

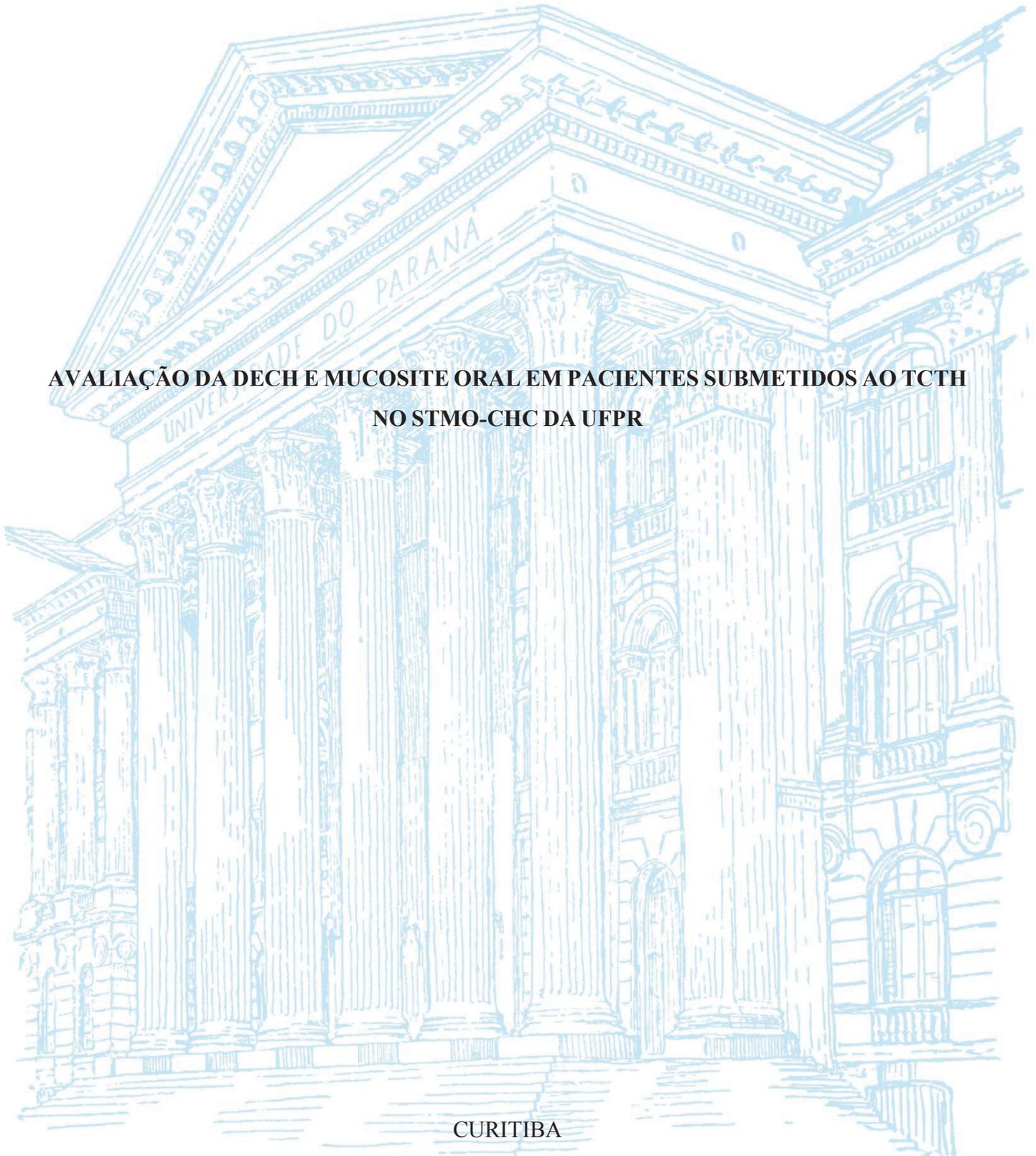
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

FERNANDA APARECIDA STRESSER

**AVALIAÇÃO DA DECH E MUCOSITE ORAL EM PACIENTES SUBMETIDOS AO TCTH
NO STMO-CHC DA UFPR**

CURITIBA

2022



FERNANDA APARECIDA STRESSER

AVALIAÇÃO DA DECH E MUCOSITE ORAL EM PACIENTES SUBMETIDOS AO TCTH NO
STMO-CHC DA UFPR

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Odontologia da Universidade Federal do Paraná como requisito à obtenção do título de Cirurgiã Dentista.

Orientadora: Profa. Dra. Juliana Lucena Schussel

CURITIBA

2022

RESUMO

A doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH) oral e a mucosite oral (MO) são complicações do transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH) que impactam a qualidade de vida. O objetivo deste estudo foi avaliar o perfil de pacientes submetidos ao TCTH alogênico, com ênfase na avaliação da DECH oral e MO. A metodologia consistiu na coleta de dados dos prontuários de indivíduos adultos, atendidos no Serviço de Transplante de Medula Óssea do Complexo Hospital de Clínicas (STMO-CHC) da Universidade Federal do Paraná, com doenças e/ou condições com indicação de TCTH, além da realização de exame físico para diagnóstico de DECH oral e MO. Foram avaliados 47 pacientes submetidos ao TCTH, desde o pré até o pós-TCTH, e 34,04% desenvolveram DECH. Destes, 81,25% apresentaram envolvimento oral, sendo 76,92% dos indivíduos do sexo masculino, com média de idade de 40,15 anos. Nestes pacientes, a doença prévia mais frequente foi a leucemia mieloide aguda (30,76%), e na maior parte dos casos, receberam transplante do tipo aparentado (84,61%), totalmente compatível (53,84%), tendo como fonte de células-tronco a medula óssea (53,84%). O regime de condicionamento mais utilizado foi o mieloablativo (69,23%) e o agente imunossupressor mais empregado para prevenção da DECH foi a ciclosporina associada ao metotrexato (76,92%). Quanto a MO, acometeu 82,97% dos pacientes, sendo mais detectado os graus 3 e 4, e obteve-se resultados similares a DECH oral. Portanto, a DECH oral e MO são complicações bucais frequentes e debilitantes do TCTH, que podem comprometer a saúde geral e a sobrevida do indivíduo.

Palavras-chave: Transplante de Células-Tronco Hematopoéticas. Condicionamento Pré-Transplante. Doença Enxerto-Hospedeiro. Mucosite. Boca.

ABSTRACT

Oral graft-versus-host disease (GVHD) and oral mucositis (OM) are complications of hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) that impact the patient's quality of life. The aim of this study was to evaluate the profile of patients undergoing HSCT, with emphasis on the assessment of oral GVHD and OM. The methodology consisted of collecting data from the medical records of patients over 18 years of age, treated at the Bone Marrow Transplant Service of the Hospital de Clínicas Complex (STMO-CHC) of the Federal University of Paraná, with diseases and/or conditions requiring HSCT. Also, a physical examination was performed for the diagnosis of oral GVHD and OM. A total of 47 patients undergoing HSCT were evaluated and 34.04% developed GVHD, and of these 81.25% have had oral involvement, with 76.92% being male, with a mean age of 40.15 years. In these patients, the most frequent previous disease was acute myeloid leucemia (30,76%), and in most cases, these patients received a related type of transplant (84.61%), fully compatible (53.84%), with bone marrow as a source of stem cells (53.84%). The most used conditioning regimen was the myeloablative (69.23%) and the immunosuppressive agent most used for the prevention of GVHD was cyclosporine associated with methotrexate (76.92%). As for OM, it affected 82.97% of the patients, with grades 3 and 4 being more detected, and similar results were obtained with oral GVHD. Therefore, oral GVHD and OM are frequent and debilitating oral complications of HSCT, which can compromise the general health and survival of the individual.

Keywords: Hematopoietic Stem Cell Transplantation. Transplantation Conditioning. Graft vs Host Disease. Mucositis. Mouth.

1 INTRODUÇÃO

O transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH) é um importante método de tratamento para pacientes com desordens malignas e não-malignas, herdadas ou adquiridas, incluindo distúrbios hematológicos, imunológicas ou autoimunes. ¹⁻⁷

O TCTH consiste na substituição das células-tronco hematopoéticas (CTH) da medula óssea doente ou destruída por células progenitoras normais de um doador saudável, com intuito de restabelecer a função medular e imune. ¹ As CTH podem ser obtidas da medula óssea, sangue periférico ou sangue de cordão umbilical de um doador compatível alogênico (aparentado ou não aparentado), singênico ou autólogo. ^{1-3, 6} A compatibilidade entre doador e receptor é realizada com base na variabilidade do gene HLA (antígenos leucocitários humanos) e uma correspondência perfeita é o ideal. ^{1, 3, 6}

Assim, previamente ao transplante, os pacientes recebem um regime de condicionamento (RC) através de quimioterapia (QT) isolada ou combinada com radioterapia (RT), que possibilita reduzir ou destruir a doença de base e o sistema imunológico do receptor, permitindo o enxerto das CTH e o aceite do transplante. ^{1, 3, 6, 8} Os RC incluem o mieloablativo (MA), de intensidade reduzida (RIC) e não mieloablativo (NMA), baseados na duração da citopenia e na necessidade de suporte de CTH. ^{3, 8-11} Apesar de fundamentais, esses RC, especialmente o MA, estão associados a toxicidade, risco de mortalidade relacionada ao transplante e ao aparecimento de outras complicações associadas ao TCTH, como a doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH) oral e a mucosite oral (MO). ^{2, 8-10, 12, 13}

A DECH é uma das principais complicações do TCTH e uma importante causa de morbidade e mortalidade após o TCTH alogênico, com profundo impacto na qualidade de vida. ^{2, 4-7, 11, 14-17} A maioria dos receptores do transplante alogênico desenvolve algum grau da doença ³ apesar da profilaxia com imunossupressores. ¹⁸ A doença apresenta uma série de fatores de risco associados, e consiste em uma condição aloimune decorrente de um ataque imunológico mediado por células T imunocompetentes do doador contra um ou mais órgãos do receptor, principalmente pele, fígado e trato gastrointestinal, incluindo a cavidade oral. ^{1-7, 14, 16, 17}

A condição pode se manifestar de forma aguda (DECHa) ou crônica (DECHc), ^{2, 3, 6, 14} de acordo com as manifestações clínicas e características patológicas. ^{5, 6, 17} A cavidade oral é frequentemente acometida na DECHc, ^{2, 14, 17} e manifesta-se como estrias ou linhas esbranquiçadas, semelhantes ao líquen plano reticular oral, podendo ser acompanhadas de ulcerações, mucocelos, xerostomia, limitação de abertura bucal, e atrofia de mucosa ^{2, 4, 5, 14} (FIGURA 1). O impacto da DECH oral, como da DECH em geral, depende de sua gravidade e da extensão do envolvimento do tecido, sendo que a DECHc oral grave resulta em dor, comprometimento da capacidade funcional,

diminuição do bem-estar, e dificuldade em manter a saúde bucal, com conseqüente impacto na saúde geral. ^{2, 4, 5, 6, 16} A morbidade é mais acentuada em pacientes com envolvimento concomitante da glândula salivar em comparação apenas com a doença da mucosa. ⁵



FIGURA 1 – Fotografias intra-orais de paciente que apresentou DECH oral, em (A) mucosa jugal, (B) língua e (C) lábio inferior, manifestada como linhas esbranquiçadas com a presença de úlceras, e (C) mucocele em lábio inferior.
FONTE: Serviço de Odontologia do Complexo Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná.

A MO é um efeito adverso precoce, debilitante e comum do TCTH, ^{10, 13, 19, 20} acometendo cerca de 80% destes indivíduos. ^{13, 21, 22} Consiste em um processo inflamatório da mucosa oral decorrente da produção de radicais livres e morte das células epiteliais basais em consequência da RT e/ou QT, e que varia desde lesões atróficas eritematosas da mucosa, até extensas ulcerações (FIGURA 2), associadas à desconforto, sensação de queimação, infecções secundárias, dor e comprometimento das funções orais e sistêmicas. ^{2, 19-27} A escala mais comumente usada para medir os sintomas da mucosite oral para fins clínicos e de pesquisa é a escala da Organização Mundial da Saúde (OMS), que abrange os graus: 0 (ausência de MO), 1 (eritema e dor), 2 (úlceras e o paciente é capaz de ingerir alimentos sólidos), 3 (úlceras e requer dieta líquida por conta da MO) e 4 (úlceras que impossibilitam o paciente se alimentar). ^{23, 26}

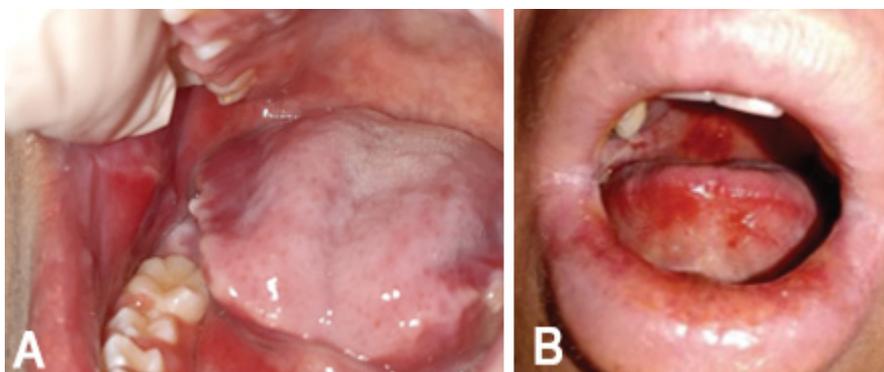


FIGURA 2 – Fotografias intra-orais indicando a presença de mucosite oral, especificamente em borda e ápice de língua (A e B), mucosa jugal (A), assoalho de boca (A) e lábio inferior (B), caracterizada por áreas avermelhadas que podem estar associadas a úlceras, dor e comprometimento da função.
FONTE: Serviço de Odontologia do Complexo Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná.

1.1 OBJETIVOS

1.1.1 Objetivo geral

Visto o impacto das complicações orais na morbimortalidade e sobrevida de indivíduos submetidos ao TCTH, o objetivo deste estudo foi analisar o perfil sociodemográfico, clínico e terapêutico de pacientes submetidos ao TCTH, e as manifestações das complicações orais com ênfase na avaliação da DECH oral e MO.

1.1.2 Objetivos específicos

Avaliar a incidência de DECH nos pacientes submetidos à TCTH.

Avaliar a incidência de MO nos pacientes submetidos à TCTH.

Avaliar a correlação dos dados sociodemográficos e perfil clínico dos pacientes com a incidência de complicações orais.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

Esta pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínica da Universidade Federal do Paraná (número do parecer: 4.129.066), e consiste em um estudo observacional longitudinal, do período de 2019 a 2021, na qual foi realizada a coleta de dados de fichas clínicas de pacientes adultos (idade \geq 18 anos), submetidos ao TCTH no Serviço de Transplante de Medula Óssea do Complexo Hospital de Clínicas (STMO-CHC) da Universidade Federal do Paraná (UFPR) e, que foram atendidos pelo Serviço de Odontologia do CHC. Os pacientes que aceitaram participar da pesquisa assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e, então, os dados passaram a ser coletados.

As fichas de coleta de dados foram preenchidas com auxílio do prontuário médico-hospitalar do paciente, anamnese e exame físico intra e extraoral, para detecção da DECH oral e MO. A DECH oral e MO, avaliadas pelo exame físico, foram classificadas de acordo com as diretrizes do NIH 2014²⁸ e do MASCC/ISOO 2020,²⁰ respectivamente, utilizando a escala da OMS para classificação da MO.^{23, 26} As informações coletadas e que podem ser consultadas na Tabela 1, incluíram dados sociodemográficos do paciente (sexo e idade), relacionados ao transplante realizado (doença subjacente, tipo de transplante, compatibilidade, fonte de CTH, regime de condicionamento e imunoprofilaxia para a DECH), e quanto a presença ou não de DECH oral e MO. Estes dados foram obtidos em 6 tempos: pré-TCTH e nos dias 15, 30, 60, 90 e 120 pós-TCTH.

Após, as informações coletadas foram tabuladas em uma planilha no Software Excel for Windows e os resultados foram avaliados.

3 RESULTADOS

Os principais resultados encontrados neste estudo podem ser consultados na TABELA 1, a seguir.

TABELA 1 – Perfil sociodemográfico, clínico e terapêutico dos pacientes que realizaram TCTH alogênico no STMO-CHC da UFPR.

Variáveis	Amostra geral		DECH oral		MO	
	n	%	n	%	n	%
Nº de pacientes	47	100	13	27,65	39	82,97
Sexo						
Masculino	28	59,57	10	76,92	24	61,53
Feminino	19	40,42	3	23,07	15	38,46
Idade média (anos)	37,31		40,15		38,74	
Doença subjacente						
AAS	15	31,91	2	15,38	11	28,20
LMA	14	29,78	4	30,76	13	33,33
LLA	8	17,02	2	15,38	8	20,51
LNH	4	8,51	3	23,07	2	5,12
SM	3	6,38	2	15,38	3	7,69
O	2	4,25	0	0	2	5,12
LH	1	2,12	0	0	0	0
Tipo de transplante						
Aparentado	31	65,95	11	84,61	25	64,10
Não aparentado	16	34,04	2	15,38	14	35,89
Compatibilidade						
Compatível	26	55,31	7	53,84	22	56,41
Não compatível	21	44,68	6	46,15	17	43,58
Fonte de CTH						
Medula óssea	35	74,46	7	53,84	30	76,92
Sangue periférico	12	25,53	6	46,15	9	23,07
Regime de condicionamento						
MA	38	80,85	9	69,23	34	87,17
RIC	8	17,02	3	23,07	4	10,25
NMA	1	2,12	1	7,69	1	2,56
Imunoprofilaxia para DECH						
CSA + MTX	40	85,10	10	76,92	35	89,74
CSA + MMF + G-CSF	1	2,12	1	7,69	1	2,56
Cy 100 + CSA + MMF	6	12,76	2	15,38	3	7,69

LEGENDA – MO: mucosite oral; n: número de casos; AAS: anemia aplástica severa; LMA: leucemia mieloide aguda; LLA: leucemia linfocítica aguda; LNH: linfoma não de Hodgkin; SM: síndrome mielodisplásica; O: outros; LH: linfoma de Hodgkin; MA: mieloablativo; RIC: regime de intensidade reduzido; NMA: não mieloablativo; CSA: ciclosporina; MTX: metotrexato; MMF: micofenolato de mofetila; G-CSF - fatores de crescimento; Cy: ciclofosfamida.

Fonte: o autor (2022).

A amostra foi constituída por 47 pacientes, a maioria pertencente ao sexo masculino, na faixa etária entre 19 e 62 anos de idade. Estes pacientes apresentaram com maior frequência, como doença hematológica progressa ao TCTH a anemia aplástica severa, seguido de leucemia mieloide aguda e leucemia linfocítica aguda.

Em relação ao TCTH que os pacientes foram submetidos, foi avaliado o tipo de doador, se aparentado ou não aparentado, e quanto a compatibilidade, se compatível ou parcialmente compatível,

bem como a fonte das CTH do transplante, o regime de condicionamento no qual o paciente foi submetido e a imunoprofilaxia realizada para a DECH.

Na maioria dos casos, o doador foi aparentado, totalmente compatível, tendo como fonte das CTH a medula óssea. Quanto ao regime de condicionamento, em grande parte dos casos foi empregado o MA, e para a imunoprofilaxia para a DECH, o protocolo medicamentoso mais utilizado foi a ciclosporina associada a metotrexato (CSA + MTX).

Neste estudo, 16 pacientes desenvolveram DECH (34,04%), e destes, 13 manifestaram DECH em boca (81,25%). Em relação ao n total, os pacientes que apresentaram manifestações bucais da DECH corresponderam a cerca de 1/3 da amostra (27,65%), sendo a maioria do sexo masculino, entre 21 e 62 anos, com média de idade de 40,15 anos, com leucemia mieloide aguda como a doença prévia mais frequente, e submetidos na maior parte dos casos ao transplante do tipo aparentado, totalmente compatível e da medula óssea. O regime de condicionamento empregado com maior frequência neste grupo foi o mieloablativo, e para imunoprofilaxia para DECH a CSA + MTX.

Na amostra, ainda, foi analisada a MO, que acometeu a maioria dos pacientes (82,97%), sendo os graus 3 e 4 mais encontrados nestes indivíduos (TABELA 2), e obteve-se resultados similares a DECH oral quanto ao sexo mais acometido, média de idade, doença subjacente, tipo e fonte do transplante, compatibilidade, regime de condicionamento e imunoprofilaxia.

TABELA 2 – Graus da mucosite oral detectada nos pacientes do estudo.

Grau mucosite	n	%
1	3	7,69
2	8	20,51
3	14	35,89
4	14	35,89

Fonte: o autor (2022).

4 DISCUSSÃO

O TCTH, na grande maioria dos casos, está associado a complicações orais, que podem levar a morbidade e aumento da mortalidade, com impacto significativo na qualidade de vida do paciente.

² Duas importantes manifestações bucais deste transplante são a DECH oral e MO.

Os principais fatores de risco para o desenvolvimento da DECH oral incluem: diferença de sexo entre o doador e o receptor, especialmente doadora feminina para receptor masculino; idade avançada do receptor e doador; doença primária ou comorbidades pré-TCTH; intensidade do regime de condicionamento; protocolo de profilaxia para a DECH utilizado; fonte de CTH (células-tronco mobilizadas do sangue periférico versus células-tronco colhidas da medula óssea ou cordão umbilical); tipo de doador (aparentado ou não relacionado); e disparidade na compatibilidade de antígenos leucocitários humanos (HLA) entre doador e receptor. ^{1-6, 14, 17, 18}

Dessa forma, a incidência de DECH é menor após transplantes de doadores compatíveis relacionados e com HLA idênticos ou com menor disparidade, em comparação com doadores não familiares ou HLA não idênticos; em receptores de condicionamentos sem irradiação total no corpo (ICT), ou RC RIC e NMA; e com o uso de cordão umbilical ou medula óssea como fonte de CTH, ao comparar com sangue periférico. ^{3, 4, 14, 17, 18}

Apesar da profilaxia com imunossupressores, em média 50% dos pacientes que realizam transplante alogênico de CTH podem desenvolver DECH ^{4, 6, 7, 15, 17, 18} com variados graus de severidade e mortalidade que pode atingir até 20% dos pacientes transplantados. ⁴ Cerca 30% a 60% dos indivíduos desenvolve DECHa, sendo a cavidade oral infreqüentemente acometida, e aproximadamente 30% a 80% desenvolve DECHc, com cerca de 25% a 83% apresentando envolvimento oral da doença. ^{1-5, 7, 14, 16, 17} Esses dados corroboram com os resultados obtidos neste estudo, no qual 34,04% dos pacientes apresentaram DECH e destes, 81,25% manifestaram DECH oral. Nesta pesquisa, a DECH não foi classificada em aguda e crônica, apenas se o paciente apresentava a condição ou não.

Quanto ao regime de condicionamento, o mais utilizado nesta amostra, bem como descrito em outros estudos, ¹ foi o MA (80,85%), que está associado a maior toxicidade e risco mortalidade relacionada ao transplante, ^{8, 12} bem como a uma maior incidência de DECH, ao comparar com os regimes RIC e NMA. ^{2, 8, 9, 12, 18} Apesar do emprego do RC MA na maioria dos casos deste estudo, a pequena porcentagem de DECH pode ser explicada pelo fato de que: a média de idade da amostra foi de 37 anos, não sendo uma idade avançada; a maioria recebeu transplante do tipo aparentado (65,95%), totalmente compatível (55,31%), com origem na medula óssea (74,46%), e pelo emprego de agentes imunossupressores para a realização da profilaxia da DECH, que consistiu na maioria dos casos na combinação de CSA + MTX (85,10%), que é o regime de profilaxia mais comumente usado,

1, 3- 5, 14, 17, 18 corroborando com a literatura que afirma que este protocolo (CSA + MTX) vem reduzindo o surgimento da DECH aguda e crônica e melhorando a mortalidade relacionada ao tratamento após TCTH. 4, 11, 18

Estudos sugerem que um precursor do ácido micofenólico (MMF) associado a um inibidor de calcineurina (CSA ou tacrolimo) é tão efetivo quanto a associação de MTX e inibidor de calcineurina para a prevenção de DECH, e ainda, está associado com redução da MO e melhora da enxertia. 4, 5 Outros estudos também afirmam que o uso de profilaxia de DECH sem MTX está associado a uma menor incidência e gravidade de MO, em comparação com a dose padrão de MTX ou reduzida. 5, 10, 26 Cutler et al., ainda afirma que o MTX, um agente profilático antiproliferativo da DECH, prejudica a regeneração da mucosa após lesão relacionada ao condicionamento, prolongando e piorando a mucosite. 13 Esta combinação (CSA + MMF) é geralmente mais usada para os pacientes que recebem como RC o NMA e RIC, enquanto que a CSA + MTX é a profilaxia mais usada nos pacientes que recebem um RC MA. 4 Neste estudo apenas 14,89% dos indivíduos receberam como terapia a CSA + MMF, e a maioria destes (71,42%) foi submetida aos regimes RIC ou NMA. Esta baixa porcentagem de pacientes submetidos ao regime CSA + MMF, e conseqüente maior uso de CSA + MTX, pode estar associada a alta prevalência de MO (82,97%) nesta pesquisa.

Em relação aos indivíduos que desenvolveram DECH oral neste estudo, pode estar associada ao fato de que, apesar da imunoprofilaxia empregada e da maioria receber o enxerto de um doador aparentado, compatível e da medula óssea, o regime MA foi o mais usado, que é o RC mais associado ao aparecimento da DECH. 2, 8, 9, 12, 18 Outra hipótese seria em relação aos antígenos de histocompatibilidade menor, em que mesmo com HLA idênticos entre pacientes e doadores, muitos pacientes ainda desenvolvem DECH. 3

A intensidade do RC também influencia a incidência e gravidade de outras complicações do TCTH alogênico, como é o caso da MO, 10, 26 que ocorre em aproximadamente 80% dos pacientes submetidos à terapia com CTH, 21, 22 bem como nesta amostra que teve 82,97% dos pacientes com MO.

De acordo com Cutler et al., a terapia de condicionamento é a causa mais importante de MO após TCTH alogênico, 13 sendo a incidência de MO estimada em 75% a 100% após RC MA, 2, 26 bem como nesta pesquisa, na qual dos 82,97% indivíduos que desenvolveram MO, 87,17% foram submetidos ao regime MA.

Assim, os fatores de risco da MO podem ser divididos em categorias relacionadas ao paciente, incluindo idade, sexo, índice de massa corporal, ambiente oral e predisposições genéticas, e ao tratamento, como em relação ao tipo, dosagem e esquema de RT ou QT. 23, 26, 27

Outros autores reafirmam estas considerações, ao assegurarem que os fatores que desempenham um papel significativo para um maior risco de MO são a terapia mieloablativa e sexo

feminino, ^{11,23} tendo risco significativamente aumentado de MO em pacientes tratados com RC MA em oposição ao RIC. ^{2,11,18} Desse modo, a incidência e a frequência de graus graves de MO são significativamente maiores em pacientes que recebem o RC MA, ^{10,26} e assim, a MO é geralmente menos grave, menos frequente e de menor duração após regimes RIC e NMA, ^{2,9} assim como neste estudo em que a maioria dos pacientes receberam o RC MA e desenvolveram graus mais avançados da doença (35,89% apresentaram grau 3 e 35,89% manifestaram grau 4 da MO). Em relação ao gênero, neste trabalho, como a maioria da amostra geral pertencia ao sexo masculino, a grande parte dos indivíduos com MO também eram do sexo masculino, e apenas 38,46% do sexo feminino.

5 CONCLUSÃO

A DECH oral e MO são complicações bucais frequentes e debilitantes do TCTH, e que além de afetarem a cavidade oral, podendo resultar em desconforto, dor, e comprometimento da função,

impactando negativamente na qualidade de vida, podem, desse modo, comprometer a saúde geral e a sobrevivência do indivíduo.

A DECH oral ocorre comumente em indivíduos com idade avançada, que receberam um transplante de doador não relacionado, incompatível e mobilizado do sangue periférico, e que foram submetidos ao RC MA. Contudo, a utilização de agentes imunossupressores, como a CSA + MTX, que é o protocolo mais usado, colabora na diminuição da prevalência da DECH. Contudo, apesar de prevenir o aparecimento desta condição, a imunoprofilaxia para a DECH está associada a maior incidência e gravidade da MO, e desta forma, constitui junto com o RC MA e sexo feminino, um fator de risco importante para a MO.

Assim, é fundamental que o cirurgião-dentista tenha conhecimento em relação às manifestações bucais que podem ocorrer após o TCTH, além de ser essencial a presença deste profissional no ambiente hospitalar, inserido em uma equipe multidisciplinar, a fim de realizar o diagnóstico, tratamento e acompanhamento dos pacientes que desenvolvem complicações pós-transplante, melhorando a qualidade de vida destes indivíduos.

REFERÊNCIAS

1. Ortega ETT, Kojo TK, Lima DH, Veran MP, Neves MI. Compêndio de Enfermagem em Transplante de Células Tronco Hematopoéticas: rotinas e procedimentos em cuidados essenciais e em complicações. Curitiba: Editora Maio, 2004.

2. Haverman TM, Raber-Durlacher JE, Rademacher WMH, Vokurka S, Epstein JB, Huisman C, et al. Oral Complications in Hematopoietic Stem Cell Recipients: The Role of Inflammation. *Mediators Inflamm.* 2014;2014:378281.
3. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Tópicos em transplante de células-tronco hematopoéticas. Rio de Janeiro: INCA, 2012. Disponível em: <https://bvsmc.saude.gov.br/bvs/publicacoes/topicos_transplante_celtronco_hematopoeticas.pdf>. Acesso em: 05 de março de 2022.
4. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Imunossupressão pós transplante de Medula Óssea. Relatório de recomendação. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC. 2016. Disponível em: <http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2016/PCDT_Imunossupressao_TransplanteMedulaOssea_CP2016.pdf>. Acesso em: 05 de março de 2022.
5. Kuten-Shorrer M, Woo SB, Treister NS. Oral Graft-Versus-Host Disease. *Dent Clin North Am.* 2014 Apr;58(2):351-68.
6. Mays JW, Fassil H, Edwards DA, Pavletic SZ, Bassim CW. Oral Chronic Graft-versus-Host Disease: Current Pathogenesis, Therapy, and Research. *Oral Dis.* 2013 May;19(4):327-46.
7. Bassim CW, Fassil H, Mays JW, Edwards D, Baird K, Steinberg SM, et al. Oral disease profiles in chronic graft versus host disease. *J Dent Res.* 2015 Apr;94(4):547-54.
8. Bacigalupo A, Ballen K, Rizzo D, Giralt S, Lazarus H, Ho V, et al. Defining the intensity of conditioning regimens: working definitions. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2009 Dec;15(12):1628-33.
9. Atilla E, Atilla PA, Demirer T. A Review of Myeloablative vs Reduced Intensity/Non-Myeloablative Regimens in Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantations. *Balkan Med J.* 2017 Jan;34(1):1-9.
10. Chaudhry HM, Bruce AJ, Wolf RC, Litzow MR, Hogan WJ, Patnaik MS, et al. The Incidence and Severity of Oral Mucositis among Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation Patients: A Systematic Review. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2016 Apr;22(4):605-616.
11. Legert KT, Ringdén O, Remberger M, Törlén J, Mattsson J, Dahllöf G. Oral mucositis after tacrolimus/sirolimus or cyclosporine/methotrexate as graft-versus-host disease prophylaxis. 2021 Jul;27(5):1217-1225.
12. Çiftçiler R, Göker H, Demiroğlu H, Aladağ E, Aksu S, Haznedaroğlu IC, et al. Comparison of Myeloablative Versus Reduced-Intensity Conditioning Regimens for Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Acute Myeloid Leukemia: A Cohort Study. *Turk J Haematol.* 2019 May 3;36(2):88-96.
13. Cutler C, Li S, Kim HT, Laglenne P, Szeto KC, Hoffmeister L, et al. Mucositis after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a cohort study of methotrexate- and non-methotrexate-containing graft-versus-host disease prophylaxis regimens. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2005 May;11(5):383-8.

14. Elad S, Aljitiawi O, Zadik Y. Oral Graft-Versus-Host Disease: A Pictorial Review and a Guide for Dental Practitioners. *Int Dent J*. 2021 Feb;71(1):9-20.
15. Jagasia MH, Greinix HT, Arora M, Williams KM, Wolff D, Cowen EW, et al. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: I. The 2014 Diagnosis and Staging Working Group Report. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015 Mar;21(3):389-401.e1.
16. Fall-Dickson JM, Pavletic SZ, Mays JW, Schubert MM. Oral Complications of Chronic Graft-Versus-Host Disease. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2019 Aug 1;2019(53):lgz007.
17. Mawardi H, Hashmi SK, Elad S, Aljurf M, Treister N. Chronic graft-versus-host disease: Current management paradigm and future perspectives. *Oral Dis*. 2019 May;25(4):931-948.
18. Silva LCF, Martins CL, Tofani AA. Perfil de Utilização de Imunossupressores para Profilaxia de Doença Enxerto versus Hospedeiro em Pacientes Submetidos ao Transplante de Células-Tronco Hematopoiéticas. *Revista Brasileira de Cancerologia*. 2019; 65(2): e-06148.
19. Redman MG, Harris K, Phillips BS. Low-level laser therapy for oral mucositis in children with cancer. *Arch Dis Child*. 2022 Feb;107(2):128-133.
20. Elad S. The MASCC/ISOO Mucositis Guidelines 2019: the second set of articles and future directions. *Support Care Cancer*. 2020;28(5):2445-2447.
21. Daugėlaitė G, Užkuraiytė K, Jagelavičienė E, Filipauskas A. Prevention and Treatment of Chemotherapy and Radiotherapy Induced Oral Mucositis. *Medicina (Kaunas)*. 2019 Jan 22;55(2):25.
22. Cronshaw M, Parker S, Anagnostaki E, Mylona V, Lynch E, Grootveld M. Photobiomodulation and Oral Mucositis: A Systematic Review. *Dent J (Basel)*. 2020 Aug 5;8(3):87.
23. Kusiak A, Jereczek-Fossa BA, Cichońska D, Alterio D. Oncological-Therapy Related Oral Mucositis as an Interdisciplinary Problem-Literature Review. *Int J Environ Res Public Health*. 2020 Apr 3;17(7):2464.
24. Zecha JAEM, Raber-Durlacher JE, Nair RG, Epstein JB, Elad S, Hamblin MR, et al. Low-level laser therapy/photobiomodulation in the management of side effects of chemoradiation therapy in head and neck cancer: part 2: proposed applications and treatment protocols. *Support Care Cancer*. 2016 Jun;24(6):2793-805.
25. Zadik Y, Arany PR, Fregnani ER, Bossi P, Antunes HS, Bensadoun R, et al. Systematic review of photobiomodulation for the management of oral mucositis in cancer patients and clinical practice guidelines. *Support Care Cancer*. 2019 Oct;27(10):3969-3983.
26. Valeh M, Kargar M, Mansouri A, Kamranzadeh H, Gholami K, Heidari K, et al. Factors Affecting the Incidence and Severity of Oral Mucositis Following Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Int J Hematol Oncol Stem Cell Res*. 2018 Apr 1;12(2):142-152.

27. Legouté F, Bensadoun R, Seegers V, Pointreau Y, Caron D, Lang P, et al. Low-level laser therapy in treatment of chemoradiotherapy-induced mucositis in head and neck cancer: results of a randomised, triple blind, multicentre phase III trial. *Radiat Oncol*. 2019 May 22;14(1):83.
28. Pavletic SZ, Vogelsang GB, Lee SJ. 2014 National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: preface to the series. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015;21(3):387-388.

ANEXO 1 – APROVAÇÃO NO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: Excreção viral em saliva de pacientes submetidos a transplante de células hematopoiéticas

Pesquisador: Juliana Lucena Schussel

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 12019519.9.0000.0096

Instituição Proponente: Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.414.355

Apresentação do Projeto:

O projeto original trata-se de um estudo observacional longitudinal com intuito de analisar a excreção viral em saliva do TTV(Torque Teno Vírus), herpesvírus humano e poliomavírus nos períodos pré e pós-transplante de células tronco hematopoiéticas como um marcador para imunocompetência. A amostra, por conveniência, será composta por pacientes, maiores de 18 anos, admitidos no Serviço de Transplante de Medula Óssea do Hospital de Clínicas (STMO-HC) da Universidade Federal do Paraná com doenças e/ou

condições com indicação de TCTH.

Após a Emenda 1 (E1), houve a inclusão na análise da excreção viral e sorologia do SARS-Cov-2 para vigilância pós-TCTH e também nos profissionais de saúde.

Dessa forma, a Emenda atual (E2), tem como objetivo aumentar a equipe da pesquisa.

JUSTIFICATIVA DA EMENDA (E2):

Há a necessidade da adição de mais um pesquisador ao estudo devido à alta demanda do número de coletas referente a amostra, ao processamento e, posteriormente, a extração e avaliação dos resultados, pois com a pandemia da COVID-19, foram adicionados outros grupos amostrais para a pesquisa, onde os profissionais da saúde do serviço de Transplante de Medula Óssea estão sendo incluídos. (Inclusão já previamente aprovada pelo CEP na E1)

Endereço: Rua Gal. Carneiro, 181

Bairro: Alto da Glória

CEP: 80.060-900

UF: PR

Município: CURITIBA

Telefone: (41)3380-1041

Fax: (41)3380-1041

E-mail: cep@hc.ufpr.br



HOSPITAL DE CLÍNICAS DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO
PARANÁ - HCUFPR



Continuação do Parecer: 4.414.355

Biológico / Biorepositório / Biobanco	TERMO_GUARDA_MAT_BIO.pdf	14/04/2019 20:01:37	RAFAEL ZANCAN MOBILE	Aceito
---	--------------------------	------------------------	-------------------------	--------

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

CURITIBA, 23 de Novembro de 2020

Assinado por:
Niazy Ramos Filho
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Gal. Carneiro, 181

Bairro: Alto da Glória

CEP: 80.060-900

UF: PR

Município: CURITIBA

Telefone: (41)3360-1041

Fax: (41)3360-1041

E-mail: cep@hc.ufpr.br