

FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO-USP
HEMOCENTRO DE RIBEIRÃO PRETO
MESTRADO EM ONCOLOGIA CLÍNICA, CÉLULAS-TRONCO E TERAPIA
CELULAR

**A condição de saúde bucal como fator de risco para as complicações precoces do
transplante alogênico de células tronco hematopoiéticas.**

Fernanda Bortolotto

Ribeirão Preto

2021

Fernanda Bortolotto

A condição de saúde bucal como fator de risco para as complicações precoces do transplante alogênico de células tronco hematopoiéticas.

Versão corrigida

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para obtenção do título de “Mestre em Ciências” do programa: Oncologia Clínica, Células-Tronco e Terapia Celular

Orientador: Prof. Dr. Leandro Dorigan de Macedo

Ribeirão Preto

2021

AUTORIZO A DIVULGAÇÃO TOTAL OU PARCIAL DESTE TRABALHO, POR QUALQUER MEIO CONVENCIONAL OU ELETRÔNICO, PARA FINS DE ESTUDO E PESQUISA, DESDE QUE CITADA A FONTE.

FICHA CATALOGRÁFICA

Preparada pela Biblioteca Central do Campus Administrativo de
Ribeirão Preto/USP

Bortolotto, Fernanda

A condição de saúde bucal como fator de risco para as complicações precoces do transplante alogênico de células tronco hematopoiéticas/ Fernanda Bortolotto; orientador: Leandro Dorigan de Macedo. – Ribeirão Preto, 2021.

99 f.

Dissertação (Mestrado)-Universidade de São Paulo, 2021

1. Transplante de Células Tronco Hematopoiéticas. 2. Saúde Bucal. 3. Mucosite. 4. Neutropenia febril. 5. Infecção.

FOLHA DE APROVAÇÃO

Bortolotto, Fernanda

A condição de saúde bucal como fator de risco para as complicações precoces do transplante alogênico de células tronco hematopoiéticas.

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para obtenção do título de “Mestre em Ciências” do programa: Oncologia Clínica, Células-Tronco e Terapia Celular

Aprovado em: 02/09/2021

Banca Examinadora

Prof. Dr. Leandro Dorigan de Macedo

Instituição: Hemocentro

Prof. Dra. Maria Elvira Pizzigatti Corrêa

Instituição: Unicamp

Prof. Dr. Afonso Celso Vigorito

Instituição: Unicamp

Trabalho realizado no Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo com auxílio financeiro do Conselho Nacional de Desenvolvimento e Tecnológico (CNPq), da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) e da Fundação de Apoio ao Ensino, Pesquisa e Assistência do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto-USP (FAEPA).

AGRADECIMENTOS

Agradecimentos

Agradeço principalmente a Deus por todas as oportunidades e minha família por estar presente em todos os momentos, dando todo suporte necessário para minhas conquistas.

Agradeço imensamente ao meu orientador Leandro responsável por mostrar caminhos e proporcionar aprendizados que levarei para toda a vida.

Aos professores da banca examinadora: Leandro, Maria Elvira, Afonso, Fernanda, Carol, Lara e Karina pela atenção e disponibilidade concebida para participar da banca examinadora deste trabalho.

Agradeço aos pacientes que são os principais protagonistas para o desenvolvimento desta pesquisa.

Agradeço as agências de fomento Conselho Nacional de Desenvolvimento e Tecnológico (CNPq), da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) e da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) pelo financiamento desse trabalho.

LISTA DE ABREVIATURAS

LISTA DE ABREVIATURAS

AAG - Anemia aplástica grave

ATG - Imunoglobulina Anti-timocítica

BU – Bussulfano

CIR – Condicionamento de intensidade reduzida

CSA - Ciclosporina

CY - Ciclofosfamida

CMV - Citomegalovirus

CPOD - Índice de dentes cariados, perdidos e obturados

DECHa – Doença do Enxerto Contra Hospedeiro Aguda

DECHc – Doença do Enxerto Contra Hospedeiro Crônica

EBV - Epstein-Barr vírus

Gy – Gray

HEMOG - Hemoglobinopatias Hereditárias

HLA - Antígeno leucocitário humano

HSV - Herpes simplex vírus

ICT - Irradiação corpórea total

ILD - Linfócitos do doador

LH – Linfoma de Hodgkin

LNH – Linfoma Não Hodgkin

LLA - Leucemia Linfoide Aguda

LMA – Leucemia Mieloide Aguda

LMC- Leucemia Mieloide Crônica

MA - Mieloablativo

MEL - Melfalano

MHC - Complexo principal de histocompatibilidade

MO- Mucosite Oral

MTX - Metotrexato

Não MA – Não Mieloablativo

NF- Neutropenia Febril

PCR - Reação em Cadeia de Polimerase

SMD – Síndrome Mielodisplásica

SUS – Sistema Único de Saúde

TCTH -Transplante de células tronco hematopoiéticas

VZV - Varicela zoster

RESUMO

Bortolotto, F. **A condição de saúde bucal como fator de risco para as complicações precoces do transplante alogênico de células tronco hematopoiéticas.** 2021. Dissertação (mestrado) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2021.

O transplante alogênico de células tronco hematopoiéticas (TCTH) é um tratamento com potencial curativo para doenças oncohematológicas, falências medulares e doenças autoimunes. As complicações bucais e sistêmicas mais comuns durante a fase inicial do transplante são mucosite, infecção, febre e bacteremia. O objetivo desse trabalho foi avaliar a condição de saúde bucal no pré-TCTH como fator de risco para complicações bucais e sistêmicas durante o período pré-enxertia neutrofílica e para o desenvolvimento de Doença do Enxerto Contra Hospedeiro aguda (DECHa) e óbito até o D+100, em pacientes submetidos ao primeiro TCTH alogênico. Para isso, foi realizado estudo de coorte transversal prospectivo observacional, em pacientes maiores de 12 anos de idade. As variáveis de saúde bucal: higiene oral, perda óssea periodontal, foco infeccioso bucal e o índice de dentes cariados, perdidos e obturados (CPOD) no pré-TCTH foram tratadas como exposição. Idade, sexo, doença de base, compatibilidade do transplante, tipo de condicionamento e a realização de irradiação corporal total (ICT), foram tratados como variáveis de confusão. Os desfechos foram: incidência, grau e duração da mucosite oral (MO), infecção bucal, febre e hemocultura positiva na fase pré-enxertia. Além do desenvolvimento de DECHa e óbito até 100 dias após TCTH. O Risco Relativo (RR) e o Risco Relativo ajustado (modelo múltiplo) foram calculados utilizando o modelo de regressão de Poisson com variância robusta. Foram incluídos 81 pacientes, mediana de 26 anos de idade; 54,3% do sexo masculino e 45,7% do sexo feminino; 48,1% doença de base benigna; 82,7% compatível e 17,3% não compatível; 60,5% dos transplantes envolveram regime de condicionamento de intensidade reduzida ou não-mieloablativo e 39,5% condicionamento mieloablativo; 24,7% realizaram ICT. Na avaliação de saúde bucal, 44,4% dos pacientes apresentaram higiene bucal insatisfatória, 14,8% perda óssea periodontal e 30,9% possuíam foco infeccioso em cavidade bucal; a média geral do CPOD foi de 8,3. A incidência global de MO foi de 58%, e 28,4% dos pacientes apresentou infecção em boca durante o período pré-enxertia. 71,6% desenvolveram febre; 34,6% hemocultura positiva, 22,2% DECHa e 14,8% morreram até o D+100. Nenhuma condição bucal foi fator de risco para MO; a presença de foco infeccioso em boca no pré-TCTH aumentou em 6,86 vezes (IC:2,30-20,47, $p=0,00$) o risco de infecção em cavidade bucal. A higiene bucal insatisfatória aumentou em 2 vezes o risco de febre (IC:1,45-2,80, $p=0,00$). A perda óssea periodontal apresentou forte tendência de risco (RR:5,44; IC:0,99-29,8; $p=0,05$) para o desenvolvimento de DECHa. O modelo simples mostrou a higiene bucal insatisfatória (RR:13,13), a perda óssea periodontal (RR: 2,03) e maior CPOD (RR:1,05), como risco para infecção bucal. Além de apontar a presença de foco infeccioso em boca (RR:1,37) como risco para desenvolvimento de febre. Nenhuma das condições de saúde bucal foi risco para hemocultura positiva e óbito. Podemos concluir que a resolução de focos infecciosos e a otimização da higiene bucal tem potencial papel na redução de infecção em cavidade bucal e na ocorrência de febre, durante o período do condicionamento até a enxertia neutrofílica. A relação entre a atividade de doença periodontal e DECHa deve ser investigada.

PALAVRAS CHAVE: Transplante de Células Tronco Hematopoiéticas, Saúde Bucal, Mucosite, Neutropenia febril, Infecção.

ABSTRACT

Bortolotto, F. **Oral health condition as a risk factor for early complications in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation.** 2021. Dissertation (Masters) – University of Medicine of Ribeirão Preto, University of São Paulo, Ribeirão Preto, 2021.

Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) is a potentially curative treatment for hematological and autoimmune diseases. The most common oral and systemic complications during the early phase of HSCT are mucositis, infection, fever and bacteremia. The aim of this study was to evaluate pre-HSCT oral health condition as a risk factor for oral and systemic complications until neutrophilic engraftment and for the development of acute graft versus host disease (aGVHD) and death before D+100 in patients undergoing their first allogeneic HSCT. This prospective observational cross-sectional study included patients older than 12 years of age. The oral health variables: oral hygiene; periodontal bone loss; oral infectious focus; and the index of decayed, missing and filled teeth (DMFT) pre-HSCT were treated as exposure. Age, gender, type of disease, type of transplant, type of conditioning and use of total body irradiation (TBI) were treated as confounding variables. The outcomes were: incidence, degree, and duration of oral mucositis (OM), oral infection, fever and positive blood cultures in the pre-engraftment phase. The development of aGVHD and death within 100 days after HSCT were also outcomes in this study. The relative risk (RR), and the adjusted relative risk (multiple model) were calculated using the Poisson regression model with robust variance. In total, 81 patients were included, with a median age of 26 years old; 54.3% male and 45.7% female; 48.1% with benign disease; 82.7% undergoing match-HSCT and 17.3% mismatch; 60.5% of transplants involved a reduced intensity or non-myeloablative conditioning regimen, 39.5% used myeloablative conditioning, and 24.7% of patients were submitted to TBI. In the oral health assessment, 44.4% of the patients had poor oral hygiene, 14.8% had periodontal bone loss and 30.9% had at least one infectious focus in the oral cavity; the overall average of DMFT was 8.3. The overall incidence of OM was 58% and 28.4% of patients developed oral infection during the pre-engraftment period. Overall, 71.6% of patients had fever; 34.6% had positive blood cultures, 22.2% developed aGVHD and 14.8% had died at D+100. Oral condition was not a risk factor for OM; the presence of an infectious focus in the oral cavity before HSCT increased the risk of oral infection 6.86-fold (CI: 2.30–20.47, $p = 0.00$). Poor oral hygiene increased the risk of fever occurrence (CI: 1.45–2.80, $p = 0.00$). Periodontal bone loss showed a strong risk trend (RR: 5.44; CI: 0.99–29.8; $p = 0.05$) for the development of aGVHD. The simple risk model showed poor oral hygiene (RR: 13.13), periodontal bone loss (RR: 2.03) and higher DMFT (RR: 1.05) as risk factors for oral infection. In addition, the presence of an infectious focus in the oral cavity (RR: 1.37) was a risk factor for fever. Oral health condition was not a risk factor for positive blood cultures and death. We can conclude that the treatment of infectious foci and the optimization of oral hygiene have a potential role in reducing infection in the oral cavity and the occurrence of fever during the period between conditioning and the neutrophilic graft. The relationship between periodontal disease activity and aGVHD should be investigated.

KEYWORDS: Hematopoietic Stem Cell Transplantation, Oral Health, Mucositis, Febrile Neutropenia, Infection.

SUMÁRIO

SUMÁRIO

| | |
|--|-------------------------------|
| 1.INTRODUÇÃO E REVISÃO | 20 |
| 1.1 – Transplante de células tronco hematopoiéticas | 20 |
| 1.2 – Condicionamento | 22 |
| 1.3 – Complicações do TCTH | 24 |
| 1.3.1 – Complicações precoces | 25 |
| 1.3.1.1 – Mucosite | 25 |
| 1.3.1.2 – Infecções | 29 |
| 1.3.1.3 – Falha de enxertia | 30 |
| 1.3.1.4 – Recaída da doença | 30 |
| 1.3.1.5 – DECH aguda | 31 |
| 1.4 – Fase precoce do TCTH e a Cavidade Bucal | 31 |
| 2.OBJETIVOS | 38 |
| 2.1 Objetivo Principal | Erro! Indicador não definido. |
| 2.2 Objetivos Secundários | Erro! Indicador não definido. |
| 3.HIPÓTESE | 40 |
| 4.MATERIAL E MÉTODOS | 42 |
| 4.1 – Desenho do estudo | 42 |
| 4.2 – Variáveis de interesse e coleta de dados | 43 |
| 4.2.1-Variáveis de confusão | 43 |
| 4.2.2-Variáveis de exposição | 44 |
| 4.2.3-Variáveis-Desfecho | 48 |
| 4.2.3.1-Complicações bucais (início de condicionamento até enxertia neutrofílica) 48 | |
| 4.2.3.2-Complicações Sistêmicas (início de condicionamento até enxertia neutrofílica) | 49 |
| 4.2.3.3-Doença do Enxerto contra o Hospedeiro aguda | 50 |
| 4.2.3.4-Óbito até o D+100 | 50 |
| 4.3 – Análise dos resultados | 50 |
| 5. RESULTADOS | 53 |
| 5.1 Dados Gerais | 53 |
| 5.2-Resultados de Associação | 55 |
| 5.3-Avaliações de Risco | 57 |
| 5.3.1 Mucosite oral | 57 |

| | |
|---|-----------|
| 5.3.2 Infecção em cavidade bucal..... | 59 |
| 5.3.3 Febre..... | 60 |
| 5.3.4 Hemocultura Positiva..... | 61 |
| 5.3.5 Doença do enxerto contra o hospedeiro aguda..... | 62 |
| 5.3.6 Óbito até o Dia + 100..... | 63 |
| 6.DISSCUSSÃO..... | 65 |
| 7. CONCLUSÃO..... | 75 |
| 8. REFERÊNCIAS..... | 78 |
| APÊNDICES..... | 89 |
| ANEXOS..... | 97 |

INTRODUÇÃO E REVISÃO

1.INTRODUÇÃO E REVISÃO

1.1 – Transplante de células tronco hematopoiéticas

As células progenitoras ou células tronco são células indiferenciadas presentes na medula óssea que tem a capacidade de se diferenciar em um tipo especializado de célula (Ocansey et al., 2020). Na hematopoiese, elas são responsáveis por dar origem as células da linhagem linfoide (linfócitos) e da linhagem mieloide (eritrócitos, granulócitos, monócitos e plaquetas). O objetivo principal do transplante de células tronco hematopoiéticas (TCTH) é restabelecer a produção de células normais pela medula óssea afetada pelos quimioterápicos utilizados no condicionamento (Pucella et al., 2020).

Desde a década de 1950, o TCTH tem sido um tratamento com potencial curativo para diversas doenças que envolvem a fisiologia da medula óssea, doenças autoimunes e como terapia de resgate para algumas doenças oncológicas. É indicado principalmente quando o benefício é maior quando comparado aos problemas causados pela doença de base. Basicamente existem dois tipos de transplante: o autólogo e o alogênico (Eaves, 2015). No transplante autólogo, as células da medula ou sangue periférico são provenientes do próprio paciente e é indicado principalmente para o mieloma múltiplo, alguns tipos de linfomas e doenças autoimunes (Kanate et al., 2020).

No transplante alogênico, as células precursoras da medula óssea provêm de outro indivíduo (doador), e é indicado principalmente para falências medulares e leucemias (Kanate et al., 2020). Ele pode ser aparentado, quando realizado entre indivíduos consanguíneos (geralmente irmãos, mãe ou pai) ou não aparentado, quando proveniente dos bancos de medula óssea (Chen et al., 2021)

A coleta de células progenitoras pode acontecer de três formas: através da aspiração da medula óssea da crista ilíaca posterior, pelo sangue periférico ou pelo cordão umbilical (Duong et al., 2014). Para a coleta por via periférica o doador recebe uma medicação que estimula a produção de células progenitoras, que são liberadas para o sangue periférico e coletadas por aférese (Singh and McGuirk, 2016).

Avanços na identificação e tipagem do sistema antígeno leucocitário humano (HLA) foram fundamentais para a viabilização dos TCTH aparentados e principalmente dos não aparentados, uma vez que apenas 30% dos pacientes possuem irmãos HLA idênticos (Cheon et al., 2021). Os HLAs são produtos gênicos do complexo principal de histocompatibilidade (MHC) que codifica um grupo de antígenos ou proteínas expressos na superfície das células, ou seja, é responsável pelo reconhecimento da compatibilidade

tecidual. Uma parte do HLA é herdado da mãe e outra do pai, estando alocados na mesma região do cromossomo 6. Existem mais de 11 mil alelos de HLA identificados com vários graus de compatibilidade tecidual e, quanto maior essa compatibilidade, menor será o índice de rejeição do transplante (Erlich, 2012).

A carência de doadores compatíveis fez com que o transplante haploidêmico, no qual a compatibilidade entre o doador e receptor é de 50% ou um pouco mais, ganhasse notória evolução nos últimos anos. Neste caso, o doador é um familiar, preferencialmente pai, irmão, filho ou mãe (Passweg et al., 2017). No início, esta modalidade estava associada a elevadas taxas de insucesso pela alta incidência da Doença do Enxerto Contra Hospedeiro (DECH) – mais de 70% - e falha de enxertia, em torno de 20%. (Hamerschlak, 2016). Porém, com a aplicação de técnicas de depleção de células T do doador, em que é feito um processo de inativação das células imunologicamente competentes, houve uma significativa redução destas intercorrências. A participação de transplantes haploidêmicos tem aumentado significativamente no mundo todo. O número acumulado deste tipo de transplante até 2013 no Brasil era de 85. Enquanto, só em 2015, o Brasil realizou 185 transplantes haploidêmicos. (Registro Brasileiro de Transplantes, 2020).

Sua principal vantagem é a disponibilidade imediata de um doador, acesso fácil a fonte de células após o TCTH e a possibilidade de selecionar um familiar de acordo com as características clínicas e alorreatividade das células *natural killers*. Como desvantagem, ainda apresenta um potencial risco para o desenvolvimento de DECH, a necessidade da depleção de células T *in vivo* ou *ex vivo*, maior possibilidade de infecções devido a imunossupressão prolongada e a maior incidência de recaída da doença (Gilman et al., 2017).

Apesar de resultados ainda variados quanto as taxas de rejeição e mortalidade, Jung et al., (2021) em revisão sistemática de 25 estudos, que incluiu um total de 11.359 pacientes, identificaram redução na incidência de DECH e recaída de doença, aumentando a taxa de sucesso com este tipo de tratamento. Esta melhora foi relacionada a abordagem dos imunossupressores como ATG e ciclofosfamida pós transplante, o uso precoce de ciclosporina e micofenolato, bem como o uso de rituximabe pós TCTH (Jung et al., 2021).

Gratwohl et al., (2015) estimou que até dezembro de 2012 já haviam sido realizados mais de 1.4 milhões de TCTH no mundo com uma média, na época, de 70 mil por ano, metade na Europa. No Brasil, segundo dados da Associação Brasileira de Transplantes de Órgãos (ABTO), no ano de 2019 foram realizados 3.805 TCTH, sendo

2.377 autólogos e 1.428 alogênicos. Destes, 1.765 foram realizados no estado de São Paulo (Associação Brasileira de Transplantes de Órgãos, 2018). Com a pandemia por Covid-19, o número total de TCTH no Brasil caiu para 3.195, queda de 17,6 %. Redução de 21,1% para o autólogo e de 13,3% para o alogênico. Até o primeiro trimestre de 2021, foi registrada uma queda de 29% do total de TCTH brasileiros (Registro Brasileiro de Transplantes, 2020)

Com o viés de apenas 38% das equipes brasileiras terem divulgado seus dados, a curva de sobrevida de um ano para o transplante autólogo foi de 86% no primeiro ano e 73% até 5 anos; para o alogênico aparentado, de 63% no primeiro ano e 50% até 5 anos e para o alogênico não-aparentado de 58% no primeiro ano e 47% até 5 anos (Registro Brasileiro de Transplantes, 2020).

1.2 – Condicionamento

Previamente à infusão de células do doador, o paciente é submetido a uma quimioterapia intensa de duração variável que causa aplasia medular. Esta fase recebe o nome de condicionamento e existem diversos protocolos estabelecidos. Os quimioterápicos a serem utilizados variam de acordo com a situação clínica do paciente, idade, tipo de doença, compatibilidade doador/receptor, fonte de células e grau de parentesco. Os principais fármacos utilizados são: bussulfano (Bu), melfalano (Mel), ciclofosfamida (Cy), fludarabina (Flu), citarabina, etoposide, carmustina, carboplatina e gencitabina (Scott et al., 2015). Durante o condicionamento e/ou logo após a infusão de células tronco hematopoiéticas, convencionalmente é feita a profilaxia para DECH, a qual é baseada em fármacos inibidores da calcineurina e um antimetabólico antagonista de folato (metotrexato), que atenua a ativação de células T (Penack et al., 2020).

Na década de 80, após estudos prospectivos randomizados fase 3, Storb et al., (1986) relataram que a ciclosporina (CSA) associada ao metotrexato (MTX) foi superior ao uso da CSA isolada, tornando-se assim o padrão ouro de profilaxia para DECH. Com menores incidências de DECH, porém sem diferenças significativas na taxa de sobrevida, a associação de tacrolimus com MTX é amplamente utilizada, principalmente entre os norte-americanos (Nash et al., 2000; Ratanatharathorn et al., 1998). De acordo com as Diretrizes para profilaxia de doença do enxerto contra hospedeiro do Consenso da Sociedade Brasileira de Transplante de Medula Óssea de 2015, a associação CSA com MTX são os mais utilizados, principalmente devido a sua disponibilidade pelo Sistema Único de Saúde (SUS)(Moreira, et al., 2015).

Em estudo multicêntrico, prospectivo e randomizado de fase 3 de Kröger et al., (2016) avaliaram a utilização de Imunoglobulina Anti-timocítica (ATG) como profilaxia para DECH crônica (DECHc). Os autores acompanharam por 24 meses, 168 pacientes portadores de Leucemia Mieloide Aguda (LMA) e Leucemia Linfóide Aguda (LLA), que receberam condicionamento mieloablativo (ciclofosfamida 120mg/kg de peso corporal e irradiação corporal total de 12 Gy ou bussulfano 16mg/kg por via oral ou 12,8mg/kg por via intravenosa, com ou sem etoposídeo 30 a 60mg/kg) e CSA + MTX (15mg/m² de área de superfície corporal no dia 1 após o transplante e 10mg/m² nos dias 3, 6 e 11 após o transplante) como profilaxia para DECHc. O grupo que recebeu ATG numa dose de 10mg/kg nos dias -3, -2 e -1 apresentou uma menor incidência de DECHc (32,2%) quando comparado ao grupo que não recebeu (68,7%). Desde então, o uso deste medicamento na prevenção de DECHc tem sido cada vez mais frequente e com bons resultados em tcch aparentado com doador idêntico, não ap e haplo, porém existem importantes variações principalmente em relação a reconstituição imunológica retardada, doses e tempo do TCTH em que é utilizado, heterogeneidade das populações estudadas, fonte de células-tronco e intensidade do condicionamento (Bonifazi et al., 2020).

A irradiação corporal total (ICT) é o método radioterápico utilizado para destruir as células medulares do paciente, considerada parte do condicionamento. A radioterapia é realizada no corpo todo e a dose varia de 300 a 1200 cGy (Dholaria et al., 2020). Tem a vantagem de atingir locais que não são afetados pela quimioterapia, além da possibilidade de controlar a dose de irradiação e proteger órgãos vitais. O fracionamento reduz sua toxicidade, porém uma dose total acima de 500 cGy aumenta a possibilidade de efeitos citotóxicos (Wong et al., 2018).

Embora ainda não haja um conceito totalmente estabelecido, a classificação mais aceita para os protocolos de condicionamento é a do Workshop de regime de condicionamento de intensidade reduzida organizado pelo Centro Internacional de Pesquisa sobre Transplante de Medula e Sangue (*Center of International Blood and Marrow Transplant Research – CIBMTR*) durante a Bone Marrow Transplantation Tandem Meeting in 2006 (Giralt et al., 2009). De acordo com suas recomendações, os regimes de condicionamento foram classificados em: mieloablativo (MA), não-mieloablativos (Não MA) e, os que não se enquadram em nenhum dos dois, são considerados condicionamentos de intensidade reduzida (CIR).

Os condicionamentos MA ou de altas doses, são aqueles que utilizam agentes alquilantes (associados ou não com outros agentes) que provocam a falência medular, não

permitindo a recuperação hematológica de forma autóloga. Já os condicionamentos Não MA, embora possam causar algum grau de citopenia, não requerem suporte de células tronco. Como terceira opção, o CIR causam citopenia potencialmente prolongada e requerem suporte de células tronco, são diferenciados dos MA por utilizarem doses de agentes alquilantes e ICT reduzidas em até 30% (Gyurkocza and Sandmaier, 2014).

A redução da gravidade dos efeitos colaterais obtida com a utilização de CIR ou de condicionamentos não MA aumentou significativamente a possibilidade de realização de TCTH, principalmente em pacientes com idades mais avançadas e que apresentam comorbidades. Porém, a depender principalmente do tipo da doença (maligna e com má resposta a outras linhas de tratamento), se faz necessário a destruição total da medula, reduzindo assim a possibilidade de recaída da doença. (McClune and Weisdorf, 2010).

1.3 – Complicações do TCTH

Devido a complexidade das doenças e todas as particularidades do tratamento, o TCTH apresenta diversos tipos de complicações e efeitos colaterais físicos e psíquicos para os pacientes (Copelan, 2006). Estas complicações não são exclusivas da fase precoce do tratamento. Após o período de aplasia medular e enxertia, o paciente ainda passa por um longo período de imunossupressão crônica causada pela imaturidade do novo sistema imunológico e pelo uso de medicamentos imunossupressores para o controle da DECH. Desta forma, o paciente submetido a este tipo de tratamento pode apresentar sequelas que afetam temporária ou definitivamente sua qualidade de vida (Hierlmeier et al., 2018).

Um estudo retrospectivo e observacional de Styczyński et al., (2020) incluiu pacientes submetidos a todos os tipos de TCTH, tipos de doadores e fontes de células-tronco para tratamento de LLA, LMA ou LMC entre 1980 e 2015, relatados por 588 centros de 51 países para o banco de dados EBMT (European Group for Blood and Marrow Transplantation). Este estudo encontrou 52.448 mortes (45,8%) em 114.491 pacientes que realizaram TCTH (sendo 84% alogênico e 16% autólogo). A principal causa de morte foi a recidiva da doença de base, tanto no alogênico (38,7%), quanto no autólogo (64,5%). A segunda maior causa de morte foram as infecções (23,8% alogênico; 14,8% autólogo), e DECH (19,0% alogênico apenas). As causas dos 43.930 óbitos nos TCTH alogênicos foram categorizadas em: recaída da doença, DECH, infecções, outras causas e motivo desconhecido e as mortes, divididas de acordo com o estágio do tratamento. Na fase pré-enxertia (até o dia +30 do TCTH) morreram um total de 4.559 pacientes, na fase de pós enxertia precoce (do dia +30 ao dia +100) morreram 10.859, na

pós-enxertia tardia (do dia +100 até um ano pós TCTH) morreram 18,338 e no pós-TCTH tardio (de 1 até 5 anos pós TCTH) um total de 10.174 (Styczyński et al., 2020). Os autores concluíram que as equipes de transplante e demais órgãos de saúde necessitam reconhecer epidemiologicamente as principais causas de mortalidade para o desenvolvimento de medidas de detecção e tratamento precoce.

1.3.1 – Complicações precoces

O transplante é dividido didaticamente em três fases: 1. Fase pré-enxertia, período do início do condicionamento até a enxertia neutrofílica, considerando até o dia +30; 2. Fase pós-enxertia precoce, que compreende o período de enxertia até o dia +100 e 3. Fase pós-enxertia tardia, após o dia +100 (Murthy et al., 2020).

As principais complicações da fase precoce do TCTH são os efeitos diretos ou indiretos do condicionamento, como a mucosite do trato gastrointestinal, os danos em órgãos e vasos (cistite hemorrágica, doença veno-oclusiva, microangiopatia trombótica, complicações respiratórias, etc), as infecções, a falha de enxertia primária e a DECHa (Trajkovska et al., 2017).

1.3.1.1 – Mucosite

A mucosite é a inflamação da mucosa que reveste a cavidade bucal, orofaringe, esôfago e todo trato gastrointestinal. É caracterizada por eritema e, eventualmente, lesões ulceradas. É a complicação precoce mais frequente e debilitante relacionada à toxicidade do protocolo de condicionamento do TCTH, podendo causar dor intensa, sangramento, dificuldade para alimentação por via oral, necessidade de nutrição e administração de medicamentos por via parenteral, aumento dos dias de hospitalização, aumento do risco de infecções e aumento dos custos do tratamento (Anand et al., 2016). A mucosite intestinal representa importante fator de risco para infecção disseminada durante a neutropenia, pois além de facilitar a translocação bacteriana, também altera a absorção de nutrientes e medicamentos essenciais ao tratamento. (Eduardo et al., 2018; Sonis et al., 2004).

O modelo de fisiopatologia da MO mais aceito foi o descrito por Sonis em 2014 é dividida em 5 fases: 1- Iniciação, em que a quimioterapia e/ou radioterapia causam lesões no DNA celular produzindo espécies de oxigênio reativo; 2- Regulação positiva e geração de mensagem, em que fatores de transcrição como o fator nuclear kappa B são ativados causando desregulação de diversos genes do endotélio, epitélio, fibroblastos e macrófagos, o que resulta na produção de enzimas e proteínas pró-inflamatórias, levando

a apoptose e dano tecidual; 3- Amplificação do sinal, quando citocinas inflamatórias afetam diretamente fatores de transcrição através de um mecanismo de *feedback* e acionam uma nova onda de fatores que induzem dano tecidual no epitélio e submucoso; 4- Ulcerativa/bacteriana, geralmente entre os dias 6 a 12 após o TCTH, é a fase clínica mais evidente em que há atrofia e ulceração da mucosa, com formação de exsudado e pseudomembranas que podem ser colonizadas pelas bactérias orais, está associada ao período de neutropenia; 5- Cicatrização, através de sinais do mesênquima, a matriz extracelular inicia o processo de recuperação das células da camada basal do epitélio, sendo a mucosa renovada e as úlceras cicatrizadas; há retorno da circulação de células brancas (principalmente neutrófilos) que deixam a mucosa livre de bactérias (Sonis et al., 2004).

A incidência relatada de mucosite oral no TCTH alogênico varia de 60% a 100% e parece sofrer influência da intensidade do condicionamento, da profilaxia para DECH e demais características individuais do paciente (Moreau et al., 2002; Ozturk et al., 2009; Sonis et al., 2004; Vera-Llonch et al., 2007; Wang et al., 2004).

Chaudhry relatou incidência de 73% em pacientes submetidos ao condicionamento mieloablativo e de até 96% dos que realizaram ICT (Chaudhry et al., 2016). A realização de ICT e a profilaxia para DECH, principalmente com uso de MTX também foram associadas a maior incidência de mucosite oral por Busemann et al., (2011). Em estudo randomizado comparativo, não foram encontradas diferenças significativas na severidade e duração da mucosite oral entre pacientes que receberam MTX/CSA e os que receberam Tacrolimus (Tac) + Sirolimus (Sir) como profilaxia para DECH. Porém o grupo MTX/CSA apresentou grau mais elevado de mucosite no dia +14 (Garming Legert et al., 2021). Em estudo retrospectivo, Hoyt encontrou mucosite oral mais grave e com maior duração (média de 11 dias) em pacientes submetidos a condicionamento com etoposide associado a ICT em comparação com o uso de Cy + ICT (média de 8 dias) (Hoyt et al., 2010).

Segundo estudo prospectivo observacional de dois anos realizado em dois centros de TCTH, os principais fatores de risco para o desenvolvimento de infecções na fase pré-enxertia foram a neutropenia prolongada, a translocação de microrganismos da microflora intestinal (predominantemente infecções por gram-negativos) e a presença de cateter intravenoso central (mais associado a infecção por gram-positivos) (Marena et al., 2001). A revisão sistemática mais recente não encontrou benefícios na taxa de sobrevida global, porém constatou redução da incidência de bacteremia e mortalidade relacionada a

infecções quando realizado profilaxia com fluoroquinolonas em pacientes oncológicos e submetidos a TCTH (Egan et al., 2019). Muro et al., (2018) através da análise de bactérias da mucosa oral relatou associação entre a perda da integridade da mucosa bucal pela mucosite e o aumento do risco de bacteremia e sepse, motivo pelo qual vários protocolos indicam o uso de antibiótico preventivo nessas situações (Muro et al., 2018).

Através de revisão de literatura de 1966 a 2001, Epstein et al., (2002) sugeriram que mudanças na microbiota bucal e na função salivar podem ter papel importante na gravidade da mucosite oral através da agressão direta do quimioterápico sobre a mucosa e da redução do fluxo salivar, que leva também a uma diminuição de fatores antimicrobianos como lactoferrina, lisozima, lactoperoxidase e defensinas e protetores da mucosa como glicoproteínas, imunoglobulinas e fatores de crescimento tecidual. (Epstein et al., 2002).

Os condicionamentos que contemplam agentes alquilantes são os mais frequentemente associados ao desenvolvimento da mucosite oral. Este tipo de quimioterápico impede a replicação do DNA celular de forma inespecífica. Condicionamentos que utilizam fludarabina (dose total 125–150 mg/m²) e melfalano (dose total 140–180 mg/m²) foram associados ao desenvolvimento desta complicação (Kröger et al., 2002; Mori et al., 2006).

Estudo prospectivo observacional de Vokurka et al., (2009) identificou incidência de mucosite oral grau 1-2 de 84% e grau 3-4 em 40% dos pacientes submetidos a condicionamento com bussulfano + ciclofosfamida ou fludarabina + melfalano. Dentre os principais quimioterápicos de agentes alquilantes estão o melfalano, bussulfano e ciclofosfamida. Também foi relatada a relação da mucosite oral com o uso do MTX e a realização de ICT (Sonis, 2005; Sonis et al., 2004).

Além da estomatoxicidade indireta causada por estes quimioterápicos, acredita-se também que sua excreção contínua na saliva aumentaria o risco de desenvolver mucosite, bem como influenciar sua severidade. Estudo de Bezinelli identificou, através de cromatografia líquida de ultra desempenho, concentrações semelhantes de bussulfano e doxorrubicina no plasma e na saliva. (Bezinelli et al., 2017). Outros quimioterápicos já foram identificados na saliva como 5-Fluoracil, etoposide e melfalano (Slavik et al., 1993). São descritos na literatura como potenciais influenciadores da disponibilidade de quimioterápico na saliva: a fração do medicamento que não foi absorvida, a ligação do medicamento com as proteínas salivares, o peso molecular e a lipofilicidade do medicamento (Slavik et al., 1993).

A *Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC)*, após revisão de 1.197 publicações, recentemente desenvolveu um *Guideline* para o manejo e prevenção da mucosite oral em pacientes submetidos a terapia antineoplásica (Elad et al., 2020). As seguintes recomendações foram realizadas pelos autores:

- Higiene oral – com grau III de evidência, foi sugerida a orientação de higiene bucal e controle de placa através da escovação e uso de fio dental, também podendo ser incluído bochecho com solução de clorexidina 0,12% e/ou solução de bicarbonato de sódio de acordo com a indicação de cada paciente.
- Agentes Anti-inflamatórios – foi sugerido como principal agente a benzidamina para bochecho em pacientes com câncer de cabeça e pescoço (grau II de evidencia)
- Laserterapia de baixa potência – foi recomendada a terapia de fotobiomodulação, com grau I de evidência. A laserterapia pode ser indicada de forma profilática ou terapêutica, com variação do comprimento de onda. De acordo com Anschau et al., (2019) é uma técnica simples, atraumática e de baixo custo.
- Crioterapia – foi recomendada, com grau II de evidência, para prevenção de mucosite oral em condicionamentos com altas doses de melfalano, quando infundido em *bolus*.
- Agentes antimicrobianos, protetores de mucosa, anestésicos e analgésicos - não foram realizadas recomendações por falta de estudos com nível de evidencia suficiente.
- Fatores de crescimento tecidual – agente de crescimento de queratinócitos intravenoso foi recomendado com grau I de evidência em pacientes com neoplasia hematológica submetidos ao TCTH com regimes de condicionamento que incluem altas doses de quimioterapia e ICT. O uso tópico do Fator Estimulador de Colônias de Granulócitos e Macrófagos (GM – CSF) não foi recomendado, assim como o uso de glutamina (parenteral).

Além das implicações clínicas, a mucosite também foi relacionada ao impacto financeiro no tratamento. Em estudo piloto envolvendo 8 centros e 92 pacientes submetidos a TCTH, a mucosite grave aumentou em 2 vezes o risco de infecção, em 2,7 dias a necessidade de nutrição parenteral, em 2,6 dias o uso de analgésicos/opioides e de hospitalização e mais de 25 mil dólares em despesas hospitalares adicionais. A conta

média dos pacientes com lesões ulceradas em cavidade bucal foi \$ 42.749 mais alta do que dos pacientes sem lesão (Sonis et al., 2001).

1.3.1.2 – Infecções

A neutropenia da fase pré-enxertia está associada ao aumentando de risco de infecções. Em estudo epidemiológico prospectivo, realizado em 54 centros de transplante na Itália, entre 1 de janeiro e 31 de dezembro de 2014, dentre os principais fatores de risco para infecções no TCTH alogênico destacaram-se: pacientes mais idosos, estágio avançado da doença (esteve associado com aumento da mortalidade em todas as fases do TCTH); duração da neutropenia, células-tronco provenientes de cordão umbilical e a incompatibilidade HLA (Girmenia et al., 2017).

Um estudo recente avaliou 11.941 pacientes, de 588 centros e 51 países, que morreram de infecção após o transplante alogênico ou autólogo para o tratamento de LLA, LMA e LMC. Obteve como resultado, 54,9% de infecção por etiologia desconhecida, 14,7% de etiologia bacteriana, 10,6% fúngica, 9,2% viral, 1% parasitária e 5,2% de etiologia mista. Fatores como idade avançada do paciente, estágio avançado da doença, tipo do transplante e segundo transplante ou transplante tardio foram associados ao aumento do risco de infecções fatais nas fases até o dia +30, do dia +30 ao dia +100, até um ano pós TCTH e de 1 a 5 anos pós TCTH. (Styczyński et al., 2020).

Dentre as infecções mais prevalentes na fase de pré-enxertia, destacam-se as infecções bacterianas por coccus gram-positivo (espécies de *Streptococcus* e *Enterococcus*), bacilos gram-negativo (*Enterobacteriaceae* e *Pseudomonas aeruginosa*). Dentre os fungos, as espécies de *Candida* e infecções fúngicas invasivas são as mais frequentes, principalmente espécies de *Aspergillus*. Nesta fase, também é comum a reativação viral, principalmente herpes simplex vírus (HSV tipos I e II) e varicela zoster (VZV) (Kontoyiannis et al., 2010; Marr et al., 2002).

Na pós-enxertia precoce (da enxertia neutrofílica até dia +100), a imunidade celular ainda apresenta-se prejudicada, principalmente devido a profilaxia e/ou tratamento da DECHa. Nesta fase, as reativações virais também são prevalentes, principalmente por citomegalovírus (CMV), varicela zoster (VZV), Epstein-Barr vírus (EBV) e herpes vírus tipo 6 (Kim et al., 2013). As infecções fúngicas invasivas também estão presentes, principalmente por espécies de *Aspergillus*, *Pneumocystis jirovecii*, *Zigomicetos* e *Fusarium* (Kontoyiannis et al., 2000). Como prevenção para estas infecções, existem diversos protocolos de medicações profiláticas que variam de acordo

com a indicação de cada paciente e de dados epidemiológicos de cada centro transplantador (Tomblyn et al., 2009).

1.3.1.3 – Falha de enxertia

Outra complicação grave da fase precoce é a falha de enxertia, que pode ser primária ou secundária. A enxertia medular é considerada quando a contagem do número de neutrófilos é maior do que 500/mm³ por 3 dias consecutivos e a contagem de plaquetas, maior do que 20 mil por 7 dias consecutivos sem a necessidade de transfusão (Ozdemir and Civriz Bozdağ, 2018).

A falha de enxertia primária é caracterizada pela ausência inicial (menos de 95%) das células do doador, ou seja, a contagem absoluta de neutrófilos no sangue periférico é menor do que 0,5x10⁹/L após 28 dias do TCTH ou após 42 dias se a fonte de células for do cordão umbilical. A falha de enxertia secundária é caracterizada pela perda das células do doador após a enxertia e a recorrência da contagem absoluta de neutrófilos no sangue periférico menor do que 0,5x10⁹/L. A incidência de falha varia de 3,8 a 5,6% e muda significativamente com as diferenças entre os TCTH. Incompatibilidade HLA, CIR, fonte de células da medula óssea, baixa quantidade de células-tronco, doenças não malignas, incompatibilidade ABO, doador feminino para receptor masculino, doença proliferativa e fase da doença antes do TCTH são os principais fatores de risco para falha de enxertia (Masouridi-Levrat et al., 2016).

A distinção de falha de enxertia e do enxerto mal funcionante é importante. No último há citopenia grave de pelo menos duas linhagens celulares e/ou necessidade de transfusão na presença de medula óssea hipoplásica/aplástica com quimerismo completo do doador e a ausência de DECH grave ou recidiva. Enxerto mal funcionante ocorre em 5-27% dos pacientes e está associado a altas taxas de infecções e complicações hemorrágicas. Dentre os fatores de risco destacam-se as infecções, principalmente virais, uso de drogas mielotóxicas e DECHa (Rondón et al., 2008).

1.3.1.4 – Recaída da doença

A recaída da doença na fase inicial do transplante é rara. Está associada a doença de base agressiva e de mau prognóstico (Urbano-Ispizua et al., 2015). A incidência de recidiva para pacientes com LMA transplantados em primeira remissão completa pode chegar a 30-40% (Cornelissen and Blaise, 2016).

Uma estratégia para amenizar esta realidade é a indução do efeito *Graft Versus Leukemia*, em que as células do doador reconhecem antígenos nas células blásticas

leucêmicas como estranhos e iniciam a depuração imunomediada destas células malignas, apresentando um bom efeito na LMC e LMA (Dickinson et al., 2017). Outra opção profilática/terapêutica para evitar a recidiva é a nova infusão de linfócitos do doador (ILD) ou a realização de novo TCTH (Kharfan-Dabaja et al., 2018).

1.3.1.5 – DECH aguda

Mais uma notória complicação do TCTH alogênico é a DECHa. Sua imunopatofisiologia é basicamente mediada por reação inflamatória causada pela ativação de células T do doador quando inseridas no sistema hematopoiético de um receptor não totalmente compatível geneticamente. A resposta inflamatória tecidual acomete pele, fígado e trato gastrointestinal. Entre os subtipos da DECHa, encontram-se a clássica, que ocorre antes dos primeiros 100 após o TCTH (sem sinais diagnósticos ou distintos de DECH crônica) e a tardia, persistente ou recorrente (alterações da DECHa clássica, sem sinais diagnósticos ou distintos de DECH crônica) que ocorre após os 100 primeiros dias do TCTH ou ILD (Aladağ et al., 2020).

Sua incidência varia de 30% a 50% em TCTH totalmente compatíveis. O fator de risco mais importante para DECHa é a incompatibilidade HLA. Outros fatores de risco incluem: diferença de sexo e idade entre doador e receptor, a intensidade do regime de condicionamento, profilaxia ineficaz e a fonte de células-tronco (Jagasia et al., 2012) (Harris et al., 2016).

1.4 – Fase precoce do TCTH e a Cavidade Bucal

A relação entre alterações sistêmicas e a condição de saúde bucal tem sido relatada nos últimos anos. Neste contexto, já foram descritas associação entre doença periodontal e endocardite, doenças cardiovasculares, acidente vascular cerebral, artrite reumatoide, doenças do sistema respiratório, doença renal, parto prematuro e diabetes (Weidlich et al., 2008; Mauramo et al., 2019; Schuurhuis et al., 2016).

Na oncologia e principalmente no TCTH, a cavidade bucal além de sofrer diversas alterações relacionadas ao tratamento, também pode funcionar como foco de infecção e ser a causa primária de infecção disseminada (Gomes et al., 2018; Hansen et al., 2021).

As complicações orais podem ocorrer durante todas as fases do TCTH. (Morimoto et al., 2004). Na fase de pré-enxertia, as principais complicações são a mucosite oral e as infecções. O período de neutropenia favorece a ocorrência de infecções na cavidade bucal, seja por agudização de um foco infeccioso de origem dentária pré-existente, seja por microrganismos oportunistas provenientes da microflora bucal alterada

pelo uso de antibióticos e pelas alterações do microambiente bucal. Disgeusia e xerostomia também são complicações orais relacionadas ao TCTH (Poulopoulos et al., 2017; Hong et al., 2018).

A infecção bucal mais comumente descrita durante a neutropenia é a candidíase, principalmente causada por *Candida albicans*. São descritas também a ocorrência de infecções fúngicas invasivas, como aspergilose e mucormicose (Majorana et al., 2000). O HSV é o agente etiológico mais frequentemente envolvido nas infecções virais que acometem a mucosa bucal durante a neutropenia. No entanto, lesões causadas por CMV, VZV e EBV também são relatadas nesta fase do tratamento. É comum a sobreposição de infecções durante a mucosite, sendo necessário considerar a realização de exames complementares para um adequado tratamento (Schubert et al., 2016).

Stringer e Logan em 2015 investigaram a relação complexa entre as bactérias orais, as reações imunológicas e a mucosite oral. Os autores sugeriram que este evento envolveria principalmente três vias: do fator nuclear kappa B (NFκB), do receptor toll-like (TLR) e da sinalização da proteína quinase ativada por mitogênio (MAPK). Os produtos bacterianos estimulam as vias TLR e MAPK, as quais levam a liberação de citocinas inflamatórias e morte celular, resultando clinicamente em mucosite. A mudança da flora bucal com a quimioterapia afetaria essas vias e aumentaria a reação inflamatória, porém mais estudos são necessários para esta confirmação (Stringer and Logan, 2015).

Através de PCR de lesões ulceradas e enxágue bucal, de 49 pacientes adultos submetidos a TCTH, Laheij et al., (2012) encontraram associação entre mucosite ulcerativa e *Porphyromonas gingivalis*, *Porphyromonas micra*, *Treponema denticola* e *Fusobacterium nucleatum*. Outros anaeróbios como *Fusobacterium* e *Capnocytophaga* presentes em infecções gengivais foram associados a infecções sistêmicas, incluindo bacteremia em população de indivíduos mais velhos, com doença maligna ou em terapia dialítica (Afra et al., 2013).

Tem sido sugerida a associação entre condição de saúde bucal deficiente e o risco de bacteremia através da translocação bacteriana, seja por meio de injúrias na mucosa (por exemplo mucosite) ou por doenças dos tecidos orais, como periodontite e lesões endodônticas (Castillo et al., 2011). Outro fator apontado como risco para o desenvolvimento da bacteremia de origem bucal são os procedimentos odontológicos invasivos, como as extrações dentárias e outros procedimentos potencialmente contaminados (Zhang et al., 2013).

Bacteremias causadas por estafilococcus coagulase-negativo em pacientes imunossuprimidos normalmente são relacionadas à presença de cateter venoso central, enquanto a cavidade bucal é considerada o foco principal de bacteremia causada por *Streptococcus viridans* (Raber-Durlacher et al., 2013). Em relato de caso de paciente com 15 anos de idade, com diagnóstico de LMC submetido ao TCTH e que desenvolveu episódio inicial de bacteremia causada por *Staphylococcus epidermidis* e *Streptococcus oralis*, seguido por diversos episódios de bacteremia por *S. epidermidis*, Kennedy et al., (2000) demonstraram, pela técnica de eletroforese em gel de campo pulsado, que a cavidade bucal foi a origem do primeiro episódio de bacteremia e o cateter venoso central responsável pelos demais episódios por *S. epidermidis*. Evidenciando assim, a possibilidade de bacteremia de origem bucal em paciente submetido ao TCTH (Kennedy et al., 2000).

Em avaliação prospectiva, Graber et al. (2001) encontraram, entre 31 dos pacientes submetidos ao TCTH com regime de condicionamento MA, 19 casos com bacteremia por *Streptococcus viridans*. Os autores relataram correlação entre piores condições de saúde bucal com bacteremia causada por este grupo. Em outro estudo prospectivo observacional, apesar da amostra pequena (18 pacientes), Raber-Durlacher et al., (2013) encontraram bacteremia em 67% dos pacientes submetidos ao TCTH, sendo que 61% destes tiveram um ou mais episódios causados por estafilococos coagulase-negativos (mais frequentemente *Staphylococcus epidermidis*) e/ou *Streptococcus viridans* orais. Além disso, os pacientes com gengivite ou periodontite apresentaram mais bacteremia do que os pacientes com condição bucal saudável (Graber et al., 2001).

Em uma avaliação retrospectiva foi relatado que 32% dos pacientes com leucemia apresentaram infecção bucal e neutropenia febril durante a realização da quimioterapia. A infecção periodontal foi a mais frequente, seguida por infecção da mucosa oral e periapical (Peterson and Overholser, 1981). Mais recentemente Zecha et al., (2019) encontrou relação entre episódios de neutropenia febril e infecção bucal em pacientes realizando quimioterapia para linfoma. Inflamação gengival moderada a grave foi observada em 58% dos episódios de neutropenia febril. Nenhum outro foco infeccioso extra-oral foi encontrado em 42% dos pacientes. Um caso de infecção por *Staphylococcus aureus* e um por HSV foram diagnosticadas através de cultura de nasofaringe.

Kashiwazaki et al., (2012) avaliou, retrospectivamente, 140 adultos submetidos a TCTH e constatou que o grupo de pacientes que não recebeu instruções de higiene bucal e não foi avaliado por cirurgião-dentista antes da internação apresentou maior incidência

de mucosite oral e neutropenia febril quando comparado ao grupo que recebeu. Uma limitação do estudo é que os pacientes não foram separados quanto ao tipo de condicionamento realizado e não receberam medidas profiláticas para mucosite oral.

Outra grave complicação precoce do TCTH, a DECHa do trato gastrointestinal, apresenta relação estabelecida com a microbiota intestinal. A perda da diversidade dos microrganismos residentes da flora intestinal está associada ao maior risco de DECHa grave e maior mortalidade relacionada ao TCTH (Golob et al., 2017). A microbiota do biofilme dental, assim como a microbiota intestinal, também interage com as células hospedeiras e modula a homeostase imunológica (Moutsopoulos and Konkel, 2018). Por este motivo, alguns autores têm sugerido que as bactérias provenientes de doenças bucais, especialmente a doença periodontal, também possam ser fator de risco para o desenvolvimento de DECHa do trato gastrointestinal (Mester et al., 2020).

Streptococcus, *Corynebacterium* e *Veillonella* são a primeira, segunda e décima, respectivamente, espécies mais prevalentes do biofilme dental de pacientes saudáveis (Segata et al., 2012). Foi proposto por Heidrich et al., (2021) que bactérias presentes no biofilme dental também possam ser fator de risco para desenvolvimento de DECHa intestinal. Através da análise de sequenciamento 16S de rRNA da microbiota do biofilme dental de 30 pacientes submetidos a TCTH alogênico, foi observada a diminuição de gêneros comensais como *Streptococcus* e *Actinomyces* e aumento de bactérias patogênicas como *Enterococcus*, *Lactobacillus* e *Mycoplasma*. A elevada quantidade de *Streptococcus* e *Corynebacterium* antes do condicionamento foi relacionada com o aumento do risco para desenvolvimento de DECHa intestinal, já elevadas quantidades de *Veillonella* foi associada a um menor risco.

Alterações na quantidade e qualidade salivar têm sido descritas tanto na fase precoce quanto tardia do transplante. As consequências dessas alterações no período pré-enxertia ainda são pouco discutidas. As complicações orais tardias do TCTH são várias, dentre elas DECHc, aumento do risco de cárie dentária e doença periodontal, aumento do risco de neoplasias secundárias como carcinoma espinocelular, osteonecrose secundária a bifosfonatos ou uso de corticóides e lesões orais ocasionadas por terapia alvo são as mais frequentemente descritas (Mahé et al., 2005; Vigaros et al., 2019).

A relação entre a saúde bucal e o risco de óbito em indivíduos hospitalizados foi descrita por alguns autores. Em estudo francês de larga escala, Adolph et al., (2017) identificou maiores taxas de mortalidade em indivíduos hospitalizados (sem distinção das doenças de base) com condições de saúde bucal insatisfatórias, principalmente na

presença de placa bacteriana. Estudo de coorte realizado em uma comunidade por aproximadamente 40 anos associou o número de dentes perdidos e a presença de placa dentária com o risco de óbito (Jansson et al., 2018). Em outro estudo retrospectivo observacional de pacientes idosos admitidos em unidade de internação hospitalar, o grupo com piores condições de saúde bucal apresentou maior mortalidade, mesmo após ajuste para fatores de confusão na análise de regressão de Cox (Maeda and Mori, 2020).

Apesar da melhora, a população brasileira ainda apresenta condições de saúde bucal ruins. Em estudo prospectivo de nosso grupo de pesquisa, realizado em hospital terciário brasileiro com pacientes submetidos a TCTH alogênico, foi encontrado que 27% dos pacientes apresentavam lesões de cárie ativa, 33% foco infeccioso periodontal, 15% foco infeccioso endodôntico e 40% apresentavam higiene bucal insatisfatória. Além disso, quase metade dos pacientes (48%) necessitaram realizar tratamento odontológico antes do transplante, incluindo raspagem periodontal, restaurações e extrações dentárias (Reis et al., 2021).

Um estudo prospectivo americano com 143 pacientes submetidos a TCTH alogênico e 207 ao TCTH autólogo encontrou 38% e 20% dos pacientes considerados como de risco moderado e alto, respectivamente, para infecções odontogênicas. Semelhantemente ao estudo de Reis, 32% dos pacientes necessitaram de tratamento odontológico prévio ao TCTH (Hansen et al., 2021).

O consenso entre os especialistas médicos e odontólogos sobre a importância de uma condição bucal adequada, com controle de foco infeccioso e microbiota, tornou a avaliação e o preparo bucal rotinas no pré-TCTH. O *National Institutes of Health* recomenda o tratamento de focos de infecção em cavidade bucal previamente ao início da terapia antineoplásica (Consensus statement, 1990). O *Centers for Disease Control and Prevention* recomenda realizar o tratamento odontológico antes do TCTH para diminuir o risco de infecções (CDC, 2000). Mais recentemente, a *Multinational Association for Supportive Care in Cancer* junto à *International Society of Oral Oncology* e a *European Society for Blood and Marrow Transplantation* recomendaram que seja padrão a avaliação e tratamento odontológico antes de quimioterapia de altas doses e do TCTH (Elad et al., 2015). Através de um método de análise de decisão, Elad et al., (2008) estimaram que o tratamento odontológico prévio ao TCTH pode reduzir em até 30% as infecções sistêmicas.

Mesmo a cavidade bucal sendo um potencial foco de infecção para o paciente criticamente imunossuprimido, há poucos estudos que relacionam a condição de saúde

bucal com as complicações do TCTH. O único estudo que avaliou esta relação, foi a avaliação retrospectiva de 341 pacientes europeus submetidos ao TCTH alogênico realizada por Mauramo et al., (2019). Apesar de encontrarem má condição de saúde bucal, 7% apresentavam pelo menos um potencial foco infeccioso em cavidade bucal no pré-TCTH, 64% apresentavam doença periodontal e média de CPOD de 18,7. Os autores não encontraram relação entre condição de saúde bucal e a taxa de sobrevida em 6 meses pós TCTH (Mauramo et al., 2019).

OBJETIVOS

2.OBJETIVOS

2.1 Objetivo Principal

O objetivo deste trabalho foi avaliar a condição de saúde bucal no pré-TCTH como fator de risco para as complicações bucais (mucosite oral, infecção de cavidade bucal) e sistêmicas (febre e hemocultura positiva) durante o período de pré-enxertia neutrofílica e para o desenvolvimento de DECH aguda e óbito até o D+100, em pacientes submetidos ao primeiro TCTH alogênico.

2.2 Objetivos Secundários

Avaliar para o grupo incluído no estudo:

2.2.1- A condição de saúde bucal pré-TCTH quanto à qualidade de higiene bucal, perda óssea periodontal, foco infeccioso de cavidade bucal e experiência de cárie (índice CPOD);

2.2.2- A frequência de complicações bucais (mucosite, infecção em cavidade bucal) e sistêmicas (febre, hemocultura positiva) no período pré-enxertia neutrofílica e de DECH aguda e óbito até o D+100 do TCTH;

2.2.3- O risco relativo das condições de saúde bucal pré-TCTH para as complicações bucais e sistêmicas estudadas.

ΗΙΠΌΤΕΣΕ

3.HIPÓTESE

A hipótese deste trabalho é de que a má condição de saúde bucal seria fator de risco para complicações bucais e sistêmicas durante o período pré-enxertia neutrofílica do TCTH alogênico.

MATERIAL E MÉTODOS

4.MATERIAL E MÉTODOS

4.1 – Desenho do estudo

Estudo de coorte transversal prospectivo observacional, aprovado pelo CEP (CAAE: 81213917.0.0000.5440, **Anexo 1**) que envolveu a avaliação clínica e de prontuários de pacientes submetidos ao primeiro TCTH alogênico aparentado e não aparentado de pacientes com mais de 12 anos de idade, realizados entre janeiro de 2015 a setembro de 2019 no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – USP. As avaliações e classificações dos índices de saúde e complicações bucais foram realizadas por equipe de dentistas treinada, calibrada e supervisionada por um supervisor com experiência de 15 anos em assistência odontológica em TCTH. As análises dos prontuários, checagem dos índices de saúde bucal e de complicações bucais e sistêmicas. Além da coleta e organização dos dados, foram realizados por um único pesquisador.

Todos os pacientes do estudo foram submetidos ao mesmo protocolo de atenção odontológica, composto pelas etapas descritas no quadro 1.

Quadro 1- Etapas que compõem o protocolo de atenção odontológica

| ETAPA | MOMENTO DO TCTH | EXAMES REALIZADOS | PROCEDIMENTOS |
|--------------------------------|--|--|---|
| Primeira avaliação | Indicação do TCTH | Clínico Radiografia panorâmica Radiografias intra-orais s/n Sondagem e exame periodontal | Plano de tratamento odontológico pré-TCTH com enfoque na resolução de focos de infecção e infecção ativa |
| Preparo bucal pré-TCTH | Entre a primeira avaliação e o início do condicionamento | Exames laboratoriais s/n | Periodontais Restauradores Cirúrgicos |
| Seguimento durante TCTH | Do início do condicionamento até enxertia neutrofílica | Coleta de exames complementares para o diagnóstico de complicações infecciosas e/ou inflamatórias | Seguimento diário em enfermaria Exame clínico Orientação de higiene bucal Aplicação de laser de baixa potência para profilaxia/tratamento de mucosite oral |

s/n: se necessário

Todos os atendimentos médicos e odontológicos, resultados de índices clínicos de saúde bucal, resultados de exames laboratoriais e de imagem, monitoramento térmico e pressórico foram anotados em ficha clínica eletrônica de forma padronizada.

Foram excluídos do estudo: pacientes que não concluíram qualquer uma das etapas protocolares de atenção odontológica no TCTH até a recuperação neutrofílica, prontuários com preenchimento incompleto, inadequado ou inconsistente; TCTH que teve como fonte de células o cordão umbilical e pacientes edêntulos totais.

4.2 – Variáveis de interesse e coleta de dados

A extração dos dados de interesse a partir do prontuário eletrônico foi realizada por um único pesquisador dentista com apoio de um médico responsável para os casos de dúvidas com as informações não odontológicas. As variáveis foram divididas em três categorias: 1. Variáveis de confusão, condições que direta ou indiretamente podem interferir nos desfechos estudados; 2. Variáveis de exposição, condições de saúde bucal que foram testadas para os desfechos; 3. Variáveis-desfechos, os desfechos estudados como complicações bucais e sistêmicas.

4.2.1-Variáveis de confusão

As variáveis de confusão foram divididas em: 1. Características do paciente e 2. Características do TCTH.

1. Características do paciente:

Para as características do paciente foram anotadas: idade ao TCTH, sexo e doença de base. As doenças de base foram categorizadas como malignas ou benignas.

2. Características do TCTH:

Foram consideradas variáveis de confusão relacionadas ao transplante: compatibilidade HLA do TCTH; tipo de condicionamento e a exposição à irradiação corpórea total (ICT). A compatibilidade do TCTH foi dividida em HLA compatível e HLA não compatível.

A definição do regime de condicionamento em mieloablativo (MA), de intensidade reduzida (CIR) ou de não-mieloablativo (Não MA) foi realizada de acordo com os critérios sugeridos por Weisdorf, (2017). Dessa forma, o condicionamento MA foi definido por irradiação ≥ 500 cGy em dose única ou ≥ 800 cGy em dose fracionada, dose de bussulfano ≥ 9 mg/kg ou dose de melfalano ≥ 140 mg/m². Foi considerado CIR quando as doses foram menores do que as utilizadas no condicionamento MA (Quadro 2). Os regimes foram classificados em dois grupos: 1. Não MA e IR; 2. MA.

Quadro 2– Classificação dos tipos de condicionamento

| MA | CIR | Não MA |
|--|--|----------------------------------|
| ICT \geq 500 cGy dose única ICT \geq 800 cGy fracionada | ICT \leq 500 cGy dose única ICT \leq 800 cGy fracionada | FLU + CY + ATG |
| Total BU \geq 9mg/kg | Total BU < 9 mg/kg | FLU + AraC + Ida |
| Total MEL \geq 140mg/m ² | Total MEL < 140mg/m ² | Cladribine + AraC |
| | Thiotepa <10 mg/kg | Total lymphoid irradiation + ATG |

*MA: mieloablativo; CIR: intensidade reduzida; Não MA: não mieloablativo

A ICT foi classificada como “Sim” ou “Não”. No primeiro caso “Sim” para todas as vezes que o tratamento radioterápico de corpo todo esteve presente no condicionamento, independente da dose e sistema de fracionamento.

4.2.2-Variáveis de exposição

As variáveis de exposição foram as condições de saúde bucal identificadas no exame pré-TCTH e que foram testadas como possível risco para as complicações bucais e sistêmicas avaliadas neste estudo. Compuseram a avaliação de condição de saúde bucal: 1. Qualidade da higiene bucal; 2. Perda óssea periodontal; 3. Presença de foco infeccioso de origem dentária e 4. Experiência prévia de cárie.

1. Qualidade da higiene bucal

Para esta avaliação foi aplicado o índice de placa preconizado por Loe and Silness, (1963); usado nos estudos epidemiológicos que investigam a condição de higiene bucal. Através da avaliação visual e sondagem gengival o nível de “placa” (biofilme) foi classificado de 0 a 4. No score 0 não há placa bacteriana visível na superfície do esmalte dentário e não há sangramento durante a sondagem gengival. No score 1, a placa bacteriana não está visível, porém é notada durante a sondagem da superfície de esmalte dentário. No score 2, há presença de placa bacteriana em até 1/3 da superfície do esmalte dentário e no score 3 há placa bacteriana em mais de 1/3 e nos espaços interproximais dentários (Figura 1). A higiene bucal foi classificada como satisfatória (se a média geral dos dentes e superfícies examinadas foi menor que 2), ou insatisfatória (se a média geral dos dentes e superfícies examinadas foi maior que 2). Os sangramentos em pacientes

plaquetopênicos (contagem de plaquetas menor que 50.000), não associados a biofilme dentário, foram desconsiderados.

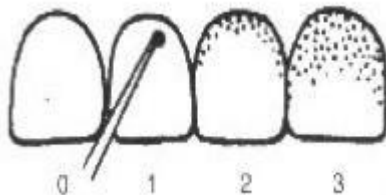


Figura 1- Critério Loe e Silness para índice de placa

2. Perda óssea periodontal

A experiência com doença periodontal foi analisada através do nível ósseo radiográfico através de radiografia panorâmica. Foi considerada perda óssea radiográfica quando o nível ósseo da crista alveolar de qualquer elemento dentário presente estivesse mais de 3mm abaixo da junção cimento-esmalte (Pepelassi and Diamanti-Kipiotti, 1997). A presença de perda óssea periodontal foi, então, classificada como *Sim* (presença de perda óssea) ou *Não* (ausência de perda óssea).

3. Presença de foco infeccioso de origem dentária

Foram considerados focos infecciosos de origem dentária pré-TCTH, aquelas condições odontológicas que podem apresentar algum tipo de atividade inflamatória, com risco de reativação durante o período de neutropenia. O quadro 3 apresenta as condições consideradas como focos infecciosos de origem dentária.

Os pacientes que apresentavam pelo menos uma das condições abaixo no pré-TCTH foram classificados como “*Sim*” para a presença de foco infeccioso de origem dentária e como “*Não*” na ausência desses achados.

Quadro 3 - Critérios para definição de potencial foco infeccioso de origem dentária

| Condição | Critério diagnóstico | Observação |
|---|--|---|
| Gengivite/periodontite ativa | Sangramento à sondagem periodontal | Sangramento não associado à plaquetopenia*: Sangramento em não plaquetopênicos Sangramento em plaquetopênicos na presença de eritema e/ou edema gengival |
| Abscesso gengival | Supuração via sulco ou via fístula periodontal | Supuração espontânea ou a sondagem |
| Perda óssea avançada | Mobilidade dentária Grau III ou IV | Independente de sangramento ou supuração local |
| Contaminação pulpar potencial (sem abscesso) | Exposição de câmara pulpar na cavidade bucal em dente sem tratamento endodôntico | Independente da sintomatologia local ou achados radiográficos periapicais |
| | Dente com cárie profunda, com provável necrose pulpar | Cárie profunda ultrapassando a metade da distância da dentina à câmara pulpar ao raio-x interproximal + teste de vitalidade pulpar (frio) negativo. Independente de sintomatologia e imagem radiográfica periapical |
| Abscesso periapical | Supuração via canal ou via fístula periapical; Edema/tumefação dos maxilares em topografia de dentes com provável necrose pulpar; | Na ausência de supuração e de relação óbvia com condição periapical o dente obrigatoriamente deveria apresentar percussão vertical positiva |
| Lesão radiográfica periapical | Lesão radiolúcida em periápice dentário (radiografia periapical) | Dentes com tratamento endodôntico completo ao raio-x e dentes hígidos com sintomatologia positiva à percussão vertical; Dentes com tratamento endodôntico incompleto e dentes não tratados endodonticamente, mas com cárie e/ou restaurações amplas independente de sintomatologia |
| Raiz dentária residual | Raiz residual em cavidade bucal | Raiz sem tratamento endodôntico ou com tratamento endodôntico incompleto independente de sinais radiográficos e de sintomatologia; Raiz com tratamento endodôntico e com sintomas espontâneos, ou a percussão vertical; |
| Pericoronarite | Supuração, edema, eritema associado a dente semi-incluso | Dentes semi-inclusos com histórico recorrente de pericoronarite também foram considerados como foco |

*plaquetopenia: contagem de plaquetas menor que 50.000

4. Experiência prévia de cárie (Índice CPOD)

Para avaliar a experiência prévia de cárie foi utilizado o Índice de dentes cariados, perdidos e obturados (CPOD) proposto por Bodecker, (1939). Este índice é validado pela OMS e utilizado em levantamentos epidemiológicos no mundo todo para avaliar a prevalência de cárie dentária. O CPOD é composto pela avaliação de dentes cariados (C), perdido ou extraídos (P) e obturados ou tratados (O). Para cada evento (cárie, obturação ou extração) soma-se um ponto ao índice do indivíduo. De forma que, o menor valor possível é zero (0), para os casos sem histórico de cárie e perda dentária. O índice é tão maior, quanto maior for o número de dentes acometidos. Por exemplo, um indivíduo que apresenta lesão cariada em um dente, dois dentes perdidos devido a cárie e três dentes restaurados, terá CPOD igual a 6.

O CPOD permite não só avaliar a experiência de cárie através do valor total, como também investigar o acesso à assistência a partir da avaliação qualificada da ocorrência de cariados e já obturados. Em levantamentos epidemiológicos, o CPOD é dividido de acordo com a faixa etária. A figura 2 apresenta o resultado do levantamento epidemiológico de CPOD da população brasileira realizado em 2010 (Brasil, Ministério da Saúde, 2012).

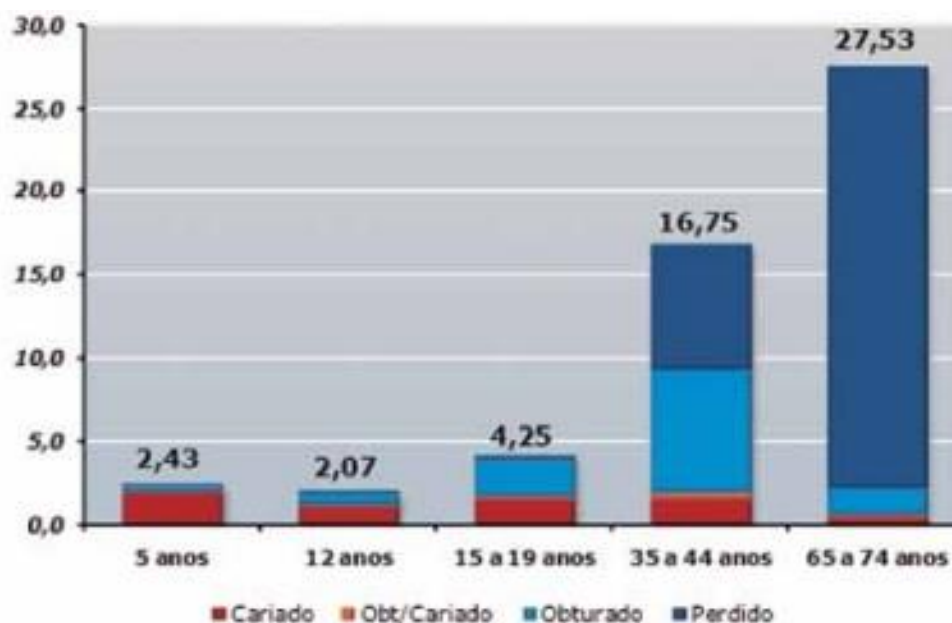


Figura 2 - Média do Índice ceo-d (dentes decíduos) e CPO-D, segundo grupo etário. Brasil, 2010

4.2.3-Variáveis-Desfecho

Os desfechos para os quais testamos a influência da condição de saúde bucal foram complicações bucais e sistêmicas no período pré-enxertia (início do condicionamento até a enxertia neutrofílica) e a ocorrência de DECH aguda e óbito até o dia +100 do TCTH. Foi considerado enxertia neutrofílica quando a contagem de neutrófilos foi maior do que 500/mm³ por 3 dias consecutivos (Ozdemir and Civriz Bozdağ, 2018).

4.2.3.1-Complicações bucais (início de condicionamento até enxertia neutrofílica)

-Mucosite Oral

A mucosite oral foi avaliada quanto a incidência global, a gravidade e a duração. O diagnóstico foi clínico e deveria preencher os seguintes critérios: 1. Relação temporal com o protocolo de condicionamento realizado; 2. Início preferencial por mucosa não queratinizada; 3. Exclusão de complicações infecciosas nos casos em que os critérios 1 e 2 não estivessem claros. A gravidade foi definida pela escala da OMS (World Health Organization, 1979), quadro 4. Para esta análise, os quadros de MO foram agrupados em dois grupos: mucosite leve (classificação I e II), mucosite grave (classificação III e IV).

Quadro 4 - Classificação de gravidade da MO pela OMS

| Classificação | Achados clínicos |
|----------------------|---|
| 0 | Sem alterações |
| 1 | Eritema, sensibilidade, dor |
| 2 | Eritema, úlceras (dieta sólida) |
| 3 | Eritema, úlceras (dieta líquida/pastosa) |
| 4 | Sem possibilidade de alimentação via oral |

A duração da mucosite oral foi definida em dias, contados do início de sintoma na mucosa oral até a resolução completa do quadro. A resolução da MO foi definida pela cicatrização das lesões ulceradas e/ou resolução do eritema e sintomatologia na mucosa oral, o que aconteceu por último. Assim como para classificação, os resultados de duração foram agrupados em dois grupos: 1. Duração normal (até 7 dias) e 2. Duração prolongada (mais que 7 dias).

A avaliação diagnóstica complementar para lesões em mucosa oral suspeitas de infecção envolveu a coleta de material por raspado da lesão, ou biópsia, a depender da hipótese diagnóstica, da condição local e sistêmica do paciente. Foram realizados os

seguintes exames complementares: 1. Para suspeita de infecção viral: Reação em Cadeia de Polimerase (PCR); histologia; imunohistoquímica (apenas para biópsias); 2. Para suspeita de infecção fúngica: cultura e histologia; 3. Para suspeita de infecção bacteriana: cultura.

-Infecção em cavidade bucal

Foram consideradas como infecções orais as de origem dentária e as que acometem a mucosa oral. Para a definição de infecção de origem dentária o caso deveria preencher pelo menos dois (2) dos seguintes critérios: 1. Edema, eritema ou tumefação em fundo de vestibulo ou gengiva, associada com dente apresentando cárie profunda, ou condição periodontal, ou periapical prévias inadequadas; 2. Dor dentária espontânea ou à percussão vertical ou horizontal; 3. Febre sem outro foco infeccioso identificado.

Foram consideradas como infecção de mucosa oral as alterações acometendo cavidade bucal e orofaringe alta com exames complementares positivos para agente etiológico (vírus, fungo ou bactéria) compatível com as alterações clínicas encontradas. Os exames colhidos foram os descritos anteriormente para o diagnóstico diferencial entre MO e infecção.

Para a avaliação da ocorrência de Infecção em cavidade bucal do início do condicionamento até a enxertia neutrofílica, os pacientes foram classificados como “*Sim*”, para os casos positivos ou “*Não*”, para aqueles que não apresentaram nenhuma complicação infecciosa durante o período.

4.2.3.2-Complicações Sistêmicas (início de condicionamento até enxertia neutrofílica)

-Febre

Foi considerado ocorrência de febre mediante duas aferições ou mais de temperatura axilar maior que 37,5°C durante o período de neutropenia, com provável causa infecciosa (Gea-Banacloche, 2013). Episódios febris relacionados com transfusão foram desconsiderados pela possível causa transfusional. A variável foi classificada como “*Sim*”, se ocorrência de neutropenia febril, ou “*Não*”, na ausência de febre durante o período de avaliação. A duração desse evento não foi levada em conta neste trabalho.

-Hemocultura positiva

Em todos os episódios de neutropenia febril os pacientes foram submetidos a coleta de material para hemocultura. Foram consideradas hemoculturas positivas, as coletas de sangue periférico para cultura, durante os períodos de neutropenia febril, em que houve crescimento de bactérias. Foram excluídos, os resultados positivos com crescimento de bactérias sugestivas de contaminação pela microbiota da pele. A técnica seguiu o protocolo padrão para coleta por via periférica e cada avaliação foi composta por duas amostras de punções venosas diferentes (10-20ml por amostra) com intervalo de 5 minutos entre cada punção.

Assim como para neutropenia febril, o resultado de hemocultura foi classificado como “*Sim*”, para os resultados considerados positivos dentro do critério descrito, ou “*Não*”, para os casos em que não houve coleta de hemocultura, nas hemoculturas negativas e nos casos de provável contaminação.

4.2.3.3-Doença do Enxerto contra o Hospedeiro aguda

Para o diagnóstico de DECHa foram utilizados os critérios definidos pelo *Mount Sinai Acute GvHD International Consortium (MAGIC)* (Harris et al., 2016). Foram classificados como “*Sim*” todos os casos diagnosticados até o dia +100 do transplante, independente do sítio acometido. Os casos sem diagnóstico de DECHa até o D+100 do TCTH foram classificados como “*Não*” para a avaliação dos resultados.

4.2.3.4-Óbito até o D+100

Foram contabilizados como “*Sim*”, todos os óbitos ocorridos na população estudada até o 100º dia do TCTH, independente da causa provável.

4.3 – Análise dos resultados

As variáveis de interesse foram planilhadas e os resultados avaliados pelo software estatístico *R Core Team* (2016). Os dados foram submetidos à análise exploratória inicial. Para verificar possíveis associações entre as variáveis e desfechos estudados foram realizadas tabelas de contingência e testes de associação (teste do qui-quadrado e teste exato de Fisher) para cada desfecho considerando as exposições. A *força* de associação entre as variáveis com os desfechos foi estimada pelo cálculo do Risco Relativo (RR) e do Risco Relativo ajustado (RR múltiplo), utilizando o modelo de

regressão de Poisson com variância robusta (Zou, 2004). O ajuste do modelo foi feito através do pacote *geepack* do software R.

O RR ajustado foi estimado considerando as variáveis de exposição e de confusão a serem testadas. Em cada desfecho foram utilizadas as exposições idade, sexo, doença de base, tipo de TCTH, tipo de condicionamento e ICT como fatores de confusão/ajuste para testar as exposições, qualidade de higiene bucal, perda óssea periodontal, foco infeccioso de origem dentária e experiência de cárie (índice CPOD).

Em todas as análises, foi utilizado o nível de significância de 95% ($p \leq 0,05$), para a interpretação das análises de RR e RR ajustado foi utilizado o Intervalo de confiança de 95%. Intervalos que não incluíram o valor 1 foram considerados como associação significativa e seus limites, utilizados para qualificar a magnitude dessa associação.

RESULTADOS

5. RESULTADOS

5.1 Dados Demográficos

Foram incluídos no estudo 81 pacientes submetidos ao TCTH. A mediana da idade foi de 26 anos (12 a 61 anos), a distribuição entre sexo e doença de base foi homogênea na população. A maioria dos transplantes foram alogênicos (82,7%), apenas 21% dos pacientes receberam regime de condicionamento não mieloablativo, os 79% restantes fizeram, metade CIR e a outra metade, mieloablativo. Apenas 24,7% foram submetidos a ICT. Metade dos pacientes apresentaram higiene bucal satisfatória, quase 15% da amostra apresentou perda óssea periodontal na avaliação da radiografia panorâmica de mandíbula. Todos os casos com perda óssea estavam acima de 35 anos, faixa etária em que a doença periodontal mais comumente começa a acometer a população em geral. Quando observada a frequência de perda óssea no grupo acima de 35 anos (total de 24 pacientes), essa incidência subiu para 50%. Trinta por cento dos pacientes apresentaram foco infeccioso de origem dentária na avaliação pré-TCTH e o CPOD médio foi de 8,31 (Tabela 1).

Quarenta e dois por cento dos pacientes não desenvolveram mucosite oral. Todos os pacientes com mucosite oral grave (30,8% da amostra) tiveram duração prolongada (maior que 7 dias). Vinte e oito por cento dos pacientes apresentaram infecção em boca durante a neutropenia. Cinquenta e oito pacientes (71,6%) apresentaram pelo menos um episódio de febre (pelo menos 2 aferições acima de 37,5°C, não associado à transfusão). Todos foram submetidos a coleta de material para hemocultura. No entanto, dois tiveram seus exames cancelados por material inadequado. Metade das 56 hemoculturas viáveis foram positivas. Vinte e dois por cento dos pacientes desenvolveram DECHa e 14,8% morreram até o D+100. Dentre a causa dos óbitos, 50% foram decorrentes de infecção, 25% de DECHa e 25% recaída ou relacionado a doença de base. A tabela 1 apresenta os dados demográficos (variáveis de confusão e exposição) e os resultados exploratórios para os desfechos. A tabela 2 apresenta a distribuição das doenças de base, tipo de transplante e de condicionamento na amostra.

Tabela 1 – Resultados da avaliação exploratória

| Variáveis | Número de pacientes <i>n</i> =81 (%) | |
|-------------------------------------|---|------------------------|
| Características do Paciente | | |
| Idade | 26 (12-61) | |
| Sexo (M:F) | 44 (54) : 37 (45,7) | |
| Doença de base | Ben 39 (48,1) | Mal 42 (51,9) |
| Características TCTH | | |
| Tipo | Comp. 67 (82,7) | Não Comp 14 (17,3) |
| Condicionamento | MA 32 (39,5) | CIR + Não MA 49 (60,5) |
| ICT | Sim 20 (24,7) | Não 61 (75,3) |
| Condição bucal pré-TCTH | | |
| Higiene | Ins 36 (44,4) | Sat 45 (55,6) |
| Perda Óssea Periodontal | Sim 12 (14,8) | Não 69 (85,2) |
| Focos infeccioso de origem dentária | Sim 25 (30,9) | Não 56 (69,1) |
| CPOD | 8,31 (\pm 7,55) | |
| Complicações agudas orais | | |
| Incidência mucosite | Sim 47 (58) | Não 34 (42) |
| Severidade mucosite | Lev 22 (27,2) | Gra 25 (30,9) |
| Duração | < 7d 22 (27,2) | \geq 7d 25 (30,9) |
| Infecção em boca | Sim 23 (28,4) | Não 58 (71,6) |
| Complicações sistêmicas | | |
| Febre | Sim 58 (71,6) | Não 23 (28,4) |
| Hemocultura positiva | Sim 28 (34,6) | Não 28 (34,6) |
| DECHa | Sim 18 (22,2) | Não 63 (77,8) |
| Óbito até D+100 | Sim 12 (14,8) | Não 69 (85,2) |

Ben.: doença benigna; Mal.: doença maligna; Comp: TCTH HLA compatível; Não Comp: TCTH HLA incompatível; MA: mieloablativo; CIR: condicionamento de intensidade reduzida; Não MA: não mieloablativo; Ins.: higiene bucal insatisfatória; Sat.: higiene bucal satisfatória; Lev.: mucosite leve (grau I-II-OMS); Gra.: mucosite grave (grau III-IV-OMS)

Tabela 2- Distribuição das doenças, tipos de transplante e de condicionamento

| Doença de base n(%) | | Compatibilidade n(%) | Tipo de Condicionamento n(%) | |
|---------------------------|-----------|-------------------------|---------------------------------|-----------|
| Benignas 39 (48,1) | | | | |
| Hemog | 21 (25,9) | Compatível 34 (87,2) | Não MA | 7 (17,9) |
| | | Não compat. 5 (12,8) | CIR | 22 (56,4) |
| AAG | 17 (21,0) | | MA | 10 (25,7) |
| Fanconi | 01 (1,2) | | | |
| Malignas 42 (51,9) | | | | |
| LMA | 16 (19,7) | Compatível 33 (78,6) | Não MA | 10 (23,8) |
| | | Não compat.9 (21,4) | CIR | 10 (23,8) |
| LLA | 17 (21,0) | | MA | 22 (52,4) |
| LH | 04 (5,0) | | | |
| LNH | 03 (3,7) | | | |
| SMD | 02 (2,5) | | | |

Hemog.: hemoglobinopatias hereditárias; AAG: Anemia aplástica grave; Fanconi: Anemia de Fanconi; LMA: Leucemia Mieloide Aguda; LLA: Leucemia Linfoide Aguda; LH: Linfoma Hodgkin; LNH: Linfoma Não Hodgkin; SMD: Síndrome Mielodisplásica

5.2-Resultados de Associação

A tabela 3 apresenta os resultados dos cruzamentos com significância estatística nos testes de associação. A doença maligna apresentou associação com mucosite grave. A higiene bucal insatisfatória foi associada com a ocorrência de febre e infecção em cavidade bucal. A presença de foco infeccioso de origem dentária antes do transplante também foi associada com infecção em cavidade bucal durante o TCTH. Por fim, o tipo de condicionamento MA foi associado ao óbito até o D+100.

Tabela 3- Resultados com significância estatística para os testes de associação entre desfecho e exposições.

| Desfecho | Variável | Classe | Porcentagem | Valor de p* |
|------------------|-------------------------|----------------|-------------|-------------|
| Mucosite Grave | Doença | Benigna | 24,0 | 0,001 |
| | | Maligna | 76,0 | |
| Infecção em Boca | Higiene bucal | Satisfatória | 8,7 | <0,001 |
| | | Insatisfatória | 91,3 | |
| | Foco Infeccioso prévio | Ausente | 13,0 | <0,001 |
| | | Presente | 87,0 | |
| Febre | Higiene bucal | Satisfatória | 41,4 | <0,001 |
| | | Insatisfatória | 58,6 | |
| Óbito até D+100 | Tipo de Condicionamento | Não MA | 0 | <0,001 |
| | | CIR | 58,3 | |
| | | MA | 41,7 | |

*teste do qui-quadrado e teste exato de Fisher

Para os demais cruzamentos entre desfechos e exposição não foram encontradas associações significativas (tabelas 6 a 12). A tabela 4 apresenta as informações referentes as infecções em cavidade bucal na fase precoce do TCTH e a tabela 5 apresenta as informações referentes aos óbitos nos primeiros 100 dias.

Tabela 4 – Tipos de infecção em cavidade bucal na fase precoce do TCTH.

| Quantidade (n) | Infecção |
|----------------|-------------------------|
| 5 | HSV1 |
| 3 | HSV6 |
| 1 | VZV |
| 3 | <i>Candida albicans</i> |
| 2 | <i>Candida glabrata</i> |
| 4 | GUN |
| 1 | Abscesso periapical |
| 4 | Pericoronarite |

HSV1: Herpes Simples Vírus tipo 1; HSV6: Herpes Simples Vírus tipo 6; VZV: Varicela Zoster Vírus; GUN: Gengivite Ulcerativa Necrosante

Tabela 5- Pacientes com óbito até o D+100.

| Paciente | Doença de base | Idade | Compatibilidade HLA | Tipo de condicionamento | Causa provável de morte |
|----------|----------------|-------|---------------------|-------------------------|------------------------------|
| 1 | AAG | 30 | Não Compatível | MA | DECHa intestino |
| 2 | LLA | 27 | Compatível | MA | Recaída |
| 3 | LLA | 21 | Não Compatível | MA | DECHa TGI, pele |
| 4 | LLA | 13 | Compatível | MA | Infecção |
| 5 | SMD | 27 | Não Compatível | CIR | Infecção |
| 6 | LLA | 18 | Compatível | MA | Recaída |
| 7 | LH | 27 | Compatível | CIR | DECHa pele, fígado, TGI |
| 8 | AF | 14 | Compatível | CIR | Cor anêmico (Doença de base) |
| 9 | LMA | 57 | Compatível | CIR | Infecção |
| 10 | AAG | 19 | Compatível | CIR | Infecção |
| 11 | AAG | 32 | Compatível | CIR | Infecção |
| 12 | AAG | 14 | Não Compatível | CIR | Infecção |

AAG: Anemia aplástica grave; LLA: Leucemia Linfóide Aguda; SMD: Síndrome Mielodisplásica; LH: Linfoma Hodgkin; AF: Anemia de Fanconi; LMA: Leucemia Mieloide Aguda

5.3-Avaliações de Risco

As avaliações de risco estão apresentadas em tabelas com resultados de associação e de RR (risco relativo ajustado), intervalo de confiança e valor de p para o modelo múltiplo. Foi considerada evidência de associação significativa quando o Intervalo de Confiança não incluiu o valor 1 e os seus limites definiram a magnitude da associação.

5.3.1 Mucosite oral

Nenhuma das variáveis testadas foi fator de risco para a incidência global de mucosite oral. No entanto, a radioterapia apresentou forte tendência, pelo modelo múltiplo, de risco para o desenvolvimento de MO (RR:1,97; IC: 0,99-3,92; $p=0,005$). A doença de base maligna aumentou em três vezes o risco de mucosite oral grave, tanto no modelo simples, quanto no modelo ajustado. (tabelas 6 e 7, Apêndices 1 e 2)

Tabela 6- Análise de risco para incidência de mucosite oral

| Variável | Classe | Com Mucosite (n=47) | p* | Regressão Multivariada | | |
|---------------------|-------------------------------|----------------------------------|------|---------------------------|------------------|-------------|
| | | n(%) | | RR | IC (95%) | p** |
| Idade | S. Mucosite X Com Mucosite | 28 (\pm 25) X 27(\pm 22) | 1,0 | 0,99 | 0,96-1,01 | 0,19 |
| Sexo | Feminino | 26 (55,3) | 1,0 | 1,01 | 0,71-1,42 | 0,96 |
| | Masculino | 21 (44,7) | | | | |
| Doença | Benigna | 23 (48,9) | 1,0 | 1,26 | 0,78-2,04 | 0,35 |
| | Maligna | 24 (51,1) | | | | |
| Compatibilidade | Compatível | 41 (87,2) | 0,33 | 0,88 | 0,30-2,58 | 0,81 |
| | Não Compatível | 6 (12,8) | | | | |
| TBI | Não | 34 (72,3) | 0,64 | 1,97 | 0,99-3,92 | 0,05 |
| | Sim | 13 (27,7) | | | | |
| Condicionament o | Não MA | 8 (17,0) | 0,12 | 0,67 | 0,30-1,50 | 0,33 |
| | CIR | 23 (48,9) | | | | |
| | MA | 16 (34,0) | | | | |
| Higiene Oral | Satisfatória | 28 (59,6) | 0,53 | 1,14 | 0,67-1,94 | 0,64 |
| | Insatisfatória | 19 (40,4) | | | | |
| D. Periodontal | Não | 40 (85,1) | 1,0 | 1,32 | 0,66-2,67 | 0,43 |
| | Sim | 7 (14,9) | | | | |
| Foco infeccioso | Não | 34 (72,3) | 0,62 | 0,96 | 0,53-1,72 | 0,89 |
| | Sim | 13 (27,7) | | | | |
| CPOD | S. Mucosite X Com Mucosite | 7,3(\pm 6,2)X 8,4(\pm 5,8) | 0,84 | 0,99 | 0,94-1,04 | 0,57 |

* teste do qui-quadrado e teste exato de Fisher; ** regressão de Poisson com variância robusta, ajuste feito através do pacote *geepack* do software R.

Tabela 7- Mucosite Oral Grave (Grau III-IV)

| Variável | Classe | Mucosite III-IV (n=25) | p* | Regressão Multivariada | | |
|-----------------|--------------------|--------------------------------|--------------|------------------------|------------------|-------------|
| | | n (%) | | RR | IC (95%) | p** |
| Idade | Grau I-II X III-IV | 21(±15) X 28 (±18) | 0,87 | 1,01 | 0,97-1,06 | 0,50 |
| Sexo | Feminino | 15 (60) | 0,694 | 1,07 | 0,64-1,79 | 0,80 |
| | Masculino | 10 (40) | | | | |
| Doença | Benigna | 6 (24) | 0,001 | 3,04 | 1,40-6,59 | 0,00 |
| | Maligna | 19 (76) | | | | |
| Compatibilidade | Compatível | 3 (12) | 1 | 0,71 | 0,26-1,93 | 0,50 |
| | Não Compatível | 22 (88) | | | | |
| TBI | Não | 17 (68) | 0,702 | 0,60 | 0,28-1,31 | 0,20 |
| | Sim | 8 (32) | | | | |
| Condicionamento | Não MA | 5 (20) | 0,16 | 0,65 | 0,29-1,47 | 0,30 |
| | CIR | 9 (36) | | | | |
| | MA | 11 (44) | | | | |
| Higiene Oral | Satisfatória | 15 (60) | 1 | 0,84 | 0,29-2,39 | 0,74 |
| | Insatisfatória | 10 (40) | | | | |
| D. Periodontal | Não | 20 (80) | 0,524 | 0,70 | 0,30-1,63 | 0,41 |
| | Sim | 5 (20) | | | | |
| Foco infeccioso | Não | 18 (72) | 1 | 1,44 | 0,48-4,32 | 4,32 |
| | Sim | 7 (28) | | | | |
| CPOD | Grau I-II X III-IV | 6,54(±6,5) X 8,43 (±5,4) | 0,87 | 1,01 | 0,94-1,09 | 0,77 |

*teste do qui-quadrado e teste exato de Fisher; ** regressão de Poisson com variância robusta (ajuste feito através do pacote *geepack* do software R); MA: mieloablativo; CIR: condicionamento de intensidade reduzida

5.3.2 Infecção em cavidade bucal

No modelo simples todas as exposições de saúde bucal foram fator de risco para o desenvolvimento de infecção em cavidade bucal durante o período de neutropenia, com destaque para higiene bucal insatisfatória (RR:13,13) e foco infeccioso prévio em cavidade bucal (RR: 14,9- Apêndice 3). Na análise múltipla apenas a presença de foco infeccioso prévio foi fator de risco (RR:6,86). A Tabela 8 apresenta os resultados.

Tabela 8-Ocorrência de Infecção em boca

| Variável | Classe | Infecção em Boca (n=23) | p* | Regressão Multivariada | | |
|---------------------|----------------|----------------------------|--------|---------------------------|------------------|-------------|
| | | n (%) | | RR | IC (95%) | p** |
| Idade | Sim X Não | 29(±19) X 26 (±20) | 0,92 | 1,01 | 0,99-1,03 | 0,43 |
| Sexo | Feminino | 9 (39,1) | 0,139 | 1,36 | 0,78-2,39 | 0,28 |
| | Masculino | 14 (60,9) | | | | |
| Doença | Benigna | 12 (52,2) | 0,834 | 0,67 | 0,39-1,14 | 0,14 |
| | Maligna | 11 (47,8) | | | | |
| Compatibilidade | Compatível | 6 (26,1) | 0,32 | 1,14 | 0,66-1,95 | 0,64 |
| | Não Compatível | 17 (73,9) | | | | |
| TBI | Não | 18 (78,3) | 0,919 | 0,56 | 0,26-1,18 | 0,13 |
| | Sim | 5 (21,7) | | | | |
| Condicionament o | Não MA | 5 (21,7) | 0,853 | 1,15 | 0,61-2,18 | 0,67 |
| | CIR | 10 (43,5) | | | | |
| | MA | 8 (34,8) | | 1,86 | 0,95-3,64 | 0,07 |
| Higiene Oral | Satisfatória | 2 (8,7) | <0,001 | 3,54 | 0,79- 15,78 | 0,10 |
| | Insatisfatória | 21 (91,3) | | | | |
| D. Periodontal | Não | 17 (73,9) | 0,147 | 0,89 | 0,30-2,68 | 0,84 |
| | Sim | 6 (26,1) | | | | |
| Foco infeccioso | Não | 3 (13) | <0,001 | 6,86 | 2,30-20,4 | 0,00 |
| | Sim | 20 (87,0) | | | | |
| CPOD | Sim X Não | 9,34(±6,5) X 8,1 (±7,0) | | 1,00 | 0,93-1,07 | 0,97 |

*teste do qui-quadrado e teste exato de Fisher; ** regressão de Poisson com variância robusta (ajuste feito através do pacote *geepack* do software R); MA: mieloablativo; CIR: condicionamento de intensidade reduzida

5.3.3 Febre

A higiene bucal insatisfatória foi fator de risco para a ocorrência de febre tanto no modelo simples (RR:1,77-Apêndice 4); quanto no modelo múltiplo (RR:2,01-Tabela 9). O transplante HLA não compatível aumentou em 1,69 vezes o risco de febre na avaliação pelo modelo múltiplo (tabela 9). A presença de foco infeccioso de origem dentária pré-TCTH apresentou risco para ocorrência de febre (RR:1,37) apenas no modelo simples apenas (Apêndice 4). Apesar de conter o número 1,00 no IC a doença maligna apresentou forte tendência de risco para ocorrência de febre (RR:1,29; IC:1,00-1,66, p=0,05).

Tabela 9- Febre durante o período de neutropenia.

| Variável | Classe | Febre na neutropenia (n=58) | p* | Regressão Multivariada | | |
|-----------------|-----------------------|-----------------------------|--------|------------------------|------------------|-------------|
| | | n (%) | | RR | IC (95%) | p** |
| Idade | Sim X Não | 27(±18) X 29 (±19) | 0,98 | 1,01 | 0,99-1,02 | 0,29 |
| Sexo | Feminino | 33 (56,9) | 0,623 | 0,84 | 0,66-1,09 | 0,19 |
| | Masculino | 25 (43,1) | | | | |
| Doença | Benigna | 25 (43,1) | 0,232 | 1,29 | 1,00-1,66 | 0,05 |
| | Maligna | 33 (56,9) | | | | |
| Compatibilidade | Compatível | 12 (20,7) | 0,336 | 1,69 | 1,07-2,66 | 0,02 |
| | Não Compatível | 46 (79,3) | | | | |
| TBI | Não | 45 (77,6) | 0,639 | 0,96 | 0,63-1,45 | 0,84 |
| | Sim | 13 (22,4) | | | | |
| Condicionamento | Não MA | 13 (22,4) | 0,624 | 0,96 | 0,67-1,38 | 0,83 |
| | CIR | 21 (36,2) | | | | |
| | MA | 24 (41,4) | | | | |
| Higiene Oral | Satisfatória | 24 (41,4) | <0,001 | 2,01 | 1,45-2,80 | 0,00 |
| | Insatisfatória | 34 (58,6) | | | | |
| D. Periodontal | Não | 48 (82,8) | 0,529 | 0,89 | 0,59-1,35 | 0,58 |
| | Sim | 10 (17,2) | | | | |
| Foco infeccioso | Não | 36 (62,1) | 0,055 | 0,87 | 0,66-1,14 | 0,31 |
| | Sim | 22 (37,9) | | | | |
| CPOD | Sim X Não | 8,45(±5,5) X 7,4 (±6,3) | 0,39 | 0,99 | 0,96-1,02 | 0,42 |

*teste do qui-quadrado e teste exato de Fisher;** regressão de Poisson com variância robusta (ajuste feito através do pacote *geepack* do software R); MA: mieloablativo; CIR: condicionamento de intensidade reduzida

5.3.4 Hemocultura Positiva

Nenhuma das variáveis testadas apresentou risco para hemocultura tanto na análise simples, quanto na múltipla (Tabela 10; Apêndice 5).

Tabela 10- Hemocultura positiva

| Variável | Classe | Hemocultura Positiva (n=28) | p* | Regressão Multivariada | | |
|-----------------|----------------|-----------------------------|-------|------------------------|-----------|------|
| | | n (%) | | RR | IC (95%) | p** |
| Idade | Sim X Não | 29(±19) X 26 (±20) | 0,55 | 1,03 | 0,56-1,91 | 0,91 |
| Sexo | Feminino | 15 (53,6) | 1,0 | 1,49 | 0,78-2,84 | 0,23 |
| | Masculino | 13 (46,4) | | | | |
| Doença | Benigna | 12 (42,9) | 1,0 | 1,38 | 0,51-3,77 | 0,52 |
| | Maligna | 16 (57,1) | | | | |
| Compatibilidade | Compatível | 6 (21,4) | 1,0 | 1,00 | 0,35-2,87 | 1,00 |
| | Não Compatível | 22 (78,6) | | | | |
| TBI | Não | 24 (85,7) | 0,205 | 0,70 | 0,31-1,58 | 0,39 |
| | Sim | 4 (14,3) | | | | |
| Condicionamento | Não MA | 8 (28,6) | 0,558 | 0,94 | 0,47-1,89 | 0,86 |
| | CIR | 8 (28,6) | | | | |
| | MA | 12 (42,9) | | | | |
| Higiene Oral | Satisfatória | 13 (46,4) | 0,787 | 0,69 | 0,23-2,09 | 0,51 |
| | Insatisfatória | 15 (53,6) | | | | |
| D. Periodontal | Não | 25 (89,3) | 0,467 | 0,66 | 0,34-1,30 | 0,23 |
| | Sim | 3 (10,7) | | | | |
| Foco infeccioso | Não | 20 (71,4) | 0,403 | 1,03 | 0,99-1,06 | 0,11 |
| | Sim | 8 (28,6) | | | | |
| CPOD | Sim X Não | 9,34(±6,5) X 8,1 (±7,0) | 0,63 | 0,95 | 0,88-1,01 | 0,11 |

*teste do qui-quadrado e teste exato de Fisher; ** regressão de Poisson com variância robusta (ajuste feito através do pacote *geepack* do software R); MA: mieloablativo; CIR: condicionamento de intensidade reduzida

5.3.5 Doença do enxerto contra o hospedeiro aguda

O modelo simples não identificou nenhuma variável associada ao risco de desenvolver DECHa (Apêndice 6). Já pelo modelo múltiplo, o transplante não compatível aumentou em 5,3 vezes o risco para DECHa nos primeiros 100 dias pela análise múltipla (RR:5,30, intervalo 2,07-13,56, p=0,00). O alto valor de RR (5,44), o intervalo de confiança amplo e quase fora de 1,0 (0,99-29,80, p=0,05) encontrados no modelo múltiplo, apresentam a perda óssea periodontal como potencial fator de risco para DECHa (Tabela 11).

Tabela 11-Incidência de DECHa até o D+100.

| Variável | Classe | DECH aguda (n=18) | p* | Regressão Multivariada | | |
|-----------------|-----------------------|-------------------------|-------|---------------------------|-------------------|-------------|
| | | n (%) | | RR | IC (95%) | p** |
| Idade | Sim X Não | 25(±13) X 29 (±14) | 0,87 | 0,99 | 0,92-1,06 | 0,79 |
| Sexo | Feminino | 11 (61,1) | 0,698 | 0,64 | 0,25-1,63 | 0,35 |
| | Masculino | 7 (38,9) | | | | |
| Doença | Benigna | 10 (55,6) | 0,656 | 0,58 | 0,21-1,61 | 0,30 |
| | Maligna | 8 (44,4) | | | | |
| Compatibilidade | Compatível | 5 (27,8) | 0,326 | 5,30 | 2,07-13,56 | 0,00 |
| | Não Compatível | 13 (72,2) | | | | |
| TBI | Não | 15 (83,3) | 0,558 | 0,42 | 0,13-1,37 | 0,15 |
| | Sim | 3 (16,7) | | | | |
| Condicionamento | Não MA | 4 (22,2) | 0,48 | 0,48 | 0,12-1,92 | 0,30 |
| | CIR | 5 (27,8) | | | | |
| | MA | 9 (50,0) | | | | |
| Higiene Oral | Satisfatória | 9 (50,0) | 0,788 | 0,89 | 0,24-3,24 | 0,85 |
| | Insatisfatória | 9 (50,0) | | | | |
| D. Periodontal | Não | 3 (16,7) | 1,0 | 5,44 | 0,99-29,80 | 0,05 |
| | Sim | 15 (83,3) | | | | |
| Foco infeccioso | Não | 12 (66,7) | 1,0 | 1,30 | 0,28-6,01 | 0,73 |
| | Sim | 6 (33,3) | | | | |
| CPOD | Sim X Não | 6,34(±7,5) X 7,1 (±7,0) | 0,62 | 0,93 | 0,83-1,04 | 0,20 |

*teste do qui-quadrado e teste exato de Fisher;** regressão de Poisson com variância robusta (ajuste feito através do pacote *geepack* do software R); MA: mieloablativo; CIR: condicionamento de intensidade reduzida

5.3.6 Óbito até o Dia + 100

O modelo múltiplo mostrou o transplante não compatível (RR:4,84; 1,59-14,77) como fator de risco para óbito nos primeiros 100 dias. A idade menor e o condicionamento não MA+CIR foram fator protetivo para o risco de morte tanto no modelo simples (RR: 0,99; 0,01-0,68 e RR:0,09; 0,01-0,68, respectivamente), quanto no modelo múltiplo (RR: 0,92; 0,86-0,98; RR:0,04; 0,00-0,37, respectivamente). A tabela 12 e o Apêndice 7 apresentam os resultados para a avaliação de risco para óbito.

Tabela 12- Ocorrência de Óbito até o D+100.

| Variável | Classe | Óbito (n=12) | p* | Regressão Multivariada | | |
|-----------------|----------------|-------------------------|-------|------------------------|------------|-------|
| | | n (%) | | RR | IC (95%) | p** |
| Idade | Sim X Não | 40(±13) X 18 (±14) | 0,032 | 0,92 | 0,86-0,98 | 0,01 |
| Sexo | Feminino | 5 (41,7) | 0,522 | 1,21 | 0,45-3,23 | 0,70 |
| | Masculino | 7 (58,3) | | | | |
| Doença | Benigna | 5 (41,7) | 0,862 | 1,61 | 0,70-3,69 | 0,26 |
| | Maligna | 7 (58,3) | | | | |
| Compatibilidade | Compatível | 4 (33,3) | 0,023 | 4,84 | 1,59-14,77 | 0,001 |
| | Não Compatível | 8 (66,7) | | | | |
| TBI | Não | 9 (75,0) | 1,0 | 0,57 | 0,14-2,36 | 0,43 |
| | Sim | 3 (25,0) | | | | |
| Condicionamento | Não MA | 6 (50,0) | 0,01 | 0,04 | 0,00-0,37 | 0,01 |
| | CIR | 1 (8,3) | | | | |
| | MA | 5 (41,7) | | | | |
| Higiene Oral | Satisfatória | 7 (58,3) | 1,0 | 0,21 | 0,01-3,23 | 0,26 |
| | Insatisfatória | 5 (41,7) | | | | |
| D. Periodontal | Não | 11 (91,7) | 0,807 | 1,76 | 0,23-13,38 | 0,58 |
| | Sim | 1 (8,3) | | | | |
| Foco infeccioso | Não | 7 (58,3) | 0,59 | 7,41 | 0,36-150,5 | 0,19 |
| | Sim | 5 (41,7) | | | | |
| CPOD | Sim X Não | 7,34(±6,5) X 7,1 (±7,5) | 0,78 | 1,09 | 0,97-1,23 | 0,16 |

*teste do qui-quadrado e teste exato de Fisher;** regressão de Poisson com variância robusta (ajuste feito através do pacote *geepack* do software R); MA: mieloablativo; CIR: condicionamento de intensidade reduzida

6.DISCUSSÃO

As complicações precoces e tardias ainda são fatores importantes na morbidade e mortalidade relacionadas ao TCTH. Pela sua complexidade, a cavidade bucal é uma das partes do corpo altamente afetadas pelos efeitos do tratamento, podendo ser a porta de entrada ou o fator causal de infecção disseminada, consequência extremamente grave em paciente submetido ao TCTH. Este estudo foi inédito em avaliar as condições de saúde bucal no pré-TCTH como fator de risco para complicações locais e sistêmicas precoces do TCTH alogênico.

A presença de tecidos inflamados na cavidade bucal (por exemplo a doença periodontal, gengivite, inflamação da polpa dentária, dentre outros) pode causar alterações sistêmicas diversas devido a intensa produção de citocinas e demais produtos da inflamação prejudiciais ao organismo. Além disso, a alteração na composição da flora bacteriana durante períodos de imunossupressão pode causar uma maior resposta inflamatória e, conseqüentemente, alterar a fisiologia do organismo (Kalichman and Ayres, 2016;Tavares et al., 2014). Assim, tomamos como hipótese que uma condição de saúde bucal deficiente poderia contribuir não só para agravos locais, mas também sistêmicos associados à inflamação e infecção na fase precoce do TCTH.

As doenças bucais afetem cerca de 3,5 bilhões de pessoas em todo o mundo, segundo estimativa do *Global Burden of Disease Study 2017*. A cárie é a mais comum, afetando cerca de 2,3 bilhões de adultos e mais de 530 milhões de crianças nos dentes decíduos. Já a doença periodontal severa é encontrada em cerca de 10% da população mundial (James et al., 2018).

A qualidade da higiene bucal, a presença de perda óssea periodontal, a presença de foco infeccioso bucal e o CPOD antes do início do TCTH foram as variáveis escolhidas para avaliar a condição de saúde bucal dos pacientes neste estudo. Desta forma, abordamos variáveis que contemplam tanto o histórico prévio de condição bucal, quanto a saúde bucal atual do paciente.

A condição de higiene mostra a instrução e autonomia que cada paciente tem de realizar o controle de biofilme de sua cavidade bucal. Este dado não é somente momentâneo, mas é também capaz de mostrar, através do sangramento gengival a sondagem, um hábito de limpeza deficiente e o controle inadequado da microbiota bucal (Figuro et al., 2020). A literatura têm relatado que a saúde gengival de pacientes imunossuprimidos pode sofrer reação inflamatória exacerbada, bem como sangramento

devido a quadro de plaquetopenia (Dou and Zhu, 2020). Porém, segundo demonstrado por Figuero et al., (2020), na maioria das vezes o sangramento gengival está associado à condição inflamatória causada pelo mal controle do biofilme dentário e não pela plaquetopenia.

A sondagem periodontal é exame fundamental para definir atividade inflamatória gengival e periodontal. No entanto, é um exame delicado e que exige calibragem rigorosa da equipe, uma vez que a pressão manual inadequada aplicada à sonda pode causar sangramento por trauma, não associado à inflamação local. Tem sido sugerido o uso de dispositivos que controlem a pressão sobre a sonda e/ou a calibração rigorosa da equipe envolvida em pesquisas que avaliem atividade de doença periodontal (Renatus, 2016).

Apesar do treinamento da equipe envolvida na avaliação clínica dos pacientes, neste estudo não foi utilizado nenhum dispositivo que controlasse a pressão à sondagem. Por este motivo, optamos por excluir as informações de sangramento em pacientes que apresentavam plaquetopenia importante (contagem de plaquetas menor que 50.000), tanto na avaliação de higiene bucal, quanto na avaliação de atividade inflamatória para definição de foco de infecção.

A atividade da doença periodontal está relacionada à atividade inflamatória local que pode ser evidenciada pelo sangramento à sondagem e pela presença de bolsa periodontal (Ahmed Zaki, 2020). Pelos motivos expostos acima, optamos por não utilizar os resultados de sondagem na avaliação de condição periodontal. Apesar de a avaliação radiográfica utilizada neste trabalho identificar se em algum momento o paciente desenvolveu a doença, ela é falha em determinar a atividade da doença periodontal. (Genco and Sanz, 2020). Com exceção do estudo de Fernandes et al. (2014) e de Hansen et al. (2021), que realizaram sondagem periodontal, os demais que avaliaram a incidência de doença periodontal em TCTH também consideraram a perda óssea observada na radiografia panorâmica dos maxilares, não sendo realizada a sondagem periodontal (Durey et al., 2009; Mauramo et al., 2019; Elad et al., 2015).

O centro transplantador onde este estudo foi desenvolvido é referência para o tratamento de hemoglobinopatias hereditárias, o que justifica a baixa mediana de idade (26) e alta incidência de doenças benignas (48,1%), se comparado com outros estudos clínicos sobre TCTH. Avaliando a condição de saúde bucal em pacientes submetidos ao TCTH, Durey et al., (2009) encontrou mediana de 49 anos, Hansen et al., (2021) de 54 anos, Elad et al., (2015) de 37 anos, Schuurhuis et al., (2016) de 51 anos e Mauramo et

al., (2019) de 49 anos de idade. Em todos estes estudos, a incidência de doenças benignas foi inferior à encontrada em nosso trabalho.

Higiene Bucal

Apesar da menor idade, a frequência de higiene bucal insatisfatória (44%) encontrada em nosso estudo foi condizente com a literatura em TCTH e com o descrito para a população brasileira. Segundo dados do Projeto SB Brasil (Ministério da Saúde, 2012), 37,5% e 59,7% da população entre 35 e 44 anos apresentaram sangramento gengival e tártaro dentário, respectivamente. Apenas dois estudos de análise retrospectiva avaliaram a qualidade de higiene bucal em pacientes submetidos ao TCTH. Durey et al., (2009), encontraram 51% de gengivite associada a presença de biofilme e 61% de tártaro dentário. Enquanto, Elad et al., (2015) encontrou gengivite com biofilme visível em 54,3% dos pacientes.

Perda Óssea Periodontal

A baixa mediana de idade deste estudo provavelmente foi responsável pela menor incidência global (14,8%) de perda óssea periodontal, quando comparada com os demais estudos em TCTH. Porém, quando considerado apenas o grupo com potencial para desenvolvimento da doença (população acima dos 35 anos), a incidência subiu para 50%, condizente com o descrito na literatura. Também através da análise da radiografia panorâmica, Elad et al., (2015) encontrou incidência de 37% (mediana de 37 anos de idade), Durey et al., (2009) de 43% (mediana de 49 anos), Hansen et al., (2021) de 37% (mediana de 54 anos) e Mauramo et al., (2019) de 64% (mediana de 49 anos). Fernandes et al., (2014) realizando sondagem periodontal, além da avaliação radiográfica, encontrou doença periodontal ativa em 29% dos pacientes (mediana de 52 anos) submetidos ao TCTH autólogo.

Foco Infecioso de Origem Dentária

Os critérios para definição de foco de infecção de origem dentária são críticos. Discrepâncias com relação a lesão radiolúcida periapical assintomática e cárie sem envolvimento pulpar são as mais frequentes. Neste estudo, tomamos por premissa o risco de contaminação do tecido pulpar, periodontal e ósseo; além da presença de sinais e sintomas inflamatórios, para a definição de foco de infecção. Em estudo prospectivo com 350 pacientes submetidos a TCTH, Hansen et al. (2021), descreveu que 58% dos

pacientes se enquadravam na classificação de risco bucal de moderado a grave. Os autores também inseriram como condições de risco os quadros assintomáticos, como cárie de dentina sem envolvimento pulpar e lesão periapical assintomática. No entanto, o número de pacientes com necessidade de intervenção odontológica previamente ao condicionamento (32.6%) foi muito parecido com a incidência de foco de infecção (31%) do nosso estudo. Em estudo prospectivo do nosso grupo, utilizando critérios semelhantes ao de Hansen et al (2021), 48% dos pacientes necessitaram intervenção odontológica pré-TCTH, 33% apresentaram foco infeccioso periodontal e 15% endodôntico (Reis et al., 2021).

Mauramo et al., (2019), descreveu 7% de foco infeccioso agudo e 49% de foco infeccioso crônico em cavidade bucal de pacientes submetidos ao TCTH. Os estudos retrospectivos de Durey et al., (2009) e Elad et al., (2015) apresentaram frequência semelhante de pacientes com necessidade de intervenção odontológica pré TCTH (47,7% e 39%, respectivamente). No entanto, os autores não padronizaram os critérios utilizados para definir a necessidade de tratamento.

Índice CPOD

Tanto a média geral de CPOD encontrada neste estudo (8,3), quanto a encontrada por Reis e colaboradores (10,2) foram inferiores às descritas em outros trabalhos que avaliaram pacientes submetidos ao TCTH (Reis, et al.,2021). Esses dois trabalhos têm em comum a baixa mediana de idade 26 e 28 anos, respectivamente. Fernandes et. al (2014) encontrou CPOD médio de 13 em pacientes submetidos ao TCTH autólogo (mediana de 52 anos) e Hansen et. al (2021) descreveu CPOD médio de 17 em pacientes submetidos ao TCTH alogênico (mediana de 54 anos). Quando analisados grupos etários acima de 35 anos, tanto Reis et al., (CPOD 20,8 para faixa etária de 45 a 64 anos), quanto este trabalho (CPOD 16,5 para faixa etária acima de 35 anos) encontraram resultados semelhantes aos outros dois trabalhos citados.

Mucosite

A incidência global de mucosite oral (58%) e de mucosite oral grave (30,9%) encontrada neste estudo foi inferior a descrita na revisão sistemática realizada por Chaudhry et al., (2016), com 395 pacientes submetidos ao TCTH alogênico. Nesta revisão, 86% dos casos apresentaram algum grau de mucosite oral e 67,8% apresentaram mucosite grave. Vokurka et al., (2009), descreveram incidência de MO grau 3-4 em 40%

dos pacientes, semelhante à do nosso estudo. Fernandes et.al (2014) encontraram incidência global de 89,6%, dentre 48 pacientes submetidos ao TCTH autólogo. O fato de todos os nossos pacientes terem recebido laserterapia profilática diária, dos condicionamentos atuais apresentarem doses ajustadas de quimioterápicos e da ICT atual utilizar técnicas mais sofisticadas podem ter contribuído para a menor incidência em nosso trabalho.

A revisão de Chaudhry et al., (2016), relatou menor incidência de MO grau 2-4 nos regimes de CIR (71,5%), quando comparado com os regimes MA (79,7%) e maior incidência em regimes com ICT (96,7%), do que nos regimes sem radioterapia (69,1%). Os autores chamaram atenção para o fato de que todos os ICT foram associados a altas doses de fludarabina, droga conhecidamente estomatotóxica. Fernandes et. al (2014) encontraram maior incidência de MO em pacientes com gengivite pré TCHT, quando comparado com o grupo sem gengivite.

Nosso estudo foi inédito em avaliar fatores de risco para mucosite oral no TCTH. Apesar de o intervalo de confiança conter o valor 1,00, a avaliação pelo modelo múltiplo apresentou forte tendência de risco para ICT no desenvolvimento da MO (RR:1,97; IC:0,99-3,92; p=0,05). A doença maligna foi o único fator de risco tanto no modelo simples (RR: 3,03, IC: 1,48-6,22; p=0,00), quanto no modelo múltiplo (RR: 3,04; IC: 1,40-6,59; p=0,00) para o desenvolvimento de MO grave. O condicionamento “CIR + Não MA” foi fator protetor para MO com duração maior que 7 dias na avaliação pelo modelo múltiplo (RR: 0,44; IC: 0,22-0,87; p=0,02).

O fato de termos inserido a MO grau 2 dentro das mucosite leve pode ter contribuído para o regime de condicionamento não ter sido fator de risco para MO grave, como sugerido na revisão de Chaudhry et. al (2016). O risco importante de doença maligna para a MO grave pode estar associado à exposição prévia da mucosa oral a agentes quimioterápicos, o que não acontece na doença benigna. Diferente do descrito por Chaudhry e colaboradores, nossos casos de ICT estavam presentes em vários tipos de condicionamento, o que pode ter dispersado o efeito da radioterapia no risco de MO. Uma amostra maior poderá confirmar a ICT como fator de risco isolado para o desenvolvimento de MO no TCTH. Refutando nossa hipótese, nenhuma condição de saúde bucal foi risco para MO. O fato de não termos avaliado atividade de doença periodontal e de termos inserido gengivite e outras condições periodontais junto com os demais focos infecciosos de origem dentária pode ter reduzido a importância dessas alterações no risco para a MO.

Infecção bucal

Neste estudo, definimos como infecção bucal tanto as que envolveram a mucosa bucal, quanto as de origem dentária. Apenas o estudo de Hansen et.al (2020) descreveu a incidência de infecção de origem dentária durante o TCTH. Os autores encontraram 2 casos de abscesso periapical durante o período de neutropenia, em 350 pacientes submetidos ao TCTH. Desses, um foi em TCTH autólogo e outro em alogênico. A incidência global de infecção de origem dentária foi de 0,57 % e 0,65% no TCTH alogênico. Tivemos 5 casos (6,17%) de infecções de origem dentária, sendo 1 abscesso periapical (1,23%) e 4 quadros de pericoronarite. Por estar associada à presença de terceiros molares semi-irrompidos, a menor faixa etária da nossa população provavelmente foi responsável pelos casos de pericoronarite.

Nosso estudo foi inédito em relatar as complicações infecciosas que acometeram a mucosa bucal. Todos os casos tiveram comprovação com identificação dos agentes causais. As infecções mais comuns foram as virais (9,87%), seguidas das fúngicas (6,17%) e das bacterianas (5%). A *C. glabrata* é frequente na região em que o estudo foi desenvolvido. A ocorrência de gengivite ulcerativa necrosante (GUNA) pode estar associada a não utilização de profilaxia antibiótica em nossa população. Estudos futuros devem ser realizados para avaliar essa relação.

Não foram encontrados estudos que tenham analisado a condição bucal pré-TCTH como fator de risco para o desenvolvimento de infecção bucal durante o período de neutropenia. A condição de saúde bucal no pré-TCTH se mostrou fator importante no risco destas complicações. A higiene bucal insatisfatória (RR:13,13); a perda óssea periodontal (RR:2,03); o foco infeccioso em boca (RR:14,93) e CPOD alto (RR:1,05), foram fator de risco pelo modelo simples. A presença prévia de foco infeccioso em cavidade bucal se manteve como risco (RR:6,86; IC: 2,30-20,47, p=0,00), na análise ajustada pelo modelo múltiplo, para o desenvolvimento de infecção bucal durante a neutropenia.

Febre e Hemocultura positiva

Nossa incidência de febre de 71,6% foi abaixo do descrito na literatura para o TCTH. Entretanto, a incidência de hemocultura positiva (34,6% dos episódios de febre), foi condizente com a apresentada em outros estudos. Em análise retrospectiva recente,

Ogura et.al (2020) avaliando 417 japoneses submetidos ao TCTH alogênico, sob profilaxia com levofloxacino, encontraram ocorrência de febre em 99% dos pacientes e hemocultura positiva em 40% dos casos de febre durante a neutropenia. Em estudo brasileiro prospectivo, envolvendo apenas TCTH autólogo, Fernandes et al (2014), relataram febre em 96% dos casos. Sendo desses, 29% de hemoculturas positivas.

Os pacientes destes três estudos utilizaram profilaxia antiviral com aciclovir e antifúngica com fluconazol. Diferente dos dois estudos, nossos pacientes não utilizaram profilaxia antibiótica durante o condicionamento. No entanto, em nosso estudo e no estudo de Ogura et.al (2020), os pacientes fizeram profilaxia para pneumonia por *Pneumocystis* com Sulfametoxazol + Timetoprima até o D-1 do TCTH.

A menor incidência de febre encontrada pode estar associada tanto à metodologia, quanto ao perfil da população. Possíveis explicações metodológicas são, o fato de termos excluído os eventos febris associados à transfusão e de termos contabilizado apenas os casos com pelo menos duas aferições axilares acima de 37,5°C. Os outros dois estudos não deixam claro se excluíram as febres após transfusão e exigiram apenas uma medida de temperatura acima de 37,5°C (Fernandes,et. al, 2014) e 37,8°C (Ogura et. al, 2020).

Com relação ao perfil dos pacientes, os 48% de doença benigna em nossa população pode ter contribuído para a incidência reduzida de febre. Os outros dois estudos inseriram apenas doenças malignas. A avaliação pelo modelo múltiplo apontou o transplante não compatível (RR:1,69; IC:1,07-2,66, p=0,66) como fator de risco e a doença maligna (RR:1,29; IC:1,00-1,66, p=0,05) com forte tendência de risco para a ocorrência de febre. Uma amostra maior, possivelmente confirmaria o risco relacionado à doença maligna. Como esperado, a incidência de TCTH h não compatível foi maior nas doenças malignas do que nas benignas (21,5% e 12% respectivamente).

Avanços no conhecimento sobre a fisiopatologia da neutropenia febril tem sugerido que a presença de febre não está necessariamente associada à infecção. A própria sequência de eventos inflamatórios durante o TCTH, como a mucosite, seria capaz de gerar a febre, mesmo na ausência de infecção (van der Velden et al., 2009; van der Velden et al., 2014).

Alguns estudos avaliaram a associação de condição de saúde bucal com a ocorrência de infecções durante o TCTH. Peters et. al (1981) e Melkos et. al (2003) não encontraram diferença entre o grupo submetido a tratamento odontológico pré-TCTH e o grupo não tratado, na incidência de infecções sistêmicas. Yamagata et. al (2006), não

descreveram complicações sistêmicas adicionais em pacientes submetidos ao preparo odontológico conservador. Akintoye et. al (2002), não encontraram relação entre sepse no TCTH e o nível de inserção periodontal radiográfica. Por fim, Sultan et. al (2017) não relacionaram risco de bacteremia com a condição de saúde bucal em pacientes portadores de LMA submetidos a quimioterapia ou ao TCTH.

No entanto, nenhum estudo testou o risco relativo da condição de saúde bucal para o desenvolvimento de febre. Corroborando com a teoria de resposta inflamatória sistêmica, a higiene bucal insatisfatória (RR:1,77; IC: 1,33-2,25, p=0,00 - no modelo simples e RR:2,01; IC:1,45-2,80; p=0,00 - no modelo múltiplo) e a presença de foco infeccioso em boca pré-TCTH (RR:1,37, IC:1,07-1,75, p=0,01- no modelo simples) foram fatores de risco para ocorrência de febre, enquanto nenhuma exposição testada foi risco para hemocultura positiva. Possivelmente os pacientes com maior acúmulo de biofilme dentário e foco infeccioso pré-TCTH apresentaram também maior status inflamatório. A não avaliação isolada da condição inflamatória gengival e de marcadores de inflamação são limitações deste estudo.

DECHa

Apesar de menor que a média (30 a 50%), a incidência de DECHa neste estudo (22%) está dentro do intervalo de 10 a 80% descrito na literatura (Jagasia et al., 2012) (Harris et al., 2016) (Holtick et al., 2014). A incompatibilidade HLA foi o motivo provável para o TCTH não compatível ter sido importante fator de risco, no modelo múltiplo, para o desenvolvimento de DECHa neste estudo (RR:5,30; IC: 2,07-13,56; p=0,00).

A relação entre a disbiose intestinal, o processo inflamatório local e o aumento do risco de DECHa está bem descrita na literatura (Golob et al., 2017). Mester et al., (2020) descreveu mudanças na microbiota bucal, especialmente do periodonto, durante o TCTH, semelhante à descrita para o intestino. Recentemente, Heidrich et al. (2021), através da análise de sequenciamento 16S de rRNA da microbiota do biofilme dental de 30 pacientes submetidos a TCTH alogênico, relacionou elevada quantidade de *Streptococcus* e *Corynebacterium* antes do condicionamento com o aumento do risco para desenvolvimento de DECHa intestinal. Apesar de o nosso estudo não ter realizado avaliação da microbiota bucal e das limitações, já descritas, na análise de doença periodontal, o modelo múltiplo mostrou forte tendência de a perda óssea periodontal ter sido fator de risco para o desenvolvimento de DECHa (RR:5,44; IC: 0,99-29,80; p= 0,05).

Estudos futuros que avaliem a atividade de doença periodontal, exclusivamente em pacientes adultos, são necessários para confirmar ou refutar esta tendência.

Óbito

A incidência de óbito encontrada neste trabalho até o D+100 (14,8%) foi ligeiramente inferior ao esperado para transplantes alogênicos. As causas de óbito foram condizentes com a literatura, (Styczyński et al., 2020) sendo a principal infecção, seguida de DECHa e recaída precoce da doença. A sobrevida brasileira para o primeiro ano de TCTH alogênico variou de 58% a 63% (Registro Brasileiro de Transplantes, 2020) e espera-se que 60% a 80% dos óbitos ocorram até o D+100 (Styczyński et al., 2020). Segundo esta estimativa seria esperada taxa de óbito de 20-24% nos primeiros 100 dias.

Nossos resultados mostraram a menor idade (RR: 0,92) e o tipo de condicionamento “CIR + Não MA” (RR:0,04) como fatores protetores para o óbito até o D+100, enquanto o TCTH não compatível aumentou em 4,84 vezes o risco de óbito neste período. Estes achados estão de acordo com a literatura (Styczyński et al., 2020). A menor idade da nossa população, quando comparada aos demais estudos em TCTH, provavelmente foi o principal fator responsável pela taxa de óbito encontrada neste estudo.

O único estudo que avaliou a relação da saúde bucal com a sobrevida em pacientes submetidos a TCTH foi de Mauramo et al. (2019). Os autores não encontraram relação entre a presença de foco infeccioso bucal (agudo ou crônico), CPOD e perda óssea periodontal com a sobrevida 6 meses pós TCTH. Concordando, nenhum parâmetro de saúde bucal avaliado em nosso trabalho foi fator de risco para óbito até o D+100 do TCTH.

CONCLUSÃO

7. CONCLUSÃO

Este estudo foi inédito em avaliar a condição de saúde bucal no pré-TCTH alogênico como fator de risco para complicações bucais e sistêmicas durante o período pré-enxertia (do início do condicionamento até a enxertia neutrofílica). Por ter sido realizado em um centro de referência para o transplante de hemoglobinopatias hereditárias, a menor mediana de idade e a alta frequência de doenças benignas foram características singulares desta população, quando comparado com os demais estudos em TCTH alogênico. Com base nos resultados encontrados podemos concluir que:

- Nenhuma condição de saúde bucal foi fator de risco para a MO. Apesar de não ser significativa, a ICT apresentou forte tendência de risco para o desenvolvimento da complicação (RR; 1,97). A doença maligna aumentou em 3,04 vezes o risco para MO grave;
- Todas as condições de saúde bucal pré-TCTH: higiene bucal insatisfatória, perda óssea periodontal, foco infeccioso em boca e maior CPOD apresentaram risco, no modelo simples, para o desenvolvimento de infecção bucal. No entanto, a presença de foco infeccioso prévio foi a única que confirmou risco na avaliação pelo modelo múltiplo (RR: 6,86);
- A higiene bucal insatisfatória aumentou em 2,01 vezes, pelo modelo múltiplo, e a presença de foco infeccioso em cavidade bucal aumentou em 1,37 vezes, pelo modelo simples, o risco de ocorrência de febre. O TCTH não compatível (RR:1,69) também foi fator de risco para a ocorrência de febre;
- Nenhum fator avaliado foi condição de risco para hemocultura positiva;
- O TCTH não compatível foi o fator de risco mais importante (RR:5,30) para o desenvolvimento de DECHa. No entanto, a perda óssea periodontal apresentou forte tendência (RR:5,44) de risco para o desenvolvimento da complicação;
- Nenhuma condição de saúde bucal foi risco para óbito nos primeiros 100 dias do TCTH. A menor idade (RR:0,92) e o condicionamento “CIR+Não MA” (RR:0,04) foram fatores protetores, enquanto o TCTH não compatível aumentou em 4,84 vezes o risco de morte no período de avaliação.

Aparentemente, a resolução de focos infecciosos e a otimização da higiene bucal tem potencial papel na redução de infecção em cavidade bucal e na ocorrência de febre durante o período do condicionamento até a enxertia neutrofílica. O controle da atividade de doença periodontal pode ter impacto no desenvolvimento de DECHa. Estudos que avaliem a inflamação local e sistêmica com base no exame clínico e em biomarcadores são necessários para avaliar a relação da condição bucal com o desenvolvimento de MO, febre e DECH no TCTH alogênico.

REFERÊNCIAS

8. REFERÊNCIAS

- Adolph M, Darnaud C, Thomas F, Pannier B, Danchin N, Batty GD, et al. Oral health in relation to all-cause mortality: the IPC cohort study. *Sci Rep* 2017;7. <https://doi.org/10.1038/srep44604>.
- Afra K, Laupland K, Leal J, Lloyd T, Gregson D. Incidence, risk factors, and outcomes of *Fusobacterium* species bacteremia. *BMC Infect Dis* 2013;13:264. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-13-264>.
- Ahmed Zaki A. The new classification of periodontal diseases. *BDJ Team* 2020;7:32–3. <https://doi.org/10.1038/s41407-020-0435-5>.
- Akintoye SO, Brennan MT, Graber CJ, et al. A retrospective investigation of advanced periodontal disease as a risk factor for septicemia in hematopoietic stem cell and bone marrow transplant recipients. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontics*. 2002 Nov;94(5):581-588. DOI: 10.1067/moe.2002.128960.
- Aladağ E, Kelkitli E, Göker H. Acute Graft-Versus-Host Disease: A Brief Review. *Tjh* 2020;37. <https://doi.org/10.4274/tjh.galenos.2019.2019.0157>.
- Anand A, Anandi P, Jain NA, Lu K, Dunavin N, Hourigan CS, et al. CD34+ selection and the severity of oropharyngeal mucositis in total body irradiation-based allogeneic stem cell transplantation. *Support Care Cancer* 2016;24:815–22. <https://doi.org/10.1007/s00520-015-2848-9>.
- Anschau F, Webster J, Capra MEZ, de Azeredo da Silva ALF, Stein AT. Efficacy of low-level laser for treatment of cancer oral mucositis: a systematic review and meta-analysis. *Lasers Med Sci* 2019;34:1053–62. <https://doi.org/10.1007/s10103-019-02722-7>.
- Associação Brasileira de Transplantes de Órgãos. Dimensionamento dos Transplantes no Brasil e em cada Estado. 2018.
- Bezinelli LM, Eduardo FP, de Carvalho DLC, dos Santos Ferreira CE, de Almeida EV, Sanches LR, et al. Therapeutic salivary monitoring of IV busulfan in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation: a pilot study. *Bone Marrow Transplant* 2017;52:1384–9. <https://doi.org/10.1038/bmt.2017.142>.
- Bodecker CF. The Modified Dental Caries Index. *The Journal of the American Dental Association* 1939;26:1453–60. <https://doi.org/10.14219/jada.archive.1939.0279>.
- Bonifazi F, Rubio M-T, Bacigalupo A, Boelens JJ, Finke J, Greinix H, et al. Rabbit ATG/ATLG in preventing graft-versus-host disease after allogeneic stem cell transplantation: consensus-based recommendations by an international expert panel. *Bone Marrow Transplant* 2020;55:1093–102. <https://doi.org/10.1038/s41409-020-0792-x>.
- Brasil, Ministério da Saúde. Pesquisa Nacional de Saúde Bucal. 2012.
- Busemann C, Wilfert H, Neumann T, Kiefer T, Dölken G, Krüger WH. Mucositis after Reduced Intensity Conditioning and Allogeneic Stem Cell Transplantation. *Onkologie* 2011;34:518–24. <https://doi.org/10.1159/000332131>.
- Castillo DM, Sánchez-Beltrán MC, Castellanos JE, Sanz I, Mayorga-Fayad I, Sanz M, et al. Detection of specific periodontal microorganisms from bacteraemia samples after periodontal therapy using molecular-based diagnostics. *J Clin Periodontol* 2011;38:418–27. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2011.01717.x>.
- CDC. Guidelines for Preventing Opportunistic Infections Among Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients. 2000.

- Chaudhry HM, Bruce AJ, Wolf RC, Litzow MR, Hogan WJ, Patnaik MS, et al. The Incidence and Severity of Oral Mucositis among Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation Patients: A Systematic Review. *Biol Blood Marrow Transplant* 2016;22:605–16. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2015.09.014>.
- Chen Y, Sakurai K, Maeda S, Masui T, Okano H, Dewender J, et al. Integrated Collection of Stem Cell Bank Data, a Data Portal for Standardized Stem Cell Information. *Stem Cell Reports* 2021;16:997–1005. <https://doi.org/10.1016/j.stemcr.2021.02.014>.
- Cheon J, Lee YJ, Jo J-C, Kweon K, Koh S, Min YJ, et al. Late complications and quality of life assessment for survivors receiving allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Support Care Cancer* 2021;29:975–86. <https://doi.org/10.1007/s00520-020-05572-0>.
- Consensus statement: oral complications of cancer therapies. National Institutes of Health Consensus Development Panel. *NCI Monogr* 1990:3–8.
- Copelan EA. Hematopoietic Stem-Cell Transplantation. *N Engl J Med* 2006;354:1813–26. <https://doi.org/10.1056/NEJMra052638>.
- Cornelissen JJ, Blaise D. Hematopoietic stem cell transplantation for patients with AML in first complete remission. *Blood* 2016;127:62–70. <https://doi.org/10.1182/blood-2015-07-604546>.
- Dholaria B, Labopin M, Angelucci E, Ciceri F, Diez-Martin JL, Bruno B, et al. Impact of total body irradiation- vs chemotherapy-based myeloablative conditioning on outcomes of haploidentical hematopoietic cell transplantation for acute myelogenous leukemia. *Am J Hematol* 2020. <https://doi.org/10.1002/ajh.25934>.
- Dickinson AM, Norden J, Li S, Hromadnikova I, Schmid C, Schmetzer H, et al. Graft-versus-Leukemia Effect Following Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Leukemia. *Front Immunol* 2017;8:496. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00496>.
- Dou H-J, Zhu H. [Clinical analysis of 500 cases of hematological diseases with oral presentation as the first manifestation]. *Shanghai Kou Qiang Yi Xue* 2020;29:638–41.
- Duong HK, Savani BN, Copelan E, Devine S, Costa LJ, Wingard JR, et al. Peripheral Blood Progenitor Cell Mobilization for Autologous and Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: Guidelines from the American Society for Blood and Marrow Transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2014;20:1262–73. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2014.05.003>.
- Durey K, Patterson H, Gordon K. Dental assessment prior to stem cell transplant: treatment need and barriers to care. *Br Dent J* 2009;206:E19–E19. <https://doi.org/10.1038/sj.bdj.2009.304>.
- Eaves CJ. Hematopoietic stem cells: concepts, definitions, and the new reality. *Blood* 2015;125:2605–13. <https://doi.org/10.1182/blood-2014-12-570200>.
- Eduardo F de P, Bezinelli LM, Gobbi MF, Pereira AZ, Vogel C, Hamerschlag N, et al. Impact of Oral and Gastrointestinal Mucositis on Body Weight Alterations during Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Nutr Cancer* 2018;70:241–8. <https://doi.org/10.1080/01635581.2018.1412476>.
- Egan G, Robinson PD, Martinez JPD, Alexander S, Ammann RA, Dupuis LL, et al. Efficacy of antibiotic prophylaxis in patients with cancer and hematopoietic stem cell transplantation recipients: A systematic review of randomized trials. *Cancer Med* 2019;8:4536–46. <https://doi.org/10.1002/cam4.2395>.
- Elad S, Cheng KKF, Lalla RV, Yarom N, Hong C, Logan RM, et al. MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy. *Cancer* 2020;126:4423–31. <https://doi.org/10.1002/cncr.33100>.

Elad S, Raber-Durlacher JE, Brennan MT, Saunders DP, Mank AP, Zadik Y, et al. Basic oral care for hematology-oncology patients and hematopoietic stem cell transplantation recipients: a position paper from the joint task force of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer/International Society of Oral Oncology (MASCC/ISOO) and the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Support Care Cancer* 2015;23:223–36. <https://doi.org/10.1007/s00520-014-2378-x>.

Elad S, Thierer T, Bitan M, Shapira MY, Meyerowitz C. A decision analysis: The dental management of patients prior to hematology cytotoxic therapy or hematopoietic stem cell transplantation. *Oral Oncology* 2008;44:37–42. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2006.12.006>.

Epstein JB, Tsang AHF, Warkentin D, Ship JA. The role of salivary function in modulating chemotherapy-induced oropharyngeal mucositis: a review of the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2002;94:39–44. <https://doi.org/10.1067/moe.2002.126018>.

Erlich H. HLA DNA typing: past, present, and future. *Tissue Antigens* 2012;80:1–11. <https://doi.org/10.1111/j.1399-0039.2012.01881.x>.

Fernandes LLD, Torres SR, Garnica M, de Souza Gonçalves L, Junior AS, de Vasconcellos AC, et al. Oral status of patients submitted to autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Support Care Cancer* 2014;22:15–21. <https://doi.org/10.1007/s00520-013-1940-2>.

Figuro E, Roldán S, Serrano J, Escribano M, Martín C, Preshaw PM. Efficacy of adjunctive therapies in patients with gingival inflammation: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Periodontol* 2020;47:125–43. <https://doi.org/10.1111/jcpe.13244>.

Garming Legert K, Ringdén O, Remberger M, Törlén J, Mattsson J, Dahllöf G. Oral mucositis after tacrolimus/sirolimus or cyclosporine/methotrexate as graft-versus-host disease prophylaxis. *Oral Dis* 2021;27:1217–25. <https://doi.org/10.1111/odi.13663>.

Gea-Banacloche J. Evidence-based approach to treatment of febrile neutropenia in hematologic malignancies. *Hematology / the Education Program of the American Society of Hematology American Society of Hematology Education Program* 2013;2013:414–22. <https://doi.org/10.1182/asheducation-2013.1.414>.

Genco RJ, Sanz M. Clinical and public health implications of periodontal and systemic diseases: An overview. *Periodontol 2000* 2020;83:7–13. <https://doi.org/10.1111/prd.12344>.

Gilman AL, Eckrich MJ, Epstein S, Barnhart C, Cannon M, Fukes T, et al. Alternative donor hematopoietic stem cell transplantation for sickle cell disease. *Blood Adv* 2017;1:1215–23. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2017005462>.

Giralt S, Ballen K, Rizzo D, Bacigalupo A, Horowitz M, Pasquini M, et al. Reduced-Intensity Conditioning Regimen Workshop: Defining the Dose Spectrum. Report of a Workshop Convened by the Center for International Blood and Marrow Transplant Research. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2009;15:367–9. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2008.12.497>.

Girmentria C, Bertaina A, Piciocchi A, Perruccio K, Algarotti A, Busca A, et al. Incidence, Risk Factors and Outcome of Pre-engraftment Gram-Negative Bacteremia After Allogeneic and Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation: An Italian Prospective Multicenter Survey. *Clinical Infectious Diseases* 2017;65:1884–96. <https://doi.org/10.1093/cid/cix690>.

Golob JL, Pergam SA, Srinivasan S, Fiedler TL, Liu C, Garcia K, et al. Stool Microbiota at Neutrophil Recovery Is Predictive for Severe Acute Graft vs Host Disease After Hematopoietic Cell Transplantation. *Clinical Infectious Diseases* 2017;65:1984–91. <https://doi.org/10.1093/cid/cix699>.

Gomes AOF, Silva Junior A, Noce CW, Ferreira M, Maiolino A, Torres SR. The frequency of oral conditions detected in hematology inpatients. *Hematology, Transfusion and Cell Therapy* 2018;40:240–4. <https://doi.org/10.1016/j.htct.2018.02.006>.

Gratwohl A, Pasquini MC, Aljurf M, Atsuta Y, Baldomero H, Foeken L, et al. One million haemopoietic stem-cell transplants: a retrospective observational study. *The Lancet Haematology* 2015;2:e91–100. [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(15\)00028-9](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(15)00028-9).

Gyurkocza B, Sandmaier BM. Conditioning regimens for hematopoietic cell transplantation: one size does not fit all. *Blood* 2014;124:344–53. <https://doi.org/10.1182/blood-2014-02-514778>.

Hamerschlak N. Haploidentical transplantation of hematopoietic stem cells. *Revista Da Associação Médica Brasileira* 2016;62:29–33. <https://doi.org/10.1590/1806-9282.62.suppl1.29>.

Hansen HJ, Estilo C, Owosho A, Solano AK, Randazzo J, Huryn J, et al. Dental status and risk of odontogenic complication in patients undergoing hematopoietic stem cell transplant. *Support Care Cancer* 2021;29:2231–8. <https://doi.org/10.1007/s00520-020-05733-1>.

Harris AC, Young R, Devine S, Hogan WJ, Ayuk F, Bunworasate U, et al. International, Multicenter Standardization of Acute Graft-versus-Host Disease Clinical Data Collection: A Report from the Mount Sinai Acute GVHD International Consortium. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2016;22:4–10. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2015.09.001>.

Heidrich V, Bruno JS, Knebel FH, de Molla VC, Miranda-Silva W, Asprino PF, et al. Dental biofilm microbiota dysbiosis is associated with the risk of acute graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Hematology*; 2021. <https://doi.org/10.1101/2021.02.04.21251019>.

Hierlmeier S, Eyrych M, Wöfl M, Schlegel P-G, Wiegering V. Early and late complications following hematopoietic stem cell transplantation in pediatric patients – A retrospective analysis over 11 years. *PLoS ONE* 2018;13:e0204914. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0204914>.

Holtick U, Albrecht M, Chemnitz JM, Theurich S, Skoetz N, Scheid C, et al. Bone marrow versus peripheral blood allogeneic haematopoietic stem cell transplantation for haematological malignancies in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010189.pub2>.

Hoyt R, Ritchie DS, Wirth A, Szer J, Grigg AP. Etoposide induces more severe mucositis than CY when added to TBI as conditioning in allograft recipients receiving CsA and MTX. *Bone Marrow Transplant* 2010;45:1457–62. <https://doi.org/10.1038/bmt.2009.365>.

Jagasia M, Arora M, Flowers MED, Chao NJ, McCarthy PL, Cutler CS, et al. Risk factors for acute GVHD and survival after hematopoietic cell transplantation. *Blood* 2012;119:296–307. <https://doi.org/10.1182/blood-2011-06-364265>.

James SL, Abate D, Abate KH, Abay SM, Abbafati C, Abbasi N, et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet* 2018;392:1789–858. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32279-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32279-7).

Jansson L, Kalkali H, Mulk Niazi F. Mortality rate and oral health - a cohort study over 44 years in the county of Stockholm. *Acta Odontol Scand* 2018;76:299–304. <https://doi.org/10.1080/00016357.2018.1423576>.

Jung J, Lee H, Suh Y-G, Eom H-S, Lee E. Current Use of Total Body Irradiation in Haploidentical Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *J Korean Med Sci* 2021;36:e55. <https://doi.org/10.3346/jkms.2021.36.e55>.

Kalichman AO, Ayres JR de CM. Integralidade e tecnologias de atenção à saúde: uma narrativa sobre contribuições conceituais à construção do princípio da integralidade no SUS. *Cad Saúde Pública* 2016;32. <https://doi.org/10.1590/0102-311X00183415>.

Kanate AS, Majhail NS, Savani BN, Bredeson C, Champlin RE, Crawford S, et al. Indications for Hematopoietic Cell Transplantation and Immune Effector Cell Therapy: Guidelines from the American Society for Transplantation and Cellular Therapy. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2020;26:1247–56. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2020.03.002>.

Kashiwazaki H, Matsushita T, Sugita J, Shigematsu A, Kasashi K, Yamazaki Y, et al. Professional oral health care reduces oral mucositis and febrile neutropenia in patients treated with allogeneic bone marrow transplantation. *Support Care Cancer* 2012;20:367–73. <https://doi.org/10.1007/s00520-011-1116-x>.

Kennedy HF, Morrison D, Kaufmann ME, Jackson MS, Bagg J, Gibson BES, et al. Origins of *Staphylococcus epidermidis* and *Streptococcus oralis* causing bacteraemia in a bone marrow transplant patient. *Journal of Medical Microbiology* 2000;49:367–70. <https://doi.org/10.1099/0022-1317-49-4-367>.

Kharfan-Dabaja MA, Labopin M, Polge E, Nishihori T, Bazarbachi A, Finke J, et al. Association of Second Allogeneic Hematopoietic Cell Transplant vs Donor Lymphocyte Infusion With Overall Survival in Patients With Acute Myeloid Leukemia Relapse. *JAMA Oncol* 2018;4:1245–53. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.2091>.

Kim S-H, Kee SY, Lee D-G, Choi S-M, Park SH, Kwon J-C, et al. Infectious complications following allogeneic stem cell transplantation: reduced-intensity vs. myeloablative conditioning regimens. *Transpl Infect Dis* 2013;15:49–59. <https://doi.org/10.1111/tid.12003>.

Kontoyiannis DP, Marr KA, Park BJ, Alexander BD, Anaissie EJ, Walsh TJ, et al. Prospective surveillance for invasive fungal infections in hematopoietic stem cell transplant recipients, 2001–2006: overview of the Transplant-Associated Infection Surveillance Network (TRANSNET) Database. *Clin Infect Dis* 2010;50:1091–100. <https://doi.org/10.1086/651263>.

Kontoyiannis DP, Wessel VC, Bodey GP, Rolston KVI. Zygomycosis in the 1990s in a Tertiary-Care Cancer Center. *Clinical Infectious Diseases* 2000;30:851–6. <https://doi.org/10.1086/313803>.

Kröger N, Sayer HG, Schwerdtfeger R, Kiehl M, Nagler A, Renges H, et al. Unrelated stem cell transplantation in multiple myeloma after a reduced-intensity conditioning with pretransplantation antithymocyte globulin is highly effective with low transplantation-related mortality. *Blood* 2002;100:3919–24. <https://doi.org/10.1182/blood-2002-04-1150>.

Kröger N, Solano C, Wolschke C, Bandini G, Patriarca F, Pini M, et al. Antilymphocyte Globulin for Prevention of Chronic Graft-versus-Host Disease. *N Engl J Med* 2016;374:43–53. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1506002>.

Laheij AMGA, de Soet JJ, von dem Borne PA, Kuijper EJ, Kraneveld EA, van Loveren C, et al. Oral bacteria and yeasts in relationship to oral ulcerations in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Support Care Cancer* 2012;20:3231–40. <https://doi.org/10.1007/s00520-012-1463-2>.

Loe H, Silness J. Periodontal disease in pregnancy. I. Prevalence and severity. *Acta Odontologica Scandinavica* 1963;21:533–51.

Maeda K, Mori N. Poor oral health and mortality in geriatric patients admitted to an acute hospital: an observational study. *BMC Geriatrics* 2020;20:26. <https://doi.org/10.1186/s12877-020-1429-z>.

Mahé E, Morelon E, Lechaton S, Sang K-HLQ, Mansouri R, Ducasse M-F, et al. Cutaneous adverse events in renal transplant recipients receiving sirolimus-based therapy. *Transplantation* 2005;79:476–82. <https://doi.org/10.1097/01.tp.0000151630.25127.3a>.

Marena C, Zecca M, Carenini ML, Bruschi A, Bassi ML, Olivieri P, et al. Incidence of, and risk factors for, nosocomial infections among hematopoietic stem cell transplantation recipients, with impact on procedure-related mortality. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2001;22:510–7. <https://doi.org/10.1086/501942>.

Marr KA, Carter RA, Crippa F, Wald A, Corey L. Epidemiology and outcome of mould infections in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2002;34:909–17. <https://doi.org/10.1086/339202>.

Masouridi-Levrat S, Simonetta F, Chalandon Y. Immunological Basis of Bone Marrow Failure after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Front Immunol* 2016;7. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2016.00362>.

Mauramo M, Grolimund P, Egli A, Passweg J, Halter J, Waltimo T. Dissociations of oral foci of infections with infectious complications and survival after haematopoietic stem cell transplantation. *PLoS ONE* 2019;14:e0225099. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0225099>.

McClune BL, Weisdorf DJ. Reduced-intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation for older adults: is it the standard of care?: *Current Opinion in Hematology* 2010;17:133–8. <https://doi.org/10.1097/MOH.0b013e3283366ba4>.

Mester A, Irimie AI, Tanase A, Tranca S, Campian RS, Tomuleasa C, et al. Periodontal disease might be a risk factor for graft versus host disease. A systematic review. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 2020;147:102878. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2020.102878>.

Ministério da Saúde. Pesquisa Nacional de Saúde Bucal 2012.

Moreau P, Facon T, Attal M, Hulin C, Michallet M, Maloisel F, et al. Comparison of 200 mg/m² melphalan and 8 Gy total body irradiation plus 140 mg/m² melphalan as conditioning regimens for peripheral blood stem cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma: final analysis of the Intergroupe Francophone du Myélome 9502 randomized trial. *Blood* 2002;99:731–5. <https://doi.org/10.1182/blood.v99.3.731>.

Moreira, MCR, Vigorito, AC, Tavares, RCBS. Diretrizes para o diagnóstico, profilaxia e tratamento de doença do enxerto contra hospedeiro aguda. Rio de Janeiro: Sociedade Brasileira de Transplante de Medula Óssea. 2015.

Mori T, Yamazaki R, Aisa Y, Nakazato T, Kudo M, Yashima T, et al. Brief oral cryotherapy for the prevention of high-dose melphalan-induced stomatitis in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients. *Support Care Cancer* 2006;14:392–5. <https://doi.org/10.1007/s00520-005-0016-3>.

Morimoto Y, Niwa H, Imai Y, Kirita T. Dental management prior to hematopoietic stem cell transplantation. *Special Care in Dentistry* 2004;24:287–92. <https://doi.org/10.1111/j.1754-4505.2004.tb01707.x>.

Moutsopoulos NM, Konkel JE. Tissue-Specific Immunity at the Oral Mucosal Barrier. *Trends in Immunology* 2018;39:276–87. <https://doi.org/10.1016/j.it.2017.08.005>.

Muro M, Soga Y, Higuchi T, Kataoka K, Ekuni D, Maeda Y, et al. Unusual oral mucosal microbiota after hematopoietic cell transplantation with glycopeptide antibiotics: potential association with pathophysiology of oral mucositis. *Folia Microbiol* 2018;63:587–97. <https://doi.org/10.1007/s12223-018-0596-1>.

Murthy HS, Gharaibeh RZ, Al-Mansour Z, Kozlov A, Trikha G, Newsome RC, et al. Baseline Gut Microbiota Composition Is Associated with Major Infections Early after Hematopoietic Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2020;26:2001–10. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2020.07.023>.

Nash RA, Antin JH, Karanes C, Fay JW, Avalos BR, Yeager AM, et al. Phase 3 study comparing methotrexate and tacrolimus with methotrexate and cyclosporine for prophylaxis of acute graft-versus-host disease after marrow transplantation from unrelated donors. *Blood* 2000;96:2062–8.

Ocansey DKW, Pei B, Yan Y, Qian H, Zhang X, Xu W, et al. Improved therapeutics of modified mesenchymal stem cells: an update. *J Transl Med* 2020;18:42. <https://doi.org/10.1186/s12967-020-02234-x>.

Ogura, S., Kimura, M., Takagi, S. et al. Characteristics of gram-negative bacteremia during febrile neutropenia among allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients on levofloxacin prophylaxis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 40, 941–948 (2021)

Ozdemir ZN, Civriz Bozdağ S. Graft failure after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Transfusion and Apheresis Science* 2018;57:163–7. <https://doi.org/10.1016/j.transci.2018.04.014>.

Ozturk M, Komurcu S, Kilic S, Ozet A, Arpaci F, Ozturk B, et al. Self-reported experience of mucositis in cancer patients who underwent conditioning regimen and stem cell transplantation. *Support Care Cancer* 2009;17:1295–9. <https://doi.org/10.1007/s00520-009-0586-6>.

Passweg JR, Baldomero H, Bader P, Bonini C, Duarte RF, Dufour C, et al. Use of haploidentical stem cell transplantation continues to increase: the 2015 European Society for Blood and Marrow Transplant activity survey report. *Bone Marrow Transplant* 2017;52:811–7. <https://doi.org/10.1038/bmt.2017.34>.

Penack O, Marchetti M, Ruutu T, Aljurf M, Bacigalupo A, Bonifazi F, et al. Prophylaxis and management of graft versus host disease after stem-cell transplantation for haematological malignancies: updated consensus recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *The Lancet Haematology* 2020;7:e157–67. [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(19\)30256-X](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(19)30256-X).

Pepelassi EA, Diamanti-Kipioti A. Selection of the most accurate method of conventional radiography for the assessment of periodontal osseous destruction. *J Clin Periodontol* 1997;24:557–67. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.1997.tb00229.x>.

Peterson DE, Overholser CD. Increased morbidity associated with oral infection in patients with acute nonlymphocytic leukemia. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology* 1981;51:390–3. [https://doi.org/10.1016/0030-4220\(81\)90148-1](https://doi.org/10.1016/0030-4220(81)90148-1).

Poulopoulos A, Papadopoulos P, Andreadis D. Chemotherapy: oral side effects and dental interventions. A review of the literature. *SDS* 2017;1. <https://doi.org/10.20517/2573-0002.2017.03>.

Pucella JN, Upadhaya S, Reizis B. The Source and Dynamics of Adult Hematopoiesis: Insights from Lineage Tracing. *Annu Rev Cell Dev Biol* 2020;36:529–50. <https://doi.org/10.1146/annurev-cellbio-020520-114601>.

Raber-Durlacher JE, Laheij AMGA, Epstein JB, Epstein M, Geerligs GM, Wolffe GN, et al. Periodontal status and bacteremia with oral viridans streptococci and coagulase negative staphylococci in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation recipients: a prospective

observational study. *Support Care Cancer* 2013;21:1621–7. <https://doi.org/10.1007/s00520-012-1706-2>.

Ratanatharathorn V, Nash RA, Przepiorka D, Devine SM, Klein JL, Weisdorf D, et al. Phase III study comparing methotrexate and tacrolimus (prograf, FK506) with methotrexate and cyclosporine for graft-versus-host disease prophylaxis after HLA-identical sibling bone marrow transplantation. *Blood* 1998;92:2303–14.

Registro Brasileiro de Transplantes. Dimensionamento dos Transplantes no Brasil e em cada estado (2013-2020). 2020.

Reis T de C, Bortolotti F, Innocentini LMAR, Ferrari TC, Ricz HMA, Cunha RLG, et al. Assessment of oral health condition in recipients of allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Hematology, Transfusion and Cell Therapy* 2021:S253113792100050X. <https://doi.org/10.1016/j.htct.2021.02.009>.

Renatus A. Evaluation of an Electronic Periodontal Probe Versus a Manual Probe. *JCDR* 2016. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2016/22603.8886>.

Rondón G, Saliba RM, Khouri I, Giralt S, Chan K, Jabbour E, et al. Long-term follow-up of patients who experienced graft failure postallogeneic progenitor cell transplantation. Results of a single institution analysis. *Biol Blood Marrow Transplant* 2008;14:859–66. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2008.05.005>.

Schubert MM, Correa MEP, Peterson DE. Oral Complications of Hematopoietic Cell Transplantation. In: Forman SJ, Negrin RS, Antin JH, Appelbaum FR, editors. *Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation*, Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2016, p. 1242–58. <https://doi.org/10.1002/9781118416426.ch101>.

Schuurhuis JM, Span LFR, Stokman MA, van Winkelhoff AJ, Vissink A, Spijkervet FKL. Effect of leaving chronic oral foci untreated on infectious complications during intensive chemotherapy. *Br J Cancer* 2016;114:972–8. <https://doi.org/10.1038/bjc.2016.60>.

Scott BL, Pasquini MC, Logan B, Wu J, Devine S, Porter DL, et al. Results of a Phase III Randomized, Multi-Center Study of Allogeneic Stem Cell Transplantation after High Versus Reduced Intensity Conditioning in Patients with Myelodysplastic Syndrome (MDS) or Acute Myeloid Leukemia (AML): Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network (BMT CTN) 0901. *Blood* 2015;126:LBA-8-LBA-8. <https://doi.org/10.1182/blood.V126.23.LBA-8.LBA-8>.

Segata N, Haake S, Mannon P, Lemon KP, Waldron L, Gevers D, et al. Composition of the adult digestive tract bacterial microbiome based on seven mouth surfaces, tonsils, throat and stool samples. *Genome Biology* 2012;13:R42. <https://doi.org/10.1186/gb-2012-13-6-r42>.

Singh AK, McGuirk JP. Allogeneic Stem Cell Transplantation: A Historical and Scientific Overview. *Cancer Res* 2016;76:6445–51. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-16-1311>.

Slavik M, Wu J, Riley C. Salivary excretion of anticancer drugs. *Ann N Y Acad Sci* 1993;694:319–21. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1993.tb18377.x>.

Sonis ST. Is oral mucositis an inevitable consequence of intensive therapy for hematologic cancers? *Nat Clin Pract Oncol* 2005;2:134–5. <https://doi.org/10.1038/ncponc0104>.

Sonis ST, Elting LS, Keefe D, Peterson DE, Schubert M, Hauer-Jensen M, et al. Perspectives on cancer therapy-induced mucosal injury: pathogenesis, measurement, epidemiology, and consequences for patients. *Cancer* 2004;100:1995–2025. <https://doi.org/10.1002/cncr.20162>.

Sonis ST, Oster G, Fuchs H, Bellm L, Bradford WZ, Edelsberg J, et al. Oral Mucositis and the Clinical and Economic Outcomes of Hematopoietic Stem-Cell Transplantation. *JCO* 2001;19:2201–5. <https://doi.org/10.1200/JCO.2001.19.8.2201>.

- Storb R, Deeg HJ, Whitehead J, Appelbaum F, Beatty P, Bensinger W, et al. Methotrexate and cyclosporine compared with cyclosporine alone for prophylaxis of acute graft versus host disease after marrow transplantation for leukemia. *N Engl J Med* 1986;314:729–35. <https://doi.org/10.1056/NEJM198603203141201>.
- Stringer AM, Logan RM. The role of oral flora in the development of chemotherapy-induced oral mucositis. *J Oral Pathol Med* 2015;44:81–7. <https://doi.org/10.1111/jop.12152>.
- Styczyński J, Tridello G, Koster L, Iacobelli S, van Biezen A, van der Werf S, et al. Death after hematopoietic stem cell transplantation: changes over calendar year time, infections and associated factors. *Bone Marrow Transplant* 2020;55:126–36. <https://doi.org/10.1038/s41409-019-0624-z>.
- Tavares M, Lindefjeld Calabi KA, San Martin L. Systemic Diseases and Oral Health. *Dental Clinics of North America* 2014;58:797–814. <https://doi.org/10.1016/j.cden.2014.07.005>.
- Tomblyn M, Chiller T, Einsele H, Gress R, Sepkowitz K, Storek J, et al. Guidelines for Preventing Infectious Complications among Hematopoietic Cell Transplantation Recipients: A Global Perspective. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2009;15:1143–238. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2009.06.019>.
- Trajkovska I, Georgievski B, Cevreska L, Gacovski A, Hasan T, Nedeska-Minova N. Early and Late Complications in Patients with Allogeneic Transplantation of Hematopoietic Stem Cell – Case Report. *Open Access Maced J Med Sci* 2017;5:340–3. <https://doi.org/10.3889/oamjms.2017.038>.
- Urbano-Ispizua A, Pavletic SZ, Flowers ME, Klein JP, Zhang M-J, Carreras J, et al. The Impact of Graft-versus-Host Disease on the Relapse Rate in Patients with Lymphoma Depends on the Histological Subtype and the Intensity of the Conditioning Regimen. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015;21:1746–53. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2015.05.010>.
- Vera-Llonch M, Oster G, Ford CM, Lu J, Sonis S. Oral mucositis and outcomes of allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation in patients with hematologic malignancies. *Support Care Cancer* 2007;15:491–6. <https://doi.org/10.1007/s00520-006-0176-9>.
- Vigarios E, Beylot-Barry M, Jegou M-H, Oberic L, Ysebaert L, Sibaud V. Dose-limiting stomatitis associated with ibrutinib therapy: a case series. *Br J Haematol* 2019;185:784–8. <https://doi.org/10.1111/bjh.15620>.
- Vokurka S, Steinerova K, Karas M, Koza V. Characteristics and risk factors of oral mucositis after allogeneic stem cell transplantation with FLU/MEL conditioning regimen in context with BU/CY2. *Bone Marrow Transplant* 2009;44:601–5. <https://doi.org/10.1038/bmt.2009.66>.
- Wang EH, Chen YA, Corringham S, Bashey A, Holman P, Ball ED, et al. High-dose CEB vs BEAM with autologous stem cell transplant in lymphoma. *Bone Marrow Transplant* 2004;34:581–7. <https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1704637>.
- Weidlich P, Cimões R, Pannuti CM, Oppermann RV. Association between periodontal diseases and systemic diseases. *Braz Oral Res* 2008;22:32–43. <https://doi.org/10.1590/S1806-83242008000500006>.
- Weisdorf DJ. Reduced-intensity versus myeloablative allogeneic transplantation. *Hematology/Oncology and Stem Cell Therapy* 2017;10:321–6. <https://doi.org/10.1016/j.hemonc.2017.05.002>.
- Wong JYC, Filippi AR, Dabaja BS, Yahalom J, Specht L. Total Body Irradiation: Guidelines from the International Lymphoma Radiation Oncology Group (ILROG). *International Journal of Radiation Oncology*Biography*Physics* 2018;101:521–9. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2018.04.071>.

World Health Organization. WHO handbook for reporting results of cancer treatment. 1979.

Zecha JAEM, Raber-Durlacher JE, Laheij AMGA, Westermann AM, Epstein JB, de Lange J, et al. The impact of the oral cavity in febrile neutropenia and infectious complications in patients treated with myelosuppressive chemotherapy. *Support Care Cancer* 2019;27:3667–79. <https://doi.org/10.1007/s00520-019-04925-8>.

Zhang W, Daly CG, Mitchell D, Curtis B. Incidence and magnitude of bacteraemia caused by flossing and by scaling and root planing. *J Clin Periodontol* 2013;40:41–52. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12029>.

Zou G. A Modified Poisson Regression Approach to Prospective Studies with Binary Data. *American Journal of Epidemiology* 2004;159:702–6. <https://doi.org/10.1093/aje/kwh090>.

APÉNDICES

APÊNDICES

Apêndice 1- Análise de risco para incidência de mucosite oral

| Variável Desfecho | Variável Exposição | Classe | Modelo Simples* | | | | Modelo Múltiplo** | | | |
|----------------------------|-------------------------|--------|-----------------|----------------------------------|-----------------|---------|-------------------|----------------------------------|-----------------|---------|
| | | | RR | Intervalo de Confiança 95% do RR | | Valor P | RR | Intervalo de Confiança 95% do RR | | Valor P |
| | | | | Limite Inferior | Limite Superior | | | Limite Inferior | Limite Superior | |
| Mucosite Incidência | Intercepto | - | - | - | - | - | 0,44 | 0,15 | 1,25 | 0,12 |
| | sexo | 1 | 0,96 | 0,66 | 1,40 | 0,83 | 1,01 | 0,71 | 1,42 | 0,96 |
| | idade | N | 0,99 | 0,98 | 1,01 | 0,19 | 0,99 | 0,96 | 1,01 | 0,34 |
| | doença | 1 | 0,97 | 0,67 | 1,40 | 0,87 | 1,26 | 0,78 | 2,04 | 0,35 |
| | compatibilidade | 1 | 0,70 | 0,37 | 1,32 | 0,27 | 0,88 | 0,30 | 2,58 | 0,81 |
| | ICT | 1 | 1,17 | 0,79 | 1,73 | 0,44 | 1,97 | 0,99 | 3,92 | 0,05 |
| | tipo de condicionamento | 1 | 1,53 | 0,88 | 2,64 | 0,13 | 1,51 | 0,74 | 3,07 | 0,26 |
| | | 2 | 1,06 | 0,58 | 1,96 | 0,85 | 0,67 | 0,30 | 1,50 | 0,33 |
| | higiene | 1 | 0,85 | 0,58 | 1,25 | 0,40 | 1,14 | 0,67 | 1,94 | 0,64 |
| | perda óssea periodontal | 1 | 1,01 | 0,60 | 1,69 | 0,98 | 1,32 | 0,66 | 2,67 | 0,43 |
| | foco infeccioso boca | 1 | 0,86 | 0,56 | 1,32 | 0,48 | 0,96 | 0,53 | 1,72 | 0,89 |
| | CPOD | N | 0,98 | 0,95 | 1,01 | 0,11 | 0,99 | 0,94 | 1,04 | 0,57 |

*regressão de Poisson com variância robusta; **ajuste feito através do pacote *geepack* do software R.

sexo 1: feminino; doença 1: maligna; compatibilidade 1: HLA não compatível; radioterapia 1: sim; tipo de condicionamento: 1- não MA+ IR; 02-MA; higiene bucal 1:insatisfatória; perda óssea 1: sim; foco infeccioso boca 1: sim

Apêndice 2- Análise de risco para gravidade de mucosite oral

| Variável Desfecho | Variável Exposição | Classe | Modelo Simples* | | | | Modelo Múltiplo** | | | |
|---------------------------|-------------------------|----------|-----------------|----------------------------------|-----------------|-------------|-------------------|----------------------------------|-----------------|-------------|
| | | | RR | Intervalo de Confiança 95% do RR | | Valor p | RR | Intervalo de Confiança 95% do RR | | Valor p |
| | | | | Limite Inferior | Limite Superior | | | Limite Inferior | Limite Superior | |
| Mucosite Gravidade | Intercepto | - | - | - | - | - | 0,20 | 0,04 | 0,89 | 0,03 |
| | sexo | 1 | 0,83 | 0,47 | 1,44 | 0,50 | 1,07 | 0,64 | 1,79 | 0,80 |
| | idade | n | 1,01 | 0,99 | 1,03 | 0,19 | 1,01 | 0,97 | 1,06 | 0,50 |
| | doença | 1 | 3,03 | 1,48 | 6,22 | 0,00 | 3,04 | 1,40 | 6,59 | 0,00 |
| | compatibilidade | 1 | 0,93 | 0,40 | 2,18 | 0,87 | 0,71 | 0,26 | 1,93 | 0,50 |
| | ICT | 1 | 1,23 | 0,71 | 2,12 | 0,46 | 0,60 | 0,28 | 1,31 | 0,20 |
| | tipo de condicionamento | 1 | 0,63 | 0,30 | 1,31 | 0,22 | 0,65 | 0,29 | 1,47 | 0,30 |
| | | 2 | 1,10 | 0,59 | 2,07 | 0,77 | 1,30 | 0,54 | 3,13 | 0,56 |
| | higiene | 1 | 0,98 | 0,57 | 1,70 | 0,95 | 0,84 | 0,29 | 2,39 | 0,74 |
| | perda óssea periodontal | 1 | 1,43 | 0,81 | 2,51 | 0,21 | 0,70 | 0,30 | 1,63 | 0,41 |
| | foco infeccioso boca | 1 | 1,02 | 0,56 | 1,84 | 0,96 | 1,44 | 0,48 | 4,32 | 0,52 |
| | CPOD | n | 1,01 | 0,98 | 1,05 | 0,54 | 1,01 | 0,94 | 1,09 | 0,77 |

*regressão de Poisson com variância robusta; **ajuste feito através do pacote *geepack* do software R.

sexo 1: feminino; doença 1: maligna; compatibilidade 1: HLA não compatível; radioterapia 1: sim; tipo de condicionamento: 1- não MA+ IR; 02-MA; higiene bucal 1:insatisfatória; perda óssea 1: sim; foco infeccioso boca 1: sim

Apêndice 3- Análise de risco para infecção em cavidade bucal durante o período de neutropenia.

| Variável Desfecho | Variável Exposição | Classe | Modelo Simples* | | | | Modelo Múltiplo** | | | |
|-----------------------------------|-------------------------|--------|-----------------|----------------------------------|-----------------|-------------|-------------------|----------------------------------|-----------------|-------------|
| | | | RR | Intervalo de Confiança 95% do RR | | Valor p | RR | Intervalo de Confiança 95% do RR | | Valor P |
| | | | | Limite Inferior | Limite Superior | | | Limite Inferior | Limite Superior | |
| Infecção em Cavidade Bucal | Intercepto | - | - | - | - | - | 0,04 | 0,01 | 0,25 | 0,00 |
| | sexo | 1 | 1,85 | 0,91 | 3,78 | 0,09 | 1,36 | 0,78 | 2,39 | 0,28 |
| | idade | N | 1,02 | 1,00 | 1,05 | 0,02 | 1,01 | 0,99 | 1,03 | 0,43 |
| | doença | 1 | 0,85 | 0,43 | 1,70 | 0,65 | 0,67 | 0,39 | 1,14 | 0,14 |
| | compatibilidade | 1 | 1,69 | 0,81 | 3,51 | 0,16 | 1,14 | 0,66 | 1,95 | 0,64 |
| | ICT | 1 | 0,85 | 0,36 | 1,99 | 0,70 | 0,56 | 0,26 | 1,18 | 0,13 |
| | tipo de condicionamento | 1 | 1,06 | 0,43 | 2,61 | 0,89 | 1,86 | 0,95 | 3,64 | 0,07 |
| | | 2 | 0,85 | 0,33 | 2,20 | 0,74 | 1,15 | 0,61 | 2,18 | 0,67 |
| | higiene | 1 | 13,13 | 3,29 | 52,31 | 0,00 | 3,54 | 0,79 | 15,78 | 0,10 |
| | perda óssea periodontal | 1 | 2,03 | 1,01 | 4,09 | 0,05 | 0,89 | 0,30 | 2,68 | 0,84 |
| | foco infeccioso boca | 1 | 14,93 | 4,88 | 45,68 | 0,00 | 6,86 | 2,30 | 20,47 | 0,00 |
| | CPOD | N | 1,05 | 1,01 | 1,09 | 0,02 | 1,00 | 0,93 | 1,07 | 0,97 |

*regressão de Poisson com variância robusta; **ajuste feito através do pacote *geepack do software R*.

sexo 1: feminino; doença 1: maligna; compatibilidade 1: HLA não compatível; radioterapia 1: sim; tipo de condicionamento: 1- não MA+ IR; 02-MA; higiene bucal 1:insatisfatória; perda óssea 1: sim; foco infeccioso boca 1: sim

Apêndice 4- Análise de risco para ocorrência de febre.

| Variável Desfecho | Variável Exposição | Classe | Modelo Simples* | | | | Modelo Múltiplo** | | | |
|-------------------|-------------------------|--------|-----------------|----------------------------------|-----------------|-------------|-------------------|----------------------------------|-----------------|-------------|
| | | | RR | Intervalo de Confiança 95% do RR | | Valor p | RR | Intervalo de Confiança 95% do RR | | Valor p |
| | | | | Limite Inferior | Limite Superior | | | Limite Inferior | Limite Superior | |
| Febre | Intercepto | - | - | - | - | - | 0,33 | 0,17 | 0,64 | 0,00 |
| | sexo | 1 | 0,90 | 0,68 | 1,19 | 0,47 | 0,84 | 0,66 | 1,09 | 0,19 |
| | idade | N | 1,01 | 1,00 | 1,02 | 0,15 | 1,01 | 0,99 | 1,02 | 0,29 |
| | doença | 1 | 1,23 | 0,92 | 1,63 | 0,16 | 1,29 | 1,00 | 1,66 | 0,05 |
| | compatibilidade | 1 | 1,25 | 0,95 | 1,63 | 0,10 | 1,69 | 1,07 | 2,66 | 0,02 |
| | ICT | 1 | 0,88 | 0,62 | 1,26 | 0,48 | 0,96 | 0,63 | 1,45 | 0,84 |
| | tipo de condicionamento | 1 | 0,86 | 0,60 | 1,23 | 0,41 | 1,02 | 0,67 | 1,54 | 0,94 |
| | | 2 | 0,98 | 0,70 | 1,37 | 0,91 | 0,96 | 0,67 | 1,38 | 0,83 |
| | higiene | 1 | 1,77 | 1,33 | 2,35 | 0,00 | 2,01 | 1,45 | 2,80 | 0,00 |
| | perda óssea periodontal | 1 | 1,20 | 0,89 | 1,61 | 0,23 | 0,89 | 0,59 | 1,35 | 0,58 |
| | foco infeccioso boca | 1 | 1,37 | 1,07 | 1,75 | 0,01 | 0,87 | 0,66 | 1,14 | 0,31 |
| | CPOD | n | 1,01 | 0,99 | 1,02 | 0,41 | 0,99 | 0,96 | 1,02 | 0,42 |

*regressão de Poisson com variância robusta; **ajuste feito através do pacote *geepack* do software R.

sexo 1: feminino; doença 1: maligna; compatibilidade 1: HLA não compatível; radioterapia 1: sim; tipo de condicionamento: 1- não MA+ IR; 02-MA; higiene bucal 1:insatisfatória; perda óssea 1: sim; foco infeccioso boca 1: sim

Apêndice 5- Análise de risco para hemocultura positiva.

| Variável Desfecho | Variável Exposição | Classe | Modelo Simples* | | | | Modelo Múltiplo** | | | |
|-----------------------------|-------------------------|--------|-----------------|----------------------------------|-----------------|---------|-------------------|----------------------------------|-----------------|---------|
| | | | RR | Intervalo de Confiança 95% do RR | | Valor p | RR | Intervalo de Confiança 95% do RR | | Valor p |
| | | | | Limite Inferior | Limite Superior | | | Limite Inferior | Limite Superior | |
| Hemocultura Positiva | Intercepto | - | - | - | - | - | 0,46 | 0,11 | 1,97 | 0,30 |
| | Sexo | 1 | 1,07 | 0,64 | 1,81 | 0,79 | 1,49 | 0,78 | 2,84 | 0,23 |
| | Idade | 1 | 1,00 | 0,59 | 1,70 | 1,00 | 1,03 | 0,56 | 1,91 | 0,91 |
| | Doença | 1 | 1,00 | 0,53 | 1,89 | 1,00 | 1,38 | 0,51 | 3,77 | 0,52 |
| | compatibilidade | 1 | 1,20 | 0,64 | 2,25 | 0,57 | 1,00 | 0,35 | 2,87 | 1,00 |
| | ICT | 1 | 0,68 | 0,35 | 1,35 | 0,27 | 0,70 | 0,31 | 1,58 | 0,39 |
| | tipo de condicionamento | 2 | 0,81 | 0,45 | 1,46 | 0,49 | 1,01 | 0,52 | 1,96 | 0,98 |
| | | 1 | 0,87 | 0,51 | 1,46 | 0,59 | 0,94 | 0,47 | 1,89 | 0,86 |
| | Higiene | 1 | 0,63 | 0,24 | 1,64 | 0,34 | 0,69 | 0,23 | 2,09 | 0,51 |
| | perda óssea periodontal | 1 | 0,72 | 0,39 | 1,33 | 0,29 | 0,66 | 0,34 | 1,30 | 0,23 |
| | foco infeccioso boca | N | 1,00 | 0,98 | 1,02 | 0,88 | 1,03 | 0,99 | 1,06 | 0,11 |
| CPOD | N | 0,99 | 0,95 | 1,02 | 0,43 | 0,95 | 0,88 | 1,01 | 0,11 | |

*regressão de Poisson com variância robusta; **ajuste feito através do pacote *geepack* do software R.

sexo 1: feminino; doença 1: maligna; compatibilidade 1: HLA não compatível; radioterapia 1: sim; tipo de condicionamento: 1- não MA+ IR; 02-MA; higiene bucal 1:insatisfatória; perda óssea 1: sim; foco infeccioso boca 1: sim

Apêndice 6- Análise de risco para doença do enxerto contra o hospedeiro aguda.

| Variável Desfecho | Variável Exposição | Classe | Modelo Simples* | | | | Modelo Múltiplo** | | | |
|-------------------|-------------------------|--------|-----------------|----------------------------------|-----------------|---------|-------------------|----------------------------------|-----------------|-------------|
| | | | RR | Intervalo de Confiança 95% do RR | | Valor p | RR | Intervalo de Confiança 95% do RR | | Valor p |
| | | | | Limite Inferior | Limite Superior | | | Limite Inferior | Limite Superior | |
| DECHa | Intercepto | - | - | - | - | - | 0,18 | 0,03 | 0,96 | 0,04 |
| | Sexo | 1 | 0,76 | 0,33 | 1,75 | 0,52 | 0,64 | 0,25 | 1,63 | 0,35 |
| | Idade | n | 0,99 | 0,95 | 1,02 | 0,44 | 0,99 | 0,92 | 1,06 | 0,79 |
| | Doença | 1 | 0,74 | 0,33 | 1,69 | 0,48 | 0,58 | 0,21 | 1,61 | 0,30 |
| | Compatibilidade | 1 | 1,84 | 0,78 | 4,33 | 0,16 | 5,30 | 2,07 | 13,56 | 0,00 |
| | ICT | 1 | 0,61 | 0,20 | 1,89 | 0,39 | 0,42 | 0,13 | 1,37 | 0,15 |
| | tipo de condicionamento | 1 | 0,66 | 0,20 | 2,15 | 0,50 | 0,48 | 0,12 | 1,92 | 0,30 |
| | | 2 | 1,20 | 0,43 | 3,32 | 0,73 | 1,39 | 0,42 | 4,55 | 0,59 |
| | Higiene | 1 | 1,25 | 0,55 | 2,82 | 0,59 | 0,89 | 0,24 | 3,24 | 0,85 |
| | perda óssea periodontal | 1 | 1,15 | 0,39 | 3,38 | 0,80 | 5,44 | 0,99 | 29,80 | 0,05 |
| | foco infeccioso boca | 1 | 1,12 | 0,47 | 2,64 | 0,80 | 1,30 | 0,28 | 6,01 | 0,73 |
| CPOD | n | 0,97 | 0,92 | 1,02 | 0,22 | 0,93 | 0,83 | 1,04 | 0,20 | |

*regressão de Poisson com variância robusta; **ajuste feito através do pacote *geepack* do software R.

sexo 1: feminino; doença 1: maligna; compatibilidade 1: HLA não compatível; radioterapia 1: sim; tipo de condicionamento: 1- não MA+ IR; 02-MA; higiene bucal 1:insatisfatória; perda óssea 1: sim; foco infeccioso boca 1: sim

Apêndice 7- Análise de risco para óbito até o D+100.

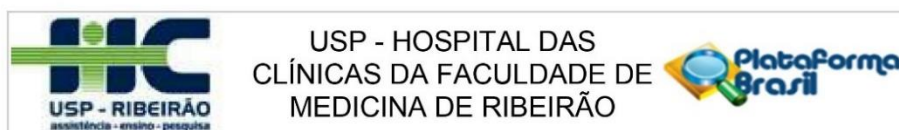
| Variável Desfecho | Variável Exposição | Classe | Modelo Simples* | | | | Modelo Múltiplo** | | | |
|-------------------|-------------------------|--------|-----------------|----------------------------------|-----------------|-------------|-------------------|----------------------------------|-----------------|-------------|
| | | | RR | Intervalo de Confiança 95% do RR | | Valor p | RR | Intervalo de Confiança 95% do RR | | Valor p |
| | | | | Limite Inferior | Limite Superior | | | Limite Inferior | Limite Superior | |
| Óbito até d+100 | Intercepto | - | - | - | - | - | 0,25 | 0,04 | 1,51 | 0,13 |
| | Sexo | 1 | 1,66 | 0,58 | 4,81 | 0,35 | 1,21 | 0,45 | 3,23 | 0,70 |
| | Idade | N | 0,99 | 0,95 | 1,02 | 0,44 | 0,92 | 0,86 | 0,98 | 0,01 |
| | Doença | 1 | 1,30 | 0,45 | 3,76 | 0,63 | 1,61 | 0,70 | 3,69 | 0,26 |
| | Compatibilidade | 1 | 2,39 | 0,83 | 6,86 | 0,10 | 4,84 | 1,59 | 14,77 | 0,01 |
| | ICT | 1 | 1,02 | 0,30 | 3,39 | 0,98 | 0,57 | 0,14 | 2,36 | 0,43 |
| | tipo de condicionamento | 1 | 0,09 | 0,01 | 0,68 | 0,02 | 0,04 | 0,00 | 0,37 | 0,01 |
| | | 2 | 0,44 | 0,16 | 1,24 | 0,12 | 0,17 | 0,04 | 1,72 | 0,22 |
| | Higiene | 1 | 0,89 | 0,31 | 2,58 | 0,83 | 0,21 | 0,01 | 3,23 | 0,26 |
| | perda óssea periodontal | 1 | 0,52 | 0,07 | 3,69 | 0,52 | 1,76 | 0,23 | 13,38 | 0,58 |
| | foco infeccioso boca | 1 | 1,60 | 0,56 | 4,56 | 0,38 | 7,41 | 0,36 | 150,53 | 0,19 |
| CPOD | N | 0,99 | 0,93 | 1,05 | 0,72 | 1,09 | 0,97 | 1,23 | 0,16 | |

*regressão de Poisson com variância robusta; **ajuste feito através do pacote *geepack* do software R.

sexo 1: feminino; doença 1: maligna; compatibilidade 1: HLA não compatível; radioterapia 1: sim; tipo de condicionamento: 1- não MA+ IR; 02-MA; higiene bucal 1:insatisfatória; perda óssea 1: sim; foco infeccioso boca 1: sim

ANEXOS

ANEXO 1- Parecer de Aprovação Comitê de Ética em Pesquisa



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação da saúde bucal de pacientes com indicação de Transplante de Células Tronco Hematopoiéticas Alogênicas

Pesquisador: Fernanda Bortolotti

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 81213917.0.0000.5440

Instituição Proponente: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP -

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.462.435

Apresentação do Projeto:

O transplante alogênico de células tronco hematopoéticas (TCTH) é um tratamento com potencial curativo para doenças oncohematológicas, falências medulares e doenças autoimunes. Muitas complicações associadas ao TCTH envolvem direta ou indiretamente a cavidade oral, sendo assim necessária assistência odontológica antes, durante e depois do TCTH. O objetivo do projeto consiste em avaliar a condição de saúde bucal de pacientes em pré TCTH alogênico e correlacionar esse achado com a mucosite bucal e de intercorrências infecciosas até a pega da medula óssea. Também serão elencadas as comorbidades bucais mais frequentes, análise da radiografia panorâmica de mandíbula e os tratamentos odontológicos realizados na fase pré TCTH, assim como correlacionar o índice CPOD (dentes cariados, perdidos ou restaurados) e status periodontal com a doença de base, mucosite, febre, uso de antibiótico e infecções em mucosa oral e DECH aguda até a pega da medula óssea. Trata-se de um estudo de avaliação retrospectiva, longitudinal, que incluirá 50 pacientes submetidos ao primeiro TCTH alogênico, entre janeiro de 2015 a julho de 2017, mieloablato convencional (alo-TCTH) e não mieloablato com regime de condicionamento de intensidade reduzida (RIC), maiores de 12 anos de idade, de ambos os sexos, através da análise em prontuário eletrônico individual do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto e avaliação das radiografias panorâmicas de mandíbula. Os resultados serão tabulados e correlacionados a fim de analisar o impacto da saúde bucal nas principais intercorrências durante e após o TCTH.

Endereço: CAMPUS UNIVERSITÁRIO
Bairro: MONTE ALEGRE **CEP:** 14.048-900
UF: SP **Município:** RIBEIRÃO PRETO
Telefone: (16)3602-2228 **Fax:** (16)3633-1144 **E-mail:** cep@hcrp.usp.br



USP - HOSPITAL DAS
CLÍNICAS DA FACULDADE DE
MEDICINA DE RIBEIRÃO



Continuação do Parecer: 2.462.435

Objetivo da Pesquisa:

Avaliar a condição de saúde bucal de pacientes em pré TCTH alogênico e correlacionar esse achado com a mucosite bucal e a ocorrência de intercorrências infecciosas até a pega da medula óssea.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: A pesquisa apresenta riscos para o desenvolvimento do projeto pois trata-se de análise de prontuários

Benefícios: a identificação precoce de comorbidades bucais pode diminuir as complicações do TCTH

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Estudo de avaliação retrospectiva, longitudinal, que incluirá 50 pacientes submetidos ao primeiro transplante de células tronco hematopoéticas (TCTH) alogênico mieloablativo convencional (alo-TCTH) e não mieloablativo com regime de condicionamento de intensidade reduzida (RIC)

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Documentos devidamente apresentados. Solicita a dispensa de aplicação do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido Tendo em vista que:

- 1- a avaliação dos prontuários será um processo passivo, que não exigirá o comparecimento do paciente ao hospital, a realização de exames, nem alterará ou influenciará o tratamento empregado;
- 2- muitos dos prontuários avaliados serão de pacientes falecidos, tendo em vista que o projeto englobará casos com doenças oncohematológicas e submetidos a Transplante de Células Tronco Hematopoéticas Alogênico;
- 3- os casos elegíveis serão identificados por número, preservando a identidade dos pacientes;
- 4- os resultados possibilitarão avaliação geral da condição de saúde bucal dos pacientes submetidos ao Transplante de Células Tronco Hematopoéticas Alogênico, visando melhor assistência odontológica a estes pacientes

Recomendações:

não se aplica

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Diante do exposto e à luz da Resolução CNS 466/2012, o projeto de pesquisa, assim como a solicitação de dispensa de aplicação do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, podem ser

Endereço: CAMPUS UNIVERSITÁRIO
Bairro: MONTE ALEGRE CEP: 14.048-900
UF: SP Município: RIBEIRAO PRETO
Telefone: (16)3602-2228 Fax: (16)3633-1144 E-mail: cep@hcrp.usp.br



USP - HOSPITAL DAS
CLÍNICAS DA FACULDADE DE
MEDICINA DE RIBEIRÃO



Continuação do Parecer: 2.462.435

enquadrados na categoria APROVADO.

Considerações Finais a critério do CEP:

Projeto Aprovado: Tendo em vista a legislação vigente, devem ser encaminhados ao CEP, relatórios parciais anuais referentes ao andamento da pesquisa e relatório final ao término do trabalho. Qualquer modificação do projeto original deve ser apresentada a este CEP em nova versão, de forma objetiva e com justificativas, para nova apreciação.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

| Tipo Documento | Arquivo | Postagem | Autor | Situação |
|---|---|------------------------|---------------------|----------|
| Informações Básicas do Projeto | PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1008293.pdf | 18/12/2017 08:47:41 | | Aceito |
| Projeto Detalhado / Brochura Investigador | projeto.pdf | 18/12/2017 08:47:18 | Fernanda Bortolotti | Aceito |
| Cronograma | cronograma.docx | 18/12/2017 08:46:34 | Fernanda Bortolotti | Aceito |
| Folha de Rosto | folharostoassinada.pdf | 05/12/2017 08:49:01 | Fernanda Bortolotti | Aceito |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | dispensaTCLE.pdf | 08/11/2017 10:31:34 | Fernanda Bortolotti | Aceito |
| Orçamento | orcamentofernandabortolotti.pdf | 31/10/2017 09:28:15 | Fernanda Bortolotti | Aceito |
| Outros | aceiteorcamento.pdf | 31/10/2017 09:27:58 | Fernanda Bortolotti | Aceito |

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

RIBEIRAO PRETO, 09 de Janeiro de 2018

Assinado por:
MARCIA GUIMARÃES VILLANOVA
(Coordenador)

Endereço: CAMPUS UNIVERSITÁRIO
Bairro: MONTE ALEGRE CEP: 14.048-900
UF: SP Município: RIBEIRAO PRETO
Telefone: (16)3602-2228 Fax: (16)3633-1144 E-mail: cep@hcrp.usp.br