Etilismo			
Sim	3(23,1%)	18(30,5%)	21(29,2%)
Não	10(76,9%)	39(66,1%)	49(68%)
Não Relatado	0(0%)	2(3,4%)	2(2,8%)
Total	13(100%)	59(100%)	72(100%)
Tabagismo			
Fumante	1(7,7%)	3(5,1%)	4(5,6%)
Ex-Fumante	0(0%)	6(10,2%)	6(8,3%)
Não Fumante	12(92,3%)	48(81,3%)	60(83,3%)
Não Relatado	0(0%)	2(3,4%)	2(2,8%)
Total	13(100%)	59(100%)	72(100%)

NA = Não se aplica

4.2) Diagnóstico e características dos transplantes nos pacientes avaliados

Entre os diagnósticos, os mais prevalentes foram LMA (27,8%), LLA (23,6%) e LMC (19,4%). Em relação aos transplantes, a maioria obteve células-tronco de doador relacionado, totalizando 86,1% (n=62) dos pacientes e a medula óssea foi a fonte de células-tronco mais utilizada representando 79,2% (n=57) de todos os transplantes.

O regime de condicionamento utilizado em quase metade dos pacientes no GR1 e um pouco mais da metade no GR2, foi a associação de ciclofosfamida (Cy) e Bussulfano (BU) representando 51,4% (n=37) do total de pacientes, bem como o tratamento medicamentoso profilático para DECH disparadamente mais utilizado em ambos os grupos foi a associação de Ciclosporina (CSO) e Metotrexate (MTX), representando 88,9% (n=64) do número total de pacientes. (TABELA 4.2)

TABELA 4.2 – CARACTERÍSTICAS DOS TRANSPLANTES DOS PACIENTES AVALIADOS (N=72)

DADOS DO TRANSPLANTE	Grupo 1 N(%)	Grupo 2 N(%)	Grupo 1 + Grupo 2 N(%)
Diagnóstico inicial			
Leucemia Mielóide Aguda	4(30,8%)	16(27,1%)	20(27,8%)
Leucemia Linfóide Aguda	4(30,8%)	14(23,7%)	18(25%)
Leucemia Mielóide Crônica	3(23,1%)	11(18,6%)	14(19,4%)
Anemia Aplástica	1(7,7%)	9(15,3%)	10(13,9%)
Síndrome Mielodisplásica	1(7,7%)	7(11,9%)	8(11,1%)
Linfoma não Hodgkin	0(0%)	2(3,4%)	2(2,8%)
Total	13(100%)	59(100%)	72(100%)
Tipo de doador			
Relacionado	10(77%)	52(88,1%)	62(86,1%)
Não relacionado	3(23%)	7(11,9%)	10(13,9%)
Total	13(100%)	59(100%)	72(100%)
Fonte de células tronco			
Medula Óssea	9(69,2%)	48(81,3%)	57(79,2%)
Sangue Periférico	3(23,1%)	10(17%)	13(18%)
Cordão Umbilical	1(7,7%)	1(1,7%)	2(2,8%)
Total	13(100%)	59(100%)	72(100%)
Condicionamento			
Ciclofosfamida + Bussulfano	6(46%)	31(52,5%)	37(51,4%)
Ciclofosfamida + Irradiação corporal total	2(15,3%)	9(15%)	11(15,8)
Ciclofosfamida + Irradiação corporal total + Globulina antitumócito	2(15,3%)	3(5,1%)	5(6,9%)
Ciclofosfamida + Fludarabina	1(7,7%)	3(5,1%)	4(5,6%)
Bussulfano + Fludarabina	1(7,7%)	2(3,4%)	3(4,2%)
Ciclofosfamida	0(0%)	2(3,4%)	2(2,8%)
Ciclofosfamida + Fludarabina + Globulina antitumócito	0(0%)	2(3,4%)	2(2,8%)
Ciclofosfamida + Bussulfano + Globulina antitumócito	0(0%)	1(1,7%)	1(1,4%)
Ciclofosfamida + Bussulfano + Irradiação corporal total	1(7,7%)	0(0%)	1(1,4%)
Bussulfano + Fludarabina + globulina antitumócito	0(0%)	1(1,7%)	1(1,4%)
Bussulfano + Melfano + Globulina antitumócito	0(0%)	1(1,7%)	1(1,4%)
Bussulfano + Melfano	0(0%)	1(1,7%)	1(1,4%)
Enduran + Globulina antitumócito	0(0%)	1(1,7%)	1(1,4%)
Ciclofosfamida + Globulina antitumócito	0(0%)	1(1,7%)	1(1,4%)
Aracytin	0(0%)	1(1,7%)	1(1,4%)
Total	13(100%)	59(100%)	72(100%)
Profilaxia para DECH			
Ciclosporina + Metrotexate	10(77%)	53(89,8%)	64(88,8%)
Ciclosporina	0(0%)	4(6,8%)	4(5,6%)
Ciclosporina + Micofenolatomofetil	2(15,3%)	1(1,7%)	2(2,8%)
Ciclosporina + Metrotexate + Tacrolimus	1(7,7%)	0(0%)	1(1,4%)
Ciclosporina + Tacrolimus	0(0%)	1(1,7%)	1(1,4%)
Total	13(100%)	59(100%)	72(100%)

Em 61 pacientes o tempo de pós-TCTH foi menor que 10 anos, representando 84,7% da amostra total, 8 pacientes tiveram um tempo de pós TCTH igual ou superior a 10 anos e menor que 20 anos de pós-TCTH e 3 pacientes apresentaram tempo de pós-TCTH superior a 20 anos de pós-TCTH.

4.3) Diagnóstico da DECH oral e sistêmica

Dos 72 pacientes, 5 pacientes (Grupo1=1/Grupo 2=4) não apresentaram DECH em nenhum órgão, em 5 pacientes (Grupo1=1/Grupo2=4) apenas 1 órgão foi acometido, em 10 pacientes (Grupo1= 2/Grupo2= 8) houve o acometimento em 2 órgãos, 9 pacientes (Grupo1=

4/Grupo2= 5) tiveram 3 órgãos acometidos, 15 pacientes (Grupo1= 3/Grupo2= 12), 4 órgãos e 28 pacientes (Grupo1= 2/Grupo2= 26) apresentaram DECH em 5 ou mais órgãos. (FIGURA 4.1)

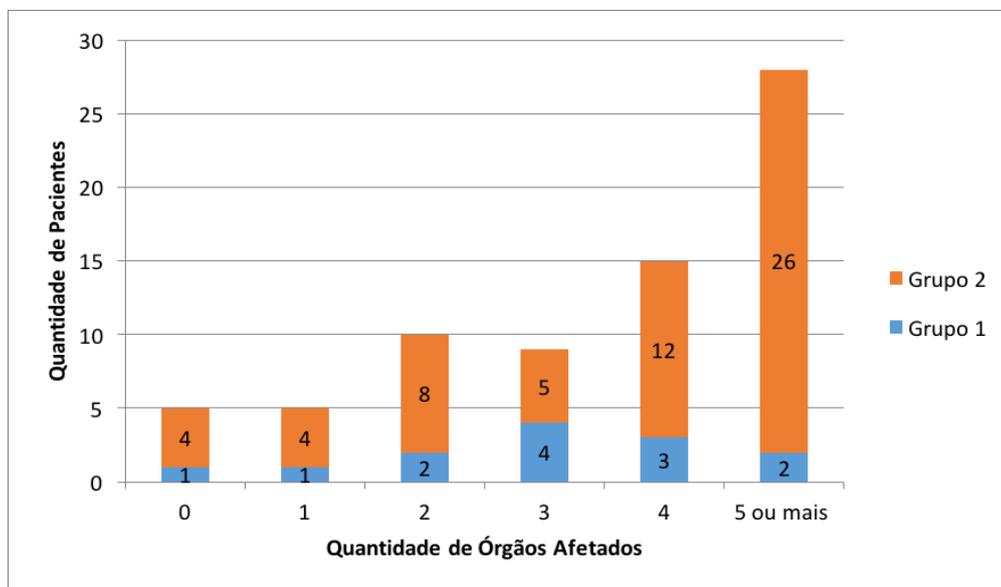


FIGURA 4.1 – QUANTIDADE DE ÓRGÃOS ACOMETIDOS PELA DECH

Em relação à presença de DECH, a pele foi o órgão mais acometido, representando 88,8% (n=61) dos pacientes, seguido de cavidade oral com 77% (n=53) e fígado com 70,6% (n=47) (TABELA 4.3).

Mais da metade (52,8%) dos pacientes apresentaram DECH-a em pelo menos um órgão. Sessenta e oito por cento dos pacientes apresentaram o subtipo de DECH-c descrito como crônico clássico, o que nos remete ausência de sinais agudos concomitantes e 9,7% dos pacientes apresentaram DECH-c descrito como crônico em sobreposição, onde se encontra sinais de DECH-a e DECH-c concomitantes (“Overlap”). (TABELA 4.3)

TABELA 4.3 – PRESENÇA DE DECH (N=72)

PRESENÇA DE DECH	Grupo 1 N(%)	Grupo 2 N(%)	Grupo 1 + Grupo 2 N(%)
Oral			
Não	3(21,5%)	16(23,2%)	19(23%)
Aguda	1(7,1%)	8(11,6%)	9(10,8%)
Crônica	9(64,3%)	40(58%)	49(59%)
“Overlap”	1(7,1%)	5(7,2%)	6(7,2%)
Total	14(100%)*	69(100%)*	83(100%)*
Pulmão			
Não	12(92,3%)	42(71,2%)	54(75%)
Aguda	0(0%)	0(0%)	0(0%)
Crônica	1(7,7%)	17(28,8%)	18(25%)
“Overlap”	0(0%)	0(0%)	0(0%)
Total	13(100%)	59(100%)	72(100%)
Olhos			
Não	7(53,8%)	21(33,9%)	28(37,3%)
Aguda	0(0%)	7(11,3%)	7(9,3%)
Crônica	5(38,5%)	33(53,2%)	38(50,7%)
“Overlap”	1(7,7%)	1(1,6%)	2(2,7%)
Total	13(100%)	62(100%)*	75(100%)*
Fígado			
Não	7(53,8%)	18(25%)	25(29,4%)
Aguda	1(7,7%)	16(22,2%)	17(20%)
Crônica	4(5,6%)	35(48,6%)	39(45,9%)
“Overlap”	1(7,7%)	3(4,2%)	4(4,7%)
Total	13(100%)	72(100%)*	85(100%)*
Pele			
Não	2(13,3%)	9(10,9%)	11(11,2%)
Aguda	8(53,3%)	30(36,1%)	38(38,8%)
Crônica	4(26,7%)	38(45,8%)	42(42,9%)
“Overlap”	1(6,7%)	6(7,2%)	7(7,1%)
Total	15(100%)*	83(100%)*	98(100%)*
TGI			
Não	8(%)	26(%)	34(%)
Aguda	4(%)	18(%)	22(%)
Crônica	2(%)	22(%)	24(%)
“Overlap”	1(%)	5(%)	6(%)
Total	15(100%)*	71(100%)*	86(100%)*
Outros			
Não	13(100%)	54(91,5%)	67(93,1%)
Aguda	0(0%)	0(0%)	0(0%)
Crônica	0(0%)	5(8,5%)	5(6,9%)
“Overlap”	0(0%)	0(0%)	0(0%)
Total	13(100%)	59(100%)	72(100%)

* Em alguns órgãos, o total foi maior que o número de pacientes. Isso se deve ao fato de alguns órgãos terem apresentado mais de um tipo de DECH ao longo do estudo.

4.4) Terapia medicamentosa para DECH nos pacientes avaliados

Os tratamentos sistêmicos realizados para DECH dependeram de diversos fatores, dentre eles podemos citar a quantidade de órgãos afetados e a progressão ou regressão da DECH, sendo muitas vezes necessário ajustes de dosagens das medicações, associações de drogas imunossupressoras ou até mesmo a troca das mesmas. De todos os imunossupressores, a prednisona, a ciclosporina e o ursacol foram os mais utilizados conforme descrito na TABELA 4.4.

TABELA 4.4 – TRATAMENTO SISTÊMICO PARA DECH

TRATAMENTO SISTÊMICO PARA DECH	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 1 + Grupo 2
PREDNISONA	8	44	52
CICLOSPORINA	9	41	50
URSACOL	8	38	46
TACROLIMO	3	17	20
METILPREDNISOLONA	2	14	16
OUTROS	1	15	16

Quando os pacientes apresentavam DECH em cavidade oral concomitante a outros órgãos, além do tratamento imunossupressor sistêmico, o tratamento tópico foi instituído quando necessário e quando a DECH se restringiu a cavidade oral, o tratamento tópico foi indicado, sendo por vezes o único tratamento instituído.

Dos 72 pacientes incluídos nesse estudo, 53 pacientes apresentaram DECH oral desde o transplante até a última consulta (TABELA 4.3), incluindo relatos em prontuários anteriores à inclusão, no momento da inclusão e nas consultas posteriores. Dessa forma, desses 53 pacientes, 36 pacientes apresentaram manifestação oral da DECH no momento da inclusão ou em algum outro momento posterior a inclusão, sendo assim possível descrever as características das manifestações orais, bem como os tratamentos instituídos. Em 25 pacientes dentre os 36 foi necessário o tratamento tópico, representando 69,4% dos pacientes. Destes 25 pacientes, 12 pacientes fizeram o uso só da dexametasona em elixir, 3 pacientes fizeram o uso só de tacrolimo em pomada e 10 fizeram o uso das duas medicações tópicas em momentos distintos ou em concomitância.

O início do uso da medicação tópica se deu ou quando o paciente teve algum sintoma que adveio da manifestação oral da DECH ou quando a DECH estava restrita a cavidade oral. Como nem toda manifestação oral da DECH é sintomática e dependendo do limiar de dor que é individual de cada paciente, o paciente pode não precisar de nenhum tratamento tópico somente ou em conjunto com o tratamento sistêmico quando este já está sendo utilizado.

4.5) Avaliação das Manifestações orais da DECH

No nosso estudo, dos 36 pacientes que apresentaram DECH oral em algum momento desde a inclusão, apenas 8,3% (n=3) dos pacientes foram assintomáticos e 66,7% (n=24) dos pacientes não apresentaram limitação à ingestão oral. Nos pacientes que apresentaram algum tipo de limitação à ingestão oral, que representou 25% (n=9) dos pacientes, uma adequação de dieta oral foi realizada e tratamento tópico utilizado. É importante ressaltar que não houve pacientes em que a manifestação oral foi um fator de impedimento ou limitação maior da ingestão oral.

Ao exame clínico intraoral, as manifestações orais da DECH mais frequentes nos pacientes foram: lesões liquenóides em 32 pacientes (88,9%), onde a maioria apresentou alterações hiperqueratóticas em menos de 25% da superfície de cavidade oral; Eritema em 22 pacientes do total das amostras (61,1%) e em alguns casos o surgimento de úlceras e mucoceles, conforme descrito na TABELA 4.5.

Vale ressaltar que em alguns pacientes, a avaliação da cavidade oral era dificultada por apresentarem microstomia relacionado à esclerodermia em pacientes que também apresentavam DECH de pele.

TABELA 4. 5 – MANIFESTAÇÕES ORAIS DA DECH POSTERIOR À INCLUSÃO (N=36)

MANIFESTAÇÕES ORAIS DA DECH POSTERIOR À INCLUSÃO	Grupo 1 N(%)	Grupo 2 N(%)	Grupo 1 + Grupo 2 N(%)
Boca			
Sem sintomas	0(0%)	3(11,1%)	3(8,3%)
Sintomas leves com sinais da doença mas sem limitação significativa para a ingestão oral	7(77,8%)	17(63%)	24(66,7%)
Sintomas moderados com sinais da doença com limitação PARCIAL da ingestão	2(22,2%)	7(25,9%)	9(25%)
Sintomas graves com sinais da doença ao exame com limitação MAIOR da ingestão oral	0(0%)	0(0%)	0(0%)
Total	9(100%)	27(100%)	36(100%)
Eritema			
Ausência	4(44,4%)	10(37%)	14(38,9%)
Eritema leve ou moderado(< 25%)	3(33,3%)	10(37%)	13(36,1%)
Eritema moderado ou grave(> 25%)	2(22,2%)	6(22,2%)	8(22,2%)
Eritema grave	0(0%)	1(3,7%)	1(2,8%)
Total	9(100%)	27(100%)	36(100%)
Lesões Liquenóides			
Ausência	1(11,1%)	3(11,1%)	4(11,1%)
Alterações hiperqueratóticas(< 25%)	3(33,3%)	15(55,6%)	18(50%)
Alterações hiperqueratóticas (25-50%)	4(44,4%)	9(33,3%)	13(36,1%)
Alterações hiperqueratóticas (>50%)	1(11,1%)	0(0%)	1(2,8%)
Total	9(100%)	27(100%)	36(100%)
Úlceras			
Ausência	6(66,7%)	20(74,1%)	26(72,2%)
Úlceras (<=20%)	3(33,3%)	7(25,9%)	10(27,8%)
Úlceras graves (>=20%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)
Total	9(100%)	27(100%)	36(100%)
Mucocele			
Ausência	8(88,9%)	22(81,5%)	30(83,3%)
1-5 mucocelos	1(11,1%)	4(14,8%)	5(13,9%)
6-10 mucocelos	0(0%)	0(0%)	0(0%)
Mais que 10 mucocelos	0(0%)	1(3,7%)	1(2,8%)
Total	9(100%)	27(100%)	36(100%)

No nosso estudo, dos 36 pacientes que se queixaram de “boca seca”, 16 pacientes não apresentavam manifestações orais de DECH no momento da realização da sialometria. Dentre esses 16 pacientes, 6 apresentaram DECH oral anteriormente a inclusão e 10 não apresentaram DECH oral em nenhum momento, podendo ser esse o primeiro sinal da presença de DECH oral. Porém a hipossalivação só foi constatada em 4 dos 6 pacientes que apresentaram DECH oral anterior à inclusão. Os 20 pacientes restantes queixosos de “boca seca” e que apresentaram DECH oral posteriormente a inclusão, somente 8 de fato apresentaram hipossalivação.

4.6) Avaliação dos pacientes submetidos ao exame histopatológico

Nos pacientes que apresentavam alguma alteração na mucosa oral, onde se se suspeitava tanto de patologias benignas, potencialmente malignas e malignas, uma biopsia foi obtida. Dessa forma, 16 dos 72 pacientes foram submetidos a biópsias e/ ou citologias, obtendo-se um total de 31 amostras. O número de amostras foi maior do que o número de pacientes, pois em alguns pacientes as amostras foram retiradas de mais de um lugar. Nesse grupo, o sexo masculino predominou no grupo de pós-transplante tardio, enquanto no grupo de pós-transplante imediato predominou o sexo feminino, porém em relação à população geral, ambos os sexos foram representados por números equivalentes a metade do total de amostras. O diagnóstico predominante foi LLA, seguida de LMA e LMC (Tabela 4.6). As demais características tiveram frequências similares ao grupo total (tabelas 4.1 e 4.2).

Dos 16 pacientes submetidos ao exame, 3 não apresentaram DECH posterior à inclusão, 6 pacientes desenvolveram DECH oral tanto anteriormente quanto posteriormente à inclusão e 7 pacientes apresentaram DECH oral somente posterior à inclusão. Logo, 13 pacientes apresentaram DECH oral em algum momento e as características bem como as manifestações orais da DECH oral estão representadas na tabela 4.7. Porém algumas manifestações merecem destaque. Dentre elas podemos citar que apenas um paciente dos treze não apresentou sintoma em relação a DECH oral e os demais apresentaram desde sintomas leves a sintomas moderados, porém não afetando a ingesta oral. Entre as manifestações orais mais frequentes, temos o eritema leve a moderado em 53,8% (n=7), lesões liquenóides em todos os pacientes sendo a maioria (61,5%) menor do que 25% da superfície oral, 30,8% (n=4) de 25 a 50% da superfície oral e 7,7% (n=1) em mais do que 50 % da superfície. As úlceras estiveram presentes em um percentual importante de 38,5% (n=5) dos pacientes.

TABELA 4.6- PACIENTES SUBMETIDOS ÀS BIÓPSIAS E/OU CITOLOGIAS (N=16)

PACIENTES SUBMETIDOS À BIÓPSIAS E/OU CITOLOGIAS	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 1 + Grupo 2 N(%)
Sexo			
Masculino	1	7	8(50%)
Feminino	2	6	8(50%)
Total	3	13	16(100%)
Cor			
Branca	1	7	8(50%)
Parda	1	4	5(31,25%)
Negra	1	2	3(28,75%)
Total	3	13	16(100%)
Tipo de doador			
Relacionado	3	11	14(87,5%)
Não relacionado	0	2	2(12,5%)
Total	3	13	16(100%)
Tabagismo			
Sim	2	1	3(28,75%)
Não	1	12	13(81,25%)
Total	3	13	16(100%)
Etilismo			
Sim	2	3	5(31,25%)
Não	1	10	11(68,75%)
Total	3	13	16(100%)
Fonte de células-tronco			
Medula Óssea	1	10	11(68,75%)
Sangue Periférico	1	3	4(25%)
Cordão Umbilical	1	0	1(6,25%)
Total	3	13	16(100%)
Condicionamento			
Ciclofosfamida + Bussulfano	1	6	7(43,75%)
Ciclofosfamida + Irradiação corporal total	2	2	4(25%)
Ciclofosfamida + Fludarabina	0	2	2(12,5%)
Ciclofosfamida	0	1	1(6,25%)
Ciclofosfamida + Fludarabina + Globulina antitímócito	0	1	1(6,25%)
Ciclofosfamida + Irradiação corporal total + Globulina antitímócito	0	1	1(6,25%)
Total	3	13	16(100%)
Profilaxia para DECH			
Ciclosporina + Metrotexate	2	13	15(93,7%)
Ciclosporina + Micofenolatomofetil	1	0	1(6,3%)
Total	3	13	16(100%)
Diagnóstico			
Leucemia Linfóide Aguda	2	3	5(31,2%)
Leucemia Mielóide Aguda	1	3	4(25%)
Leucemia Mielóide Crônica	0	4	4(25%)
Anemia Aplástica	0	2	2(12,5%)
Linfoma não-Hodgkin	0	1	1(6,3%)
Total	3	13	16(100%)
Presença de DECH Oral			
Anterior à inclusão	1	8	9
Posterior à inclusão	2	11	13

TABELA 4.7 – MANIFESTAÇÕES ORAIS DOS PACIENTES QUE APRESENTARAM DECH (N=13)

PACIENTES SUBMETIDOS À BIÓPSIAS E/OU CITOLOGIAS	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 1 + Grupo 2 N(%)
Boca			
Sem sintomas	0	1	1(7,7%)
Sintomas leves com sinais da doença, SEM limitação significativa para a ingestão oral	1	5	6(46,15%)
Sintomas moderados com sinais da doença c/ limitação PARCIAL da ingestão oral	1	5	6(46,15%)
Sintomas graves com sinais da doença ao exame c/ limitação MAIOR da ingestão oral	0	0	0(0%)
Total	2	11	13(100%)
Eritema			
Ausência	0	3	3(23,1%)
Eritema leve ou moderado (< 25%)	1	6	7(53,8%)
Eritema moderado ou grave (> 25%)	1	2	3(23,1%)
Eritema grave	0	0	0(0%)
Total	2	11	13(100%)
Lesões Liquenóides			
Ausência	0	0	0(0%)
Alterações hiperqueratóticas (< 25%)	1	7	8(61,5%)
Alterações hiperqueratóticas (25-50%)	0	4	4(30,8%)
Alterações hiperqueratóticas (>50%)	1	0	1(7,7%)
Total	2	11	13(100%)
Úlceras			
Ausência	1	7	8(61,5%)
Úlceras (<=20%)	1	4	5(38,5%)
Úlceras graves (>=20%)	0	0	0(0%)
Total	2	11	13(100%)
Mucoceles			
Ausência	1	9	10(76,9%)
1-5 mucocelos	1	2	3(23,1%)
6-10 mucocelos	0	0	0(0%)
Mais que 10 mucocelos	0	0	0(0%)
Total	2	11	13(100%)

As tabelas 4.8 e 4.9 apresentam as características do transplante e os detalhes dos exames citológicos e histológicos realizados no material biológico extraído dos participantes deste estudo, podendo assim avaliar as características dos pacientes individualmente.

TABELA 4.8 – CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS E DO TRANSPLANTE DOS PACIENTES SUBMETIDOS AO EXAME HISTOPATOLÓGICO

Paciente	Sexo	Cor	Idade	TCTH	Diagnóstico	Fonte	Condicionamento	DECH Sistêmica	DECH oral
1	F	Branca	43	2006	LMA	MO	CY+BU	Olhos e Pulmão	CR- Eritema, Lesão Liquenóide e Úlcera
2	M	Parda	35	2010	LLA	MO	CY + ICT	Pele, TGI, Olhos e Fígado	CR- Eritema e Lesão Liquenóide
3	M	Parda	25	2013	AA	MO	CY+BU	Pele, TGI, Fígado e Olhos	CR- Eritema, Lesão Liquenóide, Úlcera e Mucocele
4	M	Negra	61	2003	LNH	MO	CY+FLU	Fígado, TGI, Esôfago, Pulmão e Olhos	CR- Eritema e Lesão Liquenóide
5	M	Branca	16	2013	LLA	MO	CY + ICT	Pele, Fígado e Olhos	CR- Lesão Liquenóide
6	F	Parda	39	2013	LMC	MO	CY	Pulmão, Pele e Olhos	CR- Lesão Liquenóide e Úlcera
7	F	Branca	57	2012	LMA	MO	CY+BU	Pele, Olhos e TGI	CR- Eritema e Lesão Liquenóide
8	F	Branca	26	2004	LMA	MO	CY + ICT + ATG	Pele, Fígado, Pulmão e olhos	CR- Eritema e Lesão Liquenóide
9	M	Branca	39	2008	LMC	SP	CY+BU	Pele, TGI, Fígado, Pulmão, Fascia e Olhos	CR- Eritema, Lesão Liquenóide e Úlcera
10	M	Parda	34	2002	LMC	MO	CY+BU	Pele, TGI, Fígado e Pulmão	OV- Eritema, Lesão liquenóide e Úlcera
11	M	Parda	38	2012	LMA	SP	CY+BU	Pulmão, Pele e Olhos	NÃO
12	F	Branca	41	2011	LLA	SP	CY+FLU	Olhos, Pele, TGI, Pulmão e Fígado	CR- Eritema e Lesão Liquenóide
13	F	Branca	56	2014	AA	SP	FLU + CY + ATG	Pele, TGI, Fígado e Olhos	CR- Eritema, Lesão Liquenóide, Úlcera e Mucocele
14	M	Negra	59	2008	LMC	MO	CY+BU	Fígado, TGI, Pele, Pulmão e Olhos	CR- Lesão Liquenóide, Úlcera e Mucocele
15	F	Branca	14	2015	LLA	CU	CY + ICT	Pele e Fígado	NÃO
16	F	Negra	39	2015	LLA	MO	CY + ICT	Pele, TGI, Fígado e Olhos	CR- Eritema e Lesão Liquenóide

F= Feminino; M=Masculino/ AA= Anemia Aplástica; LLA= Leucemia Linfóide Aguda; LMA= Leucemia Mielóide aguda; LMC= Leucemia Mielóide Crônica; LNH= Linfoma não-Hodgkin/ MO= Medula Óssea; SP= Sangue Periférico; CU= Cordão Umbilical/ ATG= Globulina antitímócito; BU= Bussulfano; CY= Cliclofosfamida; ICT=Irradiação corporal total; FLU= Fludarabina/ CR- Crônica; OV=Overlap.

TABELA 4.9 – BIÓPSIAS E CITOLOGIAS

PACIENTE	EXAME	LÂMINAS	LOCAL	RESULTADO HISTOPATOLÓGICO
1	Biópsia	A	Glândula salivar	Glândula salivar sem alterações histológicas
2	Biópsia	A	Língua	Carcinoma de células escamosas.
		B	Língua	Carcinoma de células escamosas. A lesão infiltra até o tecido muscular estriado. Presença de infiltração vascular. Limites cirurgicos, vistos em congelação, livres de neoplasia.
	Citologia	C	Língua	Amostra sem possibilidade de avaliação. Representada por células escamosas, algumas com núcleos aumentados de volume, porém degenerados.
3	Biópsia	A	Lábio inferior	Compatível com Doença enxerto contra hospedeiro ativa. Infiltrado liquenoide, exocitose de linfócitos e apoptose focal.
		B	Glândula salivar	Compatível com Doença enxerto contra hospedeiro crônica. Infiltrado linfoplasmocitário com dano de ductos intralobulares e fibroplasia periductal.
4	Biópsia	A	Glândula salivar	Compatível com Doença enxerto contra hospedeiro crônica. Glândulas salivares menores exibindo fibrose periductal associada a leve infiltrado linfocitário, com exocitose focal no epitélio ductal.
5	Biópsia	A	Língua	Papiloma escamoso
		B	Língua	Papiloma escamoso
6	Biópsia	A	Palato duro	Compatível com Papilomavírus humano. Lesão papilomatosa com hiperqueratose e alterações citopáticas sugestivas de ação viral.
	Citologia	B	Palato duro	Ausência de efeito citopático viral. Amostra representada por células escamosas típicas.
7	Biópsia	A	Mucosa jugal	Compatível com Doença enxerto contra hospedeiro ativa. Infiltrado liquenoide, exocitose de linfócitos e apoptose focal.
		B	Glândula salivar	Compatível com Doença enxerto contra hospedeiro crônica. infiltrado linfoplasmocitário com dano de ductos intralobulares e fibroplasia periductal.
8	Biópsia	A	Língua	Compatível com Doença enxerto contra hospedeiro ativa. Hiperplasia epitelial com exocitose de linfócitos, discreta fibroplasia e infiltrado linfocitário no córion. Sem apoptose.
		B	Língua	Compatível com Doença enxerto contra hospedeiro ativa. Hiperplasia epitelial com exocitose de linfócitos, discreta fibroplasia e infiltrado linfocitário no córion. Sem apoptose.
		C	Língua	Hiperplasia epitelial e hiperqueratose.
	Citologia	D	Língua	Material hipocelular representado por células escamosas com alterações inflamatórias, por vezes ceratinizadas sem atipia. Flora bacteriana discreta.
9	Biópsia	A	Lábio inferior	Não há critérios para Doença enxerto contra hospedeiro nessa amostra. Glândulas salivares menores com aspecto histológico normal.
		B	Mucosa jugal	Compatível com Doença enxerto contra hospedeiro crônica. Mucosa escamosa exibindo hiperplasia epitelial e vacuolização do epitélio basal, com presença de corpos apoptóticos ocasionais (>3). Há infiltrado linfocitário de aspecto liquenóide com leve exocitose de linfócitos e cologenização no córion superficial.
		C	Palato mole	Compatível com Doença enxerto contra hospedeiro crônica. Mucosa escamosa exibindo hiperplasia epitelial com papilomatose, esporços corpos apoptóticos e áreas de vacuolização do epitélio basal. O córion é escassamente representado.
10	Biópsia	A	Mucosa jugal	Mucosa escamosa com hiperplasia epitelial e ceratinização. Há discreto infiltrado linfocitário e alguns melanófagos no tecido conjuntivo subepitelial. Ausência de corpos apoptóticos.
		B	Lábio inferior	Hiperplasia epitelial sem atipias e hiperqueratose. Esparsos linfócitos no tecido conjuntivo subepitelial.
11	Biópsia	A	Glândula salivar	Glândulas salivares menores com infiltrado linfocitário periacinar e atrofia acinar focal. Presença de ocasionais plasmócitos. Ausência de fibrose.
		B	Lábio inferior	Compatível com Doença enxerto contra hospedeiro crônica. Mucosa Labial exibindo áreas de destacamento do epitélio escamoso, hiperplasia epitelial e ocasionais ceratinócitos necróticos, associados a raros linfócitos intraepiteliais. Degeneração de ceratinócitos basais que assumem aspecto poliédrico. No tecido conjuntivo subepitelial observa-se infiltrado linfocitário superficial intersticial.
12	Biópsia	A	Glândula salivar	Compatível com Doença enxerto contra hospedeiro crônica. Glândulas salivares menores com 3 focos de infiltrado linfoplasmocitário intralobular e periductal, com destruição focal de ácinos e leve fibroplasia associada.
13	Citologia	A	Língua	Negativo para células malignas.
14	Citologia	A	Língua	Carcinoma de células escamosas. Positivo para células malignas.
15	Citologia	A	Mucosa jugal	Negativo para células malignas.
		B	Mucosa jugal	Negativo para células malignas..
16	Biópsia	A	Mucosa Jugal	Amostra sem possibilidade de avaliação. Representada por diminuto fragmento de tecido fibroso. Negativo para células malignas nesta amostra.

Como podemos observar na tabela 4.8, todos os pacientes que foram submetidos à biópsia apresentavam DECH sistêmica, onde a DECH ocular esteve presente em quase todos os pacientes (n=14), bem como a DECH oral que apresentou a mesma frequência. Em relação à profilaxia para DECH, todos usaram a associação de ciclosporina e metotrexate, exceto a paciente 15 que fez uso da ciclosporina com micofenolato mofetil. Em relação ao condicionamento e a fonte de células-tronco, bem como no total da amostra, a maioria fez a associação de ciclofosfamida e bussulfano e a fonte de célula tronco mais utilizada foi a medula óssea.

Dois dos dezesseis pacientes tiveram o diagnóstico de CEC. A localização do tumor em ambos foi em língua, os pacientes pertenciam ao grupo de pós-transplante tardio (Grupo 2), eram do sexo masculino, não apresentaram histórico de etilismo e tabagismo, os doadores eram relacionados, a fonte de células tronco foi a medula óssea e a profilaxia para DECH foi CSA e MTX. Ambos pacientes apresentaram DECH em mais 5 outros órgãos além da DECH de cavidade oral.

O paciente 2, tinha 35 anos de idade, era pardo, o TCTH ocorreu em outubro de 2010, seu condicionamento foi com CY + ICT e a sua doença base foi LLA. Ao exame clínico intraoral apresentou lesão eritematosa, branca, exofítica, corrugada e séssil (FIGURA 4.2), sendo realizada então a citologia em um primeiro momento, por ser um procedimento menos invasivo, não foi conclusivo na amostra, após foi submetido à biópsia incisional e a glossectomia parcial em julho de 2015, ou seja, 5 anos após o transplante, com laudo compatível com Carcinoma de células escamosas (FIGURA 4.3).



FIGURA 4.2 FOTO CLÍNICA DO PACIENTE 2

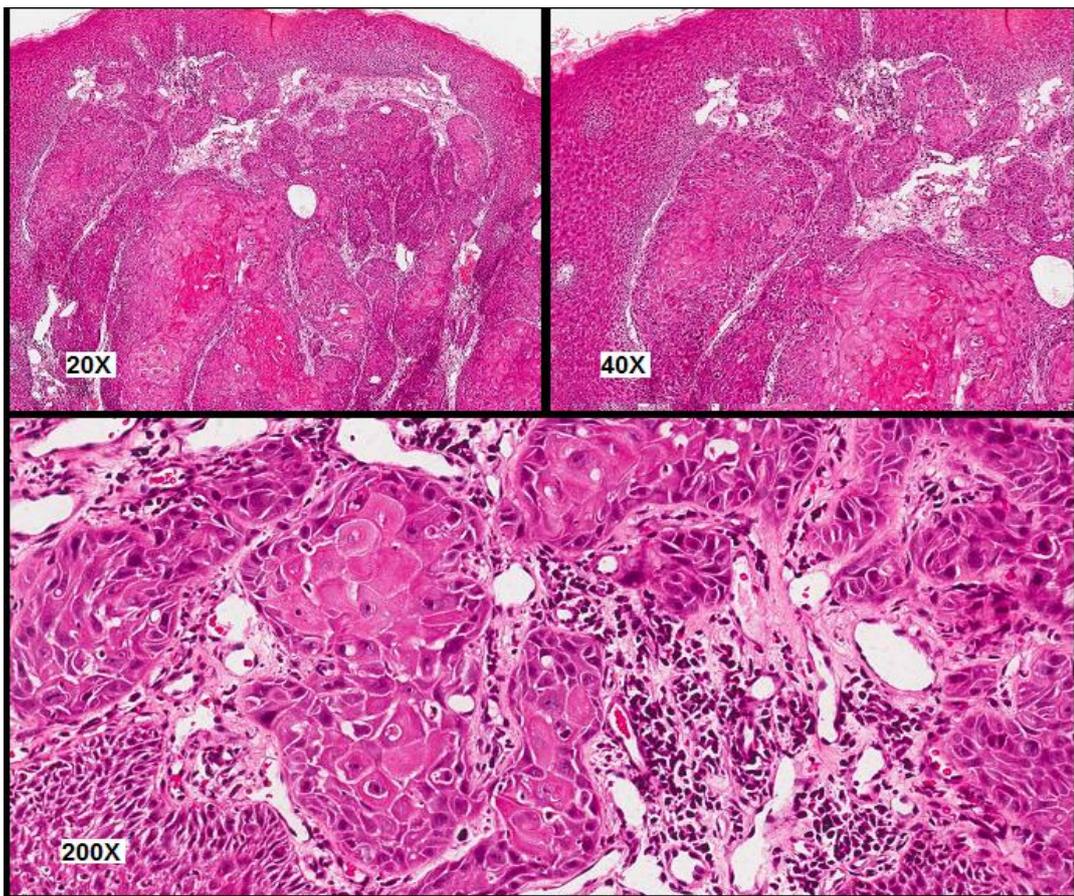


FIGURA 4.3 – lâmina da histopatologia do paciente 2 em um aumento de 20x ;40x ;200x.. Alterações compatíveis com: lesão infiltrante até o tecido muscular estriado com a presença de infiltração vascular e células com mitoses atípicas .

Já o paciente 14, tinha 59 anos, era negro, o TCTH aconteceu em julho de 2008, seu condicionamento foi Cy + BU e sua doença de base foi LMC. Ao exame clínico intraoral apresentou lesão branca, ulcerada e endurecida à palpação (FIGURA 4.4), sendo submetido a citologia em novembro de 2014, ou seja, 6 anos após o transplante. Ao exame citopatológico apresentou positividade para células malignas e já iniciou o tratamento adequado. Como a biópsia não foi realizada, não apresenta lâmina de histopatológico.



FIGURA 4.4 – FOTO CLÍNICA DO PACIENTE 14

Cerca de 43,8% (n=7) dos pacientes apresentaram quadro histopatológico compatível com DECH. Ao exame histopatológico podemos visualizar infiltrado liquenóide, exocitose de linfócitos e apoptose focal, como visualizado na FIGURA 4.5. Nesse caso, essa lâmina pertence ao paciente 5 da tabela 4.

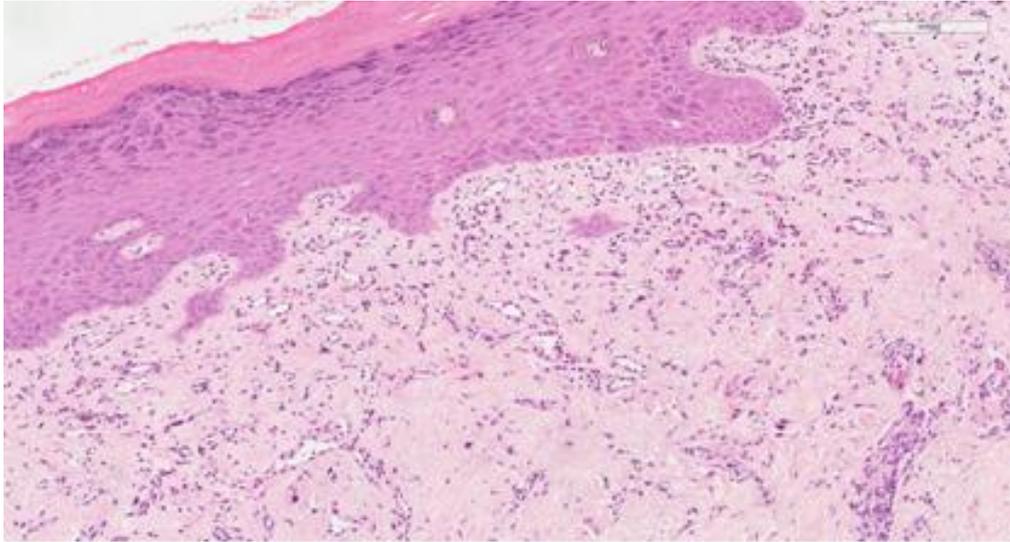


FIGURA 4.5 - lâmina da histopatologia de dech (paciente 7) em um aumento de 100x. Observa-se evidencia hiperqueratose ou atrofia do epitélio e no tecido conjuntivo, pode-se observar infiltrado linfocítico sub epitelial difuso e fibrose da lâmina própria

4.7) Análise das subpopulações linfocitárias infiltrantes e infecções virais nas biopsias de DECH oral de pacientes submetidos ao TCTH

Realizou-se a imunohistoquímica para CD4, CD8, CD20 e FOXP3 em pacientes que realizaram biópsia que apresentavam características histopatológicas de DECH oral, CEC e lesões benignas. Esta análise não incluiu pacientes que realizaram citologia ou biópsias que não apresentavam amostra que possibilitasse avaliação . (TABELA 4.9)

A relação CD4/FOXP3 foi elevada em muitos pacientes, sendo maior nos pacientes 2, 3, 5 e 9, onde a proporção foi maior do que 10:01, sendo os pacientes 3 e 9 com quadros compatíveis com DECH oral, o paciente 2 com quadro compatível com CEC e o paciente 5 com quadro histopatológico compatível com papiloma escamoso. A paciente 10, nas duas amostras de diferentes localizações, a relação CD4/FOXP3 foi de 10:01. Porém, essa paciente apresentava quadro histopatológico compatível com hiperplasia epitelial e hiperqueratose.

A maioria das nossas amostras que foram realizadas as imunohistoquímicas, apresentaram relação sempre mais elevada em CD4 do que FOXP3, o que nos mostra que as

células T reguladoras se encontram em numero mais baixo.

Na FIGURA 4.6, representada pela imuno-histoquímica do paciente 9, podemos visualizar melhor as características dessa relação no tecido, em um dos pacientes que apresentaram DECH oral.

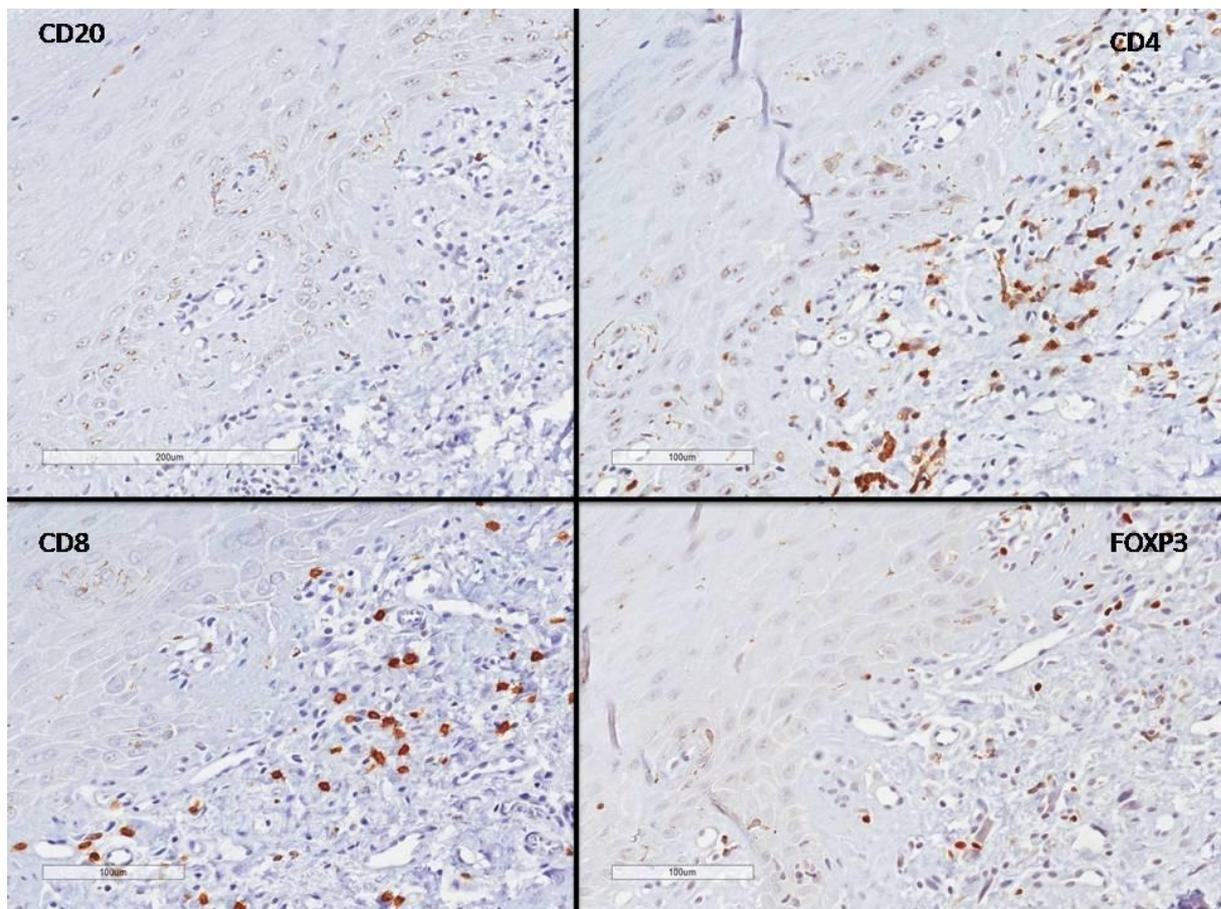


FIGURA 4.6 – MARCAÇÃO PARA CD20, CD4, CD8 E FOXP3 EM UM PACIENTE COM DECH (PACIENTE 9)

Em relação ao CD4 e FOXP3, o paciente 8, o quadro histopatológico também foi compatível com DECH oral e foi o que mais apresentou tanto CD4 quanto FOXP3, com relação CD4/FOXP3 de 4:01 devido o valor mais elevado em ambos. E não apresentou positividade para CD20, conforme visualizado na FIGURA 4.7.

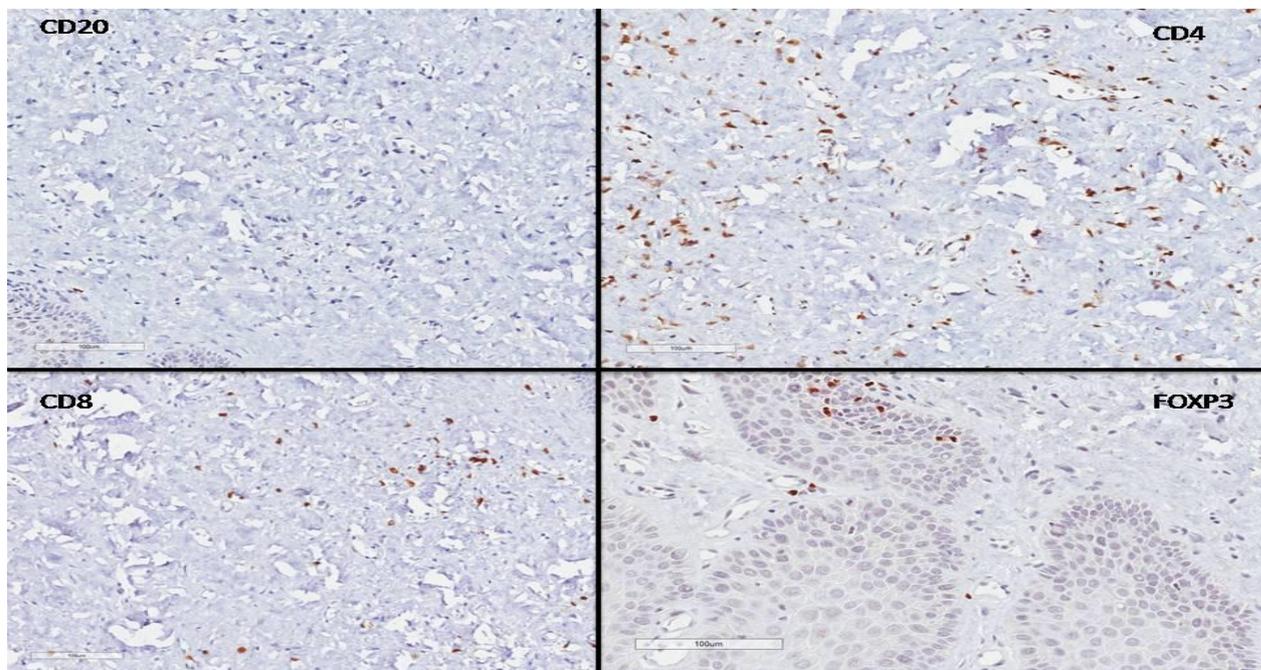


FIGURA 4.7 – MARCAÇÃO PARA CD 20, CD4, CD8 E FOXP3 EM PACIENTE COM DECH (PACIENTE 8)

Em relação ao CD8, o paciente 11 foi o que apresentou a maior quantidade, chegando a 50% em mucosa oral. Tanto em CD4 quanto em FOXP3 o quantitativo foi parecido nas duas amostras, sendo a relação entre eles um pouco maior (05:01) em mucosa do que na glândula salivar (04:01). A FIGURA 4.8 representa o quantitativo na amostra realizada em mucosa.

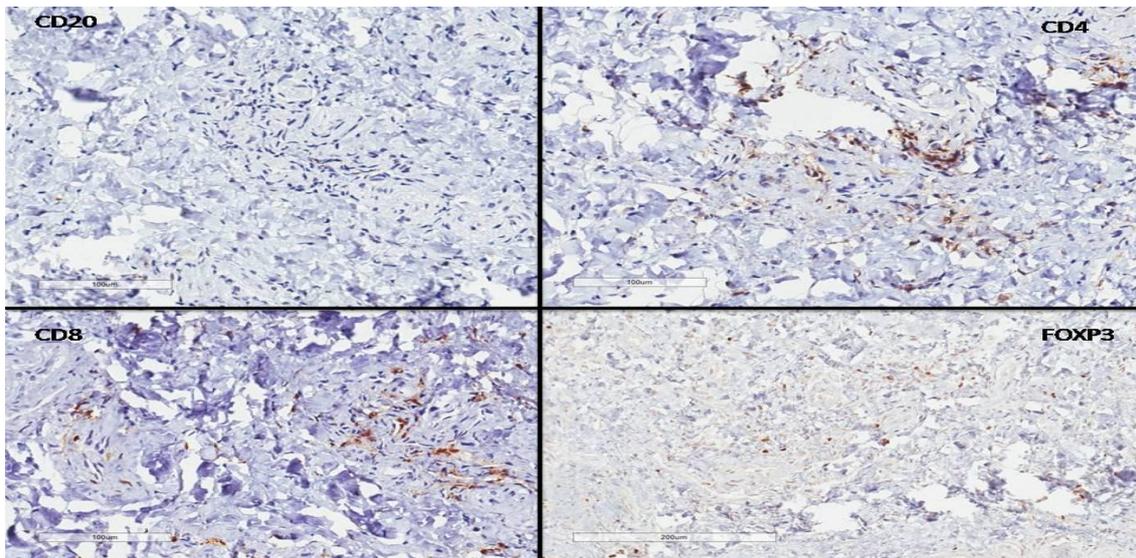


FIGURA 4.8– MARCAÇÃO PARA CD20, CD4,CD8 E FOXP3 EM UM PACIENTE COM DECH (PACIENTE 11)

TABELA 4.10 – RESULTADOS SEMIQUANTITATIVOS DE AVALIAÇÃO DE POPULAÇÕES LINFOCITÁRIAS INFILTRANTES NA DECH ORAL E PRESENÇA VIRAL

Paciente	Nº PCR	Exame	Lâminas	CD20	CD4	CD8	FOXP3	CD4/FOXP3	Deteção viral
1	2	Biópsia	A	raros	raros	raros	zero	NA	Negativo
2	3	Biópsia	A	raros	80%	20%	raros	>10:1	CMV, VZV, EBV
	A1		Negativo						
	A2		HHV6, HHV7, EBV						
3	10	Biópsia	A	30%	40%	30%	10%	04:01	Negativo
	4		B	70%	20%	10%	raros	>10:1	
4	5	Biópsia	A	raros	40%	60%	10%	04:01	EBV
5	6	Biópsia	A	zero	60%	40%	raros	>10:1	Negativo
7	12	Biópsia	A	raros	60%	40%	10%	06:01	Negativo/ HHV6, EBV
	13		B	50%	30%	20%	10%	03:01	
8	14	Biópsia	A	raros	60%	40%	10%	04:01	Negativo
	17		B	zero	80%	20%	20%	04:01	
9	20	Biópsia	B	10%	45%	45%	raros	>10:1	HHV-6/Negativo
	21		C	zero	raros	raros	raros	NA	
10	25	Biópsia	A	raros	50%	50%	<10%	10:01	EBV
	26		B	zero	60%	40%	<10%	10:01	Negativo
11	27	Biópsia	A	raros	30%	70%	<10%	04:01	Negativo
	28		B	20%	30%	50%	<10%	05:01	
12	NA	Biópsia	A	60%	30%	10%	15%	02:01	Negativo

NA = Não se aplica

Na figura 4.11, observamos que as amostras 1, 15, 16 e 29 representam marcadores de peso molecular de 100 pares de base (pb); as amostras 7 e 22 representam um controle positivo VZV (161 pb); as amostras 8 e 23 representam um controle positivo HHV6 (183 pb); as amostras 9 e 24 representam o controle positivo CMV (131 pb), EBV (229 pb), HSV 1/2 (292 pb) e HHV7 (347 pb); Enquanto as outras são amostras de DNA obtidas de cortes de parafina de nossos pacientes. Como podemos ver na figura 4.9, as amostras 3,5,13,19 e 25 mostraram positividade para alguns dos vírus testados como relatado na tabela 4.10.

As amostras 3 e 19, correspondentes a biópsias do paciente 2 que desenvolveu CEC, foram analisadas por PCR em tempo real para a presença dos vírus CMV, VZV e EBV (amostra 3) e HHV6, HHV7 e EBV (amostra 19) mostrando-se positiva a todos os testados.

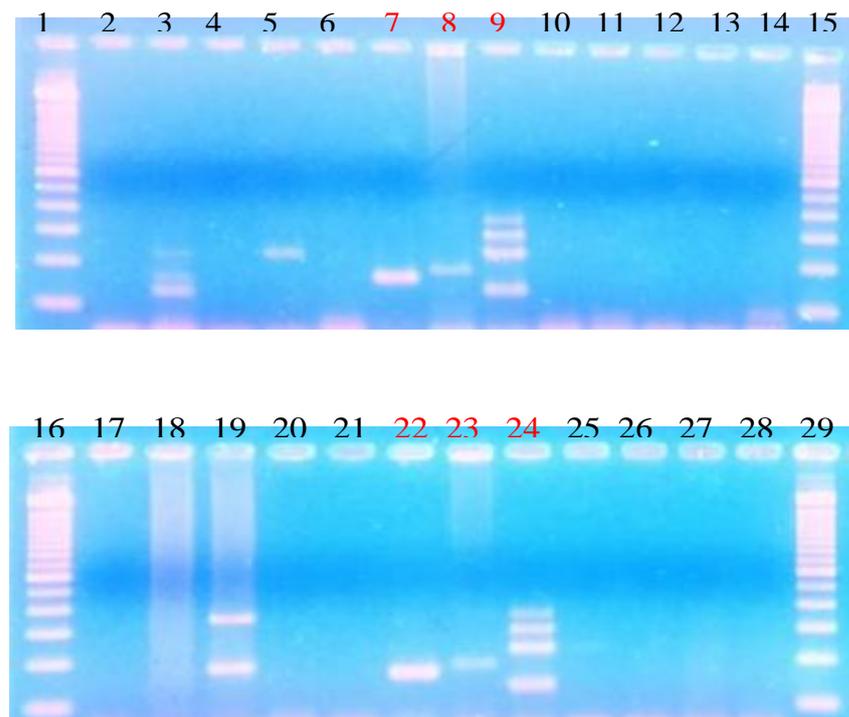


FIGURA 4.9- PCR

5. DISCUSSÃO

O TCTH é uma opção de tratamento para aqueles que apresentam malignidades sanguíneas, falhas na medula óssea, do sistema imune ou desordens genéticas. (ALLISON, 2016)

Na literatura, muitos artigos relatam complicações a curto prazo como DECH e infecções. No entanto, com a melhora na sobrevida após o transplante e com a crescente população de sobreviventes a longo prazo, houve percepções das complicações tardias relacionadas ao TCTH (EHRHARDT *et al.*, 2016), sendo uma das mais devastadoras, o desenvolvimento de neoplasias secundárias (LOWE, BHATIA, SOMLO, 2007)

Tem se identificado vários fatores de risco relacionados ao alo-TCTH que podem estar envolvidos no desenvolvimento de neoplasias secundárias (EHRHARDT *et al.*, 2016; YOKOTA *et al.*, 2012; GALLAGHER, FORREST, 2006). Estes incluem o uso de ICT como parte do regime de condicionamento, radioterapia anterior, imunodeficiência por incompleta recuperação após alo-TCTH, o uso de imunossupressores para DECH, DECH, idade avançada (EHRHARDT *et al.*, 2016; YOKOTA *et al.*, 2012; GALLAGHER, FORREST, 2006), estimulação antigênica, atividade de vírus oncogênicos e predisposição genética (LOWE, BHATIA, SOMLO, 2007).

5.1 Características demográficas e sociais, DECH oral e o risco para neoplasias secundárias

Em nosso estudo, a população masculina foi maior do que a população feminina assim como no estudo de Pereira *et al.* (2014). A maioria dos nossos pacientes não eram tabagistas e nem etilistas, incluindo os pacientes que desenvolveram CEC. Este resultado é compatível com Schimidt *et al.* (2004) que verificaram que 1/3 dos pacientes de sua amostra acometida por CEC, nunca fumaram. Porém já é sabido que o tabagismo e o etilismo crônicos são os principais fatores de risco para o câncer de boca, pois, apenas 15 a 20% dos pacientes

portadores de lesões malignas orais não têm história progressiva destes hábitos (VENTURI; PAMPLONA; CARDOSO, 2004). Conforme citam Venturi, Pamplona e Cardoso (2004), o risco de desenvolvimento de CEC na população geral aumenta em cerca de sete vezes com o tabagismo, e em até quinze vezes quando este hábito está associado ao consumo crônico de álcool (VENTURI; PAMPLONA; CARDOSO, 2004). Logo, os pacientes que foram submetidos ao alo-TCTH por apresentarem um risco 2 a 6 vezes maior de desenvolver neoplasias sólidas secundárias comparados com a população geral (MAJHAIL, 2011), elevam esse risco quando fazem uso álcool e/ou tabaco.

5.2 Idade do paciente submetido ao TCTH alogênico, DECH oral e o risco para neoplasias secundárias

Existem dados conflitantes na literatura em relação a idade do receptor. Enquanto alguns autores suportam que o risco é mais elevado em receptores mais jovens (CURTIS, ROWLINGS, DEEG, et al, 1997 SOCIE, CURTIS, DEEG, 1999; BHATIA, LOUIE, BHATIA, et al, 2001) outros estudos (GALLAGHER, FOREST, 2007; BAKER, DEFLORE, BURNS, et al, 2003; KOLB, SOCIE, DUELL, et al, 1999; ATSUTA, SUZUKI, YAMASHITA, 2013, MAJHAIL, BRAZAUSKAS, RIZZO, et al, 2011, MAJHAIL, 2011) observaram que a idade mais avançada no momento do alo-TCTH foi um fator de risco significativo. Assim como Galagher, Forrest (2006) relataram como risco significativo pacientes com idade maior que 40 anos, 2,5 vezes maior comparado aos com idade inferior aos 40 anos. Já Baker et al (BAKER, DEFOR, BURNS, et al, 2003) encontraram um aumento de risco em maiores que 20 anos. No entanto os nossos pacientes que desenvolveram neoplasias secundárias em cavidade oral apresentavam 35 e 59 anos no momento do alo-TCTH o que encaixaria eles em um fator de risco maior.

Em relação a nossa amostra total, onde a mediana foi de 39 anos, nossos pacientes de acordo com a literatura até o presente momento, são pacientes que apresentam maior risco de desenvolvimento de neoplasias secundárias no que tange a idade. Porém, a interpretação da associação de idades avançadas com o aumento de risco de neoplasias sólidas secundárias deve ser interpretada com muito cuidado, uma vez que a incidência de câncer também aumenta com a idade na população em geral. Isso é consistente com a hipótese multifatorial da carcinogênese, no qual aumentando a idade reflete no acúmulo de exposições mutagênicas. Além disso, as deficiências de reparo de DNA em indivíduos mais velhos podem aumentar a susceptibilidade ao efeito de quimioterapia e radioterapia danosos ao DNA. (ERSHLER, LONGO, 1997).

5.3 Regime de condicionamento para o alo-TCTH, DECH oral e o risco para neoplasias secundárias

Em nosso estudo, cerca de 51,4% dos pacientes receberam condicionamento mieloablativo de ciclofosfamida associado ao bussulfano e somaram-se 23,6% dos pacientes que fizeram um regime mieloablativo de ICT associado a ciclofosfamida, globulina antitímócio e/ou bussulfano.

Em estudos anteriores, ICT foi reportado por ser um significativo fator de risco para o desenvolvimento de câncer secundário (BHATIA, RAMSAY, STEINBUCH, et al, 1996; CURTIS, ROWLINGS, DEEG, et al, 1997; BHATIA, LOUIE, BHATIA, et al, 2001; RIZZO, CURTIS, SOCIE, et al, 2009; BAKER, DEFOR, BURNS, et al, 2003), sendo duas vezes maior para pacientes irradiados de acordo com o estudo do Majhail (2011). Segundo Curtis *et al.*, (1997) é de 2,7 a 4,4 vezes maior e um risco de 3,1 foi relatado por Socie *et al.*, (2000). No estudo de Bhatia *et al.*, (1996) relataram um risco 6 vezes maior. Em contraste, outros

estudos falharam ao demonstrar uma associação significativa entre malignidades secundárias e ICT como no estudo de Witherpoon et al (WITHERSPOONN, FISHER, SCHOCH, et al., 1989) que apesar de reportarem 3.9 de risco aumentado para todas neoplasias secundárias após ICT, quando foi avaliado somente neoplasias sólidas isso não foi significativo, bem como em outros artigos (LOWE, BHATIA, SOMLO, 2007; MAJHAIL NS, 2011; YOKOTA, OZAWA, MASANORI, et al, 2012; ATSUTA, SUZUKI, YAMASHITA, et al, 2014) e no nosso estudo, que não conseguimos amostras suficientes para corroborar com a literatura no que concerne a um risco elevado em pacientes irradiados, uma vez que apresentamos dois casos de pacientes com CEC no qual só um teve em seu condicionamento a radiação corporal total.

Ringdén et al, 2014(RINGDEN, BRAZAUSKAS, WANG, et al, 2014) relataram que ao comparar regimes mieloablativos e não mieloablativos/intensidade reduzida, o risco de neoplasias secundárias de receptores mieloablativos foi maior comparado com a população geral e eles atribuem isso ao fato de os regimes não mieloablativos/intensidade reduzida serem relativamente uma nova adição da pratica clínica, apresentando uma coorte de pacientes menor, sendo o seguimento desses receptores substancialmente menores que nos mieloablativos (RINGDEN *et al.*, 2014). Alguns relatos sugerem que o risco de malignidade secundária após exposição a radiação permanece elevado por múltiplas décadas (BHATIA *et al.*, 1996; VAN LEEUWEN *et al.*, 2000; PRESTON et al., 2003); algumas malignidades radiogênicas levam um longo período de desenvolvimento, e conseqüentemente pode requerer muito tempo de acompanhamento. (YOKOTA *et al.*, 2012; MAJHAIL, 2011). Além disso, Ringdén *et al.*, (2014) demonstraram que a incidência de câncer sólido secundários após condicionamento não mieloablativo e de intensidade reduzida continuam aumentando com o tempo. Majhail *et al.*, (2011) em um estudo que somente incluiu receptores com condicionamento de bussulfano e ciclofosfamida, com muito tempo de transplante este

condicionamento foi associado com risco maior de neoplasias sólidas secundárias em geral. (MAJHAIL, 2011; MAJHAIL, BRAZAUSKAS, RIZZO, et al, 2011)

Portanto não se tem conclusão definitiva sobre riscos de câncer sólidos secundários entre os receptores de condicionamento mioablativo e receptores de condicionamento de não mieloablativos/ intensidade reduzida (RINGDEN, BRAZAUSKAS, WANG, et al, 2014). Então, todos os pacientes receptores de regime não mieloablativo/intensidade reduzida deverão receber escaneamento para neoplasia sólida secundária da mesma maneira que é recomendado para receptores de condicionamento mieloablativos (MAJHAIL, RIZZO, LEE, et al, 2012).

5.4 Presença de DECH e o risco para neoplasias secundárias

A DECH ainda permanece como uma séria e comum complicação do alo-TCTH, ocorrendo em 30 a 70% dos pacientes. (JAGASIA, GREINIX, ARORA, et al, 2015). Em nosso estudo, houve o acometimento em 96% (n=67) dos pacientes, sendo maior do que apresentado em literatura. Isso pode estar relacionado ao fato de termos também uma incidência mais elevada de pacientes com DECH, então possuímos mais pacientes em uso prolongado de imunossupressor, sendo um dos fatores de maior risco para infecções e neoplasias secundárias ou pode estar relacionado com o fato de os pacientes serem encaminhados para a avaliação odontológica de acordo com a demanda médica e isso pode estar relacionado a alta incidência de DECH. Devido a alta incidência de DECH em nosso estudo, isso corrobora com os nossos resultados de diagnósticos de CEC também serem maiores que apresentado em literatura.

A DECH pode afetar diversos órgãos como pele, cavidade oral, olhos, TGI e pulmão que são os sítios mais acometidos (SCHUBERT, CORREA, 2008). A cavidade oral é afetada em 25-80% dos pacientes (BASSIM, FASSIL, MAYS, et al., 2015) e em nosso estudo foi o

segundo órgão mais acometido após a pele, representando 77% (n=53) de todos os 72 pacientes, sendo a maioria apresentada como DECHc representando 59% (n=49) do total de pacientes, o que está dentro da taxa afetada já descrito em literatura.

Tem sido sugerido que DECHa e DECHc podem levar ao aumento de risco de neoplasias secundárias após TCTH; de fato, pelo menos em 2 estudos da literatura tem relatado que DECHc ou o tratamento associado pode aumentar o risco de neoplasias sólidas pós-TCTH, particularmente CEC em pele e cavidade oral (CURTIS, ROWLINGS, DEEG et al, 1997; KOLB, SOCIE, DUELL et al, 1999)

Curtis et al. (2005) revelaram que DECHc e sua terapia são correlacionados fortemente com o risco de desenvolvimento de CEC na cavidade oral e pele. O possível mecanismo dessa correlação é que DECHc leva a inflamação persistente em órgãos envolvidos e pode estimular a regeneração de epitélio e subseqüentes células neoplásicas emergentes. Além disso, a terapia imunossupressora prolongada leva a um comprometimento da vigilância imunológica o que está associado a um aumento de risco neoplasias sólidas secundárias ao TCTH. (YOKOTA, OZAWA, MASANORI, et al, 2012)

Noventa e seis por cento dos casos que apresentam CEC após TCTH estão associados com DECHc (PEREIRA, RESENDE, SILVA, et al, 2014). Os nossos pacientes que desenvolveram CEC em cavidade oral apresentaram DECHc não só em cavidade oral como em mais outros 5 órgãos, o que levou a períodos extensos de tratamentos imunossupressores. A DECHc por longo período tem sido repetidamente vista como sendo um significativo fator de risco para o desenvolvimento de tumor sólido e é altamente correlacionado com CEC (CURTIS, ROWLINGS, DEEG, et al, 1997; KOLB, SOCIE, DUELL, et al, 1999; RIZZO, CURTIS, SOCIE, et al, 2009; CURTIS, METAYER, RIZZO, et al, 2005; LEISENRING, FRIEDMAN, FLOWERS, 2006) e a terapia imunossupressora prolongada também é um fator de risco significativo para CEC (PEREIRA, RESENDE, SILVA, et al, 2014; MAJHAIL,

2011). Isso se deve a alterações genômicas em epitélio de mucosa que pode contribuir para o desenvolvimento de neoplasias sólidas secundárias. (MAJHAIL, 2011).

Em geral, parece que a imunossupressão que um paciente com DECH está submetido com exceção de câncer de pele não melanoma, aumenta o risco de neoplasias sólidas secundárias após o alo-TCTH. (LOWE, BHATIA, SOMLO, 2007)

5.5 CEC em cavidade oral em pacientes submetidos ao alo-TCTH

Nesse estudo, de um total de 72 pacientes, 2 foram diagnosticados com CEC em cavidade oral. Na literatura, alguns artigos relataram também casos de CEC (HAMADAH, BINAMER, ALAJLAN, et al, 2010; BHATIA, LOUIE, BHATIA et al, 2001; LISHNER, PATTERSON, KANDEL, et al, 1990; WITHERSPOON, FISHER, SCHOCH et al, 1989; HASEGAWA, POND, RIFKINDD, et al, 2005; ABDELSAYED, SUMMER, ALLEN et al, 2002; PEREIRA, RESENDE, SILVA et al, 2014). Na nossa amostra, a maioria das doenças de base foi LMA, seguido por LLA e LMC, sendo que um dos pacientes que apresentou CEC teve como doença base LMC, assim como relatado por alguns autores (ZHANG L, EPSTEEIN JB, POH CF, et al, 2002; HAMADAH, BINAMER, ALAJLAN, et al, 2010; PEREIRA, RESENDE, SILVA et al, 2014) e o segundo LLA, o que também foi relatado em um estudo (ZHANG L, EPSTEEIN JB, POH CF, et al, 2002) Em outros estudos, os pacientes que desenvolveram CEC tinham outras doenças bases como anemia de fanconi (JANSISYANONT, PAZOKI, ORD, 2000; MILLEN, RAINEY, HOWS, et, 1997), mieloma múltiplo (HAMADAH, BINAMER, ALAJLAN, et al, 2010) e anemia aplástica (LISHNER, PATTERSON, KANDEL, et al, 1990). Os nossos dois pacientes tiveram como sítio acometido a língua, assim como a maioria das biópsias e/ou citologias que foram realizadas, tiveram como o principal sítio a língua (n=10 amostras), seguida de glândula salivar em lábio (n=6 amostras), mucosa jugal (n=6 amostras), mucosa de lábio (n=4 amostras) e palato (n=3 amostras). A apresentação clínica mais frequente de CEC é uma placa branca ou vermelha/branca ou

crescimento exofítico, sendo a língua o sítio oral mais afetado, como visto em alguns artigos (JANSISYANONT, PAZOKI, ORD, 2000; ABDELSAYED, SUMMER, ALLEN et al, 2002; ZHANG L, EPSTEEIN JB, POH CF, et al, 2002). Alguns artigos (WITHERSPOON, FISHER, SCHOCH et al, 1989; BHATIA, LOUIE, BHATIA et al, 2001; HASEGAWA, POND, RIFKINDD, et al, 2005) não especificam em qual área da cavidade oral foi encontrada o CEC.

Da nossa amostra total, 2,8% foi diagnosticado com CEC, que se considerarmos o pouco tempo de seguimento e um menor número de pacientes, apresenta uma maior incidência comparado aos artigos relatados anteriormente que tiveram como incidência 0,28% (BHATIA, LOUIE, BHATIA et al, 2001; PEREIRA, RESENDE, SILVA et al, 2014) e com 0,09% de incidência de CEC em seus pacientes (LISHNER L, PATTERSON B, KANDEL R, et al, 1990) e apresenta uma menor incidência comparado com um estudo que apresenta como incidência 3,2% e LEISENRING, FRIEDMAN, FLOWERS, et al, 2006, onde um grupo em Seattle recentemente reportou 3,4% em uma amostra de pacientes submetidos ao alo-TCTH (LEISENRING, FRIEDMAN, FLOWERS, et al, 2006).

Quando especificamos a incidência de CEC relacionando com o tempo de pós-TCTH, a incidência de pacientes até 10 anos de pós-TCTH foi de 3,3%, o que se assemelha com o estudo do artigo de RINGDÉN, BRAZAUSKAS, WANG, et al, 2014 que relatou incidência de 3.35% em 10 anos Além disso, apresenta uma incidência maior comparado a alguns estudos relatados anteriormente, como foi o relatado por Rizzo et al (RIZZO, CURTIS, SOCIE, et al, 2009) que reportou que a incidência de câncer sólido secundário foi de 1% em 10 anos, 2.2% em 15 anos. Majhail et al. (MAJHAIL, BRAZAUSKAS, RIZZO, et al, 2011) reportou que a incidência foi 1.2% em 10 anos. (ATSUTA, SUZUKI, YAMASHITA, et al, 2014), GALLAGHER, FORREST, 2006 que apresentou uma taxa de incidência acumulativa em 10 anos de 2.3%. (GALLAGHER, FORREST, 2006) e no estudo de CURTIS, ROWLINGS, DEEG, et al, 1997, onde reportaram incidência cumulativa de 2.2% em 10 anos

e 6.7% em 15 anos. (CURTIS, ROWLINGS, DEEG, et al, 1997) e com taxa de incidência de 1,9% em 10 anos de pós-TCTH (BHATIA, LOUIE, BHATIA et al, 2001).

Tipicamente, existe um período de latência de 3-5 anos antes do aparecimento de neoplasias sólidas secundárias após o alo-TCTH, e subsequentemente, a incidência deles continuam aumentando com o aumento crescente da sobrevivência após o transplante. (MAJHAIL NS, 2011) Quanto maior o tempo de pós-TCTH maior a incidência de neoplasias sólidas secundárias em cavidade oral conforme descrito nos estudos anteriores (BAKER, DEFOR, BURNS, et al, 2003; SHIMADA, YOKOZAWA, ASTUTA, et al, 2005; MIJHAIL, 2011; YOKOTA, OZAWA, MASANORI, et al, 2012;).

Malignidades secundárias tem um longo período de latência de múltiplos anos pós TCTH . Muitos estudos relatam um aumento de 1,85 a 34 vezes comparado com a população normal com a média de tempo pós-TCTH de 3.3 a 6.8 anos (WITHERSPOON, FICHER, SCHOCH, et al, 1989; CURTIS, ROWLINGS, DEEG, et al, 1997; KOLB, SOCIE, DUELL, et al, 1999; SOCIE, CURTIS, DEEG, et al, 2000; BHATIA, LOUIE, BHATIA, et al, 2001; BAKER, DEFOR, BURNS, et al, 2003; GALLAGHER, FORREST, 2007).

5.6 Infecções relacionadas ao alo-TCTH, DECH oral e o risco para neoplasias secundárias

A ocorrência de DECH é o principal fator a retardar a recuperação imunológica e favorecer as infecções. Isso se deve ao fato da terapia ser realizada por medicações imunossupressoras sistêmicas por longos períodos, as quais trazem um risco aumentado para infecções oportunistas e aumento da morbidade e mortalidade desses pacientes. Dentre as infecções virais, as principais são os vírus da família do herpes vírus.

Dos 12 pacientes que foram biopsiados, tivemos a presença viral em 5 pacientes. Isso nos mostra que nossos pacientes que apresentam DECH, já apresentam infecções virais e

podem sugerir que essas infecções virais podem estar relacionadas a um maior risco de desenvolvimento de CEC.

Na fase de pós-enxerto, o risco de infecção induzida por DECH é aumentado. Pois, a presença de DECHc não só impede a recuperação imune, mas também resulta em predisposição a infecções devido a tratamentos imunossupressores prolongados. Nesta fase tardia, observa-se uma relação muito estreita entre a recuperação imunitária celular e as infecções. Pois com a supressão da imunidade celular, a fagocitose desses patógenos por macrófagos é prejudicada, o que permite a proliferação de infecções fúngicas, aumentando sua prevalência. (GAARDBO; HARTLING; GERSTOFT, et al. 2012)

Os Patógenos fúngicos são uma das principais causas de mortalidade e morbidade após alo-TCTH. Na fase de pré-enxerto precoce, infecção por *Candida* spp, é vista mais frequentemente. No entanto, a grande maioria das infecções fúngicas são observadas durante o período pós-enxerto e fase tardia, por conta da presença de DECH e seu tratamento (SHI J.; PEI X; LUO Y et al, 2015).

As infecções por HSV-1 e -2 são observadas principalmente durante a fase de pré-enxerto, enquanto que as infecções por CMV e por HHV-6 é observado na fase inicial pós-enxerto (<3 meses) e por EBV e VZV muitas vezes após o 100º dia (fase tardia).

Após a infecção primária silenciosa, o CMV torna-se latente (sorologia positiva para IgG) ao longo da vida inteira. Em caso de imunossupressão, como no processo alo-HSCT, ocorre a reativação do CMV. (GAARDBO; HARTLING; GERSTOFT, et al. 2012)

A idade avançada, sorologia CMV positiva, enxerto alogênico e DECHa estão entre os fatores de risco para o desenvolvimento da infecção por CMV. Na verdade, a maioria das infecções por CMV são desencadeadas pela reativação viral; no entanto, também pode ser devido a uma exposição primária. O uso rotineiro da PCR que permite a quantificação do DNA do CMV tornou possível a detecção da viremia CMV. (GARNICA; MACHADO; CAPPELANO, et al, 2010)

As infecções devidas ao HHV-6 são geralmente encontradas antes do CMV. O HHV-6 pode levar a atrasos no enxerto ou falha do enxerto após alo-TCTH. (GARNICA; MACHADO; CAPPELANO, et al, 2010)

Certos vírus, como EBV podem transformar células in vivo, onde elas podem apresentar crescimento incontrolável e evoluir para malignidades. (KUPPERS, 2003)

Em nossa amostra de pacientes que foram submetidos a biópsias e/ou citologias foram realizados através de análise molecular a detecção de 7 tipos de herpesvírus por PCR multiplex e confirmado por PCR em tempo real para EBV e HHV-6. Dos 12 pacientes que foram realizadas análises moleculares, 4 apresentaram positividade para o vírus EBV, 3 apresentaram HHV-6. Estes achados corroboram com a literatura onde são encontrados mais em pacientes pós-TCTH tardio, devido a imunossupressão que os pacientes estão submetidos por conta de imunossupressores usados para tratamento de DECHc. É importante observarmos que o paciente que foi biopsiado e que apresentou DECH, apresentou positividade para CMV, VZV, EBV, HHV-6 e HHV-7, o que demonstra imunossupressão e positividade para vírus oncogênicos que podem estar relacionados como fatores de risco para o paciente ter desenvolvido CEC. O outro paciente que apresentou o diagnóstico de CEC, por ter sido realizada a citologia, a análise molecular não foi realizada.

6. CONCLUSÕES

- 1) 74% dos pacientes apresentaram DECH oral, as manifestações orais constaram de lesões hiperqueratóticas, eritemas, mucocelos e úlceras, sendo a maioria de lesões hiperquetatóticas, o que corrobora com a maioria ser DECHc clássica.
- 2) Foram diagnosticados 7 pacientes com Doença enxerto versus hospedeiro (11 amostras), 2 pacientes com Hiperplasias epiteliais e hiperqueratose (3 amostras), 2 pacientes com carcinoma de células escamosas (4 amostras), 1 paciente com Papiloma vírus humano (1 amostra) e 1 paciente com papiloma escamoso (2 amostras).
- 3) No paciente com CEC teve uma proporção CD4/FOXP3 alta, bem como os pacientes que apresentaram DECH em atividade.
- 4) Em relação as infecções por herpesvírus, 5 pacientes apresentaram positividade, sendo 4 pacientes positivos para EBV, 3 para HHV6 e 1 paciente para VZV, CMV e HHV7. O paciente que foi diagnóstico com CEC apresentou positividade para todos os vírus testados e os demais pacientes que apresentaram positividade para um ou mais vírus, tinham diagnóstico de DECH oral (3 pacientes) e hiperplasia epitelial e hiperqueratose (1 paciente).

7. REFERÊNCIAS

ABDELSAYED RA., SUMMER T., ALLEN CM., et al. **Oral precancerous and malignant lesions associated with graft-versus-host disease. Report of 2 cases.** Oral Surg Oral Med Path Oral Radiol Endod, v.93, n. 1, p. 75-80, 2002.

ALLISON, TL. **Immunosuppressive Therapy in Transplantation.** Nurs Clin North Am. 2016.

ALMIR GVB., PAULA NVP., MARIA FERNANDA AA., et al. **Incidence and imaging findings of lymphoma after liver transplantation in children.** Radiol Bras, v. 45, n. 1, p. 7-11, 2012.

ANONYMOUS. **Saliva: its role in health and disease. FDI Working Group 10 of the commission on Oral Health, Reserarch and Epidemiology.** Int Dent J, v.42, n.2, p.291-304, 1992.

ARORA M., NAGARAJ S., WITTE J., et al. **New classification of chronic GVHD: added clarity from the consensus diagnoses.** Bone Marrow Transplant, v.43, n.2, p.149-153, 2009.

ARMITAGE JO. **Bone Marrow Transplantation.** N Engl J Méd, v. 330, p. 827-838, 1994.

AZEVEDO W. **Doença enxerto versus hospedeiro aguda A- GVHD.** Rev. Bras. Hematol. Hemoter. v.32, n.1, p.16-21, 2010.

BACIGALUPO A. **Mesenchymal stem cells and haematopoietic stem cell transplantation.** Best Pract Res ClinHaematol, v. 17, p. 387–99, 2004.

BAKER KS., DEFOR TE., BURNS LJ., et al. **New malignancies in adults after allogeneic boné marrow transplantation.** Bone marrow transplant, v. 21, p. 1352-1358, 2003.

BALMAN FF., VAZ RS., FERNANDES A., et al. **Transplante de células tronco hematopoiéticas alogênico e doença do enxerto contra o hospedeiro aguda (DECHa): uma revisão da profilaxia e tratamento.** Rev. bras. alerg. Imunopatol, v.32, n.6, p. 211-216, 2009.

BASSIM CW., FASSIL H., MAYS JW., et al. **Oral disease Profiles in Chronic Graft versus Host Disease.** Journal of dental Research, v.94, n.4, p. 547-554, 2015.

BHATIA S., RAMSAY NK., STEINBUCH M., et al. **Malignant neoplasms following bone marrow transplantation.** Blood, v. 87, p. 3633-3639, 1996.

BHATIA S., ROBISON LL., OBERLIN O., et al. **Brest cancer and other second neoplasms after childhood hodgkin's disease.** N Engl J Med, v.339, p. 745-751, 1996.

BHATIA S., LOUIE AD., BHATIA R., et al. **Solid cancers after bone marrow transplantation.** J Clin Oncol, v. 19, p. 464-471, 2001.

BIAGIOLI V., PIREDDA M., ALVARO R., et al. **The experiencies of protective isolation in patients indergoing bone marrow or haematopoietic stem ceel transpalnatation: systematic review and meta sunthesis.** Eur J Cancer Care (Engl.)2016.

BILLINGHAM RE. **The biology of graft-versus-host reactions.** Harvey Lect. v. 67, n.62, p. 21-78, 1966.

BOUZAS LFS. **Transplante de Medula Óssea em Pediatria e Transplante de Cordão Umbilical.** Medicina Ribeirão Preto . v33, p 241-263,2000.

BOUZAS LFS., SILVA MM., TAVARES RBS., et al. **Diretrizes para o diagnóstico, classificação, profilaxia e tratamento da doença enxerto contra hospedeiro crônica.** Rev. Bras. Hematol. Hemoter. v.32, n1, p 22-329, 2010.

BURT R., DEEG J., LOTHAN ST., et al. **Bone marrow transplantation,** Seattle, RG Landes Company; 1998. Cap 11, p. 478-97.

BYUN JH., P PARK BW., KIM JR., et al. **Squamous cell carcinoma of the tongue after bone marrow transplant and graft-versus-host disease: a case report and review of the literature.** J Oral Maxillofac Surg, v.66, p.144-147,2008.

CARL W, HIGBY DJ. **Oral manifestations of bone marrow transplantation.** American Journal Of Clinical Oncology, v. 8, p. 81-87, 1985.

CASTRO JR CG, GREGIANIN LJ, BRUNETTO AL. **Transplante de medula óssea e transplante de sangue de cordão umbilical em pediatria.** Jornal de Pediatria, v. 77, p. 345-360, 2001.

COPELAN EA. **Hematopoietic stem-cell transplantation.** N Engl J Med, v. 354, p. 12813-1826, 2006.

CÓRDOVA PETERSEN, R., CANCINO, C., SASADA, I., et al. **Doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH) e suas manifestações bucais.** Rev. Odontologia (ATO), Bauru, SP, v. 15, n. 9, p. 563-572, 2015.

COURIEL D., CALDERA H., CHAMPLIN R., et al. **Acute graft-versus-host disease: pathophysiology, clinical manifestations, and management.** Cancer, v. 101, n.9, p. 1936-46, 2004.

CURTIS RE., METAYER C., RIZZO JD., et al. **Impact of chronic GvHD therapy on the development of squamous cell cancers after hematopoietic stem cell transplantation: na international case-control study.** Blood, v. 105, p. 3802-3811, 2005.

CURTIS RE, ROWLINGS PA, DEEG HJ, et al. **Solid cancers after bone marrow transplantation.** N Engl J Med, v. 336, p. 897-904, 1997.

DAVIES NA., BROADLEY K., BEIGHTON D. **Salivary gland hipofunction in patients with advanced cancer.** Oral Oncology, v.38, p. 680-685, 2002.

DEMAROSI F., LODI G., CARRASI A., et al. **Oral malignancies following HSCT: Graft versus host disease and other risk factors.** Oral Oncology, v.41, p.865-877, 2005.

DENIER C., BOURHIS JH., LACROIX C., et al. **Spectrum and prognosis of neurologic complications after hematopoietic transplantation.** Neurology, v. 76, n. 11, p.1990-1997, 2006.

DYKEWICZ, CA. **Summary of the Guidelines for Preventing Opportinistic Infections among Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients. Guidelines on Oppotunistic Infections.** Clinical Infectious Diseases, v.33, p.139-144, 2000.

EHRHARDT MJ., BRAZAUSKAS R., HE W., et al. **Survival of patients who develop solid tumors following hematopoietic stem cell transplantation.** Bone Marrow Transplant, v.51, n.1, p.83-88, 2016.

ERSHLER WB., LONGO DL. **Aging and cancer: issues of basic and clinical Science.** J Natl Cancer Inst, v. 89, p. 1489-1497, 1997.

ELSON D, ESSEL J, VROUN ER. **Oral cavity complications of bone marrow transplantation.** Semin Cutan Med Surg, v.16, n.4, p.265-72, 1997.

FARIA BA., SILVA SM., ABREU MTCL., et al. **Ação dos Linfócitos T regulatórios em transplantados.** Rev Bras Hematol Hemoter, v. 30, n.4, p. 309-315, 2008.

FILIPOVICH AH. **Diagnosis and manifestations of chronic graft-versus-host disease.** Best Pract Res Clin Haematol, v.21, n.2, p. 251-57, 2008.

FILIPOVICH AH., WEISDORF D., PAVLETIC S., et al. **National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. Diagnosis and staging working group report.** Biol Blood Marrow Transplant, v.11, p. 945-956, 2005.

FLOWERS ME., PARKER PM., JOHNSTON LJ., et al. **Comparison of chronic graft-versus-host disease after transplantation of peripheral blood stem cells versus bone marrow in allogeneic recipients: long-term follow-up of a randomized trial.** Blood, v.100, p.415-419, 2002.

GAJEWSKI JL., IPPOLITI C., MA Y., et al. **Blood and marrow transplantation.** In: SIMON TL, DZIK WH, SYNDER L, STOWELL CP, STRAUSS RG, eds. Rossi's Principles of Transfusion Medicine. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2002.

GARNICA M.; MACHADO C.; CAPPELANO P., et al. **Management of infectious complications after hematopoietic stem cell transplant.** Rev Bras Hematol Hemoter, v.32, n.1, 2010.

GAARDBLO JC.; HARTLING HJ.; GERSTOFT J, et al. **Incomplete immune recovery in HIV infection: Mechanisms, Relevance for clinical care, and possible solutions.** Clinical and Developmental Immunology, 2012.

GALLAGHER G., FORREST DL. **Second solid cancers after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation.** American Cancer Society, 2006.

GONZALES-MOLES MA., SCULLY C., GIL-MONTOYA JA. **Oral lichen planus: controversies surrounding malignant transformation.** Oral Dis, v.14, p. 229-243,2008.

HAMADAH I., BINAMER Y., ALAJLAN S., et al. **Squamous cell carcinoma of the lip after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation.** Hematol Oncol Stem Cell Ther, v. 3, n.2, p. 84-88, 2010.

HAMADANI M., ABU KAR SM., USMANI SZ., et al. **Management of relapses after hematopoietic cell transplantation in T-cell non-Hodgkin lymphomas.** SeminHematol, v. 51, p. 73-86, 2014.

HARRIS AC., LEVINE JE., FERRARA JLM. **Have we made progress in the treatment of GVHD?** Best Pract Res ClinHaematol, v.25, n.4, p. 473-478, 2012.

HASEGAWA W., POND GR., RIFKIND JT., et al. **Long-term follow-up of secondary malignancies in adults after allogeneic bone marrow transplantation.** Bone Marrow Transplant, v. 35, n.1, p. 51-55, 2005.

HAYES-LATTIN B., LEIS JF., MARIARZ RT. **Isolation in the allogeneic transplant environment: how protective is it?** Bone Marrow Transplantation, v. 36, n.5, p.373-381, 2005.

HOROWITZ MM. Uses and Growth of Hematopoietic Cell Transplantation. In: Blume KG, Forman SJ, Appelbaum FR, eds. Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation. 3rded. Malden: Blackwell Publishing 2004: 9-15.

HORN TD., REST EB., MIRENSKI Y., ET AL. **The significance of oral mucosal and salivary gland pathology after allogeneic bone marrow transplantation.** Arch Dermatol, v.131, n. 8, p.964-965,1995.

Hospital Inglês Especializado em transplante de medula óssea. Disponível em www.hospitalinglês.com.br. Acesso em: 14 jun. 2016.

HUGHES WT., ARMSTRONG D., BODEY GP., et al. **Guidelines for the Use of Antimicrobia Agents in Neutropenic Patients with Cancer.** Clinical Infectious Diseases, v.34, N.6, p.730-751, 2002.

JAGASIA M., ARORA M., FLOWERS MED., et al. **Risk factors for acute GVHD and survival after hematopoietic cell transplantation.** Blood, v. 119, n.1, p.296-307, 2012.

JAGASIA MH., GREINIX HT., ARORA M., et al. **National institutes of health consensus development Project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I, The 2014 diagnosis and staging working group report.** American Society for Blood and Marrow Transplantation, v. 21, p. 389-401, 2015.

JANSISYANONT P., PAZOKI A., ORD RA. **Squamous cell carcinoma of the tongue after boné marrow transplantation in a patient with fanconi`s anemia.** J Oral Maxillofac Surg, v. 58, n. 12, p. 1454-1457, 2000.

KABHAM N., HIGGINS JP., SUNDRAM U., et al. **Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Graft Versus Host Disease and Pathology of Gastrointestinal Tract, Liver, and Lung.** Adv Anat Pathol, v.21, n.5, p. 301-320, 2014.

KAREN E., MATSUKUMA, DONGGANGWEI, SUN K., et al. **Diagnosis and differential diagnosis of hepatic graft versus host disease (GVHD).** J Gastrointest Oncol, v.7(Suppl 1), p.S21-S31, 2016.

KHARFAN-DABAJA MA., HAMADANI M., SIBAI H., et al. **Managing Hodgkin lymphoma relapsing after autologous hematopoietic cell transplantation: a not-so-good cancer after all!** Bone Marrow Transplant, v.49, p. 599-606, 2014.

KOLB HJ., SOCIE G., DUELL T., et al. **Malignant neoplasms in long-term survivors of bone marrow transplantation. Late Effects working party of the european cooperative group for blood and marrow transplantation and the european late effect Project group.** Ann Intern Med, v. 131, p. 738-744, 1999.

KUPPERS, R. **B cells under influence: transformation of B cells by Epstein-barr virus.** Nature Reviews Immunology, v.3, p.801-812, 2003.

KRUSE AL., GRATZ KW. **Oral carcinoma after hematopoietic stem cell transplantation - a new classification based on a literature review over 30 years.** Head & Neck Oncology, v.1, p. 29, 2009.

LEE SJ., FLOWERS MED. **Recognizing and managing chronic graft-versus-host disease.** Hematology, p.134-141,2008.

LEE SJ., KLEIN JP., BARRETT AJ., et al. **Severity of chronic graft-versus-host disease: association with treatment-related mortality and relapse.** Blood, v. 100, p. 406-414, 2002.

LEISENRING W., FRIEDMAN DL., FLOWERS MED., et al. **Nonmelanoma skin and mucosal cancers after hematopoietic cell transplantation in adults.** J Clin Oncol, v. 24, p. 1119-1126, 2006.

LI HW., SYKES M. **Emerging concepts in haematopoietic cell transplantation.** Nat Rev Immunol, v. 12, p. 403-416, 2012.

LIEBOWITZ D. **Epstein-Barr virus and a cellular signaling pathway in lymphomas from immunosuppressed patients.** N Engl J Med, v. 338, p. 1413-21, 1998.

LISHNER L., PATTERSON B., KANDEL R., et al. **Cutaneous and mucosal neoplasms in bone marrow transplant recipients.** Cancer, v. 65, n.3, p. 473-476, 1990.

LOWE T., BHATIA S., SOMLO G. **Second malignancies after allogeneic hematopoietic cell transplantation.** Biol Blood Marrow Transplan, v. 13, p. 1121-34, 2007.

LU Y., SAKAMAKI S., KURODA H., ET AL. **Prevention of lethal acute graft-versus-host disease in mice by oral administration of T helper 1 inhibitor. TAK-603.** Blood, v.97, n.4, p. 1123-30, 2001.

MAJHAIL NS. **Secondary cancers following allogeneic haematopoietic cell transplantation in adults.** British Journal of Haematology, v.154, p.301-310, 2011.

MAJHAIL NS., BRAZAUSKAS R., RIZZO JD., et al. **Secondary solid cancers after allogeneic hematopoietic cell transplantation using busulfaz-cyclophosphamide conditioning.** Blood, v. 117, p. 316-322, 2011.

MAJHAIL NS., RIZZO JD., LEE JD., et al. **Recommended screening and preventive practices for long-term survivors after hematopoietic cell transplantation.** Biol Blood Marrow Transplant, v.18, p. 348-371, 2012.

MALTEZOU HC., KAFETZIS DA., ABISAID D., et al. **Viral infections in children undergoing hematopoietic stem cell transplant.** Pediatr Infect Dis J, v.19, n. 4, p. 307-312, 2000.

MARTIN PJ. Overview of Hematopoietic Cell Transplantation. In: Blume KG, Forman SJ, Appelbaum FR. **Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation.** 3^a ed. Malden. Blackwell Publishing 2004: 16-30.

MARTIN PJ., WEISDORF D., PRZEPIORKA D., et al. **National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease:IV. Designin of Clinical Trials Working Group Report.** Biol Blood Marrow Transplant, v.12, n.5, p.491-505,2006.

MATSUKUMA KE., WEI D., SUN K., et al. **Diagnosis and differential diagnosis of hepatic graft versus host disease (GVHD).** J Gastrointest Oncol, v.1, p. S21-31, 2016.

MAXYMIW WG., WOOD RE. **The role of dentistry in patients undergoing bone marrow transplantation.** Bristish Dental Journal, v. 167, p. 229-234, 1989.

MILLEN FJ., RAINEY MG., HOWS JM., et al. **Oral squamous cell carcinoma after allogeneic boné marrow transplantation for fanconi anemia.** Br J Haematol. V. 99, n.2, p. 410-414, 1997.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Tópicos em Transplante de Células-Tronco Hematopoiéticas.** Instituto Nacional José Alencar Gomes da Silva, 2012.

MONTEBUGNOLI L., GISSI C., MARCHETTI C., et al. **Multiple squamous cell carcinomas of the oral cavity in a young patient with graft-versus-host disease following allogenic bone marrow transplantation.** Int. J. Oral Maxillofac Surg, v.40, p.556-558, 2011.

NAVAZESH M., CHRISTENSEN C., BRIGHTMAN V. **Clinical criteria for the diagnosis of salivary gland hypofunction.** J Dent Res, v.71, p.1363–1369, 1992.

NUCCI, M., MAIOLINO, A. **Infecções em transplante de Medula Óssea.** MedicinaRibeirãoPreto. v. 33, p.278-293, 2000.

OCHS L., SHU XO., MILLER J., et al. **Late infections after allogeneic bone marrow transplantation: comparison of incidence in related and unrelated donor transplant recipients.** Blood, v.86, n.10, p.3979-86, 1995.

ORAZI A., HROMAS RA., NEIMAN RS., et al. **Posttransplantationlymphoproliferative disorders in bone marrow transplant recipients are aggressive diseases with a high incidence of adverse histologic and immunobiologic features.** Am J ClinPathol, v. 107, p. 419-29, 1997.

PARIKH CR., COCA SG. **Acute renal failure in hematopoietic cell transplantation.** Kidney Int, v. 69, p. 430–435, 2006.

PASS RF. Cytomegalovirus. In: Knipe DM, Howley PM, Griffin DE, Lamb RA, Martin MA, Roizman B et al, editors. **Fields Virology**, 4th edition. Nova York: Lippincott-Williams e Wilkins, p. 2675-706, 2001.

PATON EJA., COUTINHO MA., VOLTARELLI JC. **Diagnosis and treatment of acute complications of hematopoietic stem cell transplantation.** Medicina, RibeirãoPreto, v. 33, p. 264-277, 2000.

PAVLETIC S., VOGELSANG G. **National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: preface to the series.** Biol Blood Marrow Transplant, v. 11, p. 943-944, 2005.

PEREIRA CM., DE ALMEIDA OP., CORRÊA ME., et al. **Detection of human herpesvirus 6 in patients with oral chronic graft-vs-host disease following allogeneic progenitor cell transplantation.** Oral Dis, v.13, n.3, p.329-34,2007.

PEREIRA CT., FUNKE V., GIOVANINI AF., et al. **Oral proliferative verrucous leukoplakia (PVL) in a post-bone marrow transplant patient.** BiolBlood Marrow Transplant, v.14, p.1197-1199, 2008.

PEREIRA TSF., RESENDE RG, SILVA MES. et al. **Oral squamous cell carcinoma after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: A report of 2 cases.** Annals of oral & Maxillofacial Surgery, v.2, n.1, p.1, 2014.

PRESTON DL., SHIMIZU Y., PIERCE DA., et al. **Studies of mortality of atomic bomb survivors. Report 13. Solid cancer and noncancer disease mortality.** Radiat Res, v. 160, p. 381-407, 2003.

RATANATHARATHORN V., AYASH L., LAZARUS HM., et al. **Chronic graft-versus-host disease: clinical manifestation and therapy.** Bone Marrow Transplant, v.28, p.121-129, 2001.

REZVANI AR., SANDMAIER BM. **Allogeneic hematopoietic cell transplantation for indolent non-Hodgkin lymphoma: indications and outcomes.** Curr Open Hematol, v. 20, p. 509-514, 2013.

RINGDEN O., BRAZAUSKAS R., WANG Z., et al. **Second solid cancers after allogeneic hematopoietic cell transplantation using reduced-intensity conditioning.** American Society for blood and marrow transplantation, v. 20, p. 1777-1784, 2014.

RINGDEN O., HOROWITZ MM., GALE RP., et al. **Outcome after allogeneic bone marrow transplant for leukemia in older adults.** JAMA, v. 270, p.57-60, 1993.

RIZZO JD., CURTIS RE., SOCIE G., et al. **Solid cancers after allogeneic hematopoietic cell transplantation,** Blood, v.113, p. 1175-1183, 2009.

RIZZO DJ., WINGARD JR., TICHELLI A., et al. **Recommended Screening and Preventive Practices for Long-term Survivors after Hematopoietic Cell Transplantation: Joint Recommendations of the European Group for Blood and Marrow Transplantation, the Center for International Blood and Marrow Transplantation.** Biol Blood Marrow Transplant, v.12, p.138-51,2006.

SANTOS PSS., CORACIN FL., BARROS JCA., et al. **Diagnóstico histopatológico da doença do enxerto contra hospedeiro crônica da mucosa oral conforme Consenso do National Institutes of Health.** Einstein (São Paulo), v.12, n.2, p. 204-210, 2014.

SCHUBERT MM, CORREA ME. **Oral graft-versus-host disease,** Denta Clin North Am, v. 52, p. 79-109, 2008.

SCHUBERT MM., SULLIVAN KM., MORTON TH., et al. **Oral manifestations of chronic graft-v-host disease.** Arch Intern Med, v.144, n. 8, p.1591-1595, 1984.

SULLIVAN KM., WEIDEN PL., STORB R., et al. **Influence of acute and chronic graft-versus-host disease on relapse and survival after bone marrow transplantation from HLA-identical siblings as treatment of acute and chronic leukemia.** Blood, v.73, p. 1720–1728, 1989.

SHI J.; PEI X.; LUO Y.; et al. **Invasive fungal infection in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients: single center experiences of 12 years.** J Zhejiang Univ Sci B, v.16, n.9, p.796-804, 2015.

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

SCOTT NW., FAYERS PM., AARONSON NK., et al. **This manual is based upon data contributed by members of the EORTC Groups, and by other users of the QLQ-C30.** 2008.

SILVA MM., BOUZAS LFS., FILGUEIRA AL. **Manifestações tegumentares da doença enxerto contra hospedeiro em pacientes transplantados de medula óssea.** An Bras Dermatol, v.80, n.1, p.69-80, 2005.

SINGH N., MCNEELY J., PARIKH S., et al. **Kidney complications of hematopoietic stem cell transplantation.** Am J Kidney Dis, v. 61, p. 809–821, 2013.

SIRELKHATIM A., SEJNOVA D., et al. **Our experience with tumor lysis syndrome treatment.** Bratisl Lek Listy, v. 109, n. 12, p.560-563, 2008.

SHIMADA K., YOKOZAWA T., ATSUTA, et al. **Solid tumors after hematopoietic stem cell transplantation in Japan: incidence, risk factors and prognosis.** Bone marrow Transplant, v. 36, p. 115-121, 2005.

SHIMON, K., SHARON, K. **Infection control issues after bone marrow transplantation.** Infectious Diseases, v.14, n.4, p.427-431, 2001.

SOCIE G., CURTIS RE., DEEG HJ. **Malignant diseases after allogeneic marrow transplantatin for childhood acute leukemia.** J Clin Oncol, v.131, p. 738-744, 1999.

SOCIE G., CURTIS RE., DEEG HJ., et al. **New malignant diseases after allogeneic marrow transplantation for childhood acute leukemia.** J Clin Oncol, v.18, p. 348-357, 2000.

SOCIE G., HENRY-AMAR M., DEVERGIE A., et al. **Poor clinical outcome of patients developing malignant solid tumours after bone marrow transplantation for severe aplastic anaemia.** Leuk Lymph, v. 7, p.419-423, 1992.

SZETO HC., SHEK TWH., LIE AKW., et al. **Squamous cell carcinoma of the tongue complicating chronic oral mucosal graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation.** Am J Hematol, v.77, p.200-202, 2004.

THOMAS ED. A history of Bone Marrow Transplantation. In: Blume KG, Forman SJ, Appelbaum FR, eds. **Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation.** 3^a ed. Malden: Blackwell Publishing 2004: 3-8.

TREISTER NS, STEVENSON K, KIM H, et al. **Oral Chronic Graft-versus-host Disease Scoring Using the NIH Consensus Criteria.** Biol Blood Marrow Transplant v.16,p.108-114, 2010.

VAN DER BIJ W, SCHIRM J, TORENSMA R, VAN SON WJ, TEGZESS AM, THE TH. **Comparison between viremia and antigenemia for detection of cytomegalovirus in blood.** J ClinMicrobiol, v.26, n.12, p. 2531-5, 1988.

VAN DEN BRINK MR., BURAKOFF SJ. **Cytolytic pathways in haematopoietic stem-cell transplantation.** Nat Rev Immunol, v. 2, p.273-281,2002.

VAN LEEUWEN FE, KLOLMAN WJ, VEER MB, et al. **Long-term risk of second malignancy in survivors of Hodgkin's disease treated during adolescence or Young adulthood.** J Clin Oncol, v. 18, p. 487-497, 2000.

VÉGSO G, HAJDU M, SEBESTYÉN A. **Lymphoproliferative disorders after solid organ transplantation-classification, incidence, risk factors, early detection and treatment options.** PatholOncol Res, v. 17, p. 443-54, 2011.

VENTURI BRM.; PAMPLONA ACF.; CARDOSO AS. **Squamous cell carcinoma of the oral cavity in young patients and its increasing incidence: literature review.** Rev Bras Otorrinolaringol, v. 70, n. 5, p. 679-86, 2004.

WALSH TJ. **Advances and challenges in infectious diseases supportive care of patients with hematologic malignancies, hematopoietic stem cell transplantation and severe aplastic anemia.** Seminars in Hematology, v 46, n.3, p.191-197, 2009.

WELNIAK LA., BLAZAR BR., MURPHY WJ. **Immunobiology of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation.** Annu Rev Immunol, v.25, p.139-70, 2007.

WITHERSPOON RP., FISHER LD., SCHOCH G., et al. **Secondary cancers after bone marrow transplantations for leukemia or aplastic anemia.** N Engl J Med, v. 321, p. 784-789, 1989.

WOO SB, LEE SJ, SCHUBERT MM. **Graft-vs.-host disease.** Crit Rev Oral Biol Med, v. 8, n.2, p. 201-216, 1997.

YOKOTA A.; OZAWA S.; MASANORI T. et al. **Secondary solid tumors after allogeneic hematopoietic SCT in Japan.** Bone Marrow Transplantation, p.95-100, 2012.

ZAHID MF., RIZZIERI DA. **Haploidentical Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Expanding the Horizon for Hematologic Disorders.** AdvHematol., 2016;

ZHANG L, EPSTEIN JB, POH CF, et al. **Comparison of HPV infection, p53 mutation and allelic losses in post-transplant and non-posttransplant oral squamous cell carcinomas.** J Oral Pathol Med, v.31, n. 3, p. 134-417, 2002.

8.1-ANEXO 1- Ficha Clínica: Avaliação das condições bucais de pacientes após o TCTH

3- HISTÓRIA FAMILIAR

História Familiar de Câncer

NR Não Sim → Especificar abaixo

PARENTE	TIPO DE CÂNCER	ESPECIFICAR

4- HÁBITOS

TABAGISMO

NR Não Sim → Especificar abaixo

TIPO DE FUMO	CIGARROS/DIA	ANOS	PAROU		SE PAROU, HÁ QUANTOS ANOS?
			NÃO	SIM	
			NÃO	SIM	
			NÃO	SIM	
			NÃO	SIM	

ETILISMO

NR Não Sim → Especificar abaixo

TIPO DE BEBIDA	FREQUÊNCIA	QUANTIDADE	PAROU		SE PAROU, HÁ QUANTOS ANOS?
			NÃO	SIM	
			NÃO	SIM	
			NÃO	SIM	
			NÃO	SIM	

8.1-ANEXO 1- Ficha Clínica: Avaliação das condições bucais de pacientes após o TCTH

5- COMORBIDADES

HIV

NR Não Sim

Diabetes

NR Não Sim

Cardiopatia

NR Não Sim

DPOC

NR Não Sim

Hipertensão Arterial

NR Não Sim

Câncer prévio

NR Não Sim _____

6- HISTÓRICO DO TRANSPLANTE

DD/MMM/AA

Data do transplante

Fonte de Célula Tronco utilizada

Sangue Periférico Medula Óssea Sangue de Cordão

Diagnóstico inicial :

LMA LLA LMC LLC SMD/SMP LNH LH MM AA

Outras ___ especifique

8.1-ANEXO 1- Ficha Clínica: Avaliação das condições bucais de pacientes após o TCTH

Status da Doença

- 1ª Remissão Completa 2ª Remissão Completa 3ª Remissão Completa 3+
 1ª Recaída 2ª Recaída 2+
 Refratária/Falha de Indução Insensível à Quimioterapia
 Resistente à Quimioterapia Nunca Tratou

Doador Relacionado Sim Não

Doador

Singênico HLA idêntico irmão HLA-matched outro Aparentado
HLA-mismatched Aparentado Doador Não Aparentado

REGIME DE CONDICIONAMENTO

QUIMIOTERAPIA

- Ciclofosfamida + Bussulfano
 Ciclofosfamida + Carmustina + Etoposido
 Ciclofosfamida + ICT + Globulina antitímócito
 Outra _____
Especificar

RADIOTERAPIA

Não Sim

Data de início	Data de término	Dose (Gy)	Fração	Suspenso
<input type="text"/> <input type="text"/> DD/MMM/AA	<input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="checkbox"/>

8.1-ANEXO 1- Ficha Clínica: Avaliação das condições bucais de pacientes após o TCTH

Performance Status:

<i>Score</i>	<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>
Performance Pontuação <input type="text"/> KPS LPS	() Assintomático ou plenamente ativo(KPS ou LPS 100%)	() Sintomático, ambulatorial, restrito somente a atividades mais ativas	() Sintomático, ambulatorial, capaz de se cuidar, > 50% do tempo fora da cama(KPS ou LPS 60-70%)	() Sintomático, se cuida com limites, > 50% do tempo fora da cama(KPS ou LPS <60%)

Profilaxia para DECHc

Presença de DECHc

Data do diagnóstico:

()Pele ()Fígado ()Pulmão ()Boca

Tratamento sistêmico para DECH

- () Ciclosporina () Prednisona () Metotrexato () Tacrolimo
 () Fotoférese () Sirolimo () Rituximabe () Pentostatina
 () Talidomida () Beclometasona () Hidroxicloroquina
 () Micofenolato mofetil

OBS: _____

7- EXAME ORAL

DECH oral

SIM NÃO

Data do diagnóstico:

8.1-ANEXO 1- Ficha Clínica: Avaliação das condições bucais de pacientes após o TCTH

Tratamento local para DECH (boca)

- Ciclosporina (bochecho) Dexametasona (bochecho) Prednisona (bochecho)
 Tacrolimo (pomada) Clobetasol (pomada) Triancinolona (creme)
 beclometasona (spray) Triancinolona intralesional Outros

Avaliação da DECH crônica de mucosa oral (Adaptado de Bouzas LFS et al. 2010)

	0	1	2	3
Boca	<input type="checkbox"/> sem sintomas	<input type="checkbox"/> Sintomas leves com sinais da doença, mas sem limitação significativa para a ingestão oral	<input type="checkbox"/> Sintomas moderados com sinais da doença com limitação parcial da ingestão	<input type="checkbox"/> Sintomas graves com sinais da doença ao exame com limitação maior da ingestão oral

(Adaptado de Treister, 2010).

Alterações na mucosa	Sem evidência de DECH	Leve		Moderada		Severa	
		0	1	2	3		
Eritema	Ausência	0	1	2	3		
Lesões liquenóides	Ausência	0	1	2	3		
Úlceras	Ausência	0	0	3	6		
Mucoceles	Ausência	0	1	2	3		
				TOTAL			

Treister, et al. 2010.³³

Sialometria: -----ml Xerostomia : Não
 Sim grau 1 grau 2 grau 3

Abertura bucal: _____mm

8.1-ANEXO 1- Ficha Clínica: Avaliação das condições bucais de pacientes após o TCTH

Lesão oral:

Sim Não

Se sim:

1- Ulcerada 2- Eritematosa 3- Branca 4- Vesícula / Bolha

Descrição e localização :

I- Avaliação da maior lesão ulcerada nicial sentinela (S):
____x____cm (marcar a localização anatômica no desenho)
II- Outra nova úlcera (s) desde a última avaliação (O)
() Sim A maior lesão ulcerada (____x____cm
(marcar a localização anatômica no desenho)
() Não

Como calcular os 100% de área da cavidade oral:

40% inclui

- lábios (vermelhão)
- mucosa labial
- mucosa bucal

40% inclui:

- língua

20% inclui:

- palato (mole e duro)

HIGIENE ORAL

Escovação diária: < 1 vez/dia 1-2 vezes/dia 4 vezes/dia

8.2-ANEXO 2 – Registro CEP



A(o): Dr. Héilton Spindola Antunes
Pesquisador(a) Principal



Rio de Janeiro, 27 de agosto de 2012.

Registro CEP nº 60/12 (Este nº. deve ser citado nas correspondências referentes a este estudo)

CAAE 04066512.1.1001.5274

Título do Estudo – Avaliação clínica da cavidade oral de pacientes submetidos ao transplante de células tronco hematopoéticas.

Prezado(a) Pesquisador(a),

Informo que o Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Nacional de Câncer **analisou e aprovou** o estudo intitulado: **Avaliação clínica da cavidade oral de pacientes submetidos ao transplante de células tronco hematopoéticas**, bem como seu **TCLE para pacientes menores versão 2, TCLE para pacientes adultos versão 2, Termo de assentimento para pacientes adolescentes versão 2**, em 16 de agosto de 2012.

Atenciosamente,

Dr. Carlos Henrique D. Silva
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa
CEP-INCA



TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Para pacientes adultos

Avaliação clínica da cavidade oral de pacientes submetidos ao transplante de células tronco hematopoéticas.

Nome do Voluntário: _____

O Sr(a) está sendo convidado a participar de uma pesquisa para avaliar o estado da sua boca e dos seus dentes após o transplante de medula óssea. Para que você possa decidir ou não sobre a sua participação nesta pesquisa, leia atentamente o que segue e pergunte ao profissional responsável sobre qualquer dúvida que você possa ter. Caso seja necessário e se você concordar, um pequeno fragmento do tecido da sua boca será removido (biópsia) e avaliado para essa pesquisa.

Os objetivos e procedimentos desta pesquisa serão esclarecidos e informações importantes lhe serão explicadas. Você deve compreendê-las adequadamente e caso você tenha alguma dúvida ou não entenda algo, por favor, pergunte novamente até que você tenha compreendido tudo completamente.

Para que você possa decidir se quer participar ou não desta pesquisa, precisa conhecer seus benefícios, riscos e implicações.

JUSTIFICATIVA E OBJETIVO DA PESQUISA

A saúde oral dos pacientes submetidos ao transplante de medula óssea pode ser afetada através de alterações na mucosa oral, glândulas salivares menores, dentes, gengiva, assim como na junção do dente com o osso. Atualmente não existem dados sobre estas alterações na população brasileira, por isso tomamos a iniciativa de iniciar esta pesquisa cujo objetivo é identificar as alterações que ocorrem na mucosa oral, glândulas salivares menores, dentes, gengiva, assim como na junção do dente com o osso após o transplante de medula óssea.

Rubrica do sujeito da pesquisa Rubrica do pesquisador

Prot 60/12 – Avaliação clínica da cavidade oral de pacientes submetidos ao transplante de células tronco hematopoéticas -
versão 2 - Aprovado em 16/8/12

8.3-ANEXO 3 – Termo de consentimento livre e esclarecido para pacientes adultos



PROCEDIMENTOS DO ESTUDO

Após o transplante de medula óssea a sua boca será avaliada por um dentista de 6 em 6 meses ou de acordo com a necessidade e essas informações serão arquivadas em um banco de dados. Essa avaliação consta de exame dos dentes, gengiva, coleta de saliva, coleta de dados do prontuário e preenchimento do questionário de qualidade de vida. Se você apresentar alguma manifestação clínica como boca seca ou alteração na cor da mucosa a sua boca será fotografada e um fragmento de tecido da sua boca será removido (biópsia) e avaliado através de diversas análises laboratoriais. Iremos procurar alterações laboratoriais que poderão servir para melhorar o diagnóstico e o seu tratamento e de futuros pacientes.

RISCOS

Uma vez que o exame da boca não é invasivo, não existe risco para esse procedimento, porém para remoção de tecido (biópsia), que é um procedimento invasivo existem riscos diretos ao paciente. Os riscos existentes como sangramento, inchaço, dor pós-operatória são relacionados ao procedimento cirúrgico necessário para a remoção do fragmento de tecido da boca.

MÉTODOS ALTERNATIVOS

Não existe método alternativo para a participação na pesquisa. Caso você não concorde ou não queira, você tem a opção de não participar desta pesquisa.

BENEFÍCIOS

Como o Sr(a) será avaliado rotineiramente, os resultados dessas avaliações poderão influenciar o tratamento que você está recebendo atualmente no Instituto Nacional de Câncer, pois poderemos intervir precocemente a partir desses resultados e caso haja alguma informação que justifique modificação no seu tratamento, o seu médico lhe comunicará. Esperamos também que novas descobertas possam ser feitas a partir da avaliação da sua boca, dentes tecidos de suporte e das glândulas salivares e futuramente também sejam

2

Rubrica do sujeito da pesquisa Rubrica do pesquisador
Prot 60/12 – Avaliação clínica da cavidade oral de pacientes submetidos ao transplante de células tronco hematopoéticas -
versão 2 - Aprovado em 16/8/12

8.3-ANEXO 3 – Termo de consentimento livre e esclarecido para pacientes adultos



utilizadas em benefício de outros pacientes.

ACOMPANHAMENTO, ASSISTÊNCIA E RESPONSÁVEIS

O seu médico é o responsável pelo seu acompanhamento que será realizado de acordo com a rotina do Centro de Transplante de Medula Óssea (CEMO) no qual o Sr(a) é matriculado. Ele será informado e terá acesso a todos os resultados desta pesquisa, e poderá informá-lo dos resultados caso você deseje.

CARÁTER CONFIDENCIAL DOS REGISTROS

É importante que você saiba que os registros médicos e resultados desta pesquisa estarão disponíveis para serem consultados apenas pela equipe de saúde que cuidará de você, pelo Comitê de Ética em Pesquisa / INCA e equipe de pesquisadores envolvidos.

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

TRATAMENTO MÉDICO EM CASO DE DANOS

Todo e qualquer dano relacionado com esta pesquisa e que necessite de atendimento médico, ficará a cargo da instituição. Seu tratamento e acompanhamento médico independem de sua participação neste estudo.

CUSTOS

Não haverá qualquer custo ou forma de pagamento para o paciente pela sua participação nesta pesquisa. É importante ressaltar que a sua participação nesta pesquisa não significará em um maior número de visitas ao hospital.

Rubrica do sujeito da pesquisa Rubrica do pesquisador

Prot 60/12 – Avaliação clínica da cavidade oral de pacientes submetidos ao transplante de células tronco hematopóéticas -
versão 2 - Aprovado em 16/8/12

8.3-ANEXO 3 – Termo de consentimento livre e esclarecido para pacientes adultos



(Nome do Paciente – letra de forma)

_____/_____/_____
(Assinatura de Testemunha, se necessário) dia mês ano

Eu, abaixo assinado, expliquei completamente os detalhes relevantes deste estudo ao paciente indicado acima e/ou pessoa autorizada para consentir pelo paciente.

_____/_____/_____
(Assinatura da pessoa que obteve o consentimento) dia mês ano

Rubrica do sujeito da pesquisa Rubrica do pesquisador 5
Prot 60/12 – Avaliação clínica da cavidade oral de pacientes submetidos ao transplante de células tronco hematopoéticas -
versão 2 - Aprovado em 16/8/12

8.4-ANEXO 4 – Termo de consentimento livre e esclarecido para pacientes pediátricos



TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Para pacientes menores

Avaliação clínica da cavidade oral de pacientes submetidos ao transplante de células tronco hematopoéticas.

Nome do Voluntário: _____

O seu/sua filho (a) está sendo convidado a participar de uma pesquisa para avaliar o estado da boca e dos dentes após o transplante de medula óssea. Para que você possa decidir ou não sobre a participação do seu/sua filho (a) nesta pesquisa, leia atentamente o que segue e pergunte ao profissional responsável sobre qualquer dúvida que você possa ter. Caso seja necessário e se você concordar, um pequeno fragmento do tecido da boca do seu/sua filho (a) será removido (biópsia) e avaliado para essa pesquisa.

Os objetivos e procedimentos desta pesquisa serão esclarecidos e informações importantes lhe serão explicadas. Você deve compreender todas as informações adequadamente e caso você tenha alguma dúvida ou não entenda algo, por favor, pergunte novamente até que você tenha compreendido tudo completamente.

Para que você possa decidir se quer participar ou não desta pesquisa, precisa conhecer seus benefícios, riscos e implicações.

JUSTIFICATIVA E OBJETIVO DA PESQUISA

A saúde oral dos pacientes submetidos ao transplante de medula óssea pode ser afetada através de alterações na mucosa oral, glândulas salivares menores, dentes, gengiva, assim como na junção do dente com o osso. Atualmente não existem dados sobre estas alterações na população brasileira, por isso tomamos a iniciativa de iniciar esta pesquisa cujo objetivo é identificar as alterações que ocorrem na mucosa oral, glândulas salivares menores, dentes, gengiva, assim como na junção do dente com o osso após o transplante de medula óssea.

Rubrica do sujeito da pesquisa /responsável Rubrica do pesquisador
Prot 60/12 – Avaliação clínica da cavidade oral de pacientes submetidos ao transplante de células tronco hematopoéticas -
versão 2 - Aprovado em 16/8/12



PROCEDIMENTOS DO ESTUDO

Após o transplante de medula óssea a boca do seu/sua filho (a) será avaliada por um dentista de 6 em 6 meses ou de acordo com a necessidade e essas informações serão arquivadas em um banco de dados. Essa avaliação consta de exame dos dentes, gengiva, coleta de saliva, coleta de dados do prontuário e preenchimento do questionário de qualidade de vida. Se o seu/sua filho (a) apresentar alguma manifestação clínica como boca seca ou alteração na cor da mucosa, a sua boca será fotografada e um fragmento de tecido da boca será removido (biópsia) e avaliado através de diversas análises laboratoriais. Iremos procurar alterações laboratoriais que poderão servir para melhorar o diagnóstico e o tratamento de seu/sua filho (a) e de futuros pacientes.

RISCOS

Uma vez que o exame da boca não é invasivo, não existe risco para esse procedimento, porém para remoção de tecido (biópsia), que é um procedimento invasivo existem riscos diretos ao paciente. Os riscos existentes como sangramento, inchaço e dor pós-operatória são relacionados ao procedimento cirúrgico necessário para a remoção do fragmento de tecido da boca.

MÉTODOS ALTERNATIVOS

Não existe método alternativo para a participação nesta pesquisa. Caso você não concorde ou não queira, você tem a opção de não autorizar a participação do seu/sua filho (a) nesta pesquisa.

BENEFÍCIOS

O seu/sua filho (a) será avaliado rotineiramente e os resultados dessas avaliações poderão influenciar o tratamento que seu/sua filho (a) está recebendo atualmente no Instituto Nacional de Câncer, pois poderemos intervir precocemente a partir desses resultados e caso haja alguma informação que justifique modificação no tratamento, o médico de seu/sua filho (a) lhe comunicará. Esperamos também que novas descobertas

2

Rubrica do sujeito da pesquisa /responsável Rubrica do pesquisador
Prot 60/12 – Avaliação clínica da cavidade oral de pacientes submetidos ao transplante de células tronco hematopoéticas -
versão 2 - Aprovado em 16/8/12

8.4-ANEXO 4 – Termo de consentimento livre e esclarecido para pacientes pediátricos



possam ser feitas a partir dessa avaliação dos dentes, gengiva, assim como na junção do dente com o osso e das glândulas salivares e que sejam utilizadas em benefício de seu/sua filho (a) e de outros pacientes.

ACOMPANHAMENTO, ASSISTÊNCIA E RESPONSÁVEIS

O médico do seu/sua filho (a) é o responsável pelo seu acompanhamento que será realizado de acordo com a rotina do Centro de Transplante de Medula Óssea (CEMO) no qual o seu/sua filho (a) é matriculado. Ele será informado e terá acesso a todos os resultados desta pesquisa, e poderá informá-lo dos resultados caso você deseje.

CARÁTER CONFIDENCIAL DOS REGISTROS

É importante que você saiba que os registros médicos e resultados desta pesquisa estarão disponíveis para serem consultados apenas pela equipe de saúde que cuidará do seu/sua filho (a), pelo Comitê de Ética em Pesquisa / INCA e equipe de pesquisadores envolvidos.

O nome do seu/sua filho (a) não será revelado ainda que informações de seu registro médico sejam utilizadas para propósitos educativos ou de publicação, que ocorrerão independentemente dos resultados obtidos.

TRATAMENTO MÉDICO EM CASO DE DANOS

Todo e qualquer dano relacionado com esta pesquisa e que necessite de atendimento médico, ficará a cargo da instituição. O tratamento de seu/sua filho (a) e acompanhamento médico independem da participação dele (a) nesta pesquisa.

CUSTOS

Não haverá qualquer custo ou forma de pagamento pela participação do seu filho (a)

3

Rubrica do sujeito da pesquisa /responsável Rubrica do pesquisador
Prot 60/12 – Avaliação clínica da cavidade oral de pacientes submetidos ao transplante de células tronco hematopoéticas -
versão 2 - Aprovado em 16/8/12

8.4-ANEXO 4 – Termo de consentimento livre e esclarecido para pacientes pediátricos



nesta pesquisa. É importante ressaltar que a participação do seu/sua filho (a) nesta pesquisa não significará em um maior número de visitas ao hospital.

BASES DA PARTICIPAÇÃO

É importante que você saiba que a participação do seu/sua filho (a) nesta pesquisa é completamente voluntária e que você pode recusar-se a autorizar ou interromper a participação dele (a) a qualquer momento sem penalidades ou perda de benefícios aos quais ele (a) tem direito, ou seja, o tratamento do seu filho (a) e os cuidados prestados no INCA serão realizados independente da participação dele (a) nesta pesquisa. No caso de você decidir interromper a participação dele (a) na pesquisa, a equipe assistente deve ser comunicada e a coleta de amostras para os exames relativos ao estudo será imediatamente interrompida.

GARANTIA DE ESCLARECIMENTOS

Nós estimulamos a você ou seus familiares a fazer perguntas a qualquer momento da pesquisa. Neste caso, por favor, ligue para o coordenador desta pesquisa, **Dr. Héilton Spíndola Antunes** no telefone **(21) 32076597**. Se você tiver perguntas com relação aos direitos do seu filho (a) como participante desta pesquisa, também pode contar com uma terceira pessoa imparcial, **junto ao Comitê de Ética do Instituto Nacional do Câncer - Rua do Resende, 128, telefone (21) 3207-4550 ou (21) 3207-4556**

CONSENTIMENTO E ASSINATURA

Li as informações acima e entendi o propósito desta pesquisa assim como os benefícios e riscos potenciais da participação do meu/minha filho (a) na mesma. Tive a oportunidade de fazer perguntas e todas foram respondidas. Eu, por intermédio deste, dou livremente meu consentimento para a participação do meu/minha filho (a) na pesquisa “Avaliação clínica da cavidade oral de pacientes submetidos ao transplante de células tronco hematopoéticas.”.

Rubrica do sujeito da pesquisa /responsável Rubrica do pesquisador 4
Prot 60/12 – Avaliação clínica da cavidade oral de pacientes submetidos ao transplante de células tronco hematopoéticas -
versão 2 - Aprovado em 16/8/12

8.4-ANEXO 4 – Termo de consentimento livre e esclarecido para pacientes pediátricos

