

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

RENATA LINS FUENTES ARAUJO

AVALIAÇÃO DA ESCALA DE DECH BUCAL/NIH EM PACIENTES SUBMETIDOS AO
TRANSPLANTE DE CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOIÉTICAS

CURITIBA

2013

RENATA LINS FUENTES ARAUJO

AVALIAÇÃO DA ESCALA DE DECH BUCAL/NIH EM PACIENTES SUBMETIDOS AO
TRANSPLANTE DE CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOIÉTICAS

Dissertação apresentada ao Curso de Pós-Graduação em Odontologia. Área de Concentração em Saúde Bucal durante a Infância e Adolescência, Departamento de Estomatologia, Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná, como parte das exigências para obtenção do título de Mestre em Odontologia.

Orientador: Prof. Dr. Cassius Carvalho Torres-Pereira

CURITIBA

2013

AGRADECIMENTOS

A Deus, pela proteção e benção que traz à minha vida todos os dias que acordo.

Aos meus pais e irmãos que sempre me apoiaram nos estudos. São meu porto seguro.

Ao professor Cassius Carvalho Torres-Pereira, pela orientação, confiança, incentivo, por todo conhecimento científico que partilhou durante o curso de graduação e de mestrado, pela compreensão e amizade.

Aos professores da Estomatologia/UFPR Cleto Piazzetta e José Miguel Amenábar Cespedes que juntamente com o professor Cassius Carvalho Torres-Pereira me deram a honra de conviver e aprender sobre odontologia e docência nas tardes de terça e quarta-feiras na Universidade.

A todos os professores do Programa de Mestrado por acreditarem em mim e me ajudarem todas as vezes que precisei.

À Doutora Carmem Bomfim, médica chefe do Serviço de TMO/ HC UFPR pediátrico pela parceria e apoio durante a execução deste trabalho.

A todos os médicos pediatras do Serviço de TMO/HC UFPR em especial aos doutores Lisandro e Samantha pela parceria, apoio e cuidado que têm com os pacientes do Serviço.

Ao Doutor Ricardo Pasquini Filho pelas conversas científicas das terças-feiras que ajudaram a enriquecer meu conhecimento em odontologia e por dividir seu espaço no consultório odontológico para o atendimento dos pacientes do TMO.

À Doutora Vaneuza M. Funke pelas conversas científicas, por acreditar, apoiar e também pela grande contribuição na execução deste trabalho.

À minha Chefe de Enfermagem Diuza Ladeira do Serviço de Infectologia HC/UFPR que sempre me apoiou e incentivou nos estudos desde a graduação em Odontologia até o Mestrado. Sem seu apoio e compreensão este sonho jamais poderia ser concretizado.

À equipe de Enfermagem dos Serviços de Infectologia, do Ambulatório e Serviço do TMO do HC/UFPR pela convivência, compreensão e apoio na execução das atividades com os pacientes.

À secretária Rosicler Menezes do Serviço de Infectologia do HC/UFPR por sempre me socorrer com questões burocráticas dentro do Hospital de Clínicas.

Aos meus amigos do coração Ana Luiza, Camila, Vivian e Samir pelas conversas, amizade e convivência durante os últimos 6 anos.

À minha amiga e colega de faculdade e de ambulatório Karine Lyko pelo convívio, conversas, amizade, pela ajuda na coleta de dados, pelo aprendizado, pela troca de ideias científicas durante todos esses anos e por ter me incentivado a entrar no programa de mestrado.

Às minhas companheiras do NEOTMO e de ambulatório Laura Grein, Camila Pinheiro, Allana Pivovar, Marta Nuernberg e Gabriela Schumacher pela convivência, risadas, pelo aprendizado e pela grande ajuda nas terças e quartas-feiras de manhã durante as coletas de dados.

À secretária Ana da pós-graduação por sempre me ajudar nos momentos que precisei.

Aos meus colegas de pós-graduação com quem convivi os últimos 2 anos, obrigada pela companhia, amizade e pelo aprendizado.

A todos os pacientes que passaram pela minha vida acadêmica e profissional desde a graduação de enfermagem até hoje e que me ensinaram a lutar pela vida com muita perseverança e sem se render. Obrigada pelas lições de vida, pelos pequenos gestos, aprendizado e breve convivência que com certeza alegraram minha vida e me tornaram uma pessoa melhor.

À Universidade Federal do Paraná por proporcionar 13 anos de permanência nesta casa contribuindo para meu crescimento intelectual, profissional e pessoal seja com os cursos de graduação em Enfermagem e Odontologia, seja como servidora desta instituição pública e de qualidade.

O importante não é ver o que ninguém nunca viu, mas
sim, pensar o que ninguém nunca pensou sobre algo
que todo mundo vê.

Schopenhauer

RESUMO

Uma das principais complicações do transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) é a doença do enxerto contra o hospedeiro crônica (DECHc), cuja manifestação pode ser sistêmica e em muitos casos levar o indivíduo a óbito. Em 2005 o National Institutes of Health (NIH) publicou, por meio de um consenso de especialistas em DECHc, uma série de critérios para avaliação da extensão e gravidade da doença, além de sugerir o uso de escalas de avaliação específicas para diferentes sítios anatômicos, dentre eles a boca. Dentre as alterações da mucosa bucal avaliadas pela escala de DECHc estão o eritema, a lesão liquenóide e/ou placa de hiperqueratose, a úlcera e a mucocèle. O objetivo deste trabalho foi avaliar a concordância intra e interexaminador da aplicação da escala de DECHc bucal/NIH em pacientes pediátricos e adultos pós-transplantados. A amostra foi composta por 10 médicos do Serviço de TCTH do Hospital de Clínicas/UFPR e os mesmos divididos em dois grupos distintos: G1 (>1 ano de experiência em TCTH) e G2 (< 1 ano de experiência em TCTH). Fotografias intrabucais de 10 casos de DECHc foram projetadas com um aparelho de multimídia em uma tela de fundo branco para classificação das lesões. Realizou-se 2 avaliações, com intervalo de 1 semana entre elas. Ao fim da avaliação, os examinadores responderam um questionário relatando as dificuldades que tiveram durante o uso da escala. Para a comparação com os resultados dos médicos, foi obtido um padrão-ouro por meio da avaliação dos 10 casos por 3 estomatologistas com experiência em avaliação de lesões intrabucais. O grupo 1 de avaliadores apresentou em média doze anos de experiência em TCTH e o grupo 2, seis meses. Seis dos dez examinadores afirmaram não haver recebido qualquer treinamento previo para uso da escala de DECHc bucal/NIH. Na avaliação interexaminador do escore geral/NIH, ambos os grupos obtiveram uma média de concordância quase perfeita (CCI, G1 = 0,97 [0,92-0,99]; G2= 0,96 [0,90-0,99]). Observou-se que no G1 o valor médio de kappa ponderado foi maior nas úlceras ($\kappa_p=0,823$) seguido de lesão liquenóide ($\kappa_p= 0,744$), mucocèles ($\kappa_p= 0,556$) e eritema ($\kappa_p= 0,335$). No G2 o maior valor foram as lesões liquenóides ($\kappa_p=0,582$), seguido de mucocèle ($\kappa_p=0,559$), úlcera ($\kappa_p=0,549$) e eritema ($\kappa_p=0,426$). Na avaliação intraexaminador observou-se que os valores de concordância variaram de moderado a quase perfeito. Apesar da complexidade de avaliação das lesões, do pouco conhecimento em utilizar a escala de DECHc bucal e das diferenças observadas entre os grupos, nossos dados sugerem que na avaliação do escore geral, a escala NIH é de fácil aplicação e apresenta concordância quase perfeita mesmo entre avaliadores com pouca experiência em TCTH e com pouco tempo de treinamento para uso da mesma.

Palavras-Chave: Transplante de Medula Óssea. National Institutes of Health. Doença Enxerto-Hospedeiro.

ABSTRACT

Chronic graft-versus-host-disease (cGVHD) is a major complication associated with allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). cGVHD presents with systemic complications that in many cases result in patient death. In 2005, an expert panel from the National Institutes of Health (NIH) published a report describing criteria that can be used to assess cGVHD based on presentation and severity, in addition to suggesting the use of rating scales specific to different anatomic sites (e.g., oral cavity). The purpose of this study was to evaluate the intra- and inter-observer variability of oral cGVHD/NIH activity assessments in post-HSCT patients. Oral lesions ranked included erythema, lichenoid lesion and/or board hyperkeratosis, ulcers, and mucocele. Ten physicians from the HSCT Service of the Clinics Hospital from UFPR were used for this analysis and divided into two groups: G1 (>1 year of experience with HSCT) and G2 (<1 year experience with HSCT). Intraoral photographs of 10 cGVHD cases were projected using a multimedia player on a white background screen as a means of observing and classifying lesions. Two evaluations were carried out 1-week apart. To compare results between physicians, a gold standard was established following evaluation of cases by 3 estomatologists with an average of 17 years experience evaluating oral lesions. The first group of observers had an average of 12 years of experience with HSCT and the second group had 6 months of experience. Six of the 10 evaluators reported not having received any training in the use of the oral cGVHD/NIH scale. Overall, the reliability mean ICC scores between observers showed almost perfect agreement (ICC, G1 = 0.97 [0.92 to 0.99]; G2 = 0.96 [0.90 to 0.99]). In G1, the inter-observer reliability for ulcers received the highest mean weighted kappa scores ($k = 0.823$) followed by lichenoid lesions ($k = 0.744$), mucoceles ($k = 0.556$), and erythema ($k = 0.335$). In G2, the inter observer reliability for lichenoid lesions received the highest mean weighted kappa scores ($k = 0.582$), followed by mucocele ($k = 0.559$), ulcers ($k = 0.549$), and erythema ($k = 0.426$). The Intra observer analysis showed ICC reliability values that ranged from moderate to almost perfect. Despite the complexity of assessing lesions, the lack of knowledge in using the oral cGVHD scores, and the differences between the study groups, our data suggested that the overall NIH rating system was easy to use, and was associated with almost perfect agreement even among observers with little experience with either HSCT or with using the NIH scale.

Key words: Bone Marrow Transplantation. National Institutes of Health. Graft vs Host Disease.

LISTA DE FIGURAS

| | | |
|------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| FIGURA 1 - | CATEGORIAS DE DECH..... | 16 |
| FIGURA 2 - | CLASSIFICAÇÃO DO ERITEMA DE ACORDO COM OS CRITÉRIOS DO CONSENSO DE ESPECIALISTAS PROPOSTO PELO NIH..... | 23 |
| FIGURA 3 - | CLASSIFICAÇÃO DA LESÃO LIQUENÓIDE DE ACORDO COM OS CRITÉRIOS DO CONSENSO DE ESPECIALISTAS PROPOSTO PELO NIH | 25 |
| FIGURA 4 - | CLASSIFICAÇÃO DA ÚLCERA DE ACORDO COM OS CRITÉRIOS DO CONSENSO DE ESPECIALISTAS PROPOSTO PELO NIH..... | 26 |
| FIGURA 5 - | QUANTIFICAÇÃO DA MUCOCELE DE ACORDO COM OS CRITÉRIOS DO CONSENSO DE ESPECIALISTAS PROPOSTO PELO NIH..... | 28 |
| FIGURA 6 - | MODELO DE SEQUÊNCIA DE 09 FOTOS APRESENTADA AOS AVALIADORES PARA A ANÁLISE DA ESCALA DE DECHC BUCAL PROPOSTA PELO NIH..... | 32 |

LISTA DE TABELAS

| | | |
|-------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| TABELA 1 - | COMPLICAÇÕES IMEDIATAS E TARDIAS DO TRANSPLANTE DE CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOIÉTICAS..... | 15 |
| TABELA 2 - | SINAIS DIAGNÓSTICOS, DISTINTIVOS E COMUNS DE DECHC BUCAL..... | 21 |
| TABELA 3 - | FORÇA DE CONCORDÂNCIA DOS VALORES DO COEFICIENTE KAPPA DE ACORDO COM LANDIS E KOCH (1977)..... | 35 |
| TABELA 4 - | CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA DE PACIENTES SEGUNDO IDADE, GÊNERO, PROCEDÊNCIA, DOENÇA HEMATOLÓGICA, TEMPO DO PÓS TCTH* E TIPO DE TRANSPLANTE | 36 |
| TABELA 5 - | CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA DOS AVALIADORES SEGUNDO IDADE, GÊNERO, TEMPO DE EXPERIÊNCIA COM MEDICINA E COM TMO | 37 |
| TABELA 6 - | CONCORDÂNCIA INTEREXAMINADOR COMPARADO AO PADRÃO-OURO COM VALORES DO KAPPA PONDERADO POR TIPO DE LESÃO | 38 |
| TABELA 7 - | CONCORDÂNCIA INTEREXAMINADOR PARA O ESCORE GERAL NIH COMPARANDO-SE CADA AVALIADOR COM O PADRÃO-OURO | 38 |
| TABELA 8 - | CONCORDÂNCIA INTRAEXAMINADOR PARA O ESCORE GERAL NIH | 39 |
| TABELA 9 - | AVALIAÇÃO DOS MÉDICOS QUANTO À DIFICULDADE DURANTE A OBSERVAÇÃO DAS FOTOS E O USO DA ESCALA DE DECHC BUCAL DO NIH | 40 |
| TABELA 10 - | AVALIAÇÃO DOS MÉDICOS QUANTO À EXPERIÊNCIA DO USO DA ESCALA DE DECHC BUCAL DO NIH | 41 |

SUMÁRIO

| | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 1 INTRODUÇÃO | 11 |
| 1.1 OBJETIVO GERAL | 12 |
| 1.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS | 12 |
| 2 REVISÃO DE LITERATURA | 13 |
| 2.1 TRANSPLANTE DE CÉLULAS TRONCO HEMATOPOIÉTICAS | 13 |
| 2.2 DOENÇA DO ENXERTO CONTRA O HOSPEDEIRO (DECH) | 15 |
| 2.2.1 DECH aguda | 17 |
| 2.2.2 DECH crônica | 17 |
| 2.2.3 DECHC bucal..... | 18 |
| 2.3 CONSENSO DE ESPECIALISTAS PROPOSTO PELO NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH (NIH)..... | 19 |
| 2.4 ESCALA DE AVALIAÇÃO DA DECHc BUCAL PELO CONSENSO NIH | 21 |
| 2.4.1 Eritema | 22 |
| 2.4.2 Lesões liquenóides e placas de hiperkeratose | 24 |
| 2.4.3 Úlcera | 26 |
| 2.4.4 Mucocelose | 27 |
| 3 MATERIAL E MÉTODOS | 29 |
| 3.1 APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA | 29 |
| 3.2 DELINEAMENTO DA PESQUISA | 29 |
| 3.3 AMOSTRA | 29 |
| 3.3.1 Critérios de inclusão dos pacientes | 30 |
| 3.3.2 Critérios de exclusão dos pacientes | 30 |
| 3.3.3 Critérios de inclusão dos médicos | 30 |
| 3.4 COLETA DE DADOS | 31 |
| 3.4.1 Exame clínico e anamnese | 31 |
| 3.4.2 Registro fotográfico | 31 |
| 3.4.3 Avaliação das fotografias | 33 |
| 3.4.4 Padrão-ouro | 33 |
| 3.4.5 Análise estatística | 34 |
| 4. RESULTADOS | 36 |
| 5 DISCUSSÃO | 42 |
| 6 CONCLUSÃO | 49 |
| 7 REFERÊNCIAS | 50 |
| 8 ANEXOS | 52 |
| 8.1 Anexo 1 | 52 |
| 8.2 Anexo 2 | 53 |
| 9 APÊNDICE | 55 |

1. INTRODUÇÃO

O transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) tem sido indicado para o tratamento de diversos tipos de doenças hematológicas. Contudo, uma complicação muito comum pós-TCTH é o desenvolvimento da doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH), que pode apresentar-se nas formas aguda (DECHa) ou crônica (DECHc) (IMANGULI et al., 2008; MEIER et al., 2011).

A manifestação da DECHc pode ser localizada ou sistêmica e apresenta sintomas semelhantes a outras doenças autoimunes e imunológicas, sendo os principais sítios de ocorrência a pele, o fígado e a mucosa bucal. Clinicamente a DECH bucal é caracterizada por lesões inflamatórias dolorosas, hiperkeratóticas, eritematosas, ulcerativas, atróficas e limitação de abertura bucal (FILIPOVICH, 2005).

A avaliação da DECHc, utilizando-se um escore de classificação, torna-se importante, pois facilita a comunicação entre clínicos, auxilia na determinação da terapêutica e na avaliação da resposta ao tratamento proposto (ELAD et al., 2010; VIGORITO, et al. 2011).

Além disto, a identificação e classificação precoces da DECHc bucal contribuem para a determinação do tratamento mais adequado à gravidade da doença, além de melhorar significativamente a qualidade de vida uma vez que tais lesões levam a uma debilidade sistêmica, dificuldades de fala e de deglutição (ELAD et al., 2010; MEIER, 2011; VIGORITO, et al. 2011).

Em 2005 o National Institutes of Health (NIH) publicou, por meio de um consenso de especialistas em DECHc, uma série de critérios para avaliação da extensão e gravidade da doença. O consenso também sugeriu o uso de escalas de avaliação específicas para diferentes sítios anatômicos, dentre eles a boca, pois até aquele momento não havia recomendações baseadas em evidências para a avaliação (ELAD et al., 2010; VIGORITO, et al. 2011). Contudo, há algumas objeções quanto ao uso desta escala, pois a mesma não havia sido validada em pacientes com DECH crônica pós-TCTH (ELAD et al., 2010).

Considerando-se a gravidade da DECH crônica em pacientes pós-transplantados e a necessidade de um diagnóstico adequado para realização do tratamento, este trabalho tem o propósito de avaliar aplicação clínica da escala de DECH crônica bucal proposta pelo NIH na classificação da doença em pacientes atendidos no ambulatório do Transplante de Medula Óssea do Hospital de Clínicas /UFPR.

1.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar a aplicação clínica da escala de DECH crônica bucal proposta pelo NIH em pacientes pediátricos e adultos.

1.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Verificar a reprodutibilidade intra e interexaminador da escala proposta pelo NIH na avaliação da DECH crônica bucal com uso de fotografias intraorais
- Identificar possíveis dificuldades do uso da escala por médicos brasileiros.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1 TRANSPLANTE DE CÉLULAS TRONCO HEMATOPOIÉTICAS

Nos últimos 40 anos, o transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) tem sido indicado para o tratamento de doenças hematológicas malignas e não malignas caracterizadas pela falência medular, imunodeficiências, erros inatos do metabolismo e também no tratamento de tumores sólidos (ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2004; WINGARD et al., 2011; KIM, et al. 2013).

O TCTH é um tratamento que envolve a erradicação do sistema imunológico e hematopoiético do indivíduo com o objetivo de corrigir um defeito quantitativo ou qualitativo da medula e a sua substituição por células-tronco que podem ser do próprio paciente ou provenientes de um doador (ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2004; HOFFBRAND; PETTIT; MOSS, 2004).

De acordo com o tipo de doador, o TCTH pode ser classificado de três maneiras distintas:

- Autólogo, no qual o doador das células-tronco hematopoiéticas (CTH) é o próprio paciente. As CTH são coletadas e crio-preservadas antes da realização do transplante.
- Alogênico, cujas CTH podem ser provenientes de um doador aparentado ou não, sendo, neste caso, imprescindível que o doador e o receptor sejam HLA compatíveis.
- Singênico, no qual o doador é um irmão gêmeo idêntico (univitelino) do receptor (WINGARD et al. , 2011)

A obtenção das células-tronco pode ser feita pela coleta direta da medula óssea, do cordão umbilical ou por aférese de sangue periférico. Contudo, antes da realização do transplante, o paciente necessita passar por um processo de condicionamento cuja finalidade é preparar o organismo do indivíduo para receber a nova medula (WINGARD et al. , 2011).

No caso de pacientes que apresentem doenças malignas, o objetivo do condicionamento é o de destruir o maior número de células cancerígenas. Já nas doenças não malignas, o condicionamento é realizado com o objetivo de erradicar o sistema imunológico doente do receptor para que a nova medula não seja rejeitada pelo receptor (WINGARD et al. , 2011).

De uma maneira geral, o condicionamento é realizado utilizando-se uma combinação de agentes citotóxicos e imunossupressores associados ou não à irradiação total do corpo. A escolha da associação das diferentes drogas e da realização da irradiação corpórea vai variar de acordo com a idade do paciente, do tipo de doença a ser tratada, se é uma doença maligna ou não-maligna, da evolução clínica da doença e do protocolo de cada instituição (WINGARD et al. , 2011).

Após o TCTH são necessárias cerca de duas semanas para se observar a proliferação do enxerto e quatro semanas para haver a hematopoiese. Durante esse período, devido à imunossupressão e aos efeitos colaterais do regime de condicionamento, o paciente fica suscetível a diversas complicações (TABELA 1). Torna-se necessário o uso de medidas profiláticas tais como uso de fluxo laminar, dieta estéril, isolamento de contato, uso de mascara para proteção do paciente, além de profilaxia antibacteriana, antiviral e fúngica (HOFFBRAND; PETTIT; MOSS, 2004; WINGARD et al. , 2011).

TABELA 1 – COMPLICAÇÕES IMEDIATAS E TARDIAS DO TRANSPLANTE DE CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOIÉTICAS

| Complicações imediatas < 100 dias | Complicações tardias > 100 dias |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> • Infecções bacterianas, fúngicas, herpes simples e Citomegalovírus; • Hemorragia • Falha no enxerto; • Cistite hemorrágica; • Pneumonite intersticial; • Doença venoclusiva hepática? • Insuficiência cardíaca • DECH aguda (pele, fígado e intestino) | <ul style="list-style-type: none"> • Infecções por varicela zoster e bactérias encapsuladas; • Doença pulmonar crônica; • Doenças auto imunes; • Catarata; • Infertilidade; • Tumores malignos secundários; • GVHD crônica (hepatite, esclerodermia. síndrome seca, líquen plano, doença pulmonar, derrames serosos) |

FONTE: HOFFBRAND; PETTIT; MOSS (2004)

2.2 DOENÇA DO ENXERTO CONTRA O HOSPEDEIRO (DECH)

A DECH é uma das complicações do pós-TCTH que pode levar a óbito os pacientes que realizam o transplante alogênico. Caracteriza-se por uma condição inflamatória grave e algumas vezes letal na qual as células T do doador medeiam um ataque imunológico às células do tecido do paciente submetido ao TCTH (WOO et al., 1997; RESENDE et al., 2012; KIM et al., 2013).

Clinicamente a DECH assemelha-se às doenças autoimunes e às imunodeficiências e pode se apresentar sob duas formas distintas: DECHa e DECHc. Ambas condições podem acometer um ou mais órgãos distintos e são consideradas graves podendo levar o paciente transplantado a óbito (WOO et al., 1997; FILIPOVICH et al., 2005).

Em um passado recente, a classificação da DECH era feita de forma temporal. Se a mesma se manifestasse antes dos 100 dias do pós-TCTH era classificada como DECHa, após os 100 dias, DECHc. Contudo, ao longo de anos de

prática clínica e avanços no tratamento da doença, observou-se que tanto a DECHc quanto a DECHa poderiam aparecer concomitantemente ou fora desse padrão pré-determinado (FILIPOVICH et al., 2005; MEIER et al., 2011).

Segundo um consenso de especialistas publicado pelo National Institutes of Health (NIH) a DECH nas formas aguda ou crônica subdivide-se em duas outras apresentações cada (FIGURA 1). A classificação da DECH em aguda ou crônica é feita considerando-se o tempo de manifestação da doença no pós-TCTH associado a sinais e sintomas clínicos específicos. (FILIPOVICH et al., 2005).

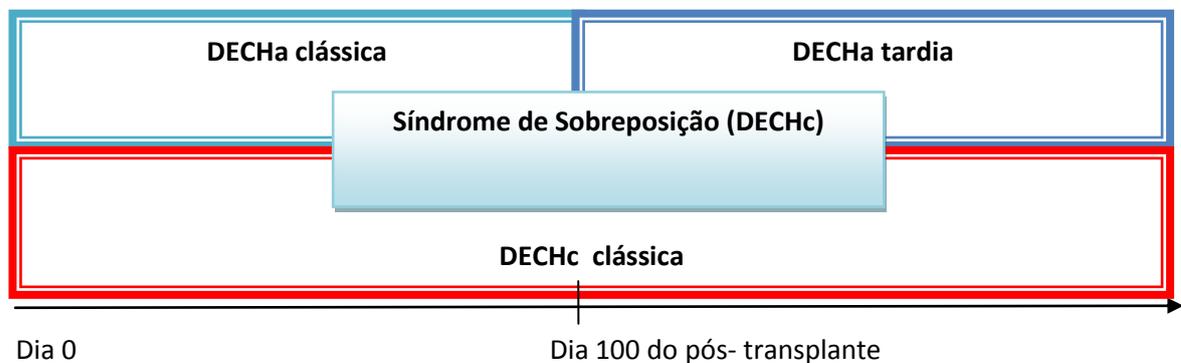


FIGURA 1- CATEGORIAS DE DECH
(Segundo FILIPOVICH et al., 2005).

O diagnóstico diferencial entre DECH aguda e crônica segundo o consenso de especialistas é feito da seguinte maneira: A DECHa subdivide-se em duas formas, a clássica, na qual os sintomas de *rash* cutâneo, náusea, vômito, anorexia, diarreia e hepatite ocorrem no período de até os primeiros 100 dias do pós-TCTH, e a segunda forma é a recorrente ou tardia, cujos sintomas vão aparecer após os 100 dias do pós-TCTH. Em ambos os casos não é possível observar sinais e sintomas característicos de DECHc (FILIPOVICH et al., 2005).

A DECHc por sua vez, também subdivide-se em dois subtipos. A DECHc clássica é aquela na qual aparecem sinais e sintomas diagnósticos e distintivos que vão variar para cada órgão acometido. Além disso, não é possível observar qualquer sinal de DECHa. O outro subtipo é a chamada de síndrome de sobreposição, na qual são observados a presença de DECHa e DECHc concomitantemente. Em

ambos os subtipos de DECHc não há um tempo inicial para o aparecimento dos sintomas (FILIPOVICH et al., 2005).

2.2.1 DECH aguda

De uma maneira geral a DECHa acomete pele, fígado e o trato gastrointestinal e a manifestação clínica da mesma vai depender do órgão atingido (WOO et al.,1997).

Na pele, a DECHa apresenta-se clinicamente na forma de um *rash* cutâneo e prurido, muito semelhante a uma reação alérgica a medicamento. Os sintomas hepáticos incluem aumento da bilirrubina, ascite e falência hepática nos casos graves. No trato gastrointestinal os sinais são náuseas, vômitos, melena e dor abdominal (WOO et al.,1997).

Dentre os fatores que predispõem ao aparecimento da DECHa estão: incompatibilidade do HLA, incompatibilidade de gênero, por exemplo um doador do sexo feminino e um receptor do sexo masculino, gravidez múltipla do doador, devido a uma alo-imunização materna pelos antígenos de histocompatibilidade fetais e idade avançada do doador (NASH et al., 1992; WOO et al.,1997).

2.2.2 DECH crônica

Os sintomas de DECHc podem aparecer até três anos após o transplante e geralmente são precedidos por um histórico de DECHa. Sua incidência varia de 6% a 80% e depende de fatores como idade do receptor, tipo de doador (aparentado ou não aparentado), fonte das células-tronco (cordão umbilical, sangue periférico, medula óssea) e manipulação do enxerto, por depleção das células T (FILIPOVICH et al., 2005; MEIER et al., 2011).

Quanto à manifestação da DECHc, a mesma pode estar restrita a um único órgão ou pode ser multissistêmica. Comumente, os locais onde são observados a presença de DECHc são a pele, unhas, cabelo, olhos, genitália, trato gastrointestinal, fígado, pulmão, músculos e boca (FILIPOVICH et al., 2005; PAVLETIC et al., 2006).

2.2.3 DECHc bucal

A boca é um dos locais mais frequentemente acometido pela DECHc. Em uma revisão publicada por Lee et al (2008), no qual os autores compararam a frequência de aparecimento dos primeiros sinais de DECHc, nos quatro estudos coorte analisados, a pele aparece em primeiro lugar como o sítio mais acometido pela doença e a mucosa bucal aparece em segundo lugar, variando de 51%-63% dos casos observados. Em muitas situações a boca é o primeiro ou o único local de manifestação da DECHc (WOO et al., 1997; MEIER et al., 2011). Dentre as principais manifestações orais da DECHc estão lesões de hiperqueratose, lesões liquenóides, eritema e inflamação, atrofia, úlceras, mucocelas, xerostomia, disfunção das glândulas salivares, fibrose e alterações do paladar. Clinicamente, os sinais e sintomas da DECHc bucal assemelham-se às doenças autoimunes tais como Lúpus, Líquen plano, Síndrome de Sjögren, e Esclerose sistêmica (MEIER et al., 2011).

As lesões bucais de DECHc podem ser dolorosas e surgir em qualquer região da boca. Os pacientes com manifestações orais de DECHc tem maior risco ao desenvolvimento de cáries rampantes, candidíase, gengivite e periodontite. O quadro de dor, atrofia da mucosa e limitação de abertura bucal ou da mobilidade da língua também provocam dificuldades para deglutição e fonação (WOO et al., 1997; MEIER et al., 2011).

Alguns estudos já demonstraram que pacientes que desenvolvem DECHc após o transplante, apresentam um maior risco de desenvolver tumores sólidos tais como o carcinoma espinocelular (CEC) devido principalmente ao tratamento imunossupressor (CURTIS et al., 1997; DEMAROSI et al., 2005). Em um estudo multicêntrico, no qual foram avaliados 19.229 pacientes, Curtis et al. (1997)

verificaram que a presença de DECHc estava associada a um maior risco de desenvolvimento do CEC na mucosa bucal após o TCTH. Todos os 16 casos de CEC registrados estavam associados à DECHc e 11 deles haviam recebido tratamento imunossupressor por dois anos ou mais. O principal sítio de ocorrência foi a língua seguida de glândula salivar, lábios e gengiva.

Conhecer bem a apresentação clínica da DECHc bucal e saber classificá-la quanto à gravidade torna-se importante não somente para a determinação do prognóstico e tratamento mais adequados, como também para diferenciá-la de lesões com potencial de malignização.

2.4 CONSENSO DE ESPECIALISTAS PROPOSTO PELO NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH (NIH)

Até 2005, não existia um consenso ou recomendações baseadas em evidências para realizar o diagnóstico e a avaliação da DECHc. Assim, baseado em um consenso que reuniu vários especialistas em doença do enxerto, o NIH publicou uma série de artigos no qual foram propostos critérios de diagnóstico e tratamento da doença, e a criação de uma ferramenta para graduar a DECHc, avaliando sua extensão e gravidade em diversos órgãos (FILIPOVICH et al., 2005; MEIER et al., 2010; VIGORITO et al., 2011).

Assim, segundo o consenso de especialistas proposto pelo NIH, existem sintomas e sinais que quando presentes em um único órgão ou tecido, são suficientes para estabelecer a presença de DECHc. Estes são chamados de diagnósticos. Já os sintomas e sinais distintivos de DECHc são aqueles que não são frequentemente encontradas na DECHc e que isoladamente não podem ser considerados para estabelecer o diagnóstico definitivo da doença, necessitando a realização de um exame complementar ou a observação de envolvimento de outro órgão (FILIPOVICH et al., 2005).

De acordo com os critérios de avaliação estabelecido por estes especialistas, recomenda-se que o diagnóstico de DECHc seja feito com a presença de pelo menos 1 sinal diagnóstico ou pela presença de 1 sinal distintivo associado

com a confirmação de exames complementares tais como biópsia, testes laboratoriais ou radiológicos realizados no órgão observado ou em outra região que também esteja acometida pela doença (FILIPOVICH et al., 2005).

O sistema de escore proposto pelo consenso de especialistas visou fornecer uma ferramenta simples, rápida e fácil para avaliação da extensão e gravidade da DECHc em órgãos distintos, fornecendo dados ao profissional de saúde sobre a condição e evolução clínica da doença. Desta forma, classificando o paciente em um escore geral como leve, moderado ou grave da DECHc, o clínico teria condições de realizar avaliações periódicas, descrever a gravidade da doença, determinar o prognóstico e nortear um plano de tratamento mais adequado às necessidades do paciente (FILIPOVICH et al., 2005; TREISTER et al., 2010).

Segundo o escore publicado pelo consenso/NIH, os órgãos que são utilizados para a determinação do escore geral de DECHc são: pele, boca, olhos, trato gastrointestinal, fígado, pulmões, musculatura e articulações e o trato genital feminino. A soma das avaliações individuais de cada órgão acometido dará o escore global do paciente, sendo a doença classificada como leve, moderada ou grave (PAVLETIC et al. , 2006).

Em um dos documentos publicados pelo NIH, os autores propõem parâmetros diferenciados para avaliação e classificação da DECHc em diferentes órgãos. Contudo, como estes critérios foram estabelecidos sem serem avaliados em pacientes com DECHc , os mesmos estão passando por um processo de validação em cada uma das especialidades (PAVLETIC et al. , 2006; ELAD et al., 2010).

2.5 ESCALA DE AVALIAÇÃO DA DECHc BUCAL PELO CONSENSO NIH

Os sinais diagnósticos, distintivos e sinais comuns da DECHc oral estão resumidos na tabela 3 abaixo:

TABELA 2 - SINAIS DIAGNÓSTICOS, DISTINTIVOS E COMUNS DE DECHC BUCAL

| Sinais Diagnósticos | Sinais Distintivos | Sinais comuns |
|-------------------------------------------|-----------------------------|----------------|
| Lesão liquenóide | Xerostomia | Gengivite |
| Placas hiperkeratóticas | Mucocele | Mucosite |
| Restrição de abertura bucal por esclerose | Atrofia de mucosa Úlcera | Eritema Dor |

FONTE: FILIPOVICH et al.(2005)

NOTA: Adaptado de FILIPOVICH et al., 2005.

Para proceder à avaliação da DECHc bucal, o consenso de especialistas/NIH recomenda o uso de uma escala (ANEXO 1) cuja pontuação varia de zero a quinze, sendo que os valores mais altos do escore correspondem aos casos mais graves da doença (FILIPOVICH et al., 2005; PAVLETIC et al., 2006; TREISTER et al., 2010). A escala de avaliação de DECHc bucal apresentada pelo consenso foi realizada à partir de uma adaptação da escala de avaliação de mucosite oral originalmente proposta por Schubert (PAVLETIC et al., 2006).

Nesta escala são avaliadas a gravidade e a extensão de quatro alterações da mucosa: Eritema, Lesões liquenóides e/ou placas hiperkeratóticas, úlceras e mucoceles (PAVLETIC et al., 2006; TREISTER et al., 2010).

Tais lesões podem acometer qualquer área da boca. Contudo, as mesmas são contabilizadas em sítios específicos da mucosa bucal. Para auxiliar na determinação da área total acometida pelas lesões, Vigorito et al (2011) propuseram a divisão da boca em três grandes áreas que correspondem às seguintes porcentagens:

- 40% da área total = vermelhão do lábio e mucosa labial superior e inferior; mucosa jugal esquerda e direita;

- 40% da área total = Língua (dorso, ventre e bordo);
- 20% da área total = Palato duro e palato mole.

Dependendo da porcentagem da área total acometida e da gravidade da lesão, a mesma recebe valores de escore diferenciados. A seguir serão explicados como identificar, contabilizar e classificar cada uma das lesões conforme o escore do NIH.

2.4.1 Eritema

O eritema (FIGURA 2) pode aparecer em qualquer região da boca e é caracterizado por áreas avermelhadas, muitas vezes associadas a desconforto. Na escala do NIH o eritema é avaliado considerando-se sua extensão e intensidade de coloração (SCHUBERT;CORREA, 2008; TREISTER et al., 2010).

Desta forma, se o eritema apresentar uma coloração que varie de leve a moderado e que ocupe menos de 25% da área total observada, ele receberá pontuação 1, sendo considerado leve. Caso o eritema apresente uma coloração moderada que atinja mais de 25% da área total e/ou um eritema intenso que atinja menos de 25% da área total, este será classificado como moderado, recebendo pontuação 2 na escala. Já se o eritema intenso ocupar mais de 25% da área total, este será classificado como intenso e receberá pontuação 3 na escala (TREISTER et al., 2010).

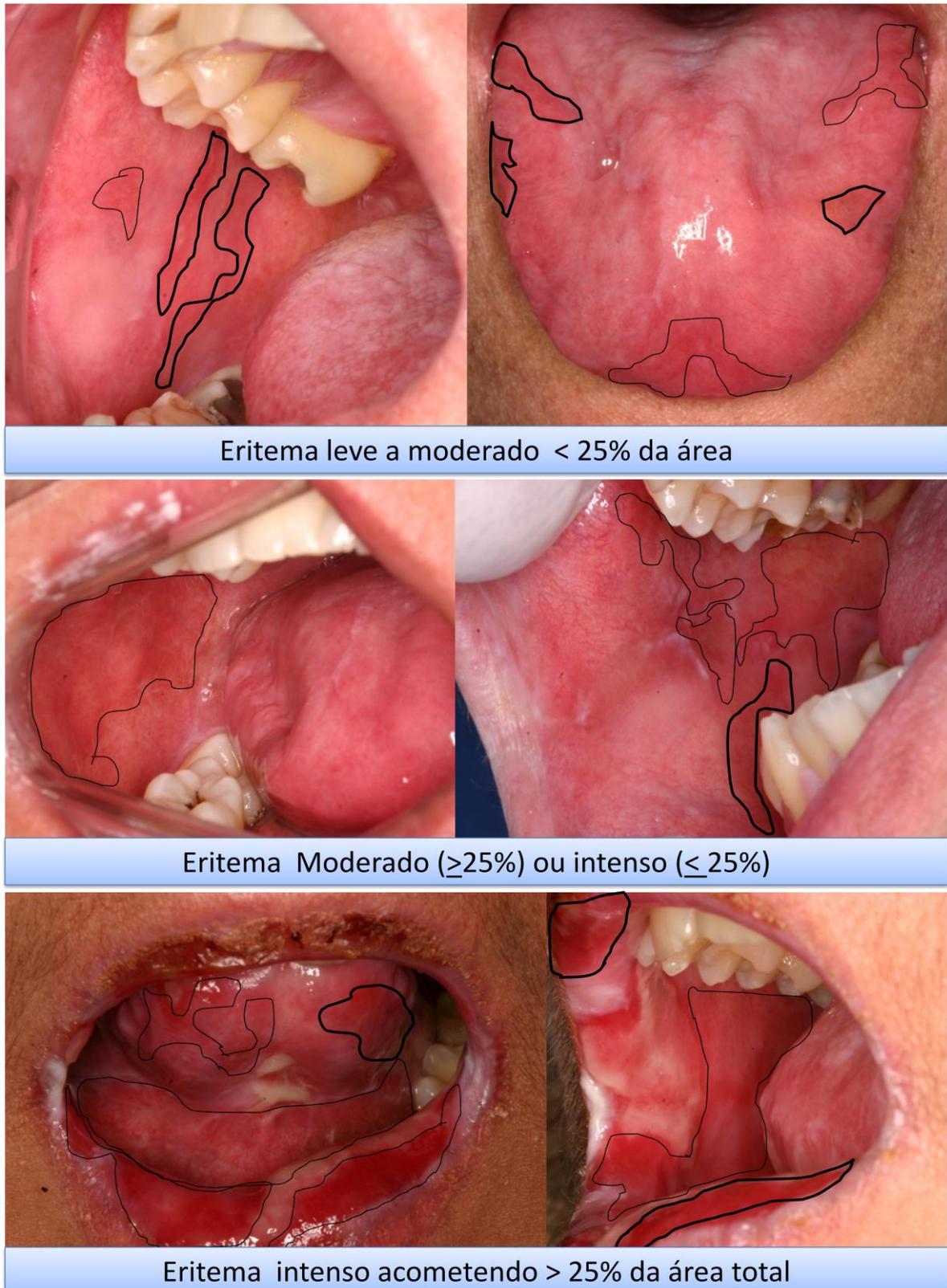


FIGURA 2 - CLASSIFICAÇÃO DO ERITEMA DE ACORDO COM OS CRITÉRIOS DO CONSENSO DE ESPECIALISTAS PROPOSTO PELO NIH.

FONTE: O autor (2012)

2.4.2 Lesões liquenóides e placas de hiperqueratose

As lesões liquenóides (FIGURA 3) caracterizam-se pela presença de linhas ou estrias brancas, entrelaçadas e semelhantes à manifestação bucal do líquen plano. Já as hiperqueratoses apresentam-se como placas brancas. Ambas as lesões são contabilizadas juntas na avaliação da escala publicada pelo NIH. Os sítios mais comuns de aparecimento são lábios (semimucosa e mucosa), palato, mucosa jugal e língua (FILIPOVICH et al., 2006; TREISTER et al., 2010). Segundo o consenso de especialistas, tais lesões devem ser contabilizadas quanto à porcentagem da área acometida (TREISTER et al., 2010).

Desta maneira, se a lesão liquenóide ocupar menos de 25% da área total, receberá pontuação 1, sendo considerada leve. Se a lesão ocupar de 25% a 50% da área total observada, receberá pontuação 2, sendo considerada moderada. Finalmente, caso a lesão atinja mais de 50% da área total, receberá pontuação 3, sendo classificada como grave (TREISTER et al., 2010).

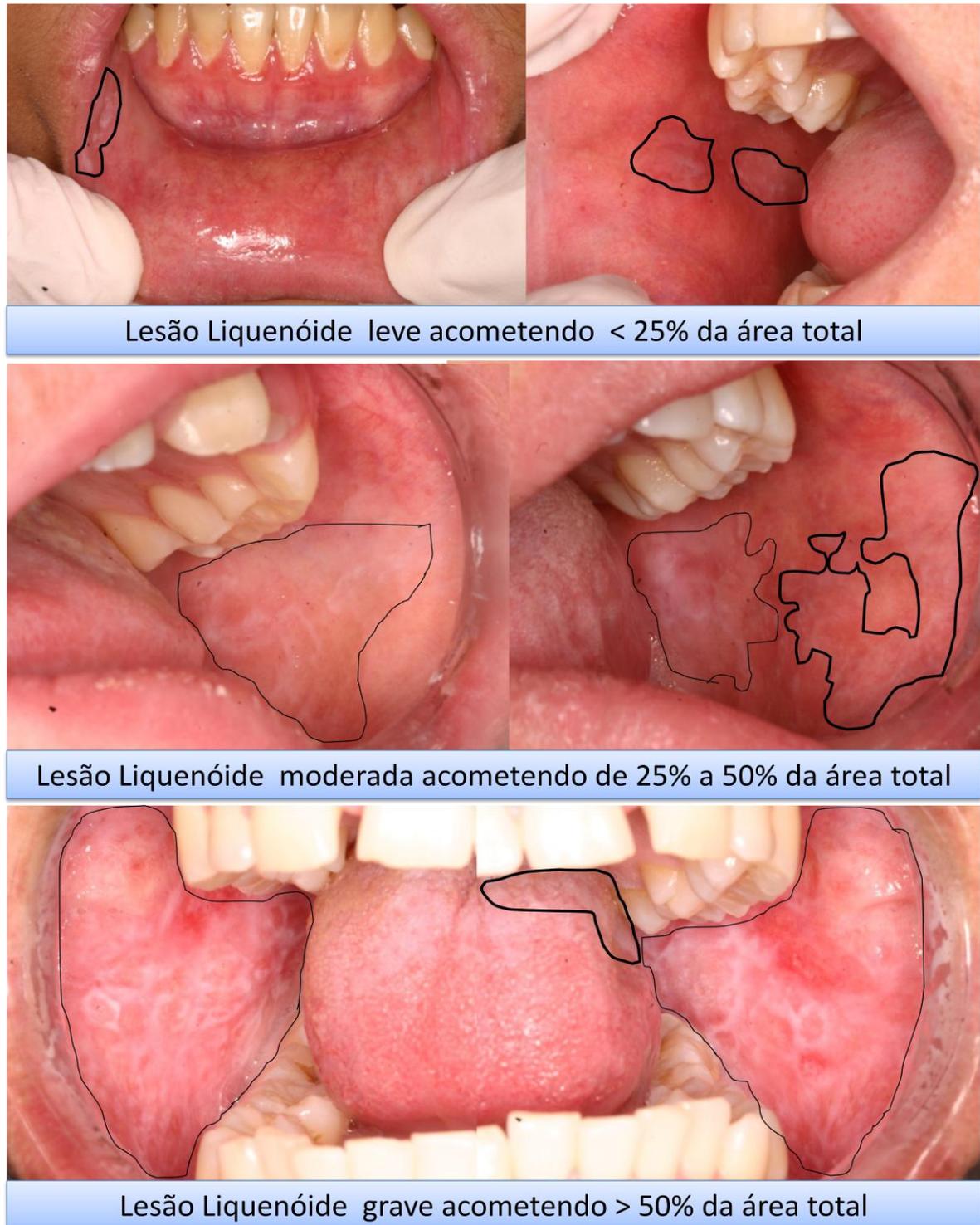


FIGURA 3 – CLASSIFICAÇÃO DA LESÃO LIQUENÓIDE DE ACORDO COM OS CRITÉRIOS DO CONSENSO DE ESPECIALISTAS PROPOSTO PELO NIH.

FONTE: O autor (2012)

2.4.3 Úlcera

Da mesma forma que as lesões liquenóides, as úlceras (FIGURA 4) são classificadas, de acordo com a extensão da área acometida segundo o escore de pontuação publicado pelo NIH. Na escala proposta, esta é a única lesão que apresenta uma pontuação diferenciada, sendo mais simples e recebendo maior peso (FILIPOVICH et al., 2006; TREISTER et al., 2010). Na boca as úlceras apresentam fundo pseudomembranoso e são um indicativo de gravidade da DECH (SCHUBERT;CORREA, 2008).

A úlcera apresenta três gradações de pontuação. Recebe valor zero caso não haja sinal da lesão em mucosa. Se a úlcera atingir uma área correspondente a menos de 20% da área total, recebe pontuação 3 e caso ocupe mais de 20% da área total, recebe pontuação 6 (TREISTER et al., 2010).

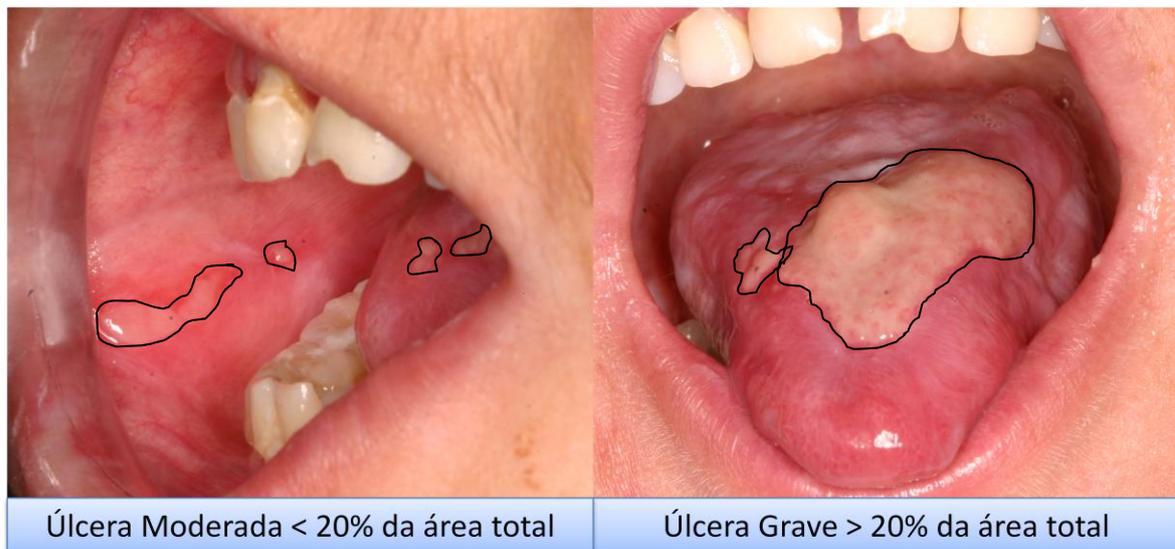


FIGURA 4 – CLASSIFICAÇÃO DA ÚLCERA DE ACORDO COM OS CRITÉRIOS DO CONSENSO DE ESPECIALISTAS PROPOSTO PELO NIH.

FONTE: O autor (2012)

2.4.4 Mucocele

A mucocele (FIGURA 5) caracteriza-se por um acúmulo de saliva devido à obstrução ou rompimento do ducto de uma glândula salivar menor. Segundo o escore publicado pelo NIH, as mucocelos só devem ser contabilizadas quando presentes na mucosa labial inferior e no palato mole. Diferentemente das outras lesões, a pontuação da mucocele na escala de DECHc se dá pela quantidade de vesículas ou bolhas observadas nestes locais (TREISTER, et al., 2010; MEIER et al., 2011).

Caso haja a presença de 1 a 5 mucocelos, a manifestação recebe pontuação 1 e é classificada como leve. Se apresentar de 6 a 10 mucocelos recebe pontuação 2, sendo classificada como moderada. Acima de 10 mucocelos, recebe pontuação 3, sendo classificada como grave.

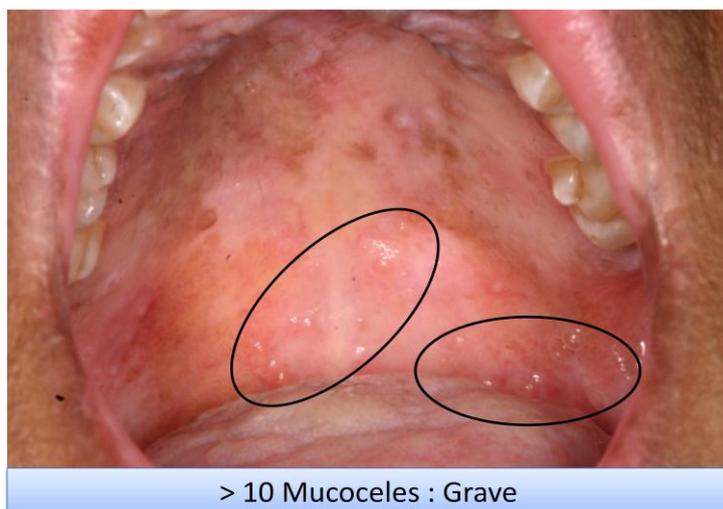
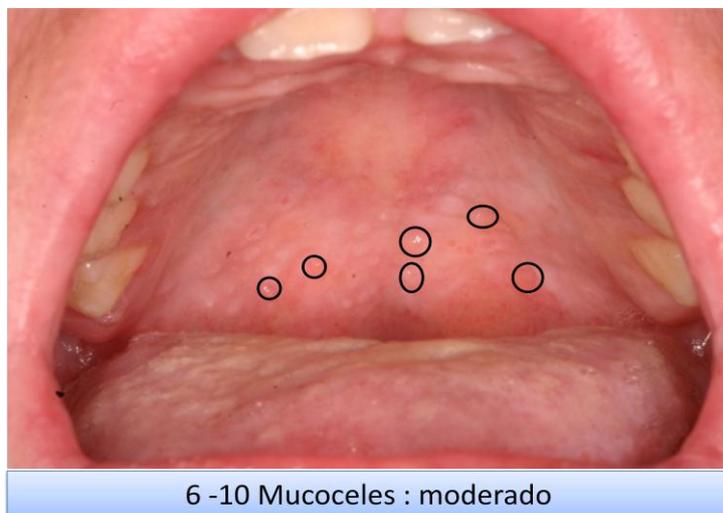
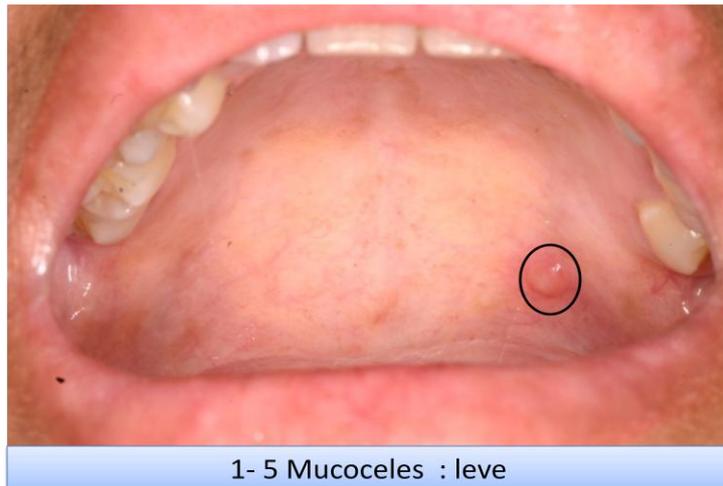


FIGURA 5 – QUANTIFICAÇÃO DA MUCOCELE DE ACORDO COM OS CRITÉRIOS DO CONSENSO DE ESPECIALISTAS PROPOSTO PELO NIH.

FONTE: O autor (2012)

3. MATERIAL E MÉTODOS

3.1 APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná e está sob o registro de número CAAE 02621312.7.0000.0096 (ANEXO 2).

3.2 DELINEAMENTO DA PESQUISA

Trata-se de um estudo de avaliação de teste diagnóstico

3.3 AMOSTRA

A amostra do presente estudo foi composta por profissionais médicos do serviço do TMO do HC/UFPR e por pacientes no pós-TCTH, com diagnóstico de DECHc, com idade a partir de 5 anos e que eram periodicamente acompanhados no ambulatório do TMO do Hospital de Clínicas da UFPR. Estes pacientes compuseram uma base de dados de casos clínicos que foi construída especificamente para esta pesquisa. A seleção da amostra de pacientes e dos avaliadores foi realizada por conveniência.

Dos 141 pacientes que realizaram a avaliação odontológica no período deste estudo, 47 estavam de acordo com os critérios de inclusão e foram convidados a realizar fotografias intrabucais. Destes, 35 foram descartados por não ser possível realizar a sequência de 09 fotografias intrabucais para o banco de imagens. Os fatores que dificultaram na execução das fotos foram: I imitação de abertura bucal, microstomia, desconforto, dor ou mal-estar geral manifestados pelo paciente.

Assim, para a realização do teste com os médicos, foram selecionados dez casos que estavam de acordo com os critérios de inclusão e que representassem os diferentes níveis de gravidade da DECHc bucal. Os outros 2 casos com a sequencia de 09 fotos e outros 05 casos de DECHc incompletos, foram utilizados para o treinamento dos médicos quanto ao uso da escala nos seus sub-itens (eritema, lesão liquenóide e/ou hiperkeratose, úlcera e mucocele).

3.3.1 Critérios de inclusão dos pacientes

- Idade a partir de cinco anos;
- Diagnóstico de DECHc no prazo máximo de 3 anos do pós-TCTH;

3.3.2 Critérios de exclusão dos pacientes

- Uso de próteses dentárias removíveis, aparelho ortodôntico ou expansor palatino.
- Presença de fatores que impedissem a realização do protocolo fotográfico como restrição de abertura bucal, falta de cooperação do paciente, dor, mal estar geral.
- A escolha da faixa etária inicial dos pacientes de 5 anos deveu-se à fase de desenvolvimento onde a criança permite uma melhor cooperação durante o momento da coleta dos dados.

3.3.3 Critérios de inclusão dos médicos

- Ser profissional pertencente à equipe do serviço do TMO do HC/UFPR

3.4 COLETA DE DADOS

3.4.1 Exame clínico e anamnese

Todos os pacientes que aguardavam o atendimento médico no ambulatório do TMO do HC/UFPR foram convidados a realizar uma avaliação clínica com o cirurgião-dentista responsável pela pesquisa. As avaliações ocorreram de Agosto a Dezembro de 2012, em um consultório odontológico localizado no Ambulatório do TMO. Todos os sujeitos da pesquisa foram orientados sobre os procedimentos que seriam realizados e os objetivos da mesma.

O exame clínico intrabucal foi realizado preconizando as normas básicas de biossegurança, em equipamento odontológico com luz artificial e com o auxílio de luva de procedimento, máscara simples, espátula de madeira, afastadores plásticos laterais em formato de “U”, afastadores plásticos expansores, gaze e seringa de ar comprimido.

O objetivo do exame foi verificar a presença de lesões em sítios específicos da boca conforme os critérios preconizados pelo consenso de especialistas/NIH, para a detecção da DECHc bucal.

Caso o paciente apresentasse alguma lesão suspeita de DECHc bucal, a mesma era fotografada.

3.4.2 Registro fotográfico

Para o registro fotográfico foi utilizada uma câmera fotográfica digital profissional, modelo Canon EOS 300 Rebel, equipada com flash circular e lente macro de 100/35mm.

Após acomodação do paciente no equipo, os lábios e bochechas eram afastados por meio de afastadores expansores e afastadores laterais em U, para permitir uma melhor visualização da mucosa bucal e de outras estruturas.

Para este trabalho foi utilizada uma sequência de fotos adaptada de um modelo proposto previamente por Treister et al. (2010) no qual os autores utilizavam uma composição de seis fotos intrabucais. Neste trabalho foi feita uma sequência de nove fotos, onde se podia observar todas as áreas de avaliação propostas pelo consenso do NIH para classificação da DECHc: lábios (superior e inferior), mucosa labial (superior e inferior), dorso e bordo lingual, mucosa jugal bilateral e palatos duro e mole (FIGURA 6).



FIGURA 6 – MODELO DE SEQUÊNCIA DE 09 FOTOS APRESENTADA AOS AVALIADORES PARA A ANÁLISE DA ESCALA DE DECHC BUCAL PROPOSTA PELO NIH

FONTE: O autor (2012)

As imagens obtidas foram armazenadas em formato JPEG (Joint Photographic Experts Group) e o tamanho variou de 1,49 – 2,74 Mbytes, com uma resolução mínima de 180 dpi. Todas as imagens foram codificadas a fim de proteger a identidade dos participantes.

3.4.3 Avaliação das fotografias

Antes de iniciar as análises fotográficas, todos os médicos participantes receberam uma orientação e explanação de 40 minutos sobre como realizar no consultório médico a avaliação bucal, como identificar as lesões bucais mais comuns em pacientes com DECHc e como realizar a classificação da doença utilizando o sistema de escore proposto pelo consenso de especialistas/NIH.

Todos os avaliadores foram orientados a contar a porcentagem da área bucal total afetada, e não contabilizar somente um sítio anatômico como, por exemplo, palato mole. Esta orientação foi feita conforme proposto no trabalho de Treister et al. (2010).

Após um treinamento de como realizar a classificação de alguns casos clínicos e a discussão de algumas dúvidas dos avaliadores, deu-se início à avaliação dos 10 casos propostos neste estudo. Foi disponibilizada uma ficha para a avaliação dos casos de DECHc oral e para registro dos dados demográficos dos avaliadores e das dificuldades que os mesmos tiveram durante as avaliações (APÊNDICE 1).

A análise fotográfica foi realizada em uma sala de aula equipada com um projetor EPSON LCD, modelo H367A. As imagens foram projetadas em uma tela de fundo branco. Todos os avaliadores procederam à avaliação das fotografias simultaneamente e individualmente, sendo instruídos a não trocarem informações sobre os casos com os colegas.

Não foi dado um limite de tempo específico para a análise de cada caso. Quando todos os avaliadores assinalavam o término da avaliação, o pesquisador projetava o caso seguinte.

O tempo gasto para a avaliação de cada caso não foi medido. Contudo foi utilizado um cronômetro para a medição do tempo total gasto para a avaliação dos 10 casos.

3.4.4 Padrão-ouro

Para comparação dos escores obtidos na avaliação dos médicos, foram selecionados três professores especialistas em estomatologia provenientes do

Departamento de Estomatologia do curso de Odontologia da Universidade Federal do Paraná.

Estes especialistas tinham no mínimo 10 anos de experiência na avaliação de pacientes com lesões intrabucais. Os três estomatologistas analisaram a mesma sequência de 10 casos de DECHc bucal, seguindo o mesmo protocolo de avaliação utilizado para os médicos.

Os três estomatologistas avaliaram individualmente cada uma das 10 fotografias e posteriormente discutiram cada caso avaliado, determinando um valor de consenso para a gravidade da doença segundo os critérios propostos pelos especialistas/NIH. O valor obtido foi considerado o padrão ouro para comparação com os resultados dos médicos.

3.4.5 Análise estatística

Para a análise estatística foi utilizado o programa Statistical Package for the Social Sciences® (SPSS, Inc., Chicago, IL, EUA), versão 17.0.

Os dados coletados neste estudo foram organizados e submetidos a análises estatísticas descritivas e pelo nível de concordância entre os avaliadores utilizando o Coeficiente Kappa ponderado e o Coeficiente de Correlação Intraclasse (CCI).

Para verificar a concordância interobservador dos dados categóricos ordinais (graus de lesão eritematosa, líquenóide, úlcera e mucocela) utilizou-se o Coeficiente Kappa ponderado, comparando-se cada avaliador ao padrão-ouro previamente estipulado para cada caso avaliado.

Para efeitos de comparação, foi adotado os valores de kappa conforme descrito por Landis e Koch (1977), em que a força de concordância varia de pobre a quase perfeita. Em resumo, quando o valor de Kappa estava próximo de 0 significava uma baixa concordância entre os avaliadores, já valores próximos a 1 significavam uma concordância quase perfeita (TABELA 4).

TABELA 3 – FORÇA DE CONCORDÂNCIA DOS VALORES DO COEFICIENTE KAPPA DE ACORDO COM LANDIS E KOCH (1977)

| VALOR DE KAPPA | FORÇA DE CONCORDÂNCIA |
|----------------|-----------------------|
| < 0,00 | Pobre |
| 0,00 - 0,20 | Leve |
| 0,21 - 0,40 | Regular |
| 0,41 - 0,60 | Moderada |
| 0,61 - 0,80 | Substancial |
| 0,81 - 1,00 | Quase perfeita |

FONTE - LANDIS, J.R.; KOCH, G.G. The measurement of observer agreement for categorical data. **Biometrics**, Washington, v.33, p.159-74, 1977.

Para verificar a concordância inter e intraexaminador do escore geral do NIH (variável numérica), utilizou-se o CCI.

4. RESULTADOS

A maioria dos pacientes da amostra era do sexo feminino (6 casos) e apresentavam Anemia de Fanconi (5 casos). Todos passaram por transplante alogênico e faziam uso de medicamentos para tratamento de DECHc. Na tabela 4 estão resumidos os dados demográficos dos pacientes que participaram do estudo.

TABELA 4 – CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA DE PACIENTES SEGUNDO IDADE, GÊNERO, PROCEDÊNCIA, DOENÇA HEMATOLÓGICA, TEMPO DO PÓS TCTH* E TIPO DE TRANSPLANTE

| VARIÁVEIS | |
|----------------------------------|------------------------|
| Idade | mediana em anos 12 |
| Gênero | Frequencia (n) |
| Masculino | 4 |
| Feminino | 6 |
| Doença Hematológica | Frequencia (n) |
| Anemia de Fanconi | 5 |
| Leucemia Linfóide Aguda | 3 |
| Leucemia Mielomonocítica Juvenil | 1 |
| Leucemia Mielóide Crônica | 1 |
| Tempo pós TCTH* | Mediana em dias 105 |
| Tipo de transplante | Frequencia (n) |
| Alogênico | 10 |
| Medicamentos para DECH** | Frequencia (n) |
| Ciclosporina | 8 |
| Prednisona | 3 |
| Micofenolato mofetil | 2 |

FONTE: O autor (2013)

NOTA: * Transplante de Células-tronco Hematopoiéticas

** Doença do Enxerto Contra o Hospedeiro;

A mediana de experiência com TMO dos avaliadores do grupo 1 foi de 15 anos, já a dos avaliadores do grupo 2 foi de 1,3 meses. A maioria dos médicos pertencia ao sexo feminino em ambos os grupos e a mediana de idade nos grupos 1 e 2 foi de 41 e 29 anos, respectivamente. Os dados demográficos dos avaliadores estão resumidos na tabela 5.

TABELA 5 - CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA DOS AVALIADORES SEGUNDO IDADE, GÊNERO, TEMPO DE EXPERIÊNCIA COM MEDICINA E COM TMO

| DADOS DOS AVALIADORES | G1* | G2** |
|----------------------------------|----------------------|------------------------|
| Total de avaliadores | Frequencia (n) 5 | Frequencia (n) 5 |
| Mediana de Idade (anos) | mediana 41 | mediana 29 |
| Gênero | Frequencia (n) | Frequencia (n) |
| Masculino | 1 | 2 |
| Feminino | 4 | 3 |
| Tempo de experiência em Medicina | Mediana (anos) 18 | Mediana (anos) 6 |
| Tempo de experiência com TMO | Mediana (anos) 15 | Mediana (meses) 1,3 |

FONTE: O autor (2013)

NOTA: *G1 grupo de avaliadores com tempo de experiência em TMO > 1 ano

**G2 grupo de avaliadores com tempo de experiência em TMO < 1 ano

Observa-se para os valores de mediana de Kappa ponderado (TABELA 6) que quando comparados ao padrão-ouro, tanto o grupo 1 ($k_p=0,390$) quanto o grupo 2 ($k_p=0,444$) apresentam os valores mais baixos de concordância na avaliação do eritema.

No grupo 1 os maiores valores de mediana de kappa ponderado foram as úlceras ($k_p=0,853$) seguido das lesões liquenóides ($k_p=0,661$). Já para o grupo 2 foram as lesões liquenóides ($k_p=0,603$) seguido das mucocelas ($k_p=0,500$).

A única avaliação que obteve uma concordância considerada muito boa foi a de úlceras realizada pelo grupo 1 ($k_p = 0,853$), onde dois avaliadores atingiram concordância perfeita ($K_p = 1$) (TABELA 6).

TABELA 6 – CONCORDÂNCIA INTEREXAMINADOR COMPARADO AO PADRÃO-OURO COM VALORES DO KAPPA PONDERADO POR TIPO DE LESÃO

| | Avaliador | Eritema | Lesão Liquenóide | Úlcera | Mucocele |
|----------------|-----------|---------|------------------|--------|----------|
| GRUPO 1 | 1 | 0,390 | 0,649 | 0,853 | 0,419 |
| | 2 | 0,259 | 1,000 | 0,559 | 0,844 |
| | 3 | 0,423 | 0,592 | 1,000 | 0,400 |
| | 4 | 0,457 | 0,818 | 0,706 | 0,423 |
| | 5 | 0,149 | 0,661 | 1,000 | 0,697 |
| | Mediana* | 0,390 | 0,661 | 0,853 | 0,423 |
| GRUPO 2 | 6 | 0,107 | 0,636 | 0,500 | 0,390 |
| | 7 | 0,444 | 0,444 | 0,265 | 0,500 |
| | 8 | 0,479 | 0,603 | 0,559 | 0,344 |
| | 9 | 0,419 | 0,603 | 0,706 | 0,634 |
| | 10 | 0,545 | 0,592 | 0,265 | 0,857 |
| | Mediana* | 0,444 | 0,603 | 0,500 | 0,500 |

NOTA: Valores de Kappa $k < 0$ = pobre; $0 \leq k \leq 0,20$ = leve; $0,21 \leq k \leq 0,40$ = regular; $0,41 \leq k \leq 0,60$ = moderado; $0,61 \leq k \leq 0,80$ = substancial; $0,81 \leq k \leq 1$ = quase perfeita (Landis; Koch, 1977).

* Mediana do kappa ponderado

FONTE: O Autor (2013)

Ao avaliar a concordância interexaminador para o escore geral do NIH, observa-se que tanto o grupo 1 quanto o grupo 2 de avaliadores obtiveram uma concordância muito boa para o coeficiente de correlação intraclassa (TABELA 7).

TABELA 7 - CONCORDÂNCIA INTEREXAMINADOR PARA O ESCORE GERAL NIH COMPARANDO-SE CADA AVALIADOR COM O PADRÃO-OURO

| | Avaliadores | CCI* (Intervalo de confiança 95%) |
|----------------|-------------|-----------------------------------|
| GRUPO 1 | 1 | 0,944 (0,776 - 0,986) |
| | 2 | 0,916 (0,663 - 0,979) |
| | 3 | 0,967 (0,868 - 0,992) |
| | 4 | 0,961 (0,842-0,990) |
| | 5 | 0,975 (0,900 -0,994) |
| GRUPO 2 | 6 | 0,882 (0,527 - 0,971) |
| | 7 | 0,882 (0,524 - 0,971) |
| | 8 | 0,948 (0,792 - 0,987) |
| | 9 | 0,964 (0,854 - 0,991) |
| | 10 | 0,897 (0,585 - 0,974) |

NOTA: *CCI = coeficiente de correlação intraclassa

FONTE: O Autor (2013)

Quando realizada a concordância intraexaminador para o escore geral do NIH (TABELA 8), observa-se que no grupo 1 a avaliação intraexaminador a concordância variou de substancial a quase perfeita (CCI = 0,744 [- 0,030 - 0,936]; (CCI = 0,955 [0,817 - 0,989]) e no G2 de moderado a quase perfeito (CCI = 0,534 [- 0,878 - 0,884]; CCI = 0,944 [0,775 - 0,986]).

TABELA 8 – CONCORDÂNCIA INTRAEXAMINADOR PARA O ESCORE GERAL NIH

| | Avaliadores | *CCI (Intervalo de confiança 95%) |
|----------------|-------------|-----------------------------------|
| GRUPO 1 | 1 | 0,874 (0,461 - 0,969) |
| | 2 | 0,900 (0,597 - 0,975) |
| | 3 | 0,744 (- 0,030 - 0,936) |
| | 4 | 0,955 (0,817 - 0,989) |
| | 5 | 0,923 (0,692 - 0,981) |
| GRUPO 2 | 6 | 0,944 (0,775 - 0,986) |
| | 7 | 0,851 (0,399 - 0,963) |
| | 8 | 0,534 (-0,878 - 0,884) |
| | 9 | 0,926 (0,702 - 0,982) |
| | 10 | 0,777 (0,102 - 0,945) |

NOTA: CCI = coeficiente de correlação intraclassa

FONTE: O Autor (2013)

Dentre as principais dificuldades citadas pelos avaliadores durante a realização das avaliações dos casos estão reflexo do *flash* fotográfico seguido de determinação da porcentagem de superfície envolvida, observação/variação da coloração do eritema, Observação de úlceras e por último a identificação de mucocelos (TABELA 9).

TABELA 9 - AVALIAÇÃO DOS MÉDICOS QUANTO À DIFICULDADE DURANTE A OBSERVAÇÃO DAS FOTOS E O USO DA ESCALA DE DECHC BUCAL DO NIH

| Em qual situação você sentiu mais dificuldade durante a avaliação das fotografias?* | G1 (N) | G2 (N) |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|--------|
| Determinação da porcentagem de superfície envolvida | 3 | 3 |
| Observação/variação da coloração do eritema | 2 | 3 |
| Identificação de Mucocelos | 1 | 2 |
| Reflexo do flash | 4 | 3 |
| Observação de úlceras | 3 | 2 |
| Sem considerar o exercício de hoje, você recebeu algum treinamento formal para avaliação de DECHc oral? | | |
| Sim | 3 | 1 |
| Não | 2 | 4 |

* Os avaliadores podiam incluir mais de um item com o qual sentiram mais dificuldade durante a avaliação

FONTE: O Autor (2013)

A maioria dos avaliadores (09 dos 10 entrevistados) concorda que seja necessário um treinamento formal para o uso da escala de DECHc bucal. Embora 04 dos 10 entrevistados se considerem capacitados a utilizar a escala de DECHc bucal, nenhum deles considerou-se preciso durante a avaliação dos casos (TABELA 10).

TABELA 10 - AVALIAÇÃO DOS MÉDICOS QUANTO À EXPERIÊNCIA DO USO DA ESCALA DE DECHC BUCAL DO NIH

| Em uma escala de 1 a 5 classifique o quanto você concorda com as afirmações a seguir. Sendo que o valor 1 corresponde a discordo totalmente e o 5 corresponde a concordo totalmente: | G1 | G2 |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|----|
| 1- Senti-me confortável para avaliar todos os casos de DECHc bucal deste estudo. | | |
| Discordo Totalmente | 0 | 0 |
| Discordo | 2 | 2 |
| Não concordo e nem discordo | 1 | 1 |
| Concordo | 1 | 1 |
| Concordo Totalmente | 1 | 1 |
| 2- Considero que fui preciso na avaliação da maior parte dos casos apresentados neste estudo. | | |
| Discordo totalmente | 1 | 0 |
| Discordo | 1 | 2 |
| Não concordo e nem discordo | 3 | 3 |
| Concordo | 0 | 0 |
| Concordo Totalmente | 0 | 0 |
| 3- Considero-me capacitado para avaliar a DECHc em diferentes órgãos utilizando a escala proposta pelo NIH. | | |
| Discordo totalmente | 0 | 1 |
| Discordo | 1 | 2 |
| Não concordo e nem discordo | 1 | 2 |
| Concordo | 2 | 0 |
| Concordo Totalmente | 1 | 0 |
| 4- Considero-me capacitado para avaliar a DECHc bucal utilizando a escala proposta pelo NIH. | | |
| Discordo totalmente | 0 | 0 |
| Discordo | 1 | 1 |
| Não concordo e nem discordo | 2 | 2 |
| Concordo | 2 | 2 |
| Concordo Totalmente | 0 | 0 |
| 5- Considero este exercício suficiente para avaliar periodicamente a DECHc bucal por meio da escala NIH | | |
| Discordo Totalmente | 0 | 0 |
| Discordo | 1 | 2 |
| Não concordo e nem discordo | 3 | 3 |
| Concordo | 0 | 0 |
| Concordo Totalmente | 1 | 0 |
| 6- Sinto que é necessário um treinamento formal para o uso da escala de DECHc bucal proposta pelo NIH. | | |
| Discordo Totalmente | 0 | 0 |
| Discordo | 0 | 0 |
| Não concordo e nem discordo | 1 | 0 |
| Concordo | 0 | 3 |
| Concordo Totalmente | 4 | 2 |

FONTE: O autor (2013)

5. DISCUSSÃO

Embora o sistema de escore proposto pelo Consenso de especialistas/NIH tenha sido sugerido em 2005, estudos que determinam a confiabilidade e validade do uso da escala em órgãos distintos e que avaliem a variabilidade da aplicação da mesma, ainda são escassos na literatura (GREINIX et al., 2007; TREISTER et al., 2010; MITCHELL et al., 2011). A maioria dos trabalhos utilizam a escala NIH para correlacionar a gravidade da DECHc em diferentes órgãos com a qualidade de vida do pós-transplantado e para determinar o prognóstico do paciente (ARAI et al., 2011; PIDALA et al., 2011; INAMOTO et al., 2012; BAIRD et al. 2013).

É importante ressaltar que a maioria dos estudos que avaliam a escala de DECHc bucal encontrados até a presente data na literatura, foram publicados pelo grupo de especialistas que originalmente estabeleceram os critérios de diagnóstico da doença. O presente estudo, portanto, apresenta uma avaliação da escala NIH externa ao grupo que a propôs. Parece, ainda, ser a única referência a avaliar o uso da escala por um grupo de profissionais envolvidos com TMO em serviços brasileiros.

A escala do NIH foi elaborada com o intuito de permitir que qualquer profissional da área da saúde, desde aqueles envolvidos diretamente com o transplante até outros cuidadores tais como enfermeiros, técnicos em higiene bucal e médicos não pertencentes ao TCTH, pudessem aplicá-la sem grandes dificuldades. Desta forma, as escalas de avaliação de DECHc nas diversas topografias foram elaboradas para serem usadas tanto em crianças quanto em adultos e utilizando recursos simplificados, disponíveis em ambulatório (PAVLETIC et al., 2006).

Esta característica da escala pode ser observada nos resultados deste estudo, uma vez que o grupo de avaliadores foi composto por profissionais que possuíam uma maior experiência no atendimento de pacientes com DECHc (G1) e por aqueles com menos de 1 ano de experiência (G2). Ambos os grupos atingiram níveis de concordância considerados quase perfeitos para o escore geral da avaliação interexaminador e de moderado a quase perfeito para o intraexaminador.

Um ponto relevante a se considerar é que nas respostas dos avaliadores sobre treinamento para uso da escala de DECHc bucal, 6 dos 10 entrevistados afirmaram não terem tido treinamento formal. Mesmo assim, com uma explanação de 40 minutos antes da primeira série de análise dos 10 casos, os avaliadores atingiram um nível de concordância quase perfeito.

É plausível supor que com um treinamento periódico dos clínicos e discussão dos casos com avaliação de detalhes de cada lesão, haveria um aumento da concordância entre os mesmos.

Porém, apesar da escala NIH avaliar as lesões bucais de uma maneira relativamente complexa e muitas vezes de maneira subjetiva, nossos resultados sugerem que ela é de fácil aplicação e permanece estável para avaliação dos casos.

Nossos resultados confirmam aqueles encontrados por Mitchell et al. (2011), em que os autores realizaram um estudo prospectivo multi-institucional com um treinamento de 2h30 para capacitar diferentes profissionais da saúde quanto à avaliação de DECHc em boca, pele e olhos. A experiência destes profissionais variava de “pequena” a “grande”. Após quatro avaliações consecutivas observou-se que, de uma maneira geral, tanto na avaliação da pele quanto da boca os avaliadores atingiram níveis de concordância regulares na comparação interexaminador nas duas primeiras avaliações. As avaliações melhoravam para níveis substanciais de concordância nos dois últimos testes. Tais resultados reforçam que a escala NIH é viável para o uso, mesmo com uma sessão de treinamento de menor duração.

Embora o presente estudo tenha resultados semelhantes ao de Mitchell et al. (2011), há certas limitações quanto ao tamanho da amostra de casos utilizados e também quanto ao número avaliadores.

O presente estudo foi realizado em uma única instituição e, portanto, a quantidade de profissionais participantes e a própria amostra de casos clínicos obtida tende a ser menor quando comparado a um estudo multi-institucional. Além disso, a rotatividade dos profissionais foi um limitador para a realização do treinamento e avaliação dos casos,

Contudo, uma característica marcante que diferencia o presente estudo daquele publicado por Treister et al. (2010) é que as avaliações realizadas pelos médicos foram feitas em condições distintas de controle uma vez que os mesmos foram reunidos em duas ocasiões diferentes em uma mesma sala, onde foram projetados os casos para a análise simultânea e com controle do tempo.

Supõe-se que a vantagem deste método é a de que os examinadores tiveram um momento específico para se concentrarem na avaliação das imagens fotográficas, sem interferências e em local calmo e apropriado.

Outra vantagem é que para a avaliação intraexaminador garante-se que os profissionais não revejam os casos em um período de tempo menor que o previsto, evitando um viés decorrente da memorização das características clínicas mais marcantes da DECHc bucal.

No trabalho de Treister et al. (2010), os avaliadores receberam por correio o material didático com as instruções de como utilizar a escala e como proceder à avaliação dos casos. Neste tipo de desenho de estudo pode haver perda da amostra, que fica sujeita à taxa de retorno dos questionários, um problema frequente em estudos com este tipo de metodologia.

No presente estudo o uso de fotografias e sua projeção em tela também podem dificultar a avaliação, uma vez que fatores como reflexo do flash fotográfico, e diminuição de nitidez da imagem devido à ampliação com aparelho projetor poderiam ser fatores de interferência durante a identificação de estruturas pequenas tais como as mucoceles.

Outro problema decorrente da projeção de imagens seria a alteração da cor, que poderia acentuar ou amenizar a coloração da mucosa dificultando, por exemplo, a determinação da gravidade e extensão do eritema. De fato, quando perguntados sobre problemas durante as avaliações das fotografias, 7 dos 10 entrevistados afirmaram ter dificuldade na observação das lesões bucais devido ao reflexo do flash e 5 apresentaram dificuldade na observação/variação da coloração do eritema.

É importante também notar que, embora o uso de imagens para calibração e capacitação de profissionais tenha suas limitações e dificuldades, ela permite que se

possa levar conhecimento científico de uma maneira mais facilitada e abrangendo um numero maior de pessoas.

Desta forma, aprimorando um pouco mais as formas de apresentação destas imagens, seria possível, por exemplo, por meio de teleconferências, permitir uma maior troca de informações, além de uniformizar o atendimento e a linguagem entre os profissionais da área da saúde nos vários centros de cuidado ao paciente transplantado.

Embora tenha sido determinado um padrão-ouro com estomatologistas para análise das imagens e determinação do escore de DECHc bucal/NIH, ainda assim a quantificação da área acometida pelas lesões foi realizada de forma subjetiva. Uma das maneiras de se contornar este problema nos estudos seria a utilização de um programa de edição de imagens no qual se determinaria com maior critério científico a porcentagem exata das áreas bucais acometidas por cada uma das lesões do escore. Assim, o método de avaliação da concordância entre os examinadores seria feito com maior precisão, permitindo uma melhor padronização de avaliação dos casos pelos profissionais.

Quanto à avaliação do uso da escala, apesar do presente estudo ter utilizado um questionário com perguntas fechadas, o que facilita na uniformização e na rapidez das respostas, este tipo de ferramente tem limitações bastante conhecidas e desvantagens em relação à abordagens que privilegiem o aspecto qualitativo da percepção dos profissionais.

Esta característica pôde ser observada quando avaliamos os dados referentes às lesões de mucocela. Embora somente 3 dos 10 entrevistados tenham afirmado que sentiram dificuldade na observação das mucocelas, este item foi um onde os grupos G1 e G2 obtiveram valores de concordância mais baixos na avaliação interexaminador.

Este resultado demonstra certa dificuldade na identificação das mucocelas, apesar disto não ter sido relatado pela maioria dos avaliadores. Os dados não permitem inferir que esta dificuldade tenha ocorrido devido a problemas na projeção da imagem ou da pouca familiaridade dos avaliadores com a lesão em si. Contudo, uma mescla de perguntas abertas e fechadas sobre os problemas

encontrados durante a avaliação pode ser uma estratégia mais interessante para medir e identificar com maior precisão a gama de fatores que comprometem o estudo de imagens de DECHc oral.

Ao observarmos os resultados interexaminador de cada lesão pela escala do NIH, verificamos que de uma maneira geral os maiores escores de mediana de kappa foram observados no grupo 1, cujos avaliadores apresentavam uma experiência média de 15 anos em TMO. Sendo as maiores concordâncias observadas na avaliação da úlcera ($kp=0,853$) e da lesão liquenóide ($kp=0,661$), onde os valores variaram de substancial a quase perfeito.

Esta mesma tendência é observada no grupo 2 que, apesar de apresentar menor experiência em TMO e terem obtido valores de mediana de kappa inferiores, também obtiveram os maiores escores de concordância na avaliação de lesões liquenóides ($kp= 0,603$), mucocelos ($kp=0,500$) e úlceras ($kp=0,500$).

No estudo publicado por Treister et. al (2010), na avaliação interexaminador, ao comparar os três grupos de avaliadores (especialistas em estomatologia, oncologistas e outros profissionais da área da saúde), os autores encontraram os maiores escores de kappa para úlcera, seguido do eritema, lesão liquenóide e mucocelo. Sendo a classificação de úlceras e entre os especialistas em estomatologia o único item da escala cuja concordância fora considerada muito boa.

Na avaliação da úlcera, os dados aqui apresentados assemelham-se aos achados de Treister et. al.(2010), pois foi a lesão com os maiores valores de concordância variando de regular a quase perfeita quando comparado ao padrão-ouro (TABELA 6). Este valor também foi maior entre os médicos com maior experiência em TMO. Contudo, diferentemente dos achados de Treister, a lesão com os menores valores de kappa foi o eritema.

De fato, a avaliação de úlceras é um procedimento considerado mais simples pois suas características clínicas são mais facilmente distinguíveis da mucosa normal. Além disso, na classificação proposta pelo NIH para as manifestações bucais, a pontuação das úlceras é feita de maneira mais simplificada,

apresentando 3 categorias de pontuação. Para o eritema, lesões liquenóides e mucocele, a escala pontua com 4 categorias (TREISTER et al., 2010)

No eritema, por exemplo, é necessário observar concomitantemente a extensão e a intensidade da coloração. Neste caso, a avaliação torna-se mais complexa e passível de diferentes interpretações uma vez que a diferenciação da gradação da coloração é um procedimento mais subjetivo e difícil de ser medido (TREISTER et al., 2010)

Estes valores mais baixos apresentados pelos avaliadores durante a classificação das lesões eritematosas são reforçados quando observamos as respostas dos mesmos sobre as principais dificuldades encontradas nas avaliações das fotos durante o teste: seis dos 10 entrevistados relataram dificuldade na determinação da porcentagem de superfície envolvida e cinco, na observação/variação da coloração do eritema.

Quanto à análise interexaminador do escore Geral do NIH, observa-se que os avaliadores tanto do G1 quanto do G2 apresentaram valores de concordância considerados quase perfeitos pelo teste CCI. Este valor alto de concordância sugere que apesar de haver algumas discordâncias entre os examinadores na avaliação isolada das lesões que compõem o escore, no âmbito geral, a escala permanece com valores estáveis. Esta propriedade da escala valoriza seu uso como instrumento que não acarrete grandes variações de interpretação e que possam garantir condutas clínicas padronizadas entre os profissionais que a utilizam.

Contudo, existem também críticas na literatura (ELAD et al., 2010) quanto ao peso dado para cada lesão que compõe a escala, pois, em algumas situações, o escore geral de DECHc não refletiria exatamente a gravidade clínica da doença, uma vez que lesões liquenóides e mucoceles, que são assintomáticos, recebem o mesmo valor de escore do eritema, que geralmente está associado a dor e tem uma relação direta com a diminuição da qualidade de vida do paciente.

Desta maneira, pacientes com lesões liquenóides extensas recebem o mesmo valor de escore daqueles pacientes com lesões eritematosas graves. Na prática clínica a lesão eritematosa podem acarretar problemas de deglutição, nutrição e fala e, portanto, a conduta clínica para este paciente não deve ser a

mesma dada àquele com a lesão liquenóide, apesar de ambos poderem apresentar o mesmo valor geral de escore proposto pela escala do NIH.

Em um estudo prospectivo publicado por Elad et al. (2010), no qual 75 pacientes com DECHc bucal foram avaliados, os autores encontraram uma correlação moderada entre o escore geral do NIH e o escore geral de dor. Contudo, ao analisarem as lesões separadamente, foi encontrada uma correlação moderada do escore de dor com os escores de eritema e de úlceras e uma correlação leve com a lesão liquenóide, sugerindo que a presença de úlceras e eritema são maiores indicativos da gravidade da DECHc do que as lesões liquenóides e mucocelos e por este motivo, tais lesões deveriam receber uma melhor diferenciação na pontuação da escala do NIH, o que melhoraria sua acurácia e refletiria melhor a gravidade da doença.

Contudo, apesar da complexidade de avaliação dos itens que compõem o escore de DECHc bucal/NIH e das diferenças de concordância observadas na avaliação de certas lesões entre os dois grupos de examinadores, os dados aqui apresentados sugerem que na avaliação do escore geral, a escala NIH é de fácil aplicação e apresenta concordância quase perfeita mesmo entre avaliadores com pouca experiência em TCTH e com pouco tempo de treinamento para o uso da mesma.

6 CONCLUSÃO

Podemos concluir que:

. Na avaliação interexaminador do escore geral, mesmo com tempo reduzido de treinamento, todos os avaliadores apresentaram concordância quase perfeita, inclusive entre os médicos que tinham menos tempo de experiência em TCTH, sugerindo que a escala proposta pelo NIH para avaliação da DECHc bucal seja de fácil uso.

Apesar de haver discrepâncias na avaliação das diferentes lesões que compõem o escore, a escala permanece com valores globais estáveis na avaliação final intra e interexaminador

As principais dificuldades do uso da escala foram a determinação da porcentagem de superfície de mucosa envolvida pelas lesões e a observação e variação da coloração do eritema

A fotografia intraoral pode ser um bom recurso para treinamento e avaliação da DECHc bucal. Há que se considerar, entretanto, que seu uso talvez não possa ser universalizado para todos os casos dada a impossibilidade de tomada do padrão fotográfico completo em grande número de pacientes.

7 REFERÊNCIAS

ARAI, S. et al. Global and organ-specific chronic graft-versus-host disease severity according to the 2005 NIH Consensus Criteria. **Blood**, v. 118, n. 15, p. 4242-4249, 2011.

BAIRD, K. et al. National Institutes of Health (NIH) Chronic GVHD Staging in Severely affected Patients: Organ and Global Scoring Correlate with Established Indicators of Disease Severity and Prognosis. **Biol Blood Marrow Transplant**. v.19, n.4, p. 632-639, 2013.

CURTIS R.E. et al. Solid cancers after bone marrow transplantation. **New England Journal Medicine**, v.4, p.336: 897, 1997.

DEMAROSI F. et al. Oral malignancies following HSCT: graft versus host disease and other risk factors. **Oral Oncology**, v. 41, n. 9, p. 865-877, 2005.

ELAD, S. et al. Validation of The National Institutes of Health (NIH) Scale for Oral Chronic Graft-versus-Host Disease (cGVHD). **Biol Blood Marrow Transplant**, v.16, p.62-69, 2010.

FILIPOVICH, A.H. et al. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: I. Diagnosis and Staging Working Group Report. **Biol Blood Marrow Transplant**, v. 11, p.945-955, 2005.

GREINIX, H.T. et al. A single-center pilot validation study of a new chronic gvhd skin scoring system. **Biol Blood Marrow Transplant**, v.13, p.715-723, 2007.

HOFFBRAND, A.V.; PETTIT, J.E.; MOSS, P.A.H. **Fundamentos em Hematologia**. São Paulo: Artmed, 2004.

IMANGULI, M.M. et al. Oral graft-versus-host disease. **Oral Diseases** , v. 14, p. 396–412, 2008.

INAMOTO, Y. et al. Clinical benefit of response in chronic graft-versus-host disease. **Biol Blood Marrow Transplant**. v. 18, p. 1517-1524, 2012.

KIM, E-J.; KIM, N.; CHO, S-G. The potential use of mesenchymal stem cells in hematopoietic stem cell transplantation. **Experimental & Molecular Medicine**, v.45, p.1-10, 2013.

LANDIS, J.R.; KOCH, G.G. The measurement of observer agreement for categorical data. **Biometrics**, n. 33, p. 159-174, 1977.

LEE, S.J.; FLOWERS, M.E.D. Recognizing and Managing Chronic Graft-Versus-Host Disease. **Hematology**, v. 135, p. 134-141, 2008.

MEIER, J.K.-H. et al. Oral chronic graft-versus-host disease: report from the International Consensus Conference on clinical practice in cGVHD. **Clinical Oral Investigations**, v.15, p. 127-139, 2011.

MITCHELL, S. A. et al. A multicenter pilot evaluations of the national institutes of health chronic graft-versus-host-disease (cGVHD) therapeutic response measures: feasibility, interrater reliability, and minimum detectable change. **Biol Blood Marrow Transplant**, v. 17, p.1619-1629, 2011.

NASH, R.A. et al. Acute Graft-Versus-Host Disease: Analysis of Risk Factors After Allogeneic Marrow Transplantation and Prophylaxis With Cyclosporine and Methotrexate. **Blood**, v. 80, n.7 , p. 1838-1845, 1992.

PAVLETIC, S.Z. et al. Measuring Therapeutic Response in Chronic Graft-versus-Host Disease: National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: IV. Response Criteria Working Group Report. **Biol Blood Marrow Transplant**, v. 12, p. 252-266, 2006.

PIDALA, J. et al. NIH Consensus chronic graft vs. host disease global severity is associated with overall survival and non-relapse mortality. **Haematologica**, v. 96, n. 11, p. 1678-1684, 2011.

RESENDE, R.G. et al. Oral cGVHD screening tests in the diagnosis of systemic chronic graft-versus-host disease. **Clinical Oral Investigations**, v. 16, p. 565-570, 2012.

SCHUBERT, M.M.; CORREA, M.E.P. Oral Graft-Versus-Host Disease. **The dental clinics of North America**, v. 52, p. 79–109, 2008.

TREISTER, N.S. et al. Oral Chronic Graft-versus-Host Disease Scoring Using the NIH Consensus Criteria. **Biol Blood Marrow Transplant**, v.16, p. 108-114, 2010.

VIGORITO, A.C. et al. A multicenter feasibility study of chronic graft-versus-host disease according to the National Institute of Health criteria: efforts to establish a Brazil-Seattle consortium as a platform for future collaboration in clinical trials. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 33, n. 4, p. 283-289, 2011.

WINGARD, J.R.; HSU, J.; HIEMENZ, J.W. Hematopoietic Stem Cell Transplantation: An Overview of Infection Risks and Epidemiology. **Hematopoietic Stem Cell Transplantation**, v. 25, p.101–116, 2011.

WOO, S-B.; LEE, S.J.; SCHUBERT, M.M. Graft-vs.-host disease. **Critical Reviews in Oral Biology & Medicine**,v.8, n.2, p.201-216,1997.

ZAGO, M.A.; FALCÃO, R.P.; PASQUINI, R. **Hematologia - Fundamentos e Práticas**. São Paulo: Atheneu, 2004.

8 ANEXOS

8.1 Anexo 1

| Mucosal change | No evidence of cGVHD | | Mild | | Moderate | | Severe | |
|-------------------|----------------------|---|---------------------------------------------------------|---|-------------------------------------------|---|--------------------------------------------|---|
| | None | 0 | | | | | | |
| Erythema | None | 0 | Mild erythema or moderate erythema (<25%) | 1 | Moderate (≥25%) or Severe erythema (<25%) | 2 | Severe erythema (≥25%) | 3 |
| Lichenoid | None | 0 | Hyperkeratotic changes (<25%) | 1 | Hyperkeratotic changes (25-50%) | 2 | Hyperkeratotic changes (>50%) | 3 |
| Ulcers | None | 0 | None | 0 | Ulcers involving (≤20%) | 3 | Severe ulcerations (>20%) | 6 |
| Mucoceles* | None | 0 | 1-5 mucoceles | 1 | 6-10 scattered mucoceles | 2 | Over 10 mucoceles | 3 |
| | | | *Mucoceles scored for lower labial and soft palate only | | | | Total score for all mucosal changes | |

FONTE: Treister et al. (2010)

8.2 Anexo 2

Plataforma Brasil - Ministério da Saúde

Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná - HCUFPR

PROJETO DE PESQUISA

Título: Avaliação da escala de DECH bucal/NIH em pacientes submetidos ao Transplante de células-tronco hematopoiéticas no Hospital de Clínicas/UFPR.

Área Temática:

Pesquisador: Renata Lins Fuentes Araujo

Versão: 3

Instituição: Universidade Federal do Paraná - Setor de Ciências da Saúde/ SCS

CAAE: 02621312.7.0000.0096

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Número do Parecer: 80055

Data da Relatoria: 28/08/2012

Apresentação do Projeto:

Projeto de mestrado onde se pretende realizar um estudo descritivo, transversal do tipo observacional avaliando a DECH crônica em 50 pacientes pós transplante de células tronco hematopoiéticas previamente diagnosticados com DECH crônica, com idade entre 5 e 30 anos atendidos no ambulatório do TMO do Hospital de Clínicas da UFPR entre Junho de 2012 e Novembro de 2012. A amostra será por conveniência. A avaliação da DECH bucal pelos médicos será feita por meio da análise de fotografias de alta qualidade, obtidas durante o atendimento odontológico dos pacientes do ambulatório do TMO do HC/UFPR e utilizando a escala de avaliação da DECH bucal proposta pelo Instituto Nacional de Saúde (NIH) americano que trata da extensão e severidade da DECH crônica na mucosa bucal. Só serão feitas fotografias das lesões encontradas na cavidade bucal de modo que não se possa identificar o paciente. A faixa etária inicial de 5 anos deve-se à fase de desenvolvimento onde a criança permite uma melhor cooperação durante o momento da coleta de dados. Os resultados das avaliações intra e inter-examinadores fornecerão dados que auxiliarão na avaliação da aplicabilidade da escala de DECH. A identificação e classificação da DECH crônica por meio de uma escala permite que o clínico estabeleça um tratamento precoce, contribuindo para a diminuição da severidade da doença e na melhoria significativa da qualidade de vida uma vez que tais lesões levam a uma debilidade sistêmica, dificuldades de fala e de deglutição. Serão coletados também dados demográficos, da doença e uso de medicamentos através de entrevista com o paciente ou seus responsáveis legais, por meio de uma ficha própria desenvolvida para esta pesquisa.

Objetivo da Pesquisa:

- Avaliar a aplicação clínica da escala de DECH crônica bucal do NIH em pacientes pediátricos e adultos pós-TCTH atendidos no ambulatório do TMO do HC/UFPR.
- Descrever a prevalência da DECH crônica bucal nos pacientes pediátricos e adultos atendidos no ambulatório do TMO do HC/UFPR baseado na escala do NIH.
- Verificar a reprodutibilidade intra e interexaminador da escala do NIH na avaliação da DECH crônica bucal.
- Identificar possíveis dificuldades do uso da escala pelo examinador

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

A anamnese, o exame bucal e a tomada de fotografias das lesões bucais não oferecem desconforto para o paciente, não apresentando riscos com relação à integridade física e moral do mesmo.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A seleção de indivíduos crianças, adolescentes e adultos com DECH crônica no pós-transplante de células-tronco hematopoiéticas é considerada como população vulnerável, mas deveu-se ao fato de ser esta uma população com escassos relatos específicos sobre a classificação da doença baseado no consenso NIH. Além disso, são escassos os relatos na literatura com a população escolhida e a metodologia aplicada. Sendo assim, o presente estudo estará contribuindo com informações sobre a classificação da DECH para a população do estudo.

A seleção de indivíduos crianças, adolescentes e adultos com DECH crônica no pós-transplante de células-tronco hematopoiéticas é considerada como população vulnerável, mas deveu-se ao fato de ser esta uma população com escassos relatos específicos sobre a classificação da doença baseado no consenso NIH. Além disso, são escassos os relatos na literatura com a população escolhida e a metodologia aplicada. Sendo assim, o presente estudo estará contribuindo com informações sobre a classificação da DECH para a população do estudo.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos pertinentes.

Recomendações:

É obrigatório trazer ao CEP/HC uma cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido que foi aprovado, para assinatura e rubrica. Após, xerocar este TCLE em duas vias, uma ficará com o pesquisador e uma para o participante da pesquisa.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Pendências atendidas, projeto pode ser aprovado.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Diante do exposto, o Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do HC-UFPR, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS 196/96, manifesta-se pela aprovação do projeto conforme proposto para início da Pesquisa. Solicitamos que sejam apresentados a este CEP, relatórios semestrais sobre o andamento da pesquisa, bem como informações relativas às modificações do protocolo, cancelamento, encerramento e destino dos conhecimentos obtidos.

É obrigatório trazer ao CEP/HC uma cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido que foi aprovado, para assinatura e rubrica. Após, xerocar este TCLE em duas vias, uma ficará com o pesquisador e uma para o participante da pesquisa.

Na data de emissão desse parecer estava pendente (1) parecer de instituições coparticipantes.

CURITIBA, 22 de Agosto de 2012

Assinado por:
Renato Tambara Filho

9 APÊNDICE

DADOS DEMOGRAFICOS DO AVALIADOR

Nome: _____

Idade: _____

Sexo: Masculino () Feminino ()

Categ. Profissional: () Medico () Enfermeiro ()

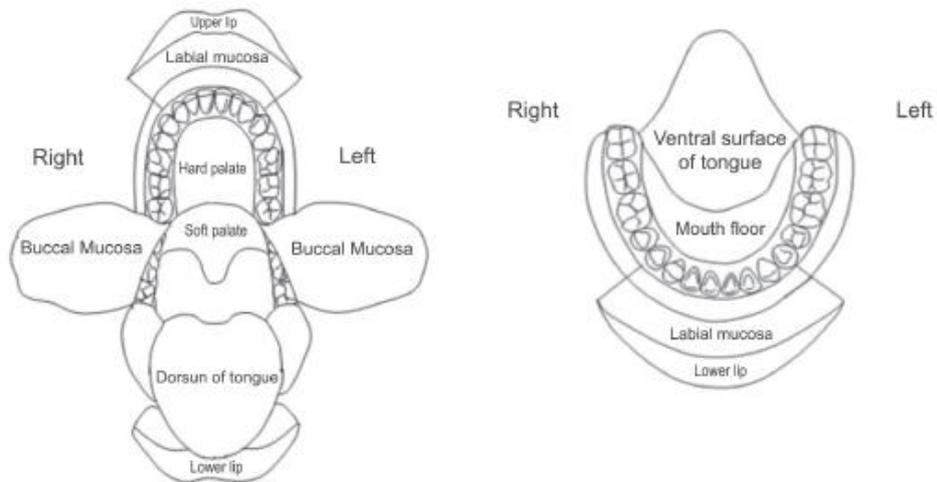
outro, especificar : _____

Ano de formação Acadêmica: _____

Tempo de experiência com TMO: _____

FICHA DE AVALIAÇÃO DA DECH CRONICA ORAL/NIH

| Alteração em Mucosa | Sem evidencia DECHc | | Leve | | Moderado | | Severo | |
|--------------------------------------------------------------|---------------------|---|------------------------------------|---|------------------------------------------|---|------------------------------------|---|
| | Sem | 0 | | | | | | |
| Eritema | Sem | 0 | Eritema leve ou moderado (<25%) | 1 | Eritema Moderado (≥25%) ou severo (<25%) | 2 | Eritema severo (≥25%) | 3 |
| Lesão liquenóide | Sem | 0 | Alterações Hiperceratóticas (<25%) | 1 | Alterações Hiperceratóticas (25-50%) | 2 | Alterações Hiperceratóticas (>50%) | 3 |
| Úlcera | Sem | 0 | Sem | 0 | Úlcera (≤20%) | 3 | Úlcerações severas (>20%) | 6 |
| Mucoceles | Sem | 0 | * 1-5 mucoceles | 1 | 6-10 mucoceles | 2 | Mais que 10 mucoceles | 3 |
| *mucoceles presentes somente em lábio inferior e palato mole | | | | | | | Escore total | |



| | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Como estimar a porcentagem da área acometida:</p> <p>40% - Lábios Mucosa Labial Mucosa Jugal</p> <p>40% - Língua</p> <p>20% - Palato duro e palato mole</p> | <p>Caso queira, registre alguma observação ou dificuldade na classificação deste caso:</p> <hr/> <hr/> <hr/> <hr/> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

Avaliação do uso da escala de DECHc Oral/NIH

1 – Em qual situação você apresentou mais dificuldade durante a avaliação das fotografias?

- () Determinação da porcentagem da superfície da mucosa envolvida
- () Identificação das estruturas anatômicas
- () Observação/variação de coloração do eritema
- () Identificação de mucoceles
- () Reflexo do flash
- () Observação de úlceras

2 – Sem considerar o exercício de hoje, você recebeu algum treinamento formal para avaliação de DECHc oral? () sim () não

3- Em uma escala de 1 a 5 classifique o quanto coce concorda com as afirmações a seguir. Sendo que o valor 1 corresponde a **discordo totalmente** e o 5 corresponde a **concordo totalmente**:

1- Senti-me confortável para avaliar todos os casos de DECHc oral deste estudo

() 1 () 2 () 3 () 4 () 5

2 - Considero que fui preciso na avaliação da maior parte dos casos apresentados neste estudo

() 1 () 2 () 3 () 4 () 5

3- Considero-me capacitado para avaliar a DECHc em diferentes órgãos utilizando a escala proposta pelo NIH.

() 1 () 2 () 3 () 4 () 5

4- Considero-me capacitado para avaliar a DECHc oral utilizando a escala proposta pelo NIH

() 1 () 2 () 3 () 4 () 5

5- Considero este exercício suficiente para avaliar periodicamente a DECHc oral por meio da escala NIH.

() 1 () 2 () 3 () 4 () 5

6- Sinto que é necessário um treinamento formal para o uso da escala de DECHc oral proposta pelo NIH.

() 1 () 2 () 3 () 4 () 5