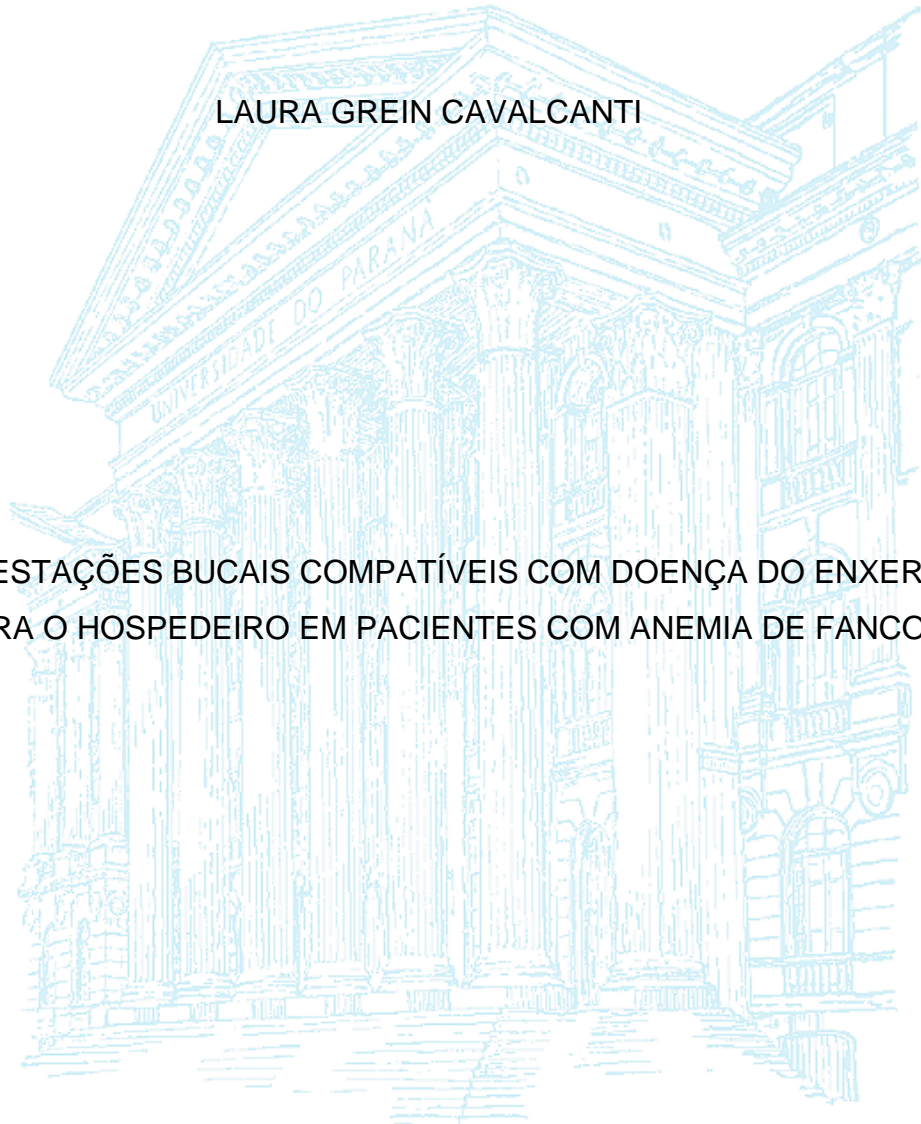


UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

LAURA GREIN CAVALCANTI

MANIFESTAÇÕES BUCAIS COMPATÍVEIS COM DOENÇA DO ENXERTO
CONTRA O HOSPEDEIRO EM PACIENTES COM ANEMIA DE FANCONI



CURITIBA
2014

LAURA GREIN CAVALCANTI

MANIFESTAÇÕES BUCAIS COMPATÍVEIS COM DOENÇA DO ENXERTO
CONTRA O HOSPEDEIRO EM PACIENTES COM ANEMIA DE FANCONI

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
2014

Cavalcanti, Laura Grein

Manifestações bucais compatíveis com doença do enxerto contra o hospedeiro em pacientes com anemia de Fanconi / Laura Grein Cavalcanti – Curitiba, 2014.

89 f. : il (algumas color.) ; 30 cm

Orientador: Professor Dr. Cassius Carvalho Torres-Pereira
Dissertação (mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Odontologia, Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná, 2014.

Inclui bibliografia

1. Anemia de Fanconi. 2. Transplante de medula óssea. 3. Doença enxerto hospedeiro. 4. Mucosa bucal. 5. Consensus Development Conference, NIH. I. Torres-Pereira, Cassius Carvalho. II. Universidade Federal do Paraná. III. Título.

CDD 616.994314

TERMO DE APROVAÇÃO

LAURA GREIN CAVALCANTE

TÍTULO DA DISSERTAÇÃO

MANIFESTAÇÕES BUCAIS COMPATÍVEIS COM DOENÇA DO ENXERTO
CONTRA O HOSPEDEIRO EM PACIENTES COM ANEMIA DE FANCONI

Dissertação aprovada como requisito parcial à obtenção do grau de mestre no Programa de Pós-Graduação em Odontologia, Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná, pela seguinte Banca Examinadora:

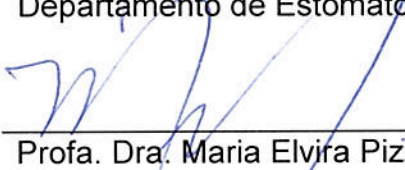
Orientador:



Prof. Dr. Cassius Carvalho Torres-Pereira
Departamento de Estomatologia, UFPR



Prof. Dr. José Miguel Amenábar Céspedes
Departamento de Estomatologia, UFPR



Profa. Dra. Maria Elvira Pizzigatti Correa
Departamento Estomatopatologia – UNICAMP

Curitiba, 24 de março de 2014.

DEDICATÓRIA

Este trabalho é dedicado aos meus pais, por acreditarem nos meus sonhos, e por me mostrarem que eu posso ir muito além dos meus objetivos!

Dedico especialmente à minha mãe, por introduzir-me ao apaixonante mundo da Odontologia, pelas ideias compartilhadas e por vibrar comigo a cada conquista. Você é a melhor mãe do mundo, uma profissional impecável, e sem dúvidas, teria sido uma ótima mestre!

AGRADECIMENTOS

“Quem caminha sozinho pode até chegar mais rápido, mas aquele que vai acompanhado, com certeza vai mais longe!” (Clarice Lispector)

A Deus, por guiar-me ao melhor caminho, e substituir, aos poucos, a incerteza pela segurança, e me fazer acreditar na possibilidade do sucesso.

Ao meu pai, Paulo, provavelmente o mais orgulhoso pelo caminho que segui. Obrigada pela confiança em mim depositada, pelo estímulo contínuo, e por tornar tudo possível!

À minha mãe, Marcia, por não permitir que eu desistisse frente às dificuldades, pelos maiores exemplos de ousadia, entusiasmo, otimismo, alegria e por ter me ensinado, na prática, que ser feliz é uma questão de atitude!

Aos meus irmãos e grandes amigos, Bernardo e Gustavo, pela parceria incondicional, pelo afeto, pela companhia e por tornarem a minha história muito mais alegre e divertida!

Ao meu avô, Lauro Grein, de quem herdei além do nome, o gosto por estudar e escrever. Você é um grande exemplo de homem e profissional!

À minha avó, Zirce Grein, a quem admiro pela generosidade e alto-astral. Obrigada por ter feito o papel de mãe durante todos os anos em que estive morando em Curitiba. Seu carinho e dedicação amenizaram a saudade de casa.

Ao meu avô, Nillo Boni (*in memoriam*), quem sempre admirei pela bondade e senso de justiça. Quanta falta você nos faz!

À minha avó, Rose Marie Boni, por toda a dedicação e por ser sempre tão presente em nossas vidas.

A todos os meus familiares, pela torcida. Em especial à minha prima, Paula Grein del Santoro, pelo incentivo e dicas de oratória, e ao tio-professor, Egas Moniz de Aragão, pelo exemplo de entusiasmo e prazer em passar conhecimento. Suas aulas eram deliciosas!

Ao meu amor e grande companheiro, Murilo Vensão, por ter apoiado minhas decisões, por ouvir pacientemente minhas histórias odontológicas, e por me trazer paz e me arrancar sorrisos, mesmo nos momentos mais conturbados. Agradeço, extensivamente, à sua família, pelo carinho.

À Universidade Federal do Paraná, por me proporcionar uma formação acadêmica de qualidade em um dos melhores e mais antigos cursos de Odontologia do país. Tenho muito orgulho de fazer parte desta história!

À Coordenação do Programa de Pós Graduação em Odontologia da UFPR, pela oportunidade.

Ao Governo Federal, por meio do Programa de Apoio a Planos de Reestruturação e Expansão das Universidades Federais (REUNI) e da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), pelo incentivo financeiro.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Cassius Carvalho Torres-Pereira, a quem eu admiro pela didática impecável, pela maneira como motiva os alunos, e com quem tive a honra de aprender e conviver. Obrigada por me mostrar os caminhos, e por me estimular a buscar vôos mais altos. Você é inspirador!

Ao Prof. Dr. José Miguel Amenábar, pela disponibilidade e atenção desde a época da graduação, por todos os conselhos, e pelo convívio agradável e divertido durante as aulas de Estomatologia.

À Profa. Dra. Fernanda de Moraes Ferreira, por todas as dicas, pela amizade e por me convencer de que tudo na bioestatística é uma questão de fé.

Aos demais professores do Programa de Pós Graduação em Odontologia da UFPR, por contribuírem para o meu crescimento intelectual, e por serem exemplos de grandes mestres.

Ao Prof. Cleto Piazzetta, meu nome de turma, pela demonstração de amor à profissão, bom humor e pelo entusiasmo com que sempre compartilhou seu vasto conhecimento e experiência.

Ao Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, em especial a toda a equipe do STMO, pela acolhida e por disponibilizarem a estrutura necessária para que este trabalho fosse desenvolvido.

À Dra. Carmem Bonfim, responsável pelo Programa de TMO pediátrico do HC-UFPR, pela confiança e contribuições enriquecedoras ao trabalho. Levarei como exemplo a maneira carinhosa e bem humorada com que se relaciona com os pacientes.

Aos médicos do ambulatório de anemia de Fanconi do STMO-HC-UFPR, em especial ao Dr. Lisandro Ribeiro, pela acolhida e parceria.

Às terapeutas ocupacionais do ambulatório do STMO-HC-UFPR, principalmente à Regina, pelo auxílio no recrutamento de pacientes.

Aos parceiros alemães Eunike Velleuer e Ralf Dietrich pelas lições de vida que muito me enriqueceram, e pela admirável dedicação aos pacientes com anemia de Fanconi.

À Allana Pivovar, Camila Furquim, Camila Maciel, Franciele Iaschitzki, Gabriela Schumacher, Marta Nuernberg, Miriam Bueno e Renata Araújo, minhas parceiras de NEO-TMO, pelo privilégio de ter uma equipe de trabalho tão capacitada, de aperfeiçoar a docência com grandes companheiras, e pelos inúmeros momentos de descontração. Sem a ajuda de vocês, este estudo não teria sido possível!

A todos os pacientes com anemia de Fanconi que nos aceitaram sem nos terem escolhido, que nos confiaram sua saúde, seus segredos e sofrimentos, que nos proporcionaram lições de vida, tocaram nossos corações, deram sentido à nossa ciência e nos ensinaram a sermos mais humanos.

Aos meus colegas e amigos da pós-graduação, por compartilharem comigo grandes descobertas e momentos de descontração. Vocês tornaram estes dois anos muito mais alegres e prazerosos. Em especial, agradeço:

À Mariane Sloniak, por todo o apoio durante esta trajetória, por encorajar-me nos momentos de insegurança, pelas risadas e conversas intermináveis. Estudar bioestatística, planejar seminários e organizar festas sem você não teria a mínima graça! Beijos para a Stelinha.

À Sara Tódero, minha colega desde a graduação, e de quem tive o prazer de me tornar amiga durante a pós-graduação. Obrigada por todos os abraços apertados, pelas palavras de incentivo, e pelas tuas gargalhadas contagiantes!

Ao Rafael Boschetti, por toda a ajuda com as tecnologias, pela parceria com a Plataforma Brasil, e por ter sido como um primo pra mim.

À Karine Lyko, por ter contribuído com os meus primeiros passos na área da pesquisa durante a iniciação científica, e por estimular-me a seguir a carreira acadêmica.

À Renata Araújo, pelas dicas preciosas, pelo companheirismo e convívio divertido no ambulatório, no curso de saúde baseada em evidências, e na Grécia.

Ao Programa de Educação Tutorial em Odontologia da UFPR, e ao seu tutor, Cassius Carvalho Torres-Pereira, por despertarem em mim o desejo pela docência, e por me proporcionarem inúmeras oportunidades de dizer “eu vou!”.

A todos os petianos com quem convivi alegremente, e que contribuíram para que o PET fizesse toda a diferença na minha formação acadêmica.

À Bruna Basso Fonseca, minha pitoca siamesa, pela cumplicidade, amizade e parceria desde a época do PET.

Ao Vitor Hugo Cândido Ferreira, pela parceria no desenvolvimento do seu TCC, e pelo convívio produtivo na clínica de Estomatologia, com longas discussões de casos.

Às superamigas da graduação, por recarregarem minhas energias a cada novo encontro. Um agradecimento especial, à Caroline Nichele Barbosa, minha companheira de TMO durante a iniciação científica, e às futuras mestres Camila Machado Costa, e Giovana Solheid Gil, que estiveram por perto, acompanhando meus desafios e alegrias durante estes dois anos.

A todos os meus amigos, principalmente à Bárbara, Luíse e Rafaela, pela torcida de sempre.

“Por vezes sentimos que aquilo que fazemos não é senão uma gota de água no mar. Mas o mar seria menor se lhe faltasse uma gota.”

Madre Teresa de Calcutá

RESUMO

A anemia de Fanconi é uma doença genética rara caracterizada por anomalias congênitas, falência medular progressiva e maior susceptibilidade ao desenvolvimento de neoplasias malignas. O único tratamento com perspectiva de cura hematológica é o transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH). Uma das complicações relacionadas a este procedimento é o desenvolvimento da doença do enxerto contra o hospedeiro crônica (DECHc), a qual pode desencadear dor, impedimento funcional e redução de qualidade de vida. A DECHc é outro fator predisponente às transformações malignas, inclusive o carcinoma espinocelular de boca. O objetivo deste trabalho foi descrever a prevalência e as manifestações bucais compatíveis com DECHc em indivíduos com anemia de Fanconi, segundo a escala do National Institute of Health (NIH). A amostra foi composta por 96 pacientes com diagnóstico de anemia de Fanconi, submetidos ao TCTH alogênico, e que faziam acompanhamento médico ambulatorial no Serviço de Transplante de Medula Óssea do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná. Os indivíduos compareceram para consulta odontológica entre janeiro e dezembro de 2013. A idade mediana dos pacientes foi de 16 anos, sendo 51 indivíduos do gênero feminino, e 45 do gênero masculino. O tempo de pós TCTH variou de um a 261 meses, e foi dividido em pós-TCTH imediato (até 12 meses de pós transplante); pós TCTH intermediário (de 13 e 47 meses de pós transplante) e pós TCTH tardio (a partir de 48 meses de pós transplante). Dentre os pacientes avaliados, 40 (42%) apresentaram manifestações bucais de DECHc e a maioria (n=29; 73%) deles encontrava-se em pós TCTH tardio. O escore da escala do NIH variou de zero a dez. As lesões liquenoides e placas hiperqueratóticas foram as alterações observadas com maior frequência (100%). A prevalência de manifestações bucais de DECHc ainda não havia sido descrita para pacientes com anemia de Fanconi. Conhecer a prevalência da DECHc bucal nesta população pode auxiliar na identificação, prevenção secundária e preservação de indivíduos com maior risco ao desenvolvimento de câncer bucal.

Palavras-chave: Anemia de Fanconi. Transplante de Medula Óssea. Doença Enxerto Hospedeiro. Mucosa bucal. Consensus Development Conference, NIH.

ABSTRACT

Fanconi anemia is a rare autosomal disease, characterized by several congenital abnormalities, progressive bone marrow failure and increased susceptibility for malignant disorders. Hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) is the only possibility of cure for the hematological complications related to this disease. One of the most common complications post HSCT is the development of oral chronic graft-versus-host disease (cGVHD), which can cause pain, functional impairment and decreased quality of life. CGVHD is also another risk factor for the development of cancers, especially oral squamous cell carcinoma. The purpose of this study was to describe the prevalence and oral manifestations compatible with cGVHD in patients with Fanconi anemia, according to the National Institute of Health's (NIH) scale. The sample included 96 patients with Fanconi anemia submitted to a HSCT, who were followed at the outpatient clinic at the Bone Marrow Transplantation Unit located at the Hospital de Clínicas from the Universidade Federal do Paraná. The individuals came for an oral evaluation between January and December, 2013. The sample was composed of 51 female and 45 male patients with a median age of 16 years. The post-HSCT time varied from one to 261 months, and it was divided in three periods: immediately post-HSCT (up to 12 months of post transplantation); intermediate post-HSCT (from 13 to 47 months of post transplantation); and late post-HSCT (more than 47 months of post transplantation). Among the evaluated patients, 40 (42%) presented oral manifestations of cGVHD, and most of them (n=29; 73%) were in late post-HSCT. The NIH score varied from zero to ten. Lichenoid and hyperkeratotic lesions were the abnormalities most frequently observed (100%). Oral manifestations of cGVHD in Fanconi anemia patients have not been addressed separately and knowing the prevalence of this complication in this population could assist in the identification, secondary prevention and preservation of individuals with a higher risk of developing oral cancer.

Keywords: Fanconi Anemia. Bone Marrow Transplantation. Graft vs Host Disease. Mouth Mucosa. Consensus Development Conference, NIH.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

FIGURA 1 – DIVISÃO DA MUCOSA BUCAL EM TRÊS ÁREAS DISTINTAS..	39
FIGURA 2 - MODELO DE SEQUENCIA FOTOGRAFICA UTILIZADA DURANTE A CALIBRAÇÃO INTRA E INTEREXAMINADOR, PREVIAMENTE À COLETA DE DADOS.....	42
GRÁFICO 1 – DISTRIBUIÇÃO DE PACIENTES COM AS DIFERENTES MANIFESTAÇÕES BUCAIS DE DECH _c , DE ACORDO COM O TEMPO DE PÓS TCTH.....	50
GRÁFICO 2 - DISTRIBUIÇÃO DOS ESCORES DE MANIFESTAÇÕES BUCAIS DE DECH _c EM PACIENTES COM AF EM PÓS TCTH, SEGUNDO A ESCALA DO NIH.....	52
GRÁFICO 3 – DISTRIBUIÇÃO DOS ESCORES DA ESCALA DO NIH PARA MANIFESTAÇÕES BUCAIS DA DECH _c , DE ACORDO COM O TEMPO DE PÓS TCTH.....	53
GRÁFICO 4 - ESCOLARIDADE DOS PAIS DE PACIENTES COM AF E MANIFESTAÇÕES BUCAIS DE DECH _c	57
GRÁFICO 5 - ESCOLARIDADE DAS MÃES DE PACIENTES COM AF E MANIFESTAÇÕES BUCAIS DE DECH _c	57

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 - FORÇA DE CONCORDÂNCIA DOS VALORES DO COEFICIENTE KAPPA, DE ACORDO COM LANDIS E KOCH (1977).....	43
TABELA 2 - RESULTADOS DA CONCORDÂNCIA INTRA E INTEREXAMINADOR DO PESQUISADOR DURANTE A CALIBRAÇÃO.....	44
TABELA 3 - DADOS DEMOGRÁFICOS E INFORMAÇÕES ASSOCIADAS AO TCTH E PÓS TCTH DE PACIENTES.....	47
TABELA 4 – RELAÇÃO ENTRE MANIFESTAÇÕES BUCAIS DA DECH _c E HISTÓRICO DE DECH _a e DECH _c , DE ACORDO COM DADOS COLETADOS DOS PRONTUÁRIOS MÉDICOS.....	48
TABELA 5 – DESCRIÇÃO DAS VARIÁVEIS, SUAS CATEGORIAS, TESTES ESTATÍSTICOS UTILIZADOS E RESULTADOS DA ANÁLISE.....	49
TABELA 6 - DISTRIBUIÇÃO DAS LESÕES DE DECH _c , DE ACORDO COM AS SUAS LOCALIZAÇÕES NA MUCOSA ORAL.....	51
TABELA 7 – DESCRIÇÃO DOS DADOS DEMOGRÁFICOS, CARACTERÍSTICAS DO TCTH E DO PÓS TCTH DE PACIENTES COM MANIFESTAÇÕES BUCAIS DA DECH _c . COM NECESSIDADE DE TRATAMENTO.....	54
TABELA 8 – DADOS DEMOGRÁFICOS, CARACTERÍSTICAS DO TCTH DE PACIENTES COM LESÕES BUCAIS DA DECH _c COM OU SEM NECESSIDADE DE TRATAMENTO.....	55
TABELA 9 – RENDA FAMILIAR MENSAL INFORMADA PELOS PACIENTES COM AF EM PÓS TCTH.....	56

LISTA DE TABELAS

TABELA 10 – DESCRIÇÃO DAS VARIÁVEIS SOCIOECONÔMICAS, SUAS CATEGORIAS AGRUPADAS, TESTES ESTATÍSTICOS UTILIZADOS E RESULTADOS DA ANÁLISE.....	58
---	----

LISTA DE SIGLAS

AF - Anemia de Fanconi

ATG - Globulina antitimocítica

CEC - Carcinoma espinocelular

CFA - Ciclofosfamida

CTC - Corticosteroide

DEB - Diepoxibutano

DECH - Doença do enxerto contra o hospedeiro

DECHa - Doença do enxerto contra o hospedeiro aguda

DECHc - Doença do enxerto contra o hospedeiro crônica

EPO – Eritropoetina

FLU - Fludarabina

G-CSF - Fator estimulante de colônias granulocíticas

GM-CSF - Fator estimulante de colônias granulo-monocíticas

HLA – Antígeno leucocitário humano

HPV - Papiloma vírus humano

ICT – Irradiação corpórea total

LMA - Leucemia mieloide crônica

MMC - Mitomicina C

NIH - *National Institute of Health*

SMD - Síndrome mielodisplásica

TCTH - Transplante de células tronco hematopoiéticas

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	19
1.1 OBJETIVO GERAL.....	20
1.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	20
2 REVISÃO DE LITERATURA.....	21
2.1 ANEMIA DE FANCONI.....	21
2.1.1 Manifestações clínicas.....	22
2.1.2 Outras manifestações de interesse estomatológico.....	26
2.1.3 Diagnóstico.....	27
2.1.4 Tratamento.....	28
2.2 TRANSPLANTE DE CÉLULAS TRONCO HEMATOPOIÉTICAS.....	29
2.3 DOENÇA DO ENXERTO CONTRA O HOSPEDEIRO.....	31
2.3.1 Doença do enxerto contra o hospedeiro aguda.....	32
2.3.2 Doença do enxerto contra o hospedeiro crônica.....	33
2.3.2.1 Manifestações bucais de Doença do enxerto contra o hospedeiro crônica.....	35
2.3.2.1.1 Carcinoma espinocelular de boca em pacientes com manifestações bucais de DECHc.....	36
2.3.2.1.2 Escala do consenso de especialistas do NIH.....	37
3 METODOLOGIA.....	40
3.1 APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA.....	40
3.2 DELINEAMENTO DA PESQUISA.....	40
3.3 AMOSTRA.....	40
3.3.1 Critérios de inclusão.....	40
3.3.2 Critérios de exclusão.....	41
3.4 CALIBRAÇÃO.....	41
3.4.1 Calibração intraexaminador.....	42
3.4.2 Calibração interexaminador.....	43
3.5 COLETA DE DADOS.....	44
3.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	45
4 RESULTADOS.....	46
5 DISCUSSÃO.....	59

SUMÁRIO

6 CONCLUSÃO.....	68
REFRÊNCIAS.....	69
APÊNDICES.....	78
ANEXOS.....	82

1 INTRODUÇÃO

A anemia de Fanconi (AF) é uma doença genética rara, relacionada a um defeito no reparo do DNA (PASQUINI; ZANIS-NETO, 2001; AÇIKGÖZ *et al.*, 2005). Caracteriza-se por malformações congênitas gerais, falência medular progressiva, e maior susceptibilidade à transformações malignas, principalmente a leucemia mieloide aguda e o carcinoma espinocelular (CEC) na região de cabeça e pescoço (PASQUINI; ZANIS-NETO, 2001; AÇIKGÖZ *et al.*, 2005; SALUM *et al.*, 2006).

A única possibilidade de cura para as desordens hematológicas é o transplante de células tronco hematopoiéticas (TCTH) (ALTER, 1996; ALTER, 2005; EILER *et al.*, 2008). Contudo, após o TCTH, alguns pacientes podem desenvolver a doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH). A DECH ocorre por um ataque de linfócitos T do doador sobre células do receptor, devido à histocompatibilidade de certos antígenos, e pode apresentar-se clinicamente nas formas aguda (DECHa) ou crônica (DECHc) (FILIPOVICH *et al.*, 2005). A manifestação da DECHc pode ser observada em um ou mais órgãos simultaneamente, e apresenta sintomas semelhantes a outras doenças autoimunes, sendo os principais sítios de ocorrência a pele, o fígado e a mucosa bucal (FILIPOVICH *et al.*, 2005). Na boca, a DECHc manifesta-se principalmente como lesões hiperkeratóticas, eritematosas, ulcerativas e atróficas, podendo muitas vezes causar sintomatologia dolorosa, dificuldade de alimentação e diminuição na qualidade de vida (FILIPOVICH *et al.*, 2005; ELAD *et al.*, 2010). Além disso, pacientes que manifestam a DECH tem o risco aumentado ao desenvolvimento de tumores malignos (CURTIS *et al.*, 2005; DEMAROSI *et al.*, 2005).

Em 2005, um consenso entre especialistas do *National Institute of Health* (NIH) resultou na proposição de uma escala para avaliação da extensão e severidade da DECHc em várias topografias, dentre elas a mucosa bucal. O consenso do NIH visa padronizar os critérios de diagnóstico de DECH; apresentar um novo escore clínico, e propor uma orientação para a avaliação global da gravidade de DECHc (FILIPOVICH *et al.*, 2005). Porém, esta escala não havia sido aplicada em uma amostra exclusiva de pacientes com AF.

1.1 OBJETIVO GERAL

Descrever as manifestações bucais compatíveis com DECHc em pacientes com diagnóstico de AF submetidos ao TCTH alogênico.

1.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Avaliar a prevalência das alterações bucais de DECHc, segundo a escala proposta pelo consenso de especialistas do NIH.
- Descrever as características e distribuição das manifestações orais de DECHc neste grupo de indivíduos.
- Explorar os dados socioeconômicos e as variáveis relacionadas ao TCTH que possam explicar uma maior prevalência de manifestações bucais de DECHc.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 ANEMIA DE FANCONI

A AF é uma doença genética rara, que inicia suas manifestações clínicas hematológicas geralmente na infância (PASQUINI; ZANIS-NETO, 2001). Foi descrita pela primeira vez pelo pediatra suíço Guido Fanconi, em 1927, quando relatou a história de uma família, em que três dos cinco filhos apresentavam defeitos congênitos e faleceram por anemia “perniciosa”. Segundo ele, a doença era muito complexa para ser causada por apenas um gene (LOBITZ; VELLEUER, 2006). Na década de 60, a partir das considerações teóricas de Fanconi, autores sugeriram que a desordem estaria baseada em uma instabilidade cromossômica, e associada à predisposição à falência medular progressiva e câncer (SWIFT; HIRSCHHORN, 1966).

A AF pode ser observada em todos os grupos étnicos e ocorre igualmente em homens e mulheres (PASQUINI; ZANIS-NETO, 2001). Sua prevalência é de aproximadamente 1:360.000 (OTAN *et al.*, 2004) e a de indivíduos heterozigotos, que são portadores do gene, é de 1:300 (PASQUINI; ZANIS-NETO, 2001).

Embora evoluções na área da medicina tenham aumentado a sobrevivência de pacientes com AF, a maior parte deles ainda morre jovem, em consequência de complicações hematológicas, efeitos adversos do TCTH, e neoplasias malignas (D’ANDREA; GROMPE, 1997; MACMILLAN; WAGNER, 2010). A expectativa mediana de vida destes indivíduos é de 25 anos, mas alguns pacientes podem sobreviver por várias décadas (OTAN *et al.*, 2004).

Ao nível molecular, a AF caracteriza-se por instabilidade genômica e defeito no mecanismo de reparo do DNA (ALTER, 1996; ROSENBERG; GREENE; ALTER, 2003; ILURDOZ *et al.*, 2003). Até o momento foram descritos 16 genes associados à doença (FANCA, FANCB, FANCC, FANCD1, FANCD2, FANCE, FANCF, FANCG, FANCI, FANCJ, FANCL, FANCM, FANCN, FANCO, FANCP, FANCQ) (BOGLIOLO *et al.*, 2013), e o gene do grupo de complementação A, localizado no cromossomo 16, está envolvido em 66% dos

casos (PASQUINI; ZANIS-NETO, 2001; ILURDOZ *et al.*, 2003). Devido à grande diversidade genética, clinicamente a AF manifesta-se de maneira heterogênea, podendo variar desde anormalidades congênitas até pacientes com aparência considerada normal. Cerca de 25% a 40% dos pacientes não apresentam qualquer alteração (ALTER, 2005).

2.1.1 Manifestações Clínicas

As principais manifestações clínicas descritas em pacientes com AF são:

- Pigmentação anormal da pele: As manchas "*café au lait*" estão presentes em 55% a 60% dos pacientes com AF (KERVILER *et al.*, 2000; ILURDOZ *et al.*, 2003), os quais também podem apresentar hipopigmentação cutânea, com lesões semelhantes ao vitiligo, em uma prevalência de aproximadamente 30% (KERVILER *et al.*, 2000).

- Malformações esqueléticas: Mais de 50% dos indivíduos com AF apresentam baixa estatura devido ao retardo no crescimento, causado por um hipotálamo hipoativo, hipotireoidismo ou insuficiência de hormônio de crescimento (ILURDOZ *et al.*, 2003). Cerca de 35% a 50% possuem alterações nos membros superiores, que incluem hipoplasia ou ausência do rádio (7%), polidactilia e ausência de polegares (35%) (ILURDOZ *et al.*, 2003; SHIMAMURA; ALTER, 2010). Além disso, podem estar presentes em 25% dos pacientes outras anomalias de crânio e fenótipos faciais, como microcefalia, microstomia, micrognatia, microftalmia, estrabismo e fenda palpebral estreita (ILURDOZ *et al.*, 2003; ACIKGOZ *et al.*, 2005; SHIMAMURA; ALTER, 2010).

- Anormalidade de gônadas: Pacientes do gênero masculino tem alterações gonadais - como órgãos subdesenvolvidos, defeito na formação de espermatozoides e redução de fertilidade em aproximadamente 30% dos casos (ILURDOZ *et al.*, 2003; SHIMAMURA; ALTER, 2010). No gênero feminino, esta prevalência é de apenas 3% (ILURDOZ *et al.*, 2003; SHIMAMURA; ALTER, 2010), o que permite à algumas mulheres com AF terem filhos saudáveis. Apesar disto, durante a gestação, pode haver baixa contagem de células hematológicas, o que levará à necessidade frequente de transfusões

sanguíneas (ALTER *et al.*, 1991). Nabhan, *et al.* (2010), relataram que mesmo com perda de função normal dos ovários, a qual pode ser causada pelos efeitos do condicionamento, mulheres com AF em pós TCTH podem ter filhos normais, se tiverem sucesso no tratamento de recuperação ovariana.

- Anomalias no sistema urinário: Cerca de 20% dos pacientes apresentam alterações renais, que variam desde rins ectópicos ou em forma de ferradura, malformações e até mesmo agenesia (ILURDOZ *et al.*, 2003; SHIMAMURA; ALTER, 2010)

- Malformações otológicas: Acometem 10% dos indivíduos e incluem alteração de formato, orelhas com implantação baixa, canais auriculares pequenos ou ausentes, podendo ou não envolver perda auditiva (SHIMAMURA; ALTER, 2010).

- Defeitos cardíacos: estão presentes em 6% dos pacientes, e acometem mais comumente as regiões divisórias das cavidades, válvulas e ductos (ILURDOZ *et al.*, 2003; SHIMAMURA; ALTER, 2010).

- Alterações no trato gastrointestinal: Podem envolver atresia de órgãos e anus imperfurado em cerca de 5% dos indivíduos (KERVILLER *et al.*, 2000; ILURDOZ *et al.*, 2003; SHIMAMURA; ALTER, 2010).

- Alterações hematológicas: A falência medular progressiva apresenta-se geralmente por volta dos sete, oito anos de idade, iniciando com trombocitopenia ou leucopenia (EILER *et al.*, 2008). Após o tempo mediano de 3 anos do início das manifestações hematológicas, a pancitopenia instala-se lentamente (PASQUINI; ZANIS-NETO, 2001; ILURDOZ *et al.*, 2003), a medula óssea torna-se progressivamente hipoplásica, e as células sanguíneas vão sendo substituídas por células adiposas (EILER *et al.*, 2008). A pancitopenia piora com o passar do tempo, e o risco cumulativo de alterações hematológicas aos 50 anos é de 90% (KUTLER *et al.*, 2003a). De acordo com Ilurdoz, *et al.* (2003), todos os pacientes com AF terão, invariavelmente, algum grau de mau funcionamento medular.

- Susceptibilidade à transformações malignas: Pacientes com AF apresentam um risco elevado ao desenvolvimento de câncer, principalmente a tumores sólidos, leucemia mieloide aguda (LMA) e síndrome mielodisplásica (SMD), com uma incidência de aproximadamente 30%, 10% e 7%, respectivamente (ALTER, 2003; ALTER, 2005). Este risco é maior em

pacientes que manifestam a falência medular tardiamente, e naqueles que foram submetidos ao TCTH (ALTER, 2005; ROSENBERG *et al.*, 2005). Esta alta predisposição parece estar ligada à falha no mecanismo de reparo do DNA. Após as quebras cromossômicas, comuns em pacientes com AF, nem sempre o DNA é normalmente reparado, o que deve resultar em mutações, aumentando as chances de transformações malignas (ROSENBERG; GREENE; ALTER, 2003).

Com o aumento do sucesso do TCTH, os pacientes tem tido uma maior sobrevida e estão mais susceptíveis a manifestarem tumores sólidos (FROHNMAYER; FROHNMAYER, 2000). Pacientes com AF que alcançam a idade adulta possuem 50 vezes mais chances de apresentar estas neoplasias do que os indivíduos saudáveis (MASSEROT *et al.*, 2008), e a incidência cumulativa aos 48 anos de idade é de 29% (ROSENBERG; GREENE; ALTER, 2003). Além disso, embora o desenvolvimento destes tumores ocorra em idade mais avançada (idade mediana de 29 anos) do que as malignidades hematológicas (idade mediana de 11 anos) em pacientes com AF, isto ocorre precocemente comparado aos pacientes da população em geral (idade mediana de 68 anos) (ROSENBERG; GREENE; ALTER, 2003; ALTER, 2005).

Em um estudo desenvolvido por Rosenberg, Greene e Alter (2003), pacientes com tumores sólidos haviam recebido o diagnóstico de AF com idade mediana maior (7,6 anos) do que os pacientes sem câncer (4,6 anos), ou com LMA (3,8 anos). Segundo eles, isto sugere que pacientes com tumores sólidos devem apresentar características clínicas mais brandas. Nestes casos, os tumores sólidos poderão ser a primeira manifestação em pacientes com AF que não apresentam defeitos congênitos e que não tem histórico de falência medular (EILER *et al.*, 2008).

Os tumores sólidos mais frequentes são:

√ Neoplasias ginecológicas: Os tumores cervical, vulvar e de mama acometem mulheres jovens, na faixa dos 20 a 30 anos de idade. Alguns cânceres podem estar associados à infecção pelo papiloma vírus humano (HPV), e recomenda-se a vacinação preventiva ao vírus (FROHNMAYER; FROHNMAYER, 2000).

√ Tumores hepáticos: A grande maioria dos pacientes que apresenta câncer no fígado recebeu tratamento com andrógenos (ALTER, 1996; FROHNMAYER; FROHNMAYER, 2000; ALTER; KUPFER, 2013).

√ Carcinomas espinocelulares de cabeça e pescoço: Indivíduos com AF possuem um risco 700 vezes maior de progredirem com este tipo de câncer (ALTER, 2005), que é considerado o mais comum em adultos jovens (MASSEROT *et al.*, 2008). O risco desta população desenvolver CEC de cabeça e pescoço é 4,4 vezes maior em pacientes submetidos ao transplante, e os principais fatores de risco pós TCTH são o condicionamento com quimio e radioterapia, tratamento imunossupressor prolongado e, principalmente, a DECHc (ROSENBERG *et al.*, 2005).

A ocorrência destes tumores na mucosa bucal vem sendo descrita com frequência (JANSISYANONT; PAZOKI; ORD, 2000; SALUM *et al.*, 2006; MASSEROT *et al.*, 2008; BUDRUKKAR *et al.*, 2010; TORRES-PEREIRA *et al.*, 2013). Na boca, o CEC manifesta-se como um nódulo com ulceração central, e acomete principalmente a língua (FROHNMAYER, FROHNMAYER, 2000). Masserot, *et al.* (2008) relataram 13 casos de AF com CEC na região de cabeça e pescoço, sem associação a outros fatores de risco, como álcool e tabaco. Destes, 11 apresentavam lesões malignas localizadas na mucosa bucal, sendo que oito envolviam a língua.

Devido ao defeito no mecanismo de reparo do DNA, pacientes com AF apresentam hipersensibilidade à radioterapia e a agentes quimioterápicos, os quais estão associados com grande toxicidade. Por este motivo, a cirurgia é o tratamento de escolha para CEC bucal nestes indivíduos, e está indicada com o intuito de prevenir os danos causados pela quimio e radioterapia (KUTLER *et al.*, 2003b).

O CEC bucal usualmente ocorre após a primeira década de vida, mas as avaliações bucais e o rastreamento devem ser realizados desde a primeira consulta, ainda na infância. Além disso, os pacientes devem ser orientados a evitar substâncias tóxicas como tabaco e álcool, que estão associados à carcinogênese (ALTER; KUPFER, 2013), e instruídos a realizar o autoexame bucal, a fim de identificar lesões em estágio inicial e desordens com potencial de malignização, diminuir a morbidade e aumentar a sobrevida. .

A associação da infecção oral pelo HPV tem sido estudada em pacientes com AF, devido ao seu potencial carcinogênico, mas os resultados ainda são inconclusivos. O vírus parece ser mais frequente em pacientes com AF e CEC do que em pacientes com AF, sem câncer (KUTLER *et al.*, 2003b). Porém, outros autores não identificaram diferença na prevalência de HPV entre um grupo de indivíduos com AF e um grupo controle de anemia aplástica (ARAÚJO *et al.* 2011).

2.1.2 Outras manifestações de interesse estomatológico

Existem poucos artigos na literatura descrevendo as lesões da mucosa bucal em pacientes com AF. Além do CEC de boca, autores reportaram manifestações estomatológicas, incluindo lesões infecciosas, traumáticas, sangramento gengival, entre outros (NOWZARI *et al.*, 2001; OTAN *et al.*, 2004; ACIKGOZ *et al.*, 2005; ARAÚJO *et al.*, 2007; TEKCICEK *et al.*, 2007).

Gengivite e periodontite são observadas em pacientes com AF em uma prevalência que varia de 35% a 86% (AÇIKGÖZ *et al.*, 2005; ARAÚJO *et al.*, 2007; TEKCICEK *et al.*, 2007). Açıkgöz, *et al.* (2005) observaram estas lesões associadas a reabsorção óssea alveolar em uma amostra de indivíduos não submetidos ao TCTH e Nowzari, *et al.* (2001) sugeriram que a baixa imunidade dos pacientes, associada a alguns tipos de micro-organismos contribuem para uma forma severa de periodontite.

Hematomas traumáticos e sangramento gengival, possivelmente associados à plaquetopenia foram descritos em pacientes com AF não transplantados, em uma prevalência de 30% e 48%, respectivamente (ARAÚJO *et al.*, 2007).

Otan, *et al.* (2004) reportaram dois casos de aftas em irmãos com AF. Outros autores também descreveram estas lesões, em uma prevalência de 9% e 13% (AÇIKGÖZ *et al.*, 2005; ARAÚJO *et al.*, 2007).

Resende, *et al.* (2011) publicaram um caso de leucoplasia localizada na região retromolar em um paciente com 3 anos de pós TCTH. Um ano e meio

depois da biópsia excisional, uma leucoplasia ainda maior foi observada no mesmo local.

Hipossalivação, com fluxo salivar abaixo de 0,7ml/minuto, foi descrita em 56% de uma amostra de indivíduos com AF (TEKCICEK *et al.*, 2007).

Em um estudo sobre a avaliação cefalométrica de padrões faciais em pacientes com AF, Avila, *et al.* (2014) observaram que, em geral, estes indivíduos apresentam medidas ósseas menores comparadas às de pacientes sem a doença, micrognatia e padrão de crescimento dolicofacial.

2.1.3 Diagnóstico

A idade dos pacientes na data do diagnóstico varia desde o nascimento até aproximadamente 50 anos, com mediana de 6,5 anos para indivíduos do gênero masculino e de 8 anos para os indivíduos do gênero feminino (TANIGUCHI; D'ANDREA, 2006; ALTER, 2005). É nesta época que habitualmente manifesta-se a falência medular (PASQUINI; ZANIS-NETO, 2001).

O diagnóstico de AF é fundamentado na história familiar, na consanguinidade, nas manifestações clínicas e hematológicas (PASQUINI; ZANIS-NETO, 2001). Porém, estas características não são suficientes para concluir o quadro da doença. O diagnóstico deve ser confirmado com a realização de exame laboratorial, que explora a sensibilidade das células de AF a agentes clastogênicos, como a mitomicina C (MMC) e o diepoxibutano (DEB), os quais são capazes de induzir rupturas cromossômicas (AUERBACH, 1993; D'ANDREA; GROMPE, 1997). Quando adicionado DEB ou MMC em cultura de linfócitos T do sangue periférico de paciente com AF, há um maior número de quebras e consequentes alterações cromossômicas (PASQUINI; ZANIS-NETO, 2001; ILURDOZ *et al.*, 2003). Não há relação entre a gravidade da doença e a sensibilidade ao teste DEB (D'ANDREA; GROMPE, 1997). A hipersensibilidade aos agentes alquilantes está presente nas células independentemente do fenótipo, das anomalias congênitas e da severidade da doença (PASQUINI; ZANIS-NETO, 2001; ALTER; KUPFER, 2013). O teste com DEB possui alta

especificidade e sensibilidade, e é considerado o padrão para diagnóstico de AF e para exclusão de doenças similares (AUERBACH, 1993; NOWZARI *et al.*, 2001).

2.1.4 Tratamento

Segundo o manual para tratamento de complicações hematológicas da *Fanconi Anemia Research Fund* (OWEN; FROHNMAYER; EILER, 2005), terapias são necessárias em caso de citopenias com Hb < 8g/dL ou sintomas, plaquetas < 30.000 por mm³, contagem absoluta de neutrófilos < 500 por mm³, leucemia ou mielodisplasia com citopenias e alterações morfológicas da medula. O tratamento de pacientes com AF tem como objetivo alcançar a máxima sobrevivência, com as melhores condições clínicas possíveis (ILURDOZ *et al.*, 2003). Alguns pacientes mantêm durante anos uma situação de aplasia moderada, sem necessidade de tratamento. Outros, em muito pouco tempo devem ser submetidos a transfusões (AUERBACH, 1993).

Atualmente, as opções terapêuticas disponíveis são o tratamento de suporte com transfusões e antimicrobianos, quando necessário, a utilização de andrógenos (oximetolona), e fatores de crescimento sintéticos (G-CSF, GM-CSF, EPO), que visam estimular a produção de células do sistema sanguíneo, e o TCTH. Além disso, estudos atuais avaliam a eficácia da terapia gênica, que ocorre por meio de inserção de uma cópia funcional do gene afetado dentro de uma célula humana, a fim de corrigi-lo ou conferir a ele uma nova função (ILURDOZ *et al.*, 2003). Acredita-se que esta modalidade terapêutica será uma alternativa aos pacientes com AF que não possuem doadores histocompatíveis (ILURDOZ *et al.*, 2003), e que possa constituir o tratamento de eleição para a falência medular nesta população, tendo em vista os efeitos indesejados do TCTH (GLUCKMAN *et al.*, 1980).

O uso de andrógenos e fatores de crescimento é efetivo em vários casos, porém alguns pacientes tornam-se refratários ao tratamento (NOWZARI *et al.*, 2001; TANIGUCHI; D'ANDREA, 2006). Nestas situações, e quando

houver doador compatível, lança-se mão do TCTH (TANIGUCHI; D´ANDREA, 2006).

2.2 TRANSPLANTE DE CÉLULAS TRONCO HEMATOPOIÉTICAS

O TCTH é o procedimento terapêutico em que é realizada a infusão de células sanguíneas, com a finalidade de restabelecimento da hematopoiese após a aplasia medular. Esta modalidade terapêutica está indicada para pacientes com doenças não malignas congênitas, como a AF, em caso de falência medular (PASQUINI; ZANIS-NETO, 2001; WINGARD; HSU; HIEMENZ, 2011) e é o único tratamento capaz de corrigir as manifestações hematológicas, incluindo anemia aplástica, SMD e LMA (ALTER, 1996; EILER *et al.*, 2008).

As células progenitoras do sistema hematopoiético podem ser originárias da medula óssea, do sangue periférico e do sangue do cordão umbilical. Para cada fonte das células, existe uma classificação baseada no tipo de doador, que no caso de TCTH alogênico, pode ser doador aparentado ou não aparentado (PASQUINI; ZANIS-NETO, 2001).

Antes de o paciente ser submetido ao TCTH é necessário que receba doses de agentes citotóxicos e imunossupressores, associados ou não à radioterapia. A este procedimento, dá-se o nome de condicionamento, que tem como finalidade, erradicar o sistema imunológico alterado do paciente para que novas células hematopoiéticas sejam infundidas com menor probabilidade de rejeição (WINGARD; HSU; HIEMENZ, 2011). O regime de condicionamento varia de acordo com a idade do paciente, tipo de doador, fonte das células, evolução clínica da doença, e do protocolo de cada instituição (WINGARD; HSU; HIEMENZ, 2011). Na fase do transplante, é realizada também, a imunoprofilaxia da DECH, geralmente com a utilização de medicamentos como ciclosporina e metotrexate (BONFIM *et al.*, 2007; WINGARD; HSU; HIEMENZ, 2011).

Inicialmente, o TCTH em pacientes com AF não teve muito sucesso. O condicionamento era baseado no regime administrado para anemia aplástica

adquirida, com doses de 200mg/kg de ciclofosfamida (CFA), com ou sem radiação, o que resultava em excessiva toxicidade, DECHa severa e baixa sobrevida (GLUCKMAN *et al.*, 1980). Isso pode ser explicado pelo fato de as células de AF apresentarem hipersensibilidade a agentes clastogênicos, como a CFA e à radiação, devido à falha no mecanismo de reparo do DNA (ALTER, 1996; TANIGUCHI; D'ANDREA, 2006). Nas duas últimas décadas, autores estudaram diferentes protocolos de condicionamento com o intuito de diminuir a toxicidade e aumentar a sobrevida dos pacientes transplantados. Socié, *et al.* (1993), administraram doses de 20mg/kg/dia de CFA associadas a radiação e constataram que 10% da dose utilizada para anemia aplástica era suficiente em indivíduos com AF. Bonfim, *et al.* (2007) propuseram o uso de CFA 60mg/kg dividida em 4 doses de 15mg/kg, sem associação de radiação, para pacientes com doadores aparentados e consideraram-no um regime de condicionamento com sustentação do enxerto, bem tolerável e com sobrevida excelente. Além disso, a inclusão da fludarabina (FLU) colaborou para a melhor qualidade e expectativa de vida após o TCTH. Esta é uma substância anti-metabólita e suficientemente imunossupressora a ponto de aumentar a chance de enxertia, sem ser um agente alquilante, o que reduz a probabilidade de toxicidade (MACMILLAN; WAGNER, 2010). Segundo Gluckman, *et al.* (1995), o condicionamento de baixa intensidade é insuficiente para permitir pega do enxerto em pacientes com doadores alternativos. Nestes casos, o uso de FLU está associado a uma maior probabilidade de pega neutrofílica e uma prevalência de sobrevida de 3 anos de 52%, comparada a 13% em indivíduos não condicionados com FLU (WAGNER *et al.*, 2007).

Se o paciente apresentar citopenia moderada ou severa persistente (Hb < 80g/L, neutrófilos absolutos < $0,5 \times 10^9/L$, plaquetas < $20 \times 10^9/L$) e tiver um doador compatível, é recomendado partir para o TCTH, a fim de realizá-lo antes que o paciente tenha sido transfundido muitas vezes, previamente à terapia com andrógeno e antes do desenvolvimento de LMA e SMD, com o intuito de aumentar a taxa de sobrevida pós TCTH (MACMILLAN; WAGNER, 2010). Porém, o transplante pode ser adiado por características de risco como disfunção de órgãos, infecção descontrolada e doador pouco compatível (MACMILLAN; WAGNER, 2010). Se por algum motivo não for possível a

realização do TCTH, os pacientes seguem em atendimento ambulatorial para o tratamento, mesmo que paliativo, da doença.

Em média, 14 dias após o TCTH é possível observar a proliferação do enxerto, embora este tempo seja variável (WINGARD; HSU; HIEMENZ, 2011). Quando as células do doador passam a ocupar a área que era ocupada pela medula do receptor, denomina-se pega medular, ou pega do enxerto. Este momento é clinicamente definido quando a contagem de neutrófilos é acima de $500 \times 10^3 \mu\text{L}$ por três ou mais dias consecutivos, sem o suporte de fatores de crescimento, e quando as plaquetas atingem valores superiores a $20.000 \times 10^3 \mu\text{L}$ por três dias seguidos, sem a necessidade de transfusão por uma semana (BONFIM *et al.*, 2007). O tempo mediano de pega neutrofílica é de 19 dias (10-42 dias) e de pega plaquetária é de 21 dias (14-33 dias) (BONFIM *et al.*, 2007). Neste período de maior imunossupressão, que se estende desde o condicionamento até a pega medular, o paciente apresenta maior predisposição a desenvolver infecções, além de outras complicações, e é recomendável a realização de profilaxia antimicrobiana, antifúngica e antiviral (WINGARD; HSU; HIEMENZ, 2011).

O prognóstico do TCTH é melhor para pacientes mais jovens, em boa condição clínica, com complicações hematológicas mais brandas, que foram submetidos a poucas ou nenhuma transfusão, e que receberam células de doadores irmãos compatíveis (FROHNMAYER; FROHNMAYER, 2000).

2.3 DOENÇA DO ENXERTO CONTRA O HOSPEDEIRO

Embora o TCTH alogênico seja a única chance de cura hematológica em indivíduos com AF, após o transplante pode haver o desenvolvimento da DECH, a qual está associada a morbidade e mortalidade dos pacientes (VOGELSANG; LEE; BENSEN-KENNEDY, 2003). A DECH caracteriza-se por uma síndrome clinicopatológica em que as células T do doador, presentes no enxerto, reconhecem antígenos do tecido do paciente como estranhos e induzem resposta imune, causando dano tecidual (VOGELSANG; LEE; BENSEN-KENNEDY, 2003).

Para que a DECH ocorra, é necessário que o enxerto contenha células T do doador, que o hospedeiro apresente antígenos teciduais suficientemente diferentes dos do doador a ponto de permitirem que as células doadas os reconheçam como estranhos e que o paciente seja incapaz de rejeitar o enxerto por tolerância, falta de reconhecimento, ou imunossupressão, atingida pelo regime de condicionamento (WOO; LEE; SCHUBERT, 1997).

Há alguns anos, a DECH era classificada de acordo com o tempo de pós TCTH. Quando manifestada nos primeiros 100 dias após o transplante, era chamada de DECHa, e quando presente após o centésimo dia, DECHc. Atualmente esta distinção é realizada considerando também as características clínicas da doença (FILIPOVICH *et al.*, 2005). De acordo com o consenso de especialistas do NIH, tanto a DECHa quanto a DECHc apresentam duas subcategorias. A DECHa clássica é assim classificada quando lesões papulomatosas, rash cutâneo, náusea, vômito, diarreia e anorexia ocorrem até os 100 dias de pós TCTH. Quando os sinais clínicos da DECHa se manifestam sem associação a lesões de DECHc após os 100 dias, classifica-se como DECHa persistente ou tardia. A DECHc clássica apresenta sinais clínicos da doença, sem qualquer característica de DECHa, e quando há associação de manifestações da DECHa e da DECHc simultaneamente, dá-se o nome de síndrome de sobreposição (FILIPOVICH *et al.*, 2005).

2.3.1 Doença do enxerto contra o hospedeiro aguda

Normalmente a DECHa inicia sua manifestação entre 14 e 35 dias após o TCTH, mas pode se desenvolver já na primeira semana depois do transplante (DEEG; ANTIN, 2006). Sua incidência varia de 20% a 48% em pacientes que receberam células de doadores aparentados, de até 70% para TCTH com doador não aparentado e de 80% a 90% em casos de transplantes haploidênticos (GOKER; HAZNEDAROGLU; CHAO, 2001; TESHIMA *et al.*, 2005; EAPEN *et al.*, 2006).

Em um estudo retrospectivo, Guardioli, *et al.* (2004) verificaram que pacientes com AF possuem um risco elevado de apresentar DECHa, quando

comparados à indivíduos com anemia aplástica adquirida. Uma grande diferença foi observada quando foram analisados pacientes jovens, abaixo de 12 anos, os quais representam a maioria da população de AF submetida ao TCTH. Quando indivíduos mais velhos foram considerados, não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos. Os autores sugeriram, portanto, que um regime de profilaxia mais intenso seja utilizado para estes pacientes, visto que, segundo eles, a associação de ciclosporina e metotrexate está mais relacionada com o adiamento das manifestações de DECHa, do que à diminuição de sua incidência.

A DECHa acomete principalmente pele, fígado e trato gastrointestinal. O rash cutâneo é a alteração mais importante da pele. As manifestações hepáticas incluem icterícia com aumento de bilirrubina, e os principais sinais de DECHa no trato gastrointestinal são náusea, vômito, diarreia e dor abdominal (ANDERSON *et al.*, 1990).

Cerca de 35% a 60% dos pacientes com DECHa apresenta lesões na mucosa oral (SCHUBERT; CORREA, 2008). A DECHa manifesta-se na boca como lesões ulcerativas descamativas e dolorosas, eritema e atrofia da mucosa (WOO; LEE; SCHUBERT, 1997; HSIAO *et al.*, 1988)

Sua incidência e severidade são dependentes da disparidade HLA entre doador e paciente, incompatibilidade de gênero, fonte das células, efetividade de profilaxia para DECHa, regime de condicionamento, e múltiplas gestações devido a uma alo-imunização materna causada pelos antígenos de incompatibilidade fetais (NASH *et al.*, 1992).

2.3.2 Doença do enxerto contra o hospedeiro crônica

A DECHc é a complicação mais comum após o TCTH alogênico (FILIPOVICH *et al.*, 2005). Cerca de 50% dos pacientes que sobrevivem mais de um ano após o transplante desenvolvem a doença nos seus diversos graus (MAYS *et al.*, 2013).

Os principais fatores de risco para o desenvolvimento da DECHc são idade avançada do paciente, doadores do gênero feminino para receptores do

gênero masculino, regime de condicionamento com radiação corpórea total, doadores não aparentados, células provenientes do sangue periférico, infusão de linfócitos e histórico de DECHa (FLOWERS *et al.*, 2011).

A DECHc assemelha-se clinicamente e histologicamente a várias doenças autoimunes e outras doenças imunológicas como esclerose sistêmica progressiva e síndrome de Sjögren (SCHULMAN *et al.*, 1980). Portanto, é definida como uma desordem aloimune e autoimune multissistêmica, caracterizada por desregulação imune, imunodeficiência, impedimento funcional de órgãos e redução de sobrevida (MAYS *et al.*, 2013).

Os sintomas da DECHc usualmente ocorrem até o terceiro ano após o TCTH. Suas manifestações podem ser restritas a um sítio anatômico, ou envolver vários órgãos simultaneamente, e normalmente acarretam dor e diminuição da qualidade de vida (FILIPOVICH *et al.*, 2005; MAYS *et al.*, 2013). Os locais onde frequentemente são observados sinais de DECHc são a pele, olhos, pulmões, trato gastrointestinal, fígado, articulações, trato genitourinário e boca (MAYS *et al.*, 2013). As manifestações cutâneas mais comuns são as de características liquenoides, o eritema, hipo ou hiperpigmentação e esclerose. Nos olhos, a DECHc pode causar ceratoconjuntivite seca, fotofobia associadas a dor e irritação. A bronquiolite obliterante é a principal alteração quando há envolvimento dos pulmões, podendo haver insuficiência respiratória. No trato gastrointestinal e no fígado, a DECHc se manifesta principalmente por meio de estreitamento de esôfago e colestase, respectivamente. O envolvimento das articulações normalmente é influenciado pelas alterações fasciais, que provocam rigidez articular, e lesões de aspecto liquenoide são sinais de DECHc genital, a qual normalmente está associada às manifestações de DECHc na boca (WOO; LEE; SCHUBERT, 1997; FILIPOVICH *et al.*, 2005).

Seu diagnóstico é normalmente clínico, visto que pode afetar vários órgãos, e a biópsia nem sempre é um procedimento viável (WOO; LEE; SCHUBERT, 1997).

A DECHc vem sendo apontada como um potencial fator de risco para o desenvolvimento de CEC de boca e de pele (CURTIS *et al.*, 2005; DEMAROSI *et al.*, 2005). Foi sugerido que injúrias imunológicas de longo prazo, causadas por células T na mucosa devem predispor este tecido às transformações malignas. Devido à falha nos mecanismos imunes de sobrevivência, ou à falta

de supressão mediada pelas células T, células tumorais malignas devem se desenvolver e se proliferar (OTSUBO *et al.*, 1997).

O tipo e duração da terapia imunossupressora parecem influenciar no desenvolvimento de CEC. Pacientes que recebem tratamento à base de azatioprina por mais de 24 meses possuem mais chances de apresentar neoplasias. Além disso, o histórico de DECHa, previamente à DECHc, também aumenta o risco às transformações malignas (GUARDIOLA *et al.*, 2004; CURTIS *et al.*, 2005).

2.3.2.1 Manifestações bucais de doença do enxerto contra o hospedeiro crônica

A boca é o segundo órgão mais acometido pela DECHc, com uma prevalência que varia de 6% a 80. Em alguns casos, a mucosa oral é o primeiro e/ou único local de manifestação clínica da DECHc (WOO; LEE; SCHUBERT, 1997).

A apresentação clínica da doença é caracterizada por diversos tipos e intensidades de alterações, que acometem qualquer localização da boca e, portanto, o lábio, mucosas labial e jugal, língua, palato duro e mole, assoalho bucal e gengiva, devem ser avaliados com cautela, assim como a função salivar e o movimento de abertura bucal (MAYS *et al.*, 2013).

Histologicamente, a DECHc na mucosa bucal caracteriza-se por atrofia epitelial, degeneração das células basais, infiltrado inflamatório e presença de corpos apoptóticos. As glândulas salivares afetadas podem apresentar infiltrado linfocitário ou linfoplasmocitário e necrose epitelial do ducto salivar, a qual pode desencadear obstrução ou fibrose ductal (WOO; LEE; SCHUBERT, 1997; SOARES *et al.*, 2005).

Em um consenso do NIH realizado em 2005, especialistas propuseram um critério padronizado para o diagnóstico da DECHc, avaliando a extensão e gravidade da doença em vários órgãos, incluindo a boca (FILIPOVICH *et al.*, 2005). De acordo com este documento, existem sinais e sintomas que quando observados clinicamente são suficientes para estabelecer a presença de

DECHc. Estas manifestações são chamadas sinais diagnósticos, e na boca incluem as lesões liquenoides, placas hiperkeratóticas e restrição de abertura bucal por esclerose. Os sinais distintos são aqueles que necessitam de um exame complementar ou do comprometimento simultâneo de outro órgão para confirmar o diagnóstico. Dentre estas alterações bucais da DECHc estão as úlceras, mucocele, atrofia, pseudomembranas e xerostomia. Os sinais comuns (gingivite, mucosite, eritema e dor) referem-se às manifestações observadas tanto na forma aguda, quanto na forma crônica da doença, e que não são suficientes para fazer o diagnóstico de manifestações bucais de DECHc (FILIPOVIH *et al.*, 2005).

2.3.2.1.1 Carcinoma espinocelular de boca em pacientes com manifestações bucais de DECHc

Otsubo, *et al.* (1997), apresentaram o caso de uma moça de 21 anos com histórico de DECHa e DECHc. Dentre as manifestações da DECHc, a paciente apresentava uma placa esbranquiçada na gengiva. Quatro anos após o TCTH, a leucoplasia se transformou em CEC bucal.

Em um relato, Abdelsayed, *et al.* (2002), descreveram os casos de dois pacientes jovens, de 14 e 24 anos, que desenvolveram CEC na língua, associado a um carcinoma cutâneo, e na mucosa jugal, respectivamente, após histórico de DECH.

Montebugnoli, *et al.* (2010) relataram dois CEC de língua e assoalho bucal, em uma jovem de 26 anos após a manifestação bucal de DECHc.

Finalmente, Salum, *et al.* (2006) reportaram o caso de CEC de língua em paciente com AF, do sexo masculino, de 18 anos de idade, e 11 anos de pós-TCTH, com histórico de DECH crônica bucal

2.3.2.1.2 Escala do consenso de especialistas do NIH

Para realizar a avaliação das manifestações bucais de DECHc, utiliza-se a escala proposta pelo consenso de especialistas do NIH, a qual possui escores que variam de zero a 15, em ordem crescente de intensidade (FILIPOVICH *et al.*, 2005; PAVLETIC *et al.*, 2006).

Nesta escala (ANEXO 3) são analisadas as seguintes lesões orais:

- Eritema: É definido como áreas avermelhadas, que podem estar associadas à atrofia e edema da mucosa (MAYS *et al.*, 2013). Normalmente desencadeia desconforto maior do que lesões liquenoides, porém, menor do que as úlceras (ELAD *et al.*, 2010). Na escala do NIH, são avaliadas a extensão e a intensidade da coloração do eritema, em um escore que varia de 0 a 3 (PAVLETIC *et al.*, 2006).

- Lesões liquenoides e placas hiperkeratóticas: São caracterizadas por lesões brancas estriadas, e placas esbranquiçadas, respectivamente. Normalmente não apresentam sintomatologia dolorosa, embora estejam muitas vezes associadas à reações inflamatórias (TREISTER *et al.*, 2008). A extensão destas alterações são contabilizadas em conjunto na escala do NIH, com pontuação de 0 a 3 (PAVLETIC *et al.*, 2006).

- Úlceras: Representam a ruptura epitelial da mucosa. Geralmente apresentam dor intensa, e estão associadas à gravidade das manifestações bucais de DECHc (TREISTER *et al.*, 2008). A sintomatologia pode acarretar o impedimento de alimentação, fala e de higienização oral (IMANGULI *et al.*, 2008). Além disso, são consideradas uma grande rota para infecção, visto que a integridade da mucosa bucal está comprometida (MAYS *et al.*, 2013). Segundo o consenso do NIH, são classificadas de acordo com a extensão da área ulcerada, podendo apresentar escore igual a 0, 3 ou 6. Esta pontuação de maior peso na escala, deve-se ao impacto que as úlceras podem causar nos pacientes (PAVLETIC *et al.*, 2006).

- Mucoceles: Apresentam-se como bolhas com acúmulo de saliva causadas por obstrução, fibrose ou rompimento do ducto de glândulas salivares menores (WOO; LEE; SCHUBERT, 1997; MAYS *et al.*, 2013). Normalmente são assintomáticas, raramente causando desconforto (WOO;

LEE; SCHUBERT, 1997; TREISTER *et al.*, 2008). São contabilizadas na escala do NIH quando presentes no lábio inferior ou no palato mole. A pontuação da mucocele varia de 0 a 3, e diferentemente das outras alterações, é feita pelo número de vesículas ou bolhas observadas nestas regiões (PAVLETIC *et al.*, 2006).

Alguns estudos investigaram a aplicabilidade da escala do NIH para manifestações bucais da DECHc e verificaram que a ferramenta é fácil de ser empregada, e possui validade clínica (TREISTER *et al.*, 2010; ARAÚJO, 2013). Apesar de haver alguma discrepância na avaliação das lesões que compõem o escore, a escala manteve valores finais reprodutíveis. Dentre as principais dificuldades no uso deste instrumento, foram descritas a determinação da percentagem da área acometida pelas lesões, e a distinção das gradações de cor do eritema.

Para facilitar a definição da área total atingida por cada tipo de manifestação, Vigorito, *et al.* (2011) propuseram a divisão imaginária da boca em três áreas (FIGURA 1), que correspondem às seguintes percentagens:

- 40% da área total: vermelhão do lábio, mucosa labial superior e inferior, mucosa jugal bilateral;
- 40% da área total: língua (dorso, ventre e bordo);
- 20% da área total: palato duro e palato mole.

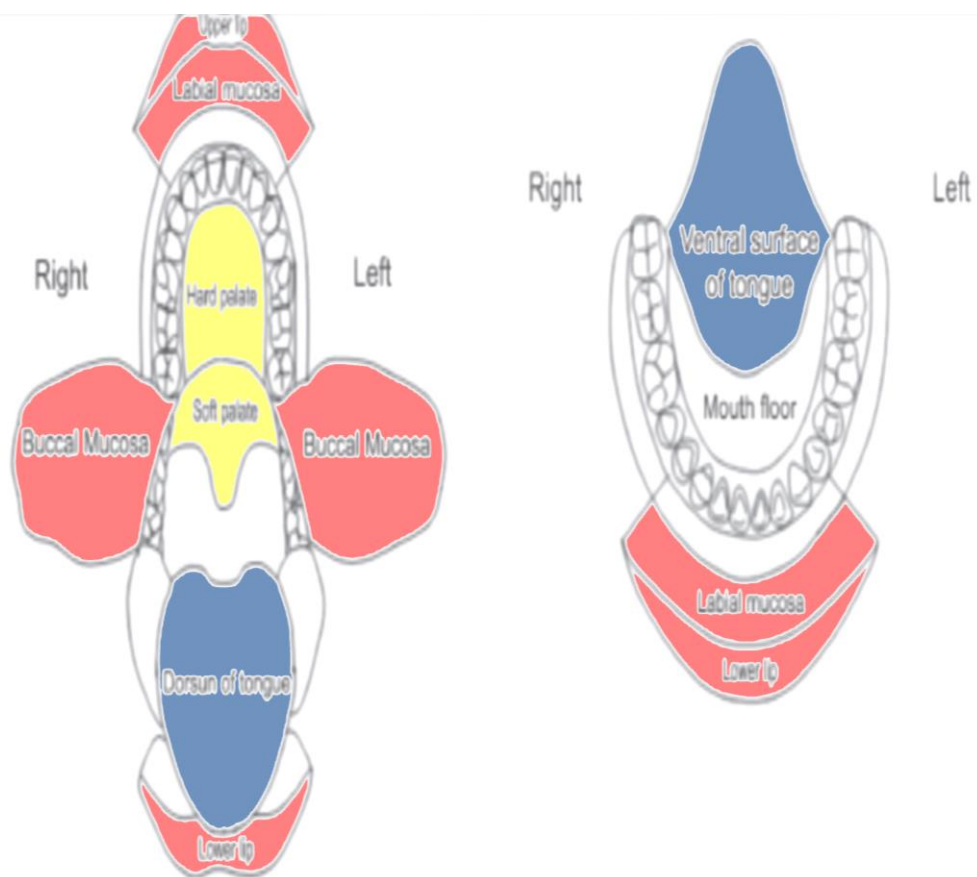


FIGURA 1 – DIVISÃO DA MUCOSA BUCAL EM TRÊS ÁREAS DISTINTAS

FONTE: Vigorito, *et al.* (2011)

3 METODOLOGIA

3.1 APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do Setor de Ciências da Saúde e do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná e está sob registro de número CAAE: 10881812.1.0000.0102 (ANEXO 1; ANEXO 2).

3.2 DELINEAMENTO DA PESQUISA

Trata-se de um estudo observacional transversal.

3.3 AMOSTRA

3.3.1 Critérios de inclusão

Foram incluídos neste estudo, pacientes com diagnóstico de AF em pós TCTH, que não estavam internados e que faziam acompanhamento médico no ambulatório do Serviço de Transplante de Medula Óssea (STMO) do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (HC-UFPR) durante o período de janeiro a dezembro de 2013. Não foram estabelecidos limites de idade.

3.3.2 Critérios de exclusão

Os indivíduos que foram submetidos a mais de um TCTH, que tiveram seu exame físico impossibilitado pela presença de câncer bucal, ou que não apresentaram todas as informações referentes ao transplante no prontuário médico foram excluídos do estudo.

3.4 CALIBRAÇÃO

Previamente ao início da coleta de dados, foi realizada calibração intra e interexaminador do pesquisador, quanto à escala do NIH. Esta ocorreu por meio da visualização da projeção de uma sequência de nove fotografias intrabucais de dez pacientes submetidos ao TCTH alogênico e com presença ou não de manifestações bucais de DECH. As fotografias permitiam a visualização de todas as áreas de avaliação propostas pelo consenso do NIH: lábios superior e inferior, mucosa labial superior e inferior, mucosa jugal bilateral, dorso e bordo lingual bilateral, palato duro e palato mole (FIGURA 2).



FIGURA 2 - MODELO DE SEQUENCIA FOTOGRÁFICA UTILIZADA DURANTE A CALIBRAÇÃO INTRA E INTEREXAMINADOR, PREVIAMENTE À COLETA DE DADOS

FONTE: O autor (2014)

Os escores das avaliações foram tabulados no programa Statistical Package for the Social Sciences® (SPSS, Inc., Chicago, IL, EUA), versão 17.0, o qual foi utilizado para análise estatística da calibração.

3.4.1 Calibração intraexaminador

Para a avaliação intraexaminador, foram confrontados os escores de duas análises realizadas pelo pesquisador, com um intervalo de duas semanas entre elas. Os mesmos casos foram projetados, porém em sequencias diferentes. Ambas as avaliações ocorreram em uma sala de aula equipada com um projetor EPSON LCD, modelo H367A.

3.4.2 Calibração interexaminador

Os escores da primeira avaliação foram comparados ao padrão ouro (escores determinados por um consenso de três especialistas em Estomatologia do curso de Odontologia da UFPR), que analisaram a sequência fotográfica similar projetada pelo mesmo equipamento em sala de aula.

Para verificar a concordância intra e interexaminador dos dados categóricos ordinais (graus de lesões eritematosas, liquenoides, ulceradas e mucocelos) foi utilizado o coeficiente Kappa ponderado, comparando-se as duas avaliações do pesquisador e os escores do pesquisador aos escores do padrão ouro, respectivamente. Para análise da concordância, foram adotados os valores de Kappa conforme descrito por Landis e Koch (1977), em que a força de concordância varia de pobre ($kp < 0,00$) a quase perfeita ($0,81 < kp < 1,00$) (TABELA 1).

A concordância intra e interexaminador do escore geral do NIH (variável numérica) foi verificada utilizando-se o Coeficiente de Correlação Intraclasse (CCI).

TABELA 1 - 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. 159-174, 1977.

Os resultados da calibração estão expostos na TABELA 2.

TABELA 2. RESULTADOS DA CONCORDÂNCIA INTRA E INTEREXAMINADOR DO PESQUISADOR DURANTE A CALIBRAÇÃO

	Concordância intraexaminador	Concordância interexaminador
Eritema	$k_p = 0,318$	$k_p = 0,300$
Placas hiperkeratóticas e lesões liquenoides	$k_p = 0,762$	$k_p = 0,681$
Úlceras	$k_p = 1,000$	$k_p = 0,559$
Mucocele	$k_p = 0,857$	$k_p = 0,857$
Escore geral	CCI = 0,969	CCI = 0,934

FONTE: O autor (2014)

3.5 COLETA DE DADOS

Todos os indivíduos com AF em pós TCTH alogênico que aguardavam o atendimento médico no ambulatório do STMO do HC-UFPR foram convidados a comparecer ao consultório odontológico do mesmo serviço. Os pacientes que consentiram em participar da pesquisa foram submetidos a exame clínico. Durante a anamnese, os dados pessoais e socioeconômicos foram respondidos pelos pacientes e/ou seus responsáveis. As informações relacionadas ao transplante, assim como as medicações utilizadas na data da consulta foram coletados dos prontuários médicos. O exame físico intrabucal foi realizado por um único cirurgião-dentista previamente calibrado, preconizando as normas básicas de biossegurança, em equipamento odontológico com luz artificial e com o auxílio de espátulas de madeira, gazes estéreis, afastadores plásticos bucais e seringa de ar comprimido. O objetivo do exame foi verificar a presença de manifestações bucais da DECH, segundo

o consenso do NIH (FILIPOVICH *et al.*, 2005). Os dados do exame, assim como as informações coletadas durante a anamnese, foram descritas em ficha clínica especificamente desenvolvida para este estudo (APÊNDICE 1), e as lesões orais de DECHc foram classificadas segundo a escala do NIH (ANEXO 3).

Não existe um padrão geral utilizado para distinguir os pacientes de acordo com o tempo de pós transplante. No presente estudo optou-se por separá-los em fases distintas de pós TCTH, visto que nestes períodos eles estão em situações clínicas e medicamentosas diferentes uns dos outros. Foram incluídos no pós TCTH imediato, pacientes com até 12 meses de pós transplante, período em que muitos indivíduos estão estabilizando sua imunidade e contagem de células sanguíneas, e estão sob tratamento imunossupressor e profilaxia antimicrobiana. Como a ocorrência de DECHc é mais comumente observada até o terceiro ano de pós TCTH, a divisão entre o período intermediário e tardio recebeu este corte. Pacientes em pós TCTH entre 12 e 48 meses foram distribuídos no pós TCTH intermediário, e os indivíduos submetidos ao transplante há 48 meses ou mais, ficaram concentrados no pós TCTH tardio.

3.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados coletados foram tabulados e organizados no programa *Statistical Package for the Social Sciences*® (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA), versão 20.0, o qual foi utilizado para a realização da estatística descritiva e analítica. Para a verificação da associação estatística entre a presença de manifestações bucais de DECHc, segundo a escala do NIH, e as demais variáveis, foram utilizados os testes de Qui-quadrado, Teste exato de Fisher e Qui-quadrado de tendência linear.

A significância estatística foi considerada quando $p < 0,05$.

4 RESULTADOS

Este estudo avaliou 103 pacientes com diagnóstico de AF em pós transplante alogênico de células tronco hematopoiéticas. Destes, sete (4%) foram excluídos por terem sido submetidos a mais de um TCTH (n=4), por terem seu exame físico impossibilitado devido ao desconforto causado por câncer na mucosa bucal (n=2), ou por não possuírem informações completas referentes ao transplante no prontuário médico (n=1). A amostra foi então composta por 96 pacientes com idade mediana de 16 anos (variação de 5 a 42 anos), sendo 51 (53%) indivíduos do gênero feminino e 45 (47%) do gênero masculino.

Aproximadamente 25% dos pacientes (n=22) estavam sob profilaxia ou tratamento imunossupressor na data da avaliação odontológica. A maior parte deles (n=18) usava exclusivamente medicação sistêmica, que incluía ciclosporina, micofenolato mofetil, sirolimus e prednisona isolados ou em associações. Cinco pacientes (5%) faziam uso de solução tópica com corticosteroide para a mucosa bucal. Destes, somente um estava sob uso exclusivo de medicação tópica.

Segundo a escala do NIH, 40 pacientes (42%) apresentaram manifestações bucais compatíveis com DECHc, e a maioria deles (n=29; 73%), encontrava-se no período de pós TCTH tardio. Os dados demográficos, as características do TCTH dos pacientes, assim como informações sobre DECH estão descritos na TABELA 3.

TABELA 3 - DADOS DEMOGRÁFICOS E INFORMAÇÕES ASSOCIADAS AO TCTH E PÓS TCTH DOS PACIENTES

	Pacientes com manifestações bucais de DECHc	Pacientes sem manifestações bucais de DECHc	Total
Número de pacientes	40 (42%)	56 (58%)	96 (100%)
Idade (em anos): mediana e variação	18 (5-32)	13 (6-42)	16 (5-42)
Gênero			
Masculino	22 (55%)	23 (41%)	45 (47%)
Feminino	18 (45%)	33 (59%)	51 (53%)
Regime de condicionamento			
CFA	20 (50%)	24 (43%)	44 (46%)
Associação de quimioterápicos	14 (35%)	28 (50%)	42 (44%)
Quimioterapia + ICT	6 (15%)	4 (7%)	10 (10%)
Fonte das células			
Medula óssea	36 (90%)	48 (86%)	84 (88%)
Cordão umbilical	3 (8%)	8 (14%)	11 (11%)
Sangue periférico	1 (2%)	0 (0%)	1 (1%)
Doador			
Irmão	18 (45%)	23 (41%)	41 (43%)
Outros parentes	4 (10%)	7 (13%)	11 (11%)
Não aparentado	15 (38%)	23 (41%)	38 (40%)
Haploidentico	3 (7%)	3 (5%)	6 (6%)
Idade do doador (em anos): mediana e variação	19 (0-60)	13,5 (0-64)	17 (0-64)
Gênero do doador x gênero do paciente			
Masculino x masculino	10 (25%)	17 (30%)	27 (28%)
Masculino x feminino	11 (28%)	12 (21%)	23 (24%)
Feminino x feminino	12 (30%)	16 (29%)	28 (29%)
Feminino x masculino	7 (17%)	11 (20%)	18 (19%)
Tempo de pós TCTH (em meses): mediana e variação	103 (3-211)	41,5 (1-261)	62,5 (1-261)
Fases do pós TCTH			
Imediata (até 12 meses de pós TCTH)	3 (7%)	16 (29%)	19 (20%)
Intermediária (de 13 a 47 meses de pós TCTH)	8 (20%)	14 (25%)	22 (23%)
Tardia (a partir de 48 meses de pós TCTH)	29 (73%)	26 (46%)	55 (57%)
Histórico de DECHa	10 (25%)	10 (18%)	20 (21%)
Histórico de DECHc em outros órgãos*	27 (68%)	15 (27%)	42 (44%)

FONTE: O autor (2014)

NOTA: *Os dados do histórico de comprometimento bucal de DECHc, segundo o prontuário médico não foi considerado nesta parte dos resultados para não comprometer a análise da associação estatística entre esta variável e a presença de manifestações bucais da doença.

De acordo com dados coletados dos prontuários médicos, 25% dos pacientes com manifestações bucais de DECHc tinham histórico de DECHa, e 68% apresentavam histórico de DECHc. Contudo, estes dados não foram mensurados de acordo com a escala do NIH. Segundo estas informações, a pele foi o órgão mais acometido pela DECHa, enquanto a boca teve maior prevalência de manifestações de DECHc (TABELA 4).

TABELA 4 – RELAÇÃO ENTRE MANIFESTAÇÕES BUCAIS DA DECHc E HISTÓRICO DE DECHa E DECHc, DE ACORDO COM DADOS COLETADOS DOS PRONTUÁRIOS MÉDICOS

	Pacientes com manifestações bucais de DECHc	Pacientes sem manifestações bucais de DECHc	Total
Histórico de DECHa			
Pele	8 (20%)	11 (20%)	19 (20%)
Fígado	7 (18%)	2 (4%)	9 (9%)
Boca	3 (8%)	2 (4%)	5 (5%)
Intestino	3 (8%)	2 (4%)	5 (5%)
Histórico de DECHc			
Boca	22 (55%)	11 (20%)	33 (34%)
Fígado	16 (40%)	11 (20%)	27 (28%)
Pele	12 (30%)	6 (11%)	18 (19%)
Pulmão	4 (10%)	6 (11%)	10 (10%)
Olhos	6 (15%)	2 (4%)	8 (8%)
Intestino	4 (10%)	2 (4%)	6 (6%)
Outros	0 (0%)	2 (4%)	2 (2%)

FONTE: O autor (2014)

NOTA: Estas percentagens não somam 100% porque alguns pacientes apresentaram sinais de DECH em mais de um órgão.

Para efeito da estatística analítica, algumas variáveis tiveram que ter suas categorias agrupadas, de modo que permitissem a validade do teste (TABELA 5). Todas as variáveis listadas foram correlacionadas à presença ou ausência de manifestações bucais da DECHc, segundo a escala do NIH.

TABELA 5 - DESCRIÇÃO DAS VARIÁVEIS, SUAS CATEGORIAS, TESTES ESTATÍSTICOS UTILIZADOS E RESULTADOS DA ANÁLISE

Variáveis	Categorias	P	Teste estatístico
Idade do paciente	5 a 10 anos 11 a 15 anos 16 a 20 anos Acima de 20 anos	<0,001**	Qui quadrado de tendência linear
Gênero do paciente	Masculino Feminino	0,178	Qui quadrado
Condicionamento	Quimioterapia Quimioterapia + ICT	0,157	Exato de Fisher
Fonte das células	Medula óssea Outras	0,531	Qui quadrado
Doador	Aparentado Não aparentado	0,724	Qui quadrado
Idade do doador	0 a 10 anos 11 a 20 anos 21 a 30 anos 31 a 40 anos Acima de 40 anos	0,845	Qui quadrado de tendência linear
Gênero do doador – gênero do paciente	Masculino – masculino Masculino – feminino Feminino – feminino Feminino – masculino	0,167	Qui quadrado
Fases de pós TCTH	Imediata Intermediária Tardia	0,007**	Qui quadrado de tendência linear
Histórico de DECHa	Sim Não	0,396	Qui quadrado
Histórico de DECHc em outros órgãos*	Sim Não	0,010**	Qui quadrado

*DECHc nos diferentes órgãos, com exceção da boca; **Resultados estatisticamente significantes

FONTE: O autor (2014)

As variáveis idade do paciente, fase do pós TCTH e histórico de DECH em outros órgãos apresentaram associação estatisticamente significativa com a presença de manifestações bucais da DECHc, segundo a escala do NIH ($p < 0,001$; $p = 0,007$; $p = 0,010$, respectivamente).

Todos os pacientes com DECH na mucosa bucal foram classificados por meio de sinais diagnósticos, como placas hiperkeratóticas e lesões liquenoides. As placas brancas foram as lesões mais prevalentes, tendo sido observadas em 95% dos pacientes com manifestações bucais da DECHc. As lesões liquenoides, atrofia, eritema, e úlceras também foram identificadas, mas em uma quantidade menor de indivíduos (30%, 28%, 15%, 5%, respectivamente). A distribuição de pacientes com manifestações bucais de DECHc, de acordo com o tempo de pós TCTH está ilustrada no GRÁFICO 1.

A língua, a mucosa jugal e o palato duro foram as localizações mais acometidas pela doença. A distribuição destas manifestações de acordo com os diferentes sítios da mucosa estão expostas na TABELA 6.

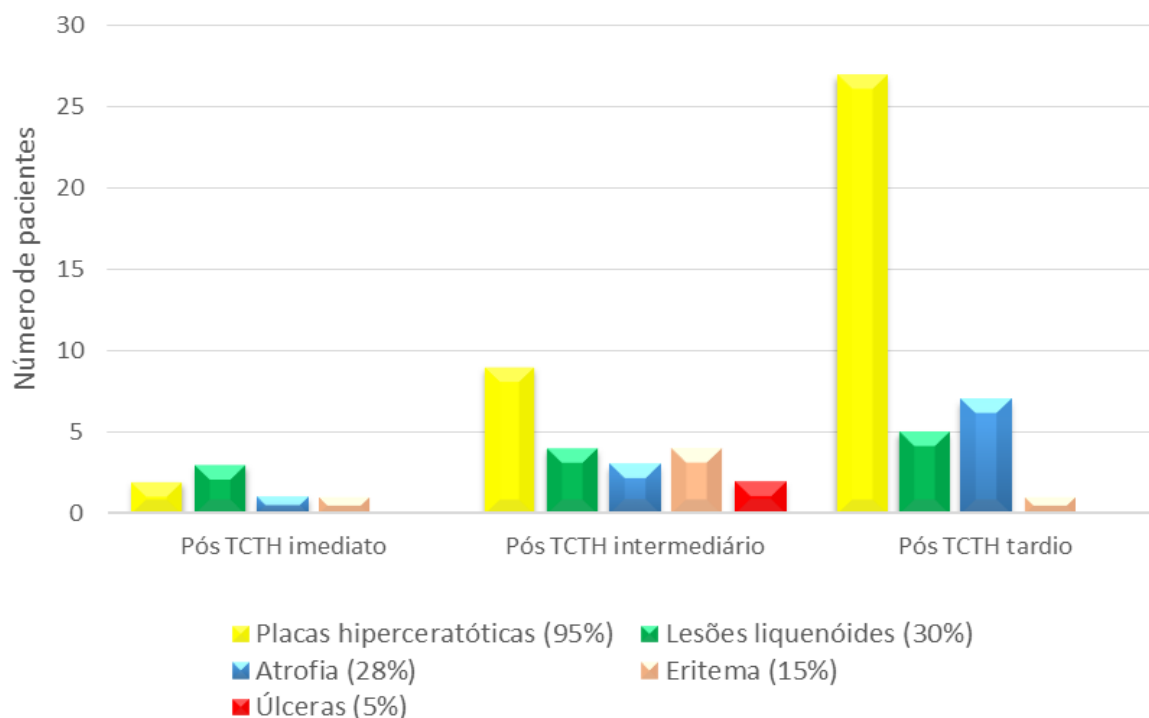


GRÁFICO 1 – DISTRIBUIÇÃO DE PACIENTES COM AS DIFERENTES MANIFESTAÇÕES BUCAIS DE DECHc, DE ACORDO COM O TEMPO DE PÓS TCTH

FONTE: O autor (2014)

TABELA 6 - DISTRIBUIÇÃO DAS LESÕES DE DECHc, DE ACORDO COM AS SUAS LOCALIZAÇÕES NA MUCOSA ORAL

	Placas hiperceratóticas	Lesões liquenoides	Eritema	Atrofia	Úlceras
Lábio	3	2	2	0	3
Mucosa labial	1	2	2	0	0
Mucosa jugal unilateral	4	0	0	0	1
Mucosa jugal bilateral	3	5	5	0	1
Retrocomissura unilateral	4	0	0	0	1
Retrocomissura bilateral	10	2	0	0	0
Dorso lingual	14	1	1	9	0
Ventre lingual	0	2	1	0	1
Bordo lingual unilateral	3	3	1	1	1
Bordo lingual bilateral	1	3	0	0	0
Palato duro	20	0	1	0	1
Gengiva	6	1	0	0	0
TOTAL	67	21	13	10	9

FONTE: O autor (2014)

NOTA: As mucocelas não estão descritas na tabela por não terem sido observadas nesta amostra.

O escore da escala do NIH variou de 0 a 10, com média igual a 0,82 ($\pm 1,642$), e mediana igual a 0. A distribuição destes valores está apresentada no GRÁFICO 2. Quando considerados apenas os pacientes com manifestações de DECHc, o valor médio foi 1,95 ($\pm 2,074$) e o valor mediano foi igual a 01, com uma variação de escore de 01 a 10.

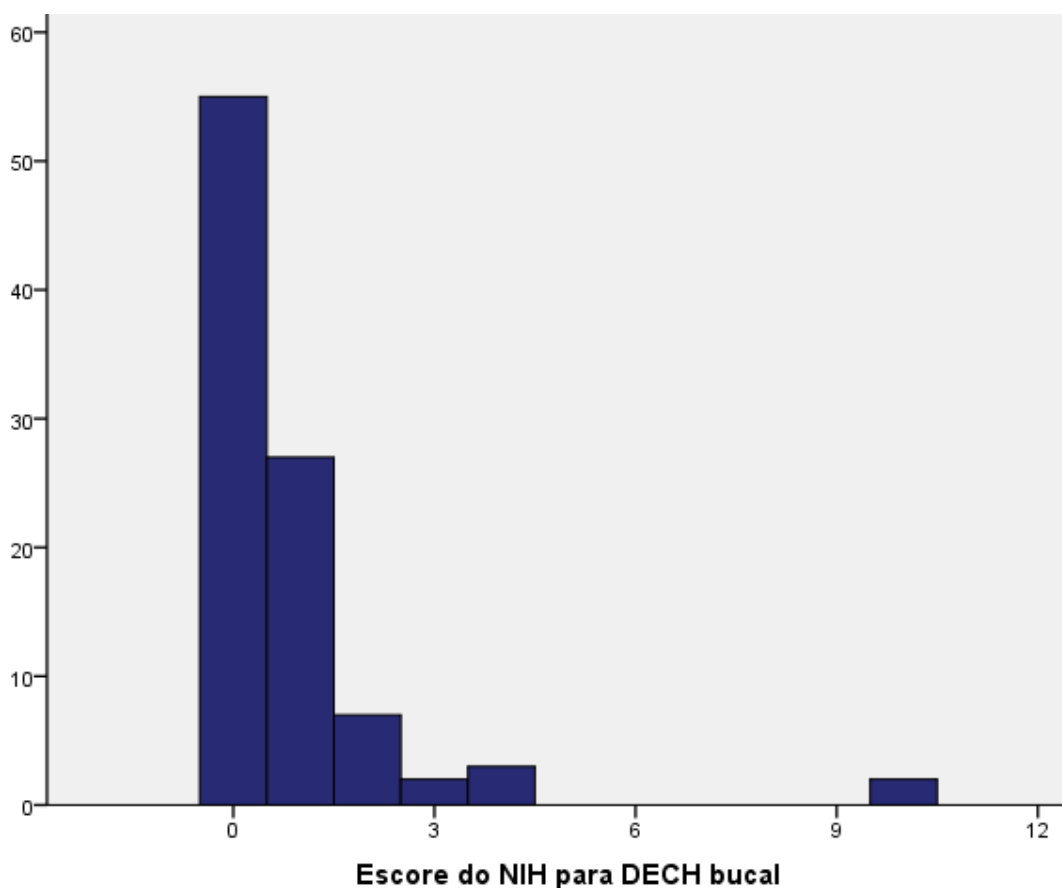


GRÁFICO 2. DISTRIBUIÇÃO DOS ESCORES DE MANIFESTAÇÕES BUCAIS DE DECHc EM PACIENTES COM AF EM PÓS TCTH, SEGUNDO A ESCALA DO NIH.

FONTE: O autor (2014)

Considerando a distribuição dos escores do NIH para manifestações bucais de DECHc de acordo com o tempo de pós transplante, foi possível observar que tanto os casos mais brandos, quanto os pacientes que apresentaram escores intermediários, estavam distribuídos homogeneamente nas diferentes fases de pós TCTH. Porém, os dois casos mais graves da doença, que manifestaram escore 10, estavam localizados no pós TCTH intermediário, ou seja, entre 12 e 48 meses (GRÁFICO 3).

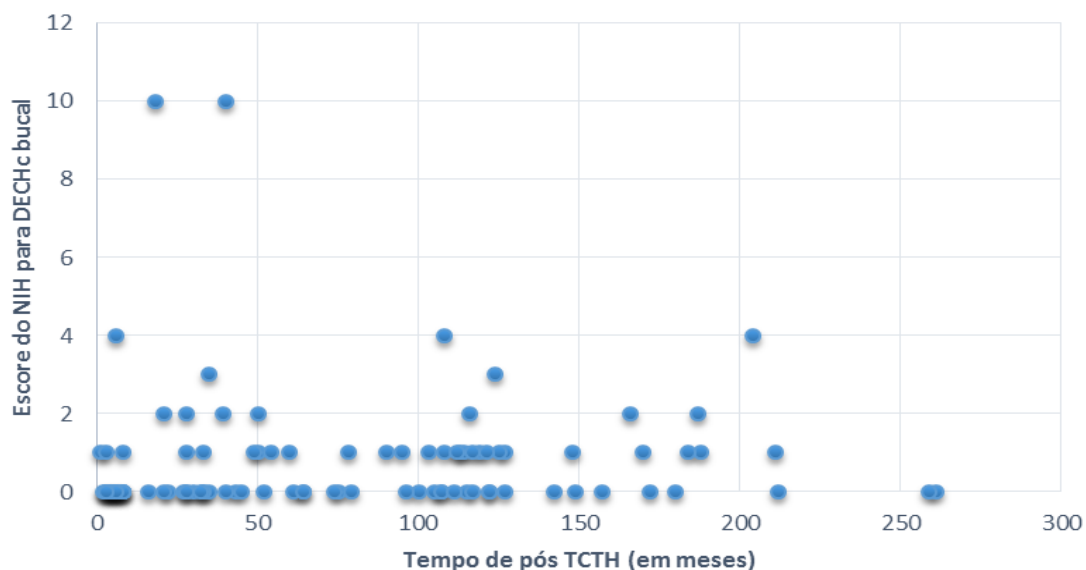


GRÁFICO 3. DISTRIBUIÇÃO DOS ESCORES DA ESCALA DO NIH PARA MANIFESTAÇÕES BUCAIS DA DECHc DE ACORDO COM O TEMPO DE PÓS TCTH

FONTE: O autor (2014)

Dentre os pacientes que apresentaram alterações bucais compatíveis com DECHc, 30 indivíduos (75%) manifestaram lesões persistentes à profilaxia e ao tratamento para DECH, e 10 pacientes (25%) apresentaram indícios de atividade da doença, ou seja, sinais diagnósticos ou sinais distintos comprovados, associados à necessidade de tratamento. As características do grupo de indivíduos com manifestações bucais da DECHc com necessidade de tratamento estão descritos nas TABELA 7 e TABELA 8.

TABELA 7 – DESCRIÇÃO DOS DADOS DEMOGRÁFICOS, CARACTERÍSTICAS DO TCTH E DO PÓS TCTH DE PACIENTES COM MANIFESTAÇÕES BUCAIS DA DECHc, COM NECESSIDADE DE TRATAMENTO (DECHc ATIVA)

Pacientes	Idade (em anos)	Gênero	Condicionamento	Fonte das células	Doador	Idade do doador (em anos)	GD - GP	Tempo de pós TCTH (em meses)	Histórico de DECHa	Histórico de DECHc*	Escore do NIH**
Caso 1	17	F	CFA + FLU + ATG	SP	NAP	30	M – F	78	P, B, Fi	P, Fi, O	1
Caso 2	22	F	CFA + FLU + ATG + TBI	MO	NAP	37	M – F	3	Não	I	1
Caso 3	11	F	CFA + FLU + ATG	MO	NAP	23	F – F	28	P	Não	2
Caso 4	20	M	CFA + FLU + ATG	MO	NAP	37	F – M	108	P, Fi	Fi	4
Caso 5	16	F	CFA + FLU + ATG	MO	NAP	35	M – F	35	P, B, I	P, Fi, I, Pu, O	3
Caso 6	8	M	FLU + ATG + CTC	MO	NAP	35	M – M	21	Não	O	2
Caso 7	5	M	FLU + TBI	MO	Haplo	33	F – M	8	B, Fi	Fi	1
Caso 8	14	F	FLU + TBI	MO	Haplo	16	M – F	40	P, Fi, I	P, Fi, I, Pu	10
Caso 9	14	F	CFA	MO	Irmã	17	F – F	6	Não	Fi	4
Caso 10	10	M	FLU + TBI	MO	Haplo	37	F – M	18	P, Fi	P, Fi, Pu	10

* DECHc nos diferentes órgãos, com exceção da boca; ** Escore do NIH para manifestações bucais da DECHc

FONTE: O autor (2014)

NOTA: GD: Gênero do doador; GP: Gênero do paciente; F: Feminino; M: Masculino; SP: Sangue periférico; MO: Medula óssea; NAP: Não aparentado; Haplo: Haploidêntico; P: Pele; B: Boca; Fi: Fígado; I: Intestino; Pu: Pulmão; O: Olhos

TABELA 8 - DADOS DEMOGRÁFICOS, CARACTERÍSTICAS DO TCTH DE PACIENTES COM LESÕES BUCAIS DA DECHc COM OU SEM NECESSIDADE DE TRATAMENTO

	Pacientes com manifestações bucais de DECHc, em tratamento (ativa)	Pacientes com manifestações bucais de DECHc sem necessidade de tratamento	Total
Número de pacientes	10 (25%)	30 (75%)	40 (42%)
Idade (em anos): mediana e variação	14 (5 a 22)	19 (8 a 32)	18 (5 a 32)
Gênero			
Masculino	4 (40%)	18 (60%)	22 (55%)
Feminino	6 (60%)	12 (40%)	18 (45%)
Regime de condicionamento			
CFA	1 (10%)	19 (63%)	20 (50%)
Associação de quimioterápicos	5 (50%)	9 (30%)	14 (35%)
Quimioterapia + TBI	4 (40%)	2 (7%)	6 (15%)
Fonte das células			
Medula óssea	9 (90%)	27 (90%)	36 (90%)
Cordão umbilical	0 (0%)	3 (10%)	3 (8%)
Sangue periférico	1 (10%)	0 (0%)	1 (2%)
Doador			
Irmão	1 (10%)	17 (57%)	18 (45%)
Outros parentes	1 (10%)	3 (10%)	4 (10%)
Não aparentado	6 (60%)	9 (30%)	15 (38%)
Haploidêntico	2 (20%)	1 (3%)	3 (7%)
Idade do doador (em anos): mediana e variação	31,5 (16 a 37)	15,5 (0 a 60)	19 (0 a 60)
Gênero doador x gênero paciente			
Masculino x masculino	1 (10%)	9 (30%)	10 (25%)
Masculino x feminino	5 (50%)	6 (20%)	11 (28%)
Feminino x feminino	3 (30%)	9 (30%)	12 (30%)
Feminino x masculino	1 (10%)	6 (20%)	7 (17%)
Tempo de pós TCTH (em meses): mediana e variação	24,5 (3 a 108)	115 (28 a 211)	103 (3 a 211)
Fases do pós TCTH			
Imediata	3 (30%)	0 (0%)	3 (7%)
Intermediária	5 (50%)	3 (10%)	8 (20%)
Tardia	2 (20%)	27 (90%)	29 (73%)
Histórico de DECHa*	7 (70%)	3 (10%)	10 (25%)
Histórico de DECHc em outros órgãos*, **	9 (90%)	18 (60%)	27 (68%)

*Informações do prontuário médico; **DECHc nos diferentes órgãos, com exceção da boca

FONTE: O autor (2014)

TABELA 9 – RENDA FAMILIAR MENSAL INFORMADA PELOS PACIENTES COM AF EM PÓS TCTH

	Pacientes com manifestações bucais da DECHc	Pacientes sem manifestações bucais da DECHc	TOTAL
≤ R\$1.000,00	10 (25%)	13 (23%)	23 (24%)
R\$1.000,00 < X ≤ R\$2.000,00	13 (33%)	17 (30%)	30 (32%)
R\$2.000,00 < X ≤ R\$3.000,00	3 (7%)	5 (9%)	8 (8%)
R\$3.000,00 < X ≤ R\$5.000,00	2 (5%)	8 (14%)	10 (10%)
R\$5.000,00 < X ≤ R\$10.000,00	4 (10%)	2 (4%)	6 (6%)
> R\$10.000,00	2 (5%)	0 (0%)	2 (2%)
Não soube/quis informar	6 (15%)	11 (20%)	17 (18%)

FONTE: O autor (2014)

A maioria dos indivíduos com manifestações bucais de DECHc (n=23; 58%) pertencia à famílias com renda mensal de até R\$2.000,00 (TABELA 9), e 27% e 43% dos pais e mães, respectivamente, possuíam ensino fundamental incompleto. Outras informações referentes à escolaridade dos pais estão ilustradas nos GRÁFICO 4 e GRÁFICO 5.

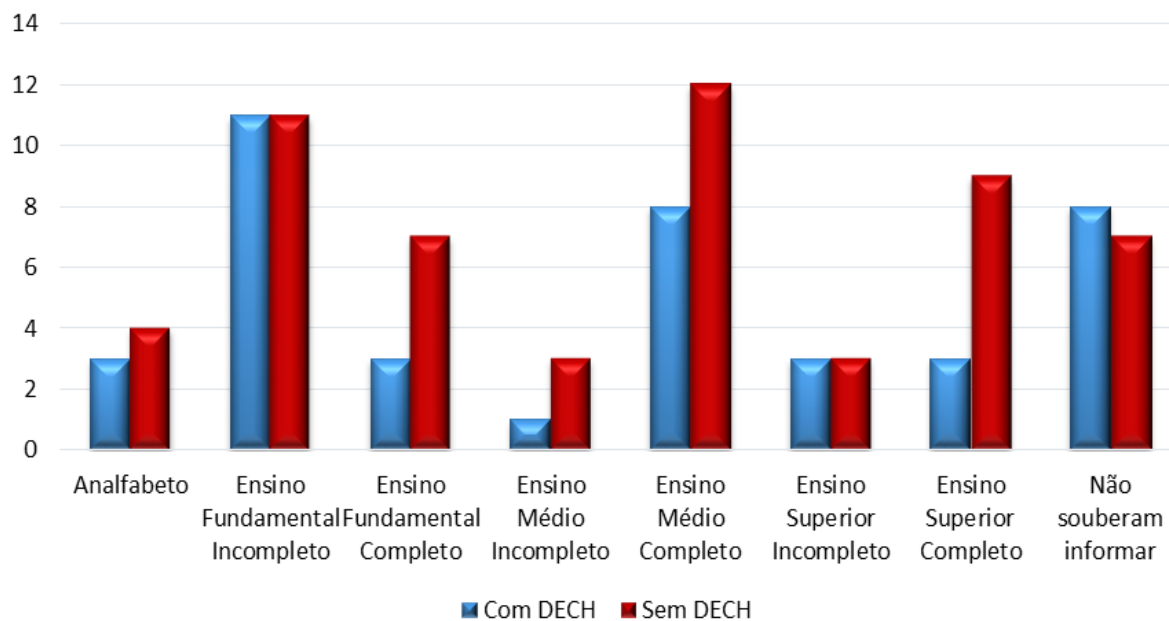


GRÁFICO 4 - ESCOLARIDADE DOS PAIS DE PACIENTES COM AF E MANIFESTAÇÕES BUCAIS DE DECHc

FONTE: O autor (2014)

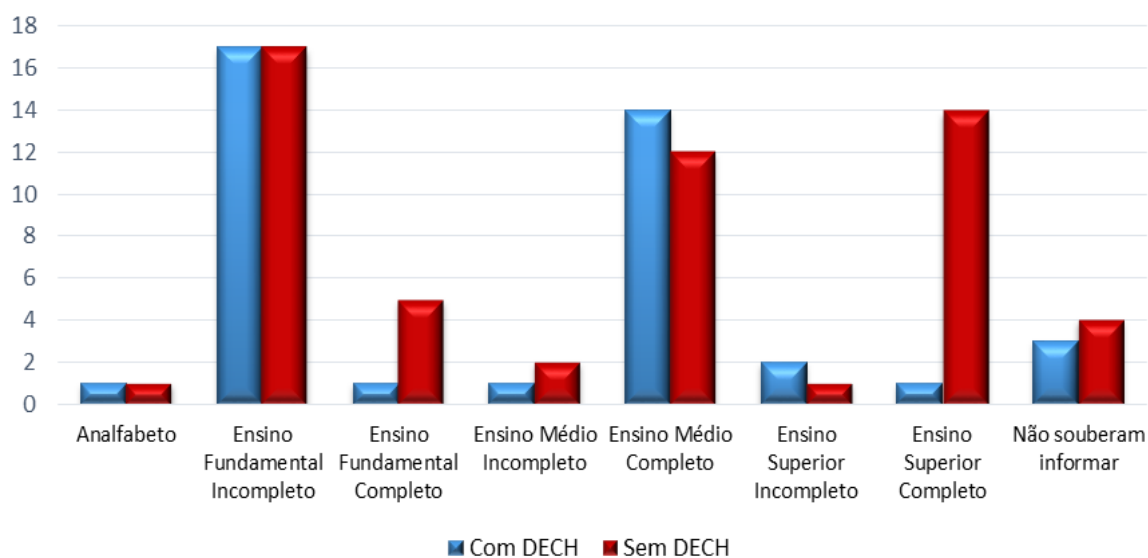


GRÁFICO 5 - ESCOLARIDADE DAS MÃES DE PACIENTES COM AF E MANIFESTAÇÕES BUCAIS DE DECHc

FONTE: O autor (2014)

Para efeito de comparação estatística entre a presença de manifestações bucais de DECHc e as características socioeconômicas, as variáveis escolaridade dos pais, e escolaridade das mães foram dicotomizadas, e a variável renda familiar mensal foi agrupada em uma menor quantidade de categorias (n=3), a ponto de tornarem a aplicação do teste viável (TABELA 10).

TABELA 10 - DESCRIÇÃO DAS VARIÁVEIS SOCIOECONÔMICAS, SUAS CATEGORIAS AGRUPADAS, TESTES ESTATÍSTICOS UTILIZADOS E RESULTADOS DA ANÁLISE

Variáveis	Categorias	P	Teste estatístico
Renda familiar mensal	Até R\$1.000,00	0,493	Qui quadrado
	De R\$1.000,00 a R\$2.000,00		
	Acima de R\$2.000,00		
Escolaridade dos pais	A + EFI + EFC + EMI EMC + ESI + ESC	0,928	Qui quadrado
Escolaridade das mães	A + EFI + EFC + EMI EMC + ESI + ESC	0,578	Qui quadrado

A: Analfabetismo; EFI: Ensino fundamental incompleto; EFC: Ensino fundamental completo; EMI: Ensino médio incompleto; EMC: Ensino médio completo; ESI: Ensino superior incompleto; ESC: Ensino superior completo

FONTE: O autor (2014)

5 DISCUSSÃO

Embora a escala de avaliação de DECHc do Consenso do NIH tenha sido proposta em 2005, existem poucos estudos clínicos descrevendo detalhadamente as manifestações da doença na boca (TREISTER *et al.*, 2008; NOCE *et al.*, 2011; FASSIL *et al.*, 2012). Adicionalmente, não foram encontrados na literatura, trabalhos relatando a prevalência de manifestações de DECHc no diversos órgãos de pacientes com AF. Este é o único estudo a avaliar as manifestações bucais de DECHc em um grupo exclusivo de pacientes com AF. Além disso, diferentemente de outros estudos, por tratar-se de uma doença diagnosticada usualmente na infância e de baixa expectativa de vida, a maioria dos pacientes desta amostra é jovem.

No presente estudo, 42% dos indivíduos com AF apresentaram manifestações bucais compatíveis com DECHc, segundo a escala proposta pelo consenso de especialistas do NIH. Em um trabalho desenvolvido com crianças submetidas ao TCTH, Treister, *et al.* (2005) identificaram resultados semelhantes (36%). Fassil, *et al.* (2012), em uma amostra de indivíduos com DECHc, observaram uma prevalência de manifestações bucais de aproximadamente 23% em pacientes com DECHc. Esta diferença pode ser explicada por uma definição clínica conservadora utilizada pelos autores, em que consideraram a presença de lesões bucais apenas quando os escores do NIH eram iguais ou maiores do que três. Por outro lado, Noce, *et al.* (2011) e Gomes, *et al.* (2014) identificaram manifestações bucais em 81% e 89% de indivíduos com DECHc, respectivamente. Vigorito, *et al.* (2011) descreveram uma prevalência de 29%, e uma incidência mais alta, de 71% de alterações bucais da doença. Os índices de incidência de manifestações de DECHc na boca relatados na literatura variam de 54% a 95% (NICOLATOU-GALITIS, *et al.*, 2001; BUSCA, *et al.*, 2005; PEREIRA, *et al.*, 2007).

Pacientes com AF talvez possam ter uma maior susceptibilidade a desenvolver DECH devido à sua instabilidade cromossômica e hipersensibilidade à substâncias presentes no regime de condicionamento, que causariam maior dano tecidual, e facilitariam o reconhecimento dos antígenos do paciente pelas células do doador. Contudo, a ocorrência mais baixa de

alterações bucais compatíveis com DECHc na presente amostra pode ter relação com as características favoráveis do transplante, que influenciam no risco e gravidade da doença. A maioria dos indivíduos era jovem, recebeu células provenientes da medula óssea, teve como doadores irmãos compatíveis, e foi submetida a regime de condicionamento com doses baixas de CFA (BONFIM *et al.*, 2007). Outro fator que pode ter influenciado essa diferença é que em alguns trabalhos, a prevalência de DECHc bucal foi calculada a partir de uma amostra composta com pacientes já diagnosticados com DECHc em outro órgão. De toda forma, estes resultados confirmam a prevalência variável do acometimento bucal da DECHc, descrita na literatura, devido aos diferentes fatores de risco (SCHUBERT; CORREA, 2008).

Mais da metade dos pacientes com manifestações bucais de DECHc pertencia à famílias com renda mensal inferior a R\$2.000,00. Além disso, a maioria dos pais e mães destes indivíduos possuía ensino fundamental incompleto (27% e 43%, respectivamente). Por outro lado, responsáveis de pacientes sem manifestações da doença foram a maioria em níveis mais avançados de escolaridade. Não foram observados estudos na literatura que relacionem o nível socioeconômico com a prevalência de manifestações bucais de DECHc. Essa associação não deve ser causal, porém níveis socioeconômicos mais baixos podem, por vezes, explicar a menor adesão ao tratamento e o uso inadequado das medicações. Os presentes resultados não foram estatisticamente significantes, mas sugerem que o nível de escolaridade deva ser estudado com relação à sua associação com a ocorrência de manifestações bucais de DECHc. É possível que a coleta da informação como variável numérica linear em “número de anos de estudo dos responsáveis dos pacientes”, ao invés das categorias de “nível de escolaridade”, seja uma melhor opção para análise estatística.

Curtis e Caughman (1994) descreveram o caso de uma paciente com cáries rampantes e DECHc oral severa, que teve resolução, sem recidiva, após a exodontia de todos os dentes. Os autores levantaram a hipótese de que a melhora da DECHc estaria relacionada à remoção de arestas que poderiam estar traumatizando o tecido. Embora cáries rampantes sejam mais frequentes em pacientes com histórico prolongado de hospitalização, comprometimento sistêmico e função salivar alterada, também estão associadas à higiene oral

inadequada (HEIMDAHL *et al.*, 1985), que parece ser mais comum em indivíduos menos esclarecidos. Castellarin, *et al.* (2012), avaliaram 21 pacientes com manifestações bucais de DECHc que apresentaram cáries rampantes após o TCTH, e relataram uma alta frequência de acometimento cervical e interproximal. Além disso, descreveram lesões cariosas em maior quantidade e extensão após o TCTH, do que previamente a este procedimento.

Neste trabalho, todos os pacientes classificados com alterações bucais de DECHc apresentaram os sinais diagnósticos de lesões liquenoides ou placas hiperkeratóticas, as quais acometeram principalmente o palato duro e dorso lingual. Já as lesões eritematosas, as úlceras e atrofia, observadas em menor prevalência, envolveram, na maioria das vezes, a mucosa jugal, o lábio e a língua, respectivamente. Busca, *et al.* (2005) e Fassil, *et al.* (2012) também descreveram uma alta ocorrência de lesões liquenoides e hiperkeratóticas nos seus trabalhos (68% e 54%, respectivamente). Em uma amostra de indivíduos diagnosticados com manifestações bucais de DECHc, Treister, *et al.* (2008) identificaram que três quartos das lesões eritematosas, reticulares e ulceradas envolviam a mucosa jugal, mucosa labial e a língua. Por outro lado, diferentemente do presente estudo, estes autores verificaram que uma das regiões da mucosa bucal menos acometidas pela DECHc em sua amostra, foi o palato duro. Noce, *et al.* (2011), por sua vez, identificaram uma alta ocorrência de lesões na mucosa jugal, gengiva e língua. Com os achados destes estudos, é possível verificar uma grande variedade na distribuição das lesões bucais características de DECHc, mas com maior envolvimento de mucosa jugal, língua e lábio. No entanto, a observação de um grande número de placas hiperkeratóticas no palato duro, indica a necessidade de atenção a esta localização durante o exame clínico profissional, particularmente em pacientes portadores de AF.

Quando considerada a distribuição das manifestações bucais compatíveis com DECHc, de acordo com o tempo de pós TCTH, pode-se observar que as lesões liquenoides foram mais comuns em pacientes no pós TCTH imediato (n=3). Por outro lado, as placas hiperkeratóticas foram as alterações identificadas com maior frequência em indivíduos em pós TCTH intermediário (n=9) e tardio (n=27), e apresentaram uma prevalência diretamente proporcional ao tempo de pós transplante. Além disso, as úlceras

foram notadas apenas em pacientes que encontravam-se no pós TCTH intermediário. Gomes, *et al.* (2014), observaram que 100% dos pacientes com manifestações de DECHc na boca que haviam sido submetidos ao TCTH há até um ano apresentaram lesões liquenoides e/ou placas hiperkeratóticas. Esses resultados sugerem que a doença deve se manifestar de maneira distinta nos diferentes períodos de pós TCTH.

Glândulas salivares parecem ser sítios susceptíveis à DECHc devido à sua alta expressão de antígenos de histocompatibilidade ou sua acessibilidade à linfócitos patogênicos (SOARES *et al.*, 2005). A mucocele, a hipossalivação e a xerostomia são os principais sinais deste envolvimento. A prevalência da mucocele é pouco descrita na literatura. Autores verificaram a ocorrência desta lesão em 7% a 27% dos indivíduos (NOCE, *et al.*, 2011; FASSIL, *et al.*, 2012; GOMES, *et al.*, 2014). Entretanto, no presente trabalho, nenhum dos pacientes com AF apresentou mucocele. A ausência destas lesões em um estudo transversal pode ser explicada pelo fato desta ser uma alteração, muitas vezes, temporária e com remissão espontânea.

Alborghetti, *et al.* (2005), ao compararem alterações salivares em pacientes submetidos ao TCTH com DECHc e sem DECHc, observaram que indivíduos dos dois grupos apresentaram sinais clínicos de hipossalivação (ausência de acúmulo de saliva na região sublingual, maior aderência de espátula de madeira na mucosa jugal, lábio seco), os quais podem ter sido causados pela radioterapia, pelo histórico de DECHa, ou pela medicação e não somente pela DECHc. Não foi realizada análise de fluxo salivar neste estudo, mas nenhum dos pacientes da presente amostra queixou-se de xerostomia. Isto pode ser explicado pelo fato de a maioria dos indivíduos não ter sido submetida à ICT, que é um dos fatores contribuintes para a diminuição do fluxo salivar e sensação de boca seca em pacientes submetidos ao TCTH. Além disso, não foi observado nenhum caso de cáries rampantes que pudessem estar associadas à menor quantidade de saliva ou à limitação de higiene oral provocada pelas lesões de DECHc (HEIMDAHL *et al.*, 1985; CASTELLARINI *et al.*, 2012). Adicionalmente, esta amostra foi composta quase que totalitariamente por indivíduos jovens, os quais normalmente apresentam menos hipossalivação e xerostomia. Inclusive, Treister, *et al.* (2005), ao analisarem uma amostra composta apenas por crianças, verificaram uma

prevalência baixa de xerostomia (13%), quando comparada a estudos desenvolvidos com grupos de indivíduos com idade variada (50% a 65%) (SCHUBERT *et al.*, 1984; NOCE *et al.*, 2011; FASSIL *et al.*, 2012; GOMES *et al.*, 2014).

Dentre os sinais diagnósticos de alterações bucais de DECHc propostos pelo NIH, está a limitação de abertura bucal por esclerose. Alguns autores identificaram uma ocorrência de 8% a 31% desta alteração (TREISTER, *et al.*, 2005; TREISTER, *et al.*, 2008; GOMES, *et al.*, 2014). Noce, *et al.* (2011), por sua vez, descreveram uma prevalência de 76% de limitação de abertura bucal, porém, apenas dois casos estavam verdadeiramente associados a esclerose. Os autores sugeriram, portanto, que essa limitação também pode estar relacionada à dor, provocada por lesões na mucosa bucal. A microstomia, comum em pacientes com AF (SHIMAMURA; ALTER, 2010) poderia ser outro fator de confusão na identificação de limitação de abertura bucal, a qual, por este motivo, não foi considerada neste estudo.

De acordo com a escala proposta pelo consenso do NIH, Noce, *et al.* (2011) e Fassil, *et al.* (2012), observaram um escore mediano de manifestações bucais de DECHc igual a quatro e cinco, respectivamente. No presente estudo, os indivíduos com manifestações de DECHc, apresentaram um escore mediano de um, com variação de 01 a 10. Embora mais de 90% dos pacientes tenha apresentado um escore geral baixo, alguns indivíduos manifestaram valores bem elevados. Estes casos merecem uma atenção especial do ponto de vista medicamentoso. Além disso, os pacientes com escores mais altos apresentaram lesões ulceradas, que por estarem normalmente associadas à sintomatologia, podem acarretar dificuldade de alimentação e fala, além da diminuição na qualidade de vida. Estes casos mais graves podem implicar em terapia sistêmica e, muitas vezes, em controle de dor com medicamentos analgésicos e anestésicos (WOO; LEE; SCHUBERT, 1997; FILIPOVICH *et al.*, 2005).

Vários estudos tem utilizado juntamente à ferramenta do NIH, escalas para verificar a associação de manifestações bucais de DECHc com dor. A prevalência de sintomatologia descrita na literatura para estes pacientes é variável, com mediana em torno de 40% (SCHUBERT *et al.*, 1984; BUSCA *et al.*, 2005; TREISTER *et al.*, 2008). A alta ocorrência de sintomas pode estar

associada à sensibilidade da mucosa, e não necessariamente à dor. Treister, *et al* (2008) relataram que 80% dos indivíduos da sua amostra manifestaram comprometimento na alimentação por hipersensibilidade oral. Entretanto, os autores verificaram escores baixos nas escalas aplicadas (TREISTER *et al.*, 2008; NOCE *et al.*, 2011). Noce, *et al.* (2011), pressupuseram que estes valores pequenos, mesmo na presença de atrofia, eritema e úlceras possam ser justificados pelo fato de a maioria dos pacientes de sua amostra estar em um estágio “cicatricial” da doença, com menor atividade.

Treister, *et al.* (2008) relataram uma associação positiva entre a presença de úlceras e o escore de dor em sua amostra de pacientes diagnosticados com DECHc oral, especialmente quando localizadas no palato mole. Além disso, observaram uma relação inversamente proporcional entre o tempo de pós TCTH e a prevalência e extensão de lesões ulceradas.

Elad, *et al.* (2010), por sua vez, testaram a validade da escala do NIH em medir a intensidade da DECHc e verificaram que a presença de eritema e úlceras possuem um impacto importante na dor e, consecutivamente, na gravidade da doença. Contudo, lesões liquenoides são geralmente assintomáticas (TREISTER *et al.*, 2008). Adicionalmente, mucocelos podem provocar incômodo, mas raramente causam sintomatologia dolorosa. Por este motivo, os autores sugeriram que embora apresente uma boa consistência interna, a escala necessita de ajustes que diferenciem os escores de lesões liquenoides e eritema, tendo em vista que refletem diferentes níveis de atividade da doença e requerem terapêuticas distintas.

No presente estudo não foi realizada aplicação de escala ou questionário de dor associada às manifestações bucais de DECHc, visto que esta é uma queixa pouco frequente neste ambulatório. Curiosamente nesta amostra, nenhum paciente, tampouco aqueles que manifestaram lesões com maior expectativa dolorosa, como as úlceras, relataram sintomatologia na boca. Além disso, nenhum dos indivíduos estava sob terapia analgésica na data da consulta.

A DECHc manifesta-se usualmente a partir dos 80 dias até o terceiro ano de pós TCTH, embora este período seja variável (FILIPOVICH *et al.*, 2005). Atualmente o diagnóstico da DECHc é realizado de acordo com as manifestações clínicas das lesões. Porém, alguns indivíduos apresentam

alterações compatíveis com DECHc, mesmo após o tratamento da doença. Por este motivo, sugere-se que a classificação da DECHc seja realizada não somente pelo critério de tempo ou de manifestações clínicas, mas também de atividade da doença.

Manifestações bucais ativas da DECHc são assim definidas na presença de sinais diagnósticos da doença, ou sinais distintos comprovados, associados à necessidade de tratamento (FASSIL *et al*, 2012).

Neste estudo, 75% (n=30) dos pacientes que manifestaram alterações bucais compatíveis com DECHc, apresentaram lesões brancas persistentes à profilaxia e tratamento da doença. De acordo com o critério do NIH, estas manifestações bucais podem ser consideradas DECHc (FILIPOVICH *et al.*, 2005), mas sob o ponto de vista terapêutico, não estariam em atividade. Clinicamente, não há condições de afirmar se estas lesões continuam sendo manifestações ativas ou “cicatriciais” da DECH, ou ainda se seriam placas hiperkeratóticas isoladas, comuns em pacientes com AF mesmo antes do TCTH (CAVALCANTI *et al.*, 2011).

Tendo em vista que pacientes com AF apresentam uma alta susceptibilidade ao desenvolvimento de CEC de boca, principalmente após o transplante, é possível que algumas destas lesões brancas presentes não sejam DECHc ativa, e sim leucoplasias, que também são desordens com potencial de malignização.

A idade mediana do grupo de pacientes com manifestações bucais de DECHc com necessidade de tratamento foi mais baixa do que a dos pacientes com DECHc, segundo a escala do NIH. Por outro lado, a maior parte dos indivíduos com alterações bucais de DECHc ativa (em tratamento) havia sido submetida à TCTH com características mais propensas ao risco de desenvolvimento de DECHc, como doadores mais velhos e não aparentados, e regime de condicionamento mais intenso, quando comparados aos pacientes diagnosticados com a doença, de acordo com o consenso do NIH. Diferentemente daquele grupo de 40 pacientes que apresentava sua maioria concentrada no pós TCTH tardio, os indivíduos com manifestações bucais de DECHc, que estão em tratamento, encontram-se na maior parte dos casos no pós TCTH intermediário, e a minoria havia sido submetida ao TCTH há quatro anos ou mais.

Pacientes com alterações bucais de DECHc e com necessidade de tratamento manifestaram escores da escala do NIH mais elevados, que remetem à maior gravidade da doença.

A grande maioria dos indivíduos que não estão sob tratamento médico para a DECHc e que apresentaram lesões esbranquiçadas está concentrada na fase de pós TCTH tardio (n=27; 90%), ou seja, a partir de quatro anos após o TCTH. Isto reforça a hipótese de que estas lesões não sejam mais manifestações ativas da doença, visto que a DECHc ocorre mais comumente até o terceiro ano após o transplante. Estes pacientes poderiam então, ser submetidos à biópsia para comprovação da doença. Entretanto, 100% dos indivíduos diagnosticados com manifestações bucais de DECHc apresentaram sinais clínicos suficientes para a detecção da doença de acordo com o consenso do NIH. Optou-se, portanto, por não expor os pacientes a um procedimento cirúrgico, visto que os mesmos mantem acompanhamento regular no STMO do HC-UFPR e são monitorados pelas equipes médica e odontológica.

A escala do NIH para manifestações bucais de DECHc foi validada e apesar de suas limitações, como por exemplo, a dificuldade de classificar a extensão e intensidade do eritema, é uma ferramenta de fácil aplicação e confiabilidade de escore geral, principalmente se os indivíduos forem capacitados para usá-la (TREISTER *et al.*, 2010; ARAUJO, 2013). No entanto, este instrumento apresenta outra limitação quando aplicado de maneira transversal em pacientes com AF, devido à possibilidade de manifestarem lesões brancas na mucosa oral mesmo antes do TCTH. Além disso, suspeita-se de que a escala do NIH possui uma limitação temporal de uso, visto que ela parece sobrevalorizar os pacientes que apresentam lesões características da doença, mas que porém não necessitam de tratamento, tendo sido submetidos ao TCTH há muitos anos. Estudos posteriores devem incluir avaliação microscópica destas lesões tardias para verificar se tratam-se de manifestações de DECHc ou se são alterações hiperkeratóticas não relacionadas à DECH, com algum grau de displasia e progressão autônoma.

Pacientes com AF apresentam uma susceptibilidade ao desenvolvimento de CEC de cabeça e pescoço 700 vezes maior do que a população em geral (ALTER, 2005). Esta predisposição aumenta em mais de 4 vezes após o

tratamento hematológico com TCTH (MASSEROT *et al.*, 2008). Além disso, vários artigos tem relatado a associação entre a DECHc e o desenvolvimento de CEC de boca após o TCTH (OTSUBO *et al.*, 1997; ABDELSAYED *et al.*, 2002; CURTIS *et al.*, 2005; SALUM *et al.*, 2006; MONTEBUGNOLI *et al.*, 2010; TORRES-PEREIRA *et al.*, 2013). Curtis, *et al.* (2005) observaram um risco quase três vezes maior em pacientes que apresentaram DECHc, do que em pacientes que não manifestaram nenhuma forma de DECH, em uma amostra de mais de 19.000 indivíduos. Portanto, pacientes com diagnóstico de AF, submetidos ao TCTH, e com DECHc compõem um grupo de alto risco ao desenvolvimento de CEC bucal, mesmo em idade jovem, e sem associação de outros fatores de risco clássicos como tabagismo e etilismo. Por este motivo, estes indivíduos, principalmente os de idade mais avançada e em pós TCTH tardio, devem ser avaliados periodicamente por uma equipe odontológica, e fazer parte de um programa de rastreamento de CEC bucal.

É importante que os profissionais da equipe transplantadora saibam reconhecer as características clínicas das lesões orais em pacientes submetidos ao TCTH alogênico, o que pode contribuir para um diagnóstico precoce de DECHc, adiantando, conseqüentemente, o início do tratamento e evitando a evolução para fases mais graves da doença. Além disso, conhecer a prevalência destas manifestações em pacientes com AF é relevante para comparações futuras com outros grupos de pacientes em pós TCTH, para auxiliar na avaliação de indivíduos com risco aumentado ao desenvolvimento de DECH oral e para o rastreamento de lesões malignas ou com potencial de malignização.

6 CONCLUSÃO

- Neste grupo de pacientes com AF foi observada uma alta prevalência de manifestações bucais compatíveis com DECHc, segundo a escala do NIH.

- As regiões da mucosa oral mais atingidas pelas manifestações da DECHc foram a língua, o palato duro e a mucosa jugal.

- As placas hiperkeratóticas e lesões liquenoides foram as alterações observadas com maior frequência.

- As variáveis idade do paciente, tempo de pós TCTH e diagnóstico de DECHc em outros órgãos apresentaram uma associação estatisticamente significativa com a presença de manifestações bucais de DECHc.

- A escala do NIH é de fácil aplicação clínica e útil para quantificar as manifestações bucais de DECHc em pacientes em pós TCTH imediato e intermediário. No entanto, sua aplicabilidade para acompanhamento longitudinal dos pacientes, principalmente em indivíduos no pós TCTH tardio, ainda está por ser estabelecida.

REFERÊNCIAS

ABDELSAYED, R. A., et al. Oral precancerous and malignant lesions associated with graft-versus-host disease: Report of 2 cases. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontology**, v. 93, p. 75-80, 2002.

AÇIKGÖZ, A., et al. Oral and dental findings in Fanconi's anemia. **Pediatric Hematology and Oncology**, v. 22, n. 6, p. 531-539, 2005.

ALBORGHETTI, M. R., et al. Late effects of chronic graft-vs-host disease in minor salivary glands. **Journal of Oral Pathology & Medicine**, v. 34, n. 8, p. 486-493, 2005.

ALTER, B. P., et al. Fanconi's anaemia and pregnancy. **British Journal of Haematology**, v. 77, n.3, p. 410 - 418, 1991.

ALTER, B. P. Fanconi's anemia and malignancies. **American Journal of Hematology**, v. 53, n.2 , p. 99 - 110, 1996.

ALTER, B. P. Cancer in Fanconi anemia, 1927 - 2001. **Cancer**, v. 97, n. 2, p. 425 - 440, 2003.

ALTER, B. P. Fanconi's anemia, transplantation, and cancer. **Pediatric Transplantation**, v. 9, n. 7, p. 81-86, 2005.

ALTER, B. P.; KUPFER, G. Fanconi anemia. In: Gene Reviews. University of Washington, Seattle, 1993 - 2013. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1401/>> Acesso em 20/12/2013.

ANDERSON, K. C., et al. T-cell depleted autologous bone marrow transplantation therapy: analysis of immune deficiency and late complications. **Blood**, v. 76, n. 1, p. 235-244, 1990.

ARAÚJO, M. R., et al. Fanconi's anemia: clinical and radiographic oral manifestations. **Oral Diseases**, v. 13, n. 3. p. 291-295, 2007.

ARAÚJO, M. R., et al. High prevalence of oral human papillomavirus infection in Fanconi's anemia patients. **Oral diseases**, v. 17, n. 6, p. 572-576 2011.

ARAÚJO, R. L. F. Avaliação da escala de DECH bucal/NIH em pacientes submetidos ao transplante de células tronco hematopoiéticas. 2013. 58 f. Dissertação (Mestrado em Odontologia) - Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2013.

AUERBACH, A. D. Fanconi anemia diagnosis and the diepoxybutane (DEB) test. **Experimental Hematology**, v. 21, n. 6, p. 731 – 733, 1993.

AVILA, L. F., et al. A study of facial pattern in patients with Fanconi anemia. **The cleft palate-craniofacial journal**, v.51, n. 1, p. 83-89, 2014.

BOGLIOLO, M., et al., Mutations in ERCC4, encoding the DNA-repair endonuclease XPF, cause Fanconi anemia. **American Journal of Human Genetics**, v. 2, n. 92, p. 800-806, 2013.

BONFIM, C. M., et al. HLA-matched related donor hematopoietic cell transplantation in 43 patients with Fanconi anemia conditioned with 60 mg/kg of cyclophosphamide. **Biology of Blood Marrow Transplantation**, v. 13, n. 12, p. 1455 - 1460, 2007.

BUDRUKKAR, A., et al. Squamous cell carcinoma of base of tongue in a patient with Fanconi's anemia treated with radiation therapy: case report and review of literature. **Head and Neck**, v. 32, n. 10 , p. 1422-1427, 2010.

BUSCA, A., et al. Clinical grading of oral chronic graft-versus-host disease in 104 consecutive adult patients. **Haematologica**, v. 90, n.4, p. 567-569, 2005.

CASTELLARIN, R., et al. Extensive dental caries in patients with oral chronic graf-versus-host disease. **Biology of Blood and Marrow Transplantation**, v. 18, n. 10, p. 1573-1579, 2012.

CAVALCANTI, L. G., et al. Prevalência de lesões estomatológicas em pacientes com anemia de Fanconi em pré transplante de medula óssea. **Brazilian Oral Research**, v. 25, suppl. 1, p. 188, 2011.

CURTIS, J. W. Jr.; CAUGHMAN, G. B. An apparent unusual relationship between rampant caries and the oral mucosa manifestation of chronic graft-versus-host disease. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology**, v. 78, n. 2, p. 267-272, 1994.

CURTIS, R. E., et al., Impact of chronic GVHD therapy on the development of squamous-cell cancers after hematopoietic stem-cell transplantation: an international case-control study. **Blood**, v. 105, n. 10, p. 3802-3811, 2005.

D'ANDREA, A. D.; GROMPE, M. Molecular biology of Fanconi anemia: Implications for diagnosis and therapy. **Blood**, v. 90, n. 5, p. 1725 - 1736, 1997.

DEEG, H. J.; ANTIN, J. H. The clinical spectrum of acute graft-versus-host disease. **Seminars in Hematology**, v. 43, n. 1, p. 24-31, 2006.

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.

EAPEN, M., et al. Comparable long-term survival after unrelated and HLA-matched sibling donor hematopoietic stem cell transplantations for acute leukemia in children younger than 18 months. **Journal of Clinical Oncology**, v. 24, n.1, p. 145-151, 2006.

ELAD, S., et al. Validation of the National Institutes of Health scale for oral chronic graft-versus-host-disease (cGVHD). **Biology of Blood Marrow Transplantation**, v. 15, n.1, p. 62 - 69, 2010.

EILER, M. E., et al. Fanconi anemia: **Guidelines for diagnosis and management**. 3 ed. Eugene, OR: Fanconi Anemia Research Fund, Inc., 2008. Disponível em: http://www.fanconi.org/index.php/publications/guidelines_for_diagnosis_and_management>. Acesso em 07/01/2014.

FASSIL, H., et al. Oral chronic graft-vs-host-disease characterization using the NIH scale. **Journal of Dental Research**, v. 91, p. 45S-51S, 2012.

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. **Biology of Blood Marrow Transplantation**, v. 11, n.12, p. 945-955, 2005.

FLOWERS, M. E., et al. Comparative analysis of risk factors for acute graft-versus-host disease and for chronic graft-versus-host disease according to National Institutes of Health consensus criteria. **Blood**, v. 117, n.11, 3214-3219, 2011.

FROHNMAYER, L.; FROHNMAYER, D. **Fanconi anemia: A handbook for families and their physicians**. 3 ed., 2000. Disponível em <<http://www.fanconi.org/images/uploads/other/FAHandbook3.pdf>>. Acesso em: 07/01/2014.

GOKER, H.; HAZNEDAROGLU, I. C.; CHAO, N. J. Acute graft-vs-host disease: pathobiology and management. **Experimental Hematology**, v. 29, n. 3, p. 259-277, 2001.

GUARDIOLA, P., et al. Acute graft-versus-host disease in patients with Fanconi anemia or acquired aplastic anemia undergoing bone marrow transplantation from HLA-identical siblings donors: risk factors and influence on outcome. **Blood**, v. 103, n. 1, p. 73-77, 2004.

GLUCKMAN, E., et al. Bone marrow transplantation in Fanconi anaemia. **British Journal of Haematology**, v. 45, n.4, p.557–564, 1980.

GLUCKMAN, E., et al. Bone marrow transplantation for Fanconi anemia. **Blood**, v. 86, n. 7, p. 2856–2862, 1995.

GOMES, A. O. F., et al. Early and late oral features of chronic graft-versus-host disease. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 36, n. 1, p. 43-49, 2014.

HEIMDAHL, A. et al. Oral condition of patients with leukemia and severe aplastic anemia: follow-up 1 year after bone marrow transplantation. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology**, v. 60, n. 5, p. 498-504, 1985.

HSIAO, M.; SCHUBERT, M. M.; THORNQUIST, M. Oral manifestations of acute graft-versus-host disease (A-GVHD) following marrow transplantation (MTx). **Journal of Dental Research**, v. 67, p. 202, 1988.

ILURDOZ, M. S. D. et al. Anemia de Fanconi. Consideraciones actuales. **Anales Sis San Navarra**, v. 26, n.1, p.63-78, 2003.

IMANGULI, M. M., et al. Oral graft-versus-host disease. **Oral Diseases**, v. 14, n.5, p. 396-412, 2008.

JANSISYANONT, P.; PAZOKI, A.; ORD, R. A. Squamous cell carcinoma of the tongue after bone marrow transplantation in a patient with Fanconi's anemia. **Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, v. 58, n.12, 1454-1457, 2000.

KERVILLER, E. et al. The clinical and radiological Features of Fanconi's Anaemia. **Clinical Radiology**, v. 55, p. 340-345, 2000.

KUTLER, D. I., et al. A 20-year perspective on the International Fanconi Anemia Registry (IFAR). **Blood**, v. 101, n. 4, p. 1249-1256, 2003a.

KUTLER, D. I., et al. High incidence of head and neck squamous cell carcinoma in patients with Fanconi anemia. **Archives of Otolaryngology - Head and Neck Surgery**, v. 129, n. 1, p. 106-112, 2003b.

LOBITZ , S.; VELLEUER, E. Guido Fanconi (1892-1979): a jack of all trades. **Nature reviews - Cancer**, v.6, n.11, p. 893-898, 2006.

MACMILLAN, A. L.; WAGNER, J. E. Haematopoietic cell transplantation for Fanconi anaemia – when and how? **British Journal of Haematology**, v. 149, n. 1, p. 14–21, 2010.

MASSEROT, C., et al., Head and neck squamous cell carcinoma in 13 patients with Fanconi anemia after hematopoietic stem cell transplantation. **Cancer**, v. 113, n. 12., p. 3315-3322, 2008.

MAYS, J. W., et al. Oral chronic graft-versus host-disease: current pathogenesis, therapy, and research. **Oral Diseases**, v. 19, p. 327-346, 2013.

MONTEBUGNOLI, L., et al. Multiple squamous cell carcinomas of the oral cavity in a young patient with graft-versus-host disease following allogeneic bone marrow transplantation. **International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, v. 40, n.5, p. 556-558, 2010.

NABHAN, S. et al. Fertility recovery and pregnancy after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in Fanconi anemia patients. **Haematologica**, v. 95, n. 10, p. 1783-1787, 2010.

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, 1838-1845, 1992.

NICOLATOU-GALITIS, O., et al. The oral manifestations of chronic graft-versus-host disease (Cgvhd) in paediatric allogeneic bone marrow transplant recipients. **Journal of Oral Pathology and Medicine**, v. 30, n. 3, p. 148-153, 2001.

NOCE, C. W., et al. Oral involvement of chronic graft-versus-host disease in hematopoietic stem cell transplant recipients. **General Dentistry**, v. 59, n.6, p. 458-462, 2011.

NOWZARI, H. et al. Aggressive periodontitis associated with Fanconi's anemia. A case report. **Journal of Periodontology**, v. 72, n. 11, p. 1601-1606, 2001.

OTAN, F., et al. Recurrent aphthous ulcers in Fanconi's anaemia: a case report. **International Journal of Paediatric Dentistry**, v.14, n. 2, p. 214-217, 2004.

OTSUBO, H., et al. Gingival squamous cell carcinoma in a patient with chronic graft-versus-host disease. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontology**, v. 84, n. 2, 171-174, 1997.

OWEN, J.; FROHNMAYER, L.; EILER, M. E. **Fanconi anemia: Standards for clinical care**, 2 ed. Eugene, OR: Fanconi Anemia Research Fund, Inc., 2005.

PASQUINI, R.; ZANIS-NETO, J. Anemia de Fanconi. In: ZAGO, M. A.; FALCÃO, R. P.; PASQUINI, R. **Hematologia. Fundamentos e prática**. São Paulo: Atheneu, 2001, p. 169 - 179.

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 Groups report. **Biology of Blood and Bone Marrow Transplantation**, v. 12, N. 3, p. 252-266, 2006.

PEREIRA, C. M., et al. Oral involvement in chronic graft-versus-host disease. A prospective study of 19 Brazilian patients. **General Dentistry**, v. 55, n. 1, p. 48-51, 2007.

RESENDE R. G., et al., Oral leukoplakia in a patient with Fanconi anemia: recurrence or a new primary lesion? **Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, v. 69, n. 7, p. 1940-1943, 2011.

ROSENBERG, P. S.; GREENE, M. H.; ALTER, B. P. Cancer incidence in persons with Fanconi's anemia. **Blood**, v. 101, n. 3, p.822-826, 2003.

ROSENBERG, P. S., et al. Risk of head and neck squamous cell cancer and death in patients with Fanconi anemia who did and did not receive transplants. **Blood**, v. 105, n. 1, p. 67-73, 2005.

SALUM, F. G., et al. Squamous cell carcinoma of the tongue after bone marrow transplantation in a patient with Fanconi anemia. **Brazilian Dental Journal**, v. 17, n.2, p. 161-165, 2006.

SCHUBERT, M. M., et al. Oral manifestations of chronic graft-v-host disease. **Archives of Internal Medicine**, v. 144, n. 8, p. 1591-1595, 1984.

SCHUBERT. M. M.; CORREA, M. E. P. Oral-graft versus-host disease. **The Dental Clinics of North America**, v. 53, p. 79-109, 2008.

SHIMAMURA, A.; ALTER, B. P. Pathophysiology and management of inherited bone marrow failure syndromes. **Blood Reviews**, v. 24, n. 3, p. 101-122, 2010.

SHULMAN, H. M., et al. Chronic graft-versus-host syndrome in man: a long-term clinicopathologic study of 20 Seattle patients. **The American Journal of Medicine**, v. 69, p. 204-217, 1980.

SOARES, A. B., et al. Chronic GVHD in minor salivary glands and oral mucosa: Histopathological and immunohistochemical evaluation of 25 patients. **Journal of Oral Pathology & Medicine**, v. 34, n. 6, p. 368-373, 2005.

SOCIÉ, G., et al. Bone marrow transplantation for Fanconi anemia using low dose of cyclophosphamide / thoracoabdominal irradiation as conditioning regimen: Chimerism study by the polymerase chain reaction. **Blood**, v. 82, 2249 - 2256, 1993.

SWIFT, M. R.; HIRSCHHORN, K. Fanconi's anemia. Inherited susceptibility to chromosome breakage in various tissues. **Annals of Internal Medicine**, v. 65, n. 3, p. 496–503, 1966.

TANIGUCHI, T.; D'ANDREA, A. D. Molecular pathogenesis of Fanconi anemia: Recent Progress. **Blood**, v. 107, 11, p. 4223 - 4233, 2006.

TESHIMA, T., et al. Impact of human leucocyte antigen mismatch on graft-versus-host disease and graft failure after reduced intensity conditioning allogeneic haematopoietic stem cell transplantation from related donors. **British Journal of Haematology**, v. 130, n. 4, p. 575-587, 2005.

TEKCICEK, M., et al. Oral and dental findings in children with Fanconi anemia. **Pediatric Dentistry**, v. 29, n.3, p. 248-252, 2007.

TORRES-PEREIRA, C. C., et al. Oral squamous cell carcinoma in two siblings with Fanconi anemia after allogeneic bone marrow transplantation. **Special Care Dentistry**, November, 26. doi: 10.1111/scd.12058, 2013.

Treister, N. S., et al. Oral chronic graft-versus-host disease in pediatric patients after hematopoietic stem cell transplantation. **Biology of Blood Marrow Transplantation**, v. 11, n. 9, p. 721-731, 2005.

TREISTER, N. S., et al. Clinical evaluation of oral chronic graft-versus-host disease. **Biology of Blood and Marrow Transplantation**, v. 14, p. 110-115, 2008.

TREISTER, N. S., et al. Oral chronic graft-versus-host disease scoring using the NIH consensus criteria. **Biology of Blood Marrow Transplantation**, v. 16, n.1, 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.

VOGELSGANG, G. B., LEE, L., BENSON-KENNEDY, D. M. Pathogenesis and treatment of graft-versus-host disease after bone marrow transplan. **Annual Review of Medicine**, v. 54, p. 29-52, 2003.

WAGNER, J. E., et al. Unrelated donor bone marrow transplantation for the treatment of Fanconi anemia. **Blood**, v. 109, n. 5, p. 2256–2262, 2007.

WINGARD, J. R.; HSU, J.; HIEMENZ, J. W. Hematopoietic stem cell transplantation: An overview of infection risks and epidemiology. **Hematology/Oncology Clinics of North America**, v. 25, n. 1, 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.

APÊNDICES

Apêndice 1 – Ficha clínica desenvolvida para a coleta de dados

Avaliação Odonto-Estomatológica TMO Data: ___/___/___

Paciente: _____

Prontuário Nº _____ Data de nascimento: ___/___/___

Idade: _____ Gênero () Masculino () Feminino

Nome da mãe ou responsável: _____

Grupo Étnico: () Branco () Negro () Oriental () Mestiço () Outro: ___

Procedência: _____ Telefone: _____

Dados socioeconômicos

Número de filhos: _____ Renda familiar mensal: _____

Escolaridade do pai:

- () Analfabeto
- () Ensino fundamental incompleto
- () Ensino fundamental completo
- () Ensino médio incompleto
- () Ensino médio completo
- () Ensino superior incompleto
- () Ensino superior completo

Escolaridade da mãe:

- () Analfabeto
- () Ensino fundamental incompleto
- () Ensino fundamental completo
- () Ensino médio incompleto
- () Ensino médio completo
- () Ensino superior incompleto
- () Ensino superior completo

História médica

Doença base: _____

() Pré-TMO () Pós-TMO Data do TMO: ___/___/___ Tempo de pós: _____

Doador: _____ Gênero doador: _____ Idade doador: _____

Histórico de mucosite: () Sim () Não

DECH sistêmica: () Sim () Não

Órgãos envolvidos: () pele () olhos () fígado () intestino () pulmão

Outros: _____

Profilaxia da DECH crônica	Dosagem
Ciclosporina	
Tacrolimus	
Metotrexate dose padrão	
Mini metotrexate	
Corticosteroides	
Micofenolato mofetil	
Depleção de células T	

Antimicrobianos	Dosagem
Bactrim	
Amoxicilina-clavulanato	
Levofloxacina	
Fluconazol	
Voriconazol	
Ganciclovir	
Aciclovir	
Valaciclovir	

Tratamento da DECH	Dosagem
Corticosteroides	
Ciclosporina	
Tacrolimus	
Micofenolato Mofetil ou sódico	
Sirolimus	
Azatioprina	
Globulina anti-timocítica	
Daclizumab ou Basiliximab	
Denileukin diftiox (Ontak)	
Infliximab (Remicade ou Etanercept (Enbrel) – anti TNF	
Rituximab	
Talidomida	
Clofazimina	
Hydroxychloroquina ou cloroquina	
Análogos da vitamina A (Etretinado, Acitretina)	
Ácido ursodeoxicólico	
Leflunomida	
Pentostatina	
Fludarabine ou Cladribina	
PUVA	
Fotofereze extracorpórea	
Corticosteroides tópicos	
Injeções de esteroide intralesional (mucosa oral)	
Tacrolimus tópico	
Azatioprina tópica	
Bochechos de corticoide	
Ciclosporina colírio	

Outras medicações: _____

Escala DECH crônica bucal – National Institute of Health (NIH)

Mucosal change	No evidence of cGVHD		Mild		Moderate		Severe	
	Erythema	None	0	Mild erythema or moderate erythema (<25%)	1	Moderate (≥25%) or Severe erythema (<25%)	2	Severe erythema (≥25%)
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	

Observações: _____

Informações do prontuário médico:

Doador: _____ Gênero doador: _____ Idade doador: _____

Origem das células: _____ Compatibilidade: _____

Condicionamento pré-TCTH: _____

Imunoprofilaxia: _____

Dados dos exames na semana da consulta:

Histórico de DECH aguda: () Sim () Não DECHc sistêmica: () Sim () Não

	Envolvimento	Duração
Pele		
Olhos		
Intestino		
Fígado		
Pulmão		

Risco à transformações malignas: Baixo () Médio () Alto ()

ANEXOS

Anexo 1 – Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa do Setor de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Paraná

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
SETOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE/ SCS**

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Doença do Enxerto Contra o Hospedeiro crônica bucal em pacientes com anemia de Fanconi

Pesquisador: Laura Grein Cavalcanti

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 10881812.1.0000.0102

Instituição Proponente: Programa de Pós-Graduação em Odontologia

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 172.526

Data da Relatoria: 05/12/2012

Apresentação do Projeto:

A Anemia de Fanconi (AF) é uma doença autossômica recessiva, caracterizada por anormalidades congênitas, tais como baixa estatura, manchas café com leite na pele, malformações renais, anomalias nos polegares, falência medular progressiva e maior susceptibilidade às transformações malignas, inclusive o carcinoma espinocelular (CEC). Um dos

seus tratamentos é o Transplante de Células Tronco Hematopoiéticas (TCTH). Uma das consequências deste tratamento é a Doença do Enxerto Contra o Hospedeiro (DECH), que pode ser aguda ou crônica. O subtipo crônico costuma afetar a mucosa oral, caracterizando-se por lesões dolorosas, hiperkeratóticas, eritematosas, ulcerativas, atróficas, além de haver inflamação e limitação de abertura bucal. Este estudo visa a descrição da DECH crônica bucal em indivíduos com AF em pós-TCTH alogênico.

Serão convidados a participar da pesquisa todos os indivíduos com diagnóstico de AF em pós-TCTH alogênico que estiverem em avaliação médica no Serviço de Transplante de Medula Óssea do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná. A avaliação bucal será realizada em equipe odontológica do ambulatório do Serviço de Transplante de Medula Óssea, através de inspeção e observação clínica. O diagnóstico de Doença do Enxerto Contra o Hospedeiro bucal será baseado na escala do National Institute of Health (NIH). Os pacientes da amostra serão também classificados quanto ao risco de desenvolvimento de lesões malignas bucais. Esta pesquisa tem plano de recrutamento de 100 sujeitos.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Descrever a prevalência da Doença do Enxerto Contra o Hospedeiro crônica bucal em pacientes com diagnóstico de anemia de Fanconi em pós transplante de células tronco hematopoiéticas alogênico atendidos no Serviço do Transplante de Medula Óssea (STMO) do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (HC-UFPR).

Objetivo Secundário:

- Descrever as características das manifestações bucais da Doença do Enxerto Contra o Hospedeiro crônica em pacientes com anemia de Fanconi;
- Propor uma classificação de risco ao desenvolvimento de lesões malignas na cavidade oral de indivíduos com anemia de Fanconi.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Na primeira submissão deste projeto, não havia a descrição dos riscos e benefícios aos sujeitos da pesquisa de forma clara. Na nova submissão do TA e do TCLE, além do próprio projeto de pesquisa, os riscos foram melhor explicados, assim como os benefícios.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Nenhum

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos os termos obrigatórios estão presentes

Recomendações:

Nenhuma

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Na primeira versão do relatório as seguintes colocações foram recomendadas: O TCLE e o TA precisam ser modificados para incluir de forma clara os riscos da pesquisa para os sujeitos.

Informar no TCLE sobre a conduta no caso da descoberta de lesões orais.

Ampliar as informações sobre os procedimentos no TCLE.

Substituir no assentimento a informação que inclui o Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos do HC.

Todas as recomendações acima foram acatadas. As lesões descobertas no estudo serão encaminhadas para tratamento.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

-É obrigatório trazer ao CEP/SD uma cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido que foi aprovado, para assinatura e rubrica. O TCLE deverá conter

duas vias, uma ficará com o pesquisador e uma cópia ficará com o participante da pesquisa (Carta Circular nº. 003/2011CONEP/CNS).

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, através da Plataforma Brasil - no modo: NOTIFICAÇÃO.

Recomendações para aplicação de TCLE:

O TCLE deverá conter duas vias, uma ficará com o pesquisador e uma cópia ficará com o participante da pesquisa, tanto o sujeito como o pesquisador deverão rubricar todas as páginas do TCLE, opondo assinaturas na última página do referido Termo (Carta Circular nº. 003/2011CONEP/CNS);

CURITIBA, 13 de Dezembro de 2012

Assinador por:

Claudia Seely Rocco

(Coordenador)

Endereço: Rua Padre Camargo, 280

Bairro: 2ª andar CEP: 80.060-240

UF: PR Município: CURITIBA

Telefone: (41)3360-7259 E-mail: cometica.saude@ufpr.br

Anexo 2 – Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná

HOSPITAL DE CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
HC – UFPR

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Elaborado pela Instituição Coparticipante

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Doença do Enxerto Contra o Hospedeiro crônica bucal em pacientes com anemia de Fanconi

Pesquisador: Laura Grein Cavalcanti

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 10881812.1.0000.0102

Instituição Proponente: Programa de Pós-Graduação em Odontologia

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 204.822

Data da Relatoria: 29/01/2013

Apresentação do Projeto:

Trata-se de pesquisa a ser desenvolvida como dissertação de mestrado no programa de Odontologia da UFPR, sob orientação do professor Cassius Carvalho Torres-Pereira. O objetivo do estudo é descrever a prevalência da Doença do Enxerto Contra Hospedeiro crônica bucal em pacientes com diagnóstico de anemia de Fanconi, após transplante de células tronco. A pesquisadora descreve que, embora com conhecidas manifestações bucais, ainda não há dados disponíveis na literatura sobre a prevalência de DECH crônica bucal em pacientes com AF. A coleta de dados ocorrerá no STMO do

HC, por meio de inspeção bucal e observação clínica, com mensurações em escala específica. Participarão crianças, adolescentes e adultos, com diagnóstico de anemia de Fanconi, no pós-TCTH, atendidos no ambulatório do STMO do HC-UFPR, entre fevereiro de 2013 e março de 2016. A amostra será coletada por conveniência.

Objetivo da Pesquisa:

Descrever a prevalência da Doença do Enxerto Contra Hospedeiro crônica bucal em pacientes com diagnóstico de anemia de Fanconi, após transplante de células tronco.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

A pesquisadora afirma que os procedimentos não oferecem riscos e caso o paciente apresente qualquer desconforto durante a avaliação bucal, o exame será interrompido. Os benefícios esperados são indiretos: espera-se conhecer as características das manifestações bucais da DECH em pacientes com anemia de Fanconi e aumentar o embasamento científico de profissionais da área da saúde, visando à maneira correta de avaliar a DECH bucal e a melhoria da qualidade de vida dos pacientes.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de pesquisa com grande relevância para a área de Saúde. Quantos aos aspectos éticos serão feitas fotografias da cavidade bucal, que serão guardadas pelos pesquisadores, e utilizadas exclusivamente para esse estudo, com garantia de sigilo e anonimato dos participantes. Se alguma lesão for observada, o paciente será informado, e o tratamento adequado será indicado. Se for necessário, os pesquisadores entrarão em contato com a equipe médica para discutir sobre a indicação de uma terapia sistêmica. Se houver indicação de remoção cirúrgica ou qualquer outro procedimento odontológico, o indivíduo será encaminhado ao ambulatório de Estomatologia do curso de Odontologia da Universidade Federal do Paraná.

Há inconsistência sobre o cronograma: em alguns momentos os pesquisadores mencionam que a coleta de dados ocorrerá até fevereiro de 2016, mas no

cronograma apresentado, a defesa da dissertação está prevista para fevereiro de 2014.

Projeto já aprovado pelo CEP do Setor de Ciências da Saúde do HC/UFPR.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos os documentos de apresentação obrigatória foram encartados adequadamente. O TCLE e TALE tem redação adequada e clara.

Recomendações:

- Padronizar em todos os locais as datas que foram apresentadas no cronograma (todas as etapas da pesquisa concluídas até fevereiro de 2014).
- O TALE deve ser aplicado a todos os adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos. 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:

Não há.

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, como instituição co-participante. 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.

CURITIBA, 25 de Fevereiro de 2013

Assinado por:

Renato Tambara Filho
(Coordenador)

Endereço: Rua Gal. Carneiro, 181

Bairro: Alto da Glória

CEP: 80.060-900

Município: CURITIBA **UF:** PR

Telefone:(41)3360-1041 **Fax:** (41)3360-1041

E-mail: cep@hc.ufpr.br

Anexo 3 – Escala de avaliação de manifestações bucais de DECHc proposta pelo Consenso de Especialistas do NIH, em 2005.

Mucosal change	No evidence of cGVHD		Mild		Moderate		Severe	
	Erythema	None	0	Mild erythema or moderate erythema (<25%)	1	Moderate (≥25%) or Severe erythema (<25%)	2	Severe erythema (≥25%)
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: PAVLETIC, S. Z., *et al.*, 2006.