



**CURSO DE ODONTOLOGIA**

**MARIA FERNANDA FERNANDES FAGUNDES**

**MANIFESTAÇÕES BUCAIS EM PACIENTES  
SUBMETIDOS A TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA**

**ORAL MANIFESTATIONS IN PATIENTS UNDERGOING  
BONE MARROW TRANSPLANTATION**

**SALVADOR  
2018.1**

**MARIA FERNANDA FERNANDES FAGUNDES**

**MANIFESTAÇÕES BUCAIS EM PACIENTES  
SUBMETIDOS A TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA**

**ORAL MANIFESTATIONS IN PATIENTS UNDERGOING  
BONE MARROW TRANSPLANTATION**

Artigo apresentado ao Curso de Odontologia da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública como requisito parcial para obtenção do título de Cirurgiã-Dentista.

Orientadora: Prof.<sup>a</sup> M.<sup>a</sup> Patrícia de Castro Veiga

SALVADOR  
2018.1

## **AGRADECIMENTOS**

A Deus por ter me dado saúde e força para superar todas as dificuldades.

Aos meus pais, por toda proteção, cuidado e apoio incondicional para vencer mais esta etapa.

Ao meu amor, por todo incentivo, carinho e ajuda na correção deste trabalho.

A minha orientadora, Prof.<sup>a</sup> M.<sup>a</sup> Patrícia de Castro Veiga, pelo suporte no pouco tempo que lhe coube e pelos ensinamentos transmitidos.

A Professora Viviane Maia, pelas sugestões e correções.

A todos meus professores que, de alguma forma, contribuíram para a minha formação.

Enfim, agradeço a todas as pessoas que fizeram parte dessa etapa fundamental em minha vida.

## SUMÁRIO

**RESUMO**

**ABSTRACT**

<b>1. INTRODUÇÃO</b>	<b>7</b>
<b>2. REVISÃO DE LITERATURA</b>	<b>10</b>
2.1 MANIFESTAÇÕES BUCAIS DECORRENTES DO REGIME DE CONDICIONAMENTO	<b>12</b>
2.1.1 Mucosite Oral	<b>12</b>
2.1.2 Xerostomia e Hipossalivação	<b>15</b>
2.1.3 Infecções fúngicas e virais	<b>17</b>
2.2 MANIFESTAÇÕES BUCAIS APÓS O TMO	<b>18</b>
2.2.1 Doença do Enxerto Contra Hospedeiro	<b>18</b>
<b>3. CONSIDERAÇÕES FINAIS</b>	<b>22</b>

**REFERÊNCIAS**

**ANEXO**

## RESUMO

O Transplante de Medula Óssea (TMO) apresenta-se como opção terapêutica no tratamento de pacientes com doenças onco-hematológicas, sendo considerado efetivo para o aumento da sobrevida desses pacientes. Porém, o TMO é precedido por um regime de condicionamento, que submete o paciente a uma quimioterapia associada ou não à radioterapia em altas doses e tem como objetivo a destruição da medula óssea deficitária, eliminação da doença, além de imunossuprimir o receptor para que ele aceite a nova medula sem rejeitá-la. A cavidade bucal constitui um sítio propício a infecções com grande potencial de desenvolvimento para bacteremia e o tratamento de imunossupressão em pacientes sujeitos ao TMO favorece o desenvolvimento de determinadas complicações que frequentemente se manifestam na cavidade bucal. Dentre ocorrências mais relatadas, estão: náuseas, vômitos, diarreia, a doença do enxerto contra o hospedeiro, mucosite oral, xerostomia, hipossalivação, reação liquenóide, infecção fúngica, leucoplasia pilosa, infecção herpética e alterações gengivais. O objetivo desta revisão é discutir questões em destaque na literatura nacional e internacional referentes às manifestações bucais em pacientes submetidos a transplante de medula óssea, quais as opções de tratamento para minimizá-las e a importância do cirurgião-dentista no acompanhamento de pacientes pré e pós transplantados.

**PALAVRAS-CHAVE:** Transplante de Medula Óssea; manifestações bucais; mucosite.

## **ABSTRACT**

Bone Marrow Transplantation (BMT) is a therapeutic option for treatment of patients with onco-hematological diseases, and considered effective in increasing the survival of these patients. However, BMT is preceded by a conditioning regimen, which subjects the patient to chemotherapy associated or not with radiotherapy in high doses and aims the destruction of deficient bone marrow, elimination of the disease, in addition to immune suppressing the receptor so that it accepts the new marrow without rejecting it. Oral cavity is a favorable site for infections, with great potential for bacteremia and the treatment of immune suppression in patients submitted to BMT favors the development of certain complications that frequently manifest in the oral cavity. Most frequent occurrences are: nausea, vomiting, diarrhea, graft versus host disease, oral mucositis, xerostomia, hyposalivation, lichenoid reaction, fungal infection, leukoplakia, herpetic and gingival infection. The aim of this review is to discuss issues highlighted in the national and international literature, regarding oral manifestations in patients undergoing bone marrow transplantation, the options of treatment to minimize it and the importance of the dentist in monitoring pre and post transplant patients.

**KEY-WORDS:** Bone Marrow Transplantation; oral manifestations; mucositis.

## 1. INTRODUÇÃO

A medula óssea constitui o tecido encontrado no interior dos ossos, possui aspecto gelatinoso e produz células sanguíneas (leucócitos, hemácias e plaquetas), sendo assim, um órgão hematopoético. Os leucócitos são as células mais importantes do sistema de defesa do nosso organismo, tendo como função combater as infecções. Já as hemácias, transportam o oxigênio dos pulmões para as células de todo nosso organismo e o gás carbônico que é levado destas para os pulmões, a fim de ser expirado. As plaquetas, têm como principal função participar do processo de coagulação do sangue, ou seja, a formação de coágulos (1).

O Transplante de Medula Óssea (TMO) é um tratamento indicado para doenças relacionadas com a fabricação de células do sangue e com deficiências no sistema imunológico. Os principais beneficiados com o transplante são pacientes com leucemias originárias das células da medula óssea, linfomas, doenças originadas do sistema imune em geral, dos gânglios e do baço, e anemias graves (adquiridas ou congênitas). Outras doenças, não tão frequentes, também podem ser tratadas com transplante de medula, como as síndromes mielodisplásicas, doenças do metabolismo, doenças autoimunes e alguns tipos de tumores (2,3,4).

O TMO caracteriza-se pela infusão intravenosa de células progenitoras hematopoéticas com o objetivo de restabelecer a função medular. No entanto, esse procedimento requer tratamento concomitante de imunossupressão, o

que favorece o desenvolvimento de determinadas complicações, as quais frequentemente se manifestam na cavidade oral (5).

O TMO pode ser dividido em dois tipos de acordo com a origem das células transplantadas: autólogo e alogênico. Quando as células são obtidas do próprio paciente a ser transplantado (receptor) é conhecido como transplante autólogo e quando são provenientes de um outro indivíduo (doador) é denominado de transplante alogênico. Quando o doador é um irmão gêmeo do paciente, o TMO é do tipo singênico. Além disso, essas células podem ser colhidas a partir da medula óssea, do sangue periférico ou ainda do cordão umbilical (6).

Pacientes que recebem transplantes alógenos possuem risco para a Doença do Enxerto Contra Hospedeiro (DECH). Esta desordem é o resultado dos efeitos das células imunocompetentes do doador reagindo contra as células anérgicas do receptor. Quatro tecidos são mais afetados nesta reação: a boca, a pele, o fígado e o intestino. Destes, as alterações bucais são as mais frequentes (3,7).

As manifestações na cavidade oral, decorrentes da DECH ou não, são frequentes e correspondem a uma grande parcela dos efeitos colaterais relacionados ao TMO. Entre 30% a 80% dos indivíduos submetidos a esse procedimento desenvolvem algum tipo de complicação oral (8). Dentre as ocorrências mais frequentes relatadas na literatura, estão: mucosite oral, xerostomia, hipossalivação, reação liquenóide, infecção fúngica, leucoplasia pilosa, infecção herpética e alterações gengivais (5,9).



Os cuidados gerais relativos ao paciente submetido ao transplante de medula óssea incluem avaliações odontológicas rotineiras, as quais devem estar inseridas em um contexto multiprofissional. A cavidade oral constitui um sítio propício a infecções com grande potencial de desenvolvimento de bacteremia, sendo que lesões infecciosas devem ser previamente tratadas e controladas pelo cirurgião-dentista (10,11).

O objetivo desta revisão é discutir questões em destaque na literatura nacional e internacional referentes as manifestações bucais em pacientes submetidos a Transplante de Medula Óssea, tanto as complicações predisponentes durante o transplante, quanto as que ocorrem durante e após a terapia mielossupressora. Quais as opções de tratamento para minimizar as complicações e a relevância do cirurgião-dentista no acompanhamento de pacientes pré e pós transplantados também serão abordados.

## 2. REVISÃO DE LITERATURA

O Transplante de Medula Óssea (TMO) tem se desenvolvido nas últimas quatro décadas como um importante método de tratamento para doenças hematológicas, oncológicas, hereditárias e imunológicas, além de assumir uma grande porcentagem entre os transplantes realizados em todo o mundo (4). De acordo com Silva et al. (3) dentre as principais indicações para sua realização estão: anemia aplástica severa e anemia de Fanconi, doenças pré-malignas ou malignas, como leucemia linfoblástica aguda, leucemia mielóide aguda, leucemia mielóide crônica, síndromes mielodisplásicas e linfomas dos tipos Hodgkin e não-Hodgkin. Além dessas, Takahashi e Childs (2) mencionaram que o TMO também tem sido aplicado com sucesso no tratamento de desordens autoimunes e/ou hematológicas não neoplásicas como imunodeficiências primárias, hemoglobinúria paroxística noturna, talassemia e anemia falciforme.

Previamente ao TMO, o paciente deve ser submetido a uma quimioterapia associada ou não à radioterapia corporal em altas doses, período denominado de regime de condicionamento, a fim de imunossuprimir o receptor, tendo como objetivo evitar a rejeição nos casos de TMO alogênico e erradicar as células neoplásicas, criando dessa forma, melhores condições para que a nova medula possa proliferar. Este regime deve apresentar alta eficácia, toxicidade tolerável e a menor mortalidade possível (3,12).

Schubert et al. (13) relataram que as alterações da cavidade oral em pacientes submetidos a transplante são resultado de complexa interação de um

variado número de fatores, podendo ser listadas em complicações decorrentes do regime de condicionamento, sejam elas infecciosas, a DECH, complicações tardias, rejeição, recidiva da doença de base, entre outras.

Castro Jr et al. (10) e Eduardo et al. (11) concordam que avaliações odontológicas devem ser rotineiras em pacientes que serão submetidos ao TMO, as quais devem estar inseridas em um contexto multiprofissional, visto que a cavidade oral representa uma região favorável para infecções, com grande potencial de desenvolvimento de bacteremia. Eduardo et al. (11) ressaltam que as complicações orais oriundas de altas doses quimioterápicas e radioterápicas durante o TMO acarretam alta morbidade e podem comprometer o sucesso do transplante.

É consenso entre os órgãos internacionais de tratamento do câncer o fato de que focos infecciosos na cavidade oral são fontes potenciais de infecções sistêmicas, dentre estes, destacam-se restos radiculares, bolsas periodontais, lesões periapicais e próteses removíveis, sendo considerados reservatórios de organismos patogênicos oportunistas que podem desencadear infecções durante a imunossupressão (14).

Dessa forma, Luiz et al. (15) enfatizam que é de fundamental importância a realização de um exame minucioso da cavidade oral e adequado manejo de possíveis lesões, previamente à realização do transplante. Lowal et al. (16) afirmaram que as extrações necessárias devem ser realizadas entre 10 a 14 dias antes do início da quimioterapia para permitir uma cicatrização adequada. Francisconi et al. (17) elucidaram que tratamentos endodônticos, restaurações, adaptações de próteses e o que fosse necessário para minimizar

o risco de complicações orais e sistêmicas também são procedimentos que devem ser executados antes do início do regime de condicionamento.

## 2.1 – MANIFESTAÇÕES BUCAIS DECORRENTES DO REGIME DE CONDICIONAMENTO

As complicações orais mais relatadas nessa fase incluem: mucosite, xerostomia, hipossalivação, infecções fúngicas e virais (9).

Os pacientes receptores de transplante geralmente apresentam alterações bucais em consequência da severa imunodepressão, necessária para que o transplante não seja rejeitado pelo sistema imunológico do hospedeiro, causada pela quimioterapia e/ou radioterapia. Essas manifestações bucais podem ser graves e interferir nos resultados da terapêutica médica, podendo levar a complicações sistêmicas, que por consequência aumentam o tempo de internação hospitalar, os custos do tratamento e afetam diretamente o conforto e a qualidade de vida do paciente submetido a esta terapêutica (18).

### 2.1.1 Mucosite Oral

Scully et al. (19) abordaram que dentre as complicações bucais relatadas durante o período do TMO a mais frequente é a Mucosite Oral (MO). Em conformidade com Scully et al. (19), Casado et al. (20) ressaltaram que ela é considerada a principal complicação da cavidade bucal em pacientes

submetidos a imunossupressão, sendo também a mais comum podendo ser observada em 75% a 99% dos pacientes.

Sonis (18) e Sonis et al. (21) descreveram a mucosite como uma reação tóxica inflamatória que afeta todo o trato gastrointestinal, da boca ao ânus, podendo ocorrer por exposição a agentes quimioterápicos que são utilizados na fase de ablação, ou seja, na supressão da medula óssea. Na cavidade oral esta toxicidade age diminuindo ou inibindo a divisão celular das células epiteliais da camada basal. Geralmente estas células apresentam um alto “turn-over”, o que garante a reposição do epitélio que se descama em função do atrito presente na boca. Não havendo reposição desta população celular, ocorre a exposição do tecido conjuntivo subjacente (18,21).

Em concordância com estes autores (18,21), Vokurka et al. (22) abordaram que a ruptura da barreira de defesa epitelial na cavidade oral, devido a ação citotóxica do regime mieloablativo, juntamente do comprometimento da submucosa, promove o surgimento de uma série de eventos clínicos, como infecções oportunistas, sintomatologia dolorosa e dificuldade de mastigação e deglutição. Estes levam à necessidade do uso de antibióticos, profundas deficiências nutricionais, necessidade de nutrição parenteral, aumento do período de internação hospitalar, aumento do risco de bacteremia, podendo elevar a morbidade e mortalidade (22).

A escala mais utilizada para medir a MO é a descrita pela Organização Mundial de Saúde (OMS) em 1979, que leva em consideração aspectos anatômicos, funcionais e sintomáticos da mucosite e a classifica em quatro

graus, a partir da ausência de lesões até a impossibilidade de alimentação pelo paciente (23), de acordo com o Quadro 1, abaixo.

Quadro 1 – Escala de classificação da Mucosite Oral pela OMS.

<b>Grau</b>	<b>Classificação</b>
0	Ausência de sinais e sintomas
1	A mucosa apresenta-se eritematosa e dolorida
2	Eritema, úlceras e o paciente alimenta-se normalmente
3	Úlceras e o paciente só consegue ingerir líquidos
4	Incapacidade de alimentação

Sonis (18) e Sonis et al. (21) destacaram que clinicamente a MO apresenta-se com eritema, edema, sensação de ardência bucal, lesões ulcerativas às vezes sangrantes, que comprometem principalmente lábios, língua, mucosas, gengivas, garganta, qualidade da voz, dificuldade em deglutir, dor intensa a cada tentativa de comer ou beber e em alguns casos até incapacidade de se alimentar. Concomitantemente Kostler et al. (24) relataram que além desses, os sinais e sintomas iniciais da mucosite incluem sensibilidade aumentada à alimentos quentes ou ácidos e que as lesões ulcerativas dolorosas são recobertas por um exsudato fibrinoso (pseudomembrana) de coloração esbranquiçada ou opalescente. Essas úlceras podem ser múltiplas e extensas, levando à má nutrição e à desidratação. Além da importante sintomatologia, as ulcerações aumentam o risco de infecção local e sistêmica, comprometem a função oral e interferem no tratamento antineoplásico, podendo levar à sua interrupção, o que compromete a sobrevivência do paciente (18,21,24,37).

O controle da MO está se tornando cada vez mais importante e o desenvolvimento de intervenções efetivas são vistos como de alta prioridade

nos protocolos de suporte ao paciente oncológico. Os tratamentos para MO, de modo geral, são apenas paliativos, visando reduzir os sintomas e controlar possíveis quadros infecciosos e/ou hemorrágicos (25).

Várias terapias têm sido testadas visando o protocolo mais eficaz de prevenção e tratamento de MO, dentre elas o uso de antiinflamatórios não-esteroidais (podendo ser de aplicação tópica, como a Benzidamina) e analgésicos opióides para controle de dor, a utilização de fator de crescimento para queratinócitos (Palifermin), os bochechos com clorexidina 0,12% não alcóolica, dexametasona e camomila, a crioterapia no momento da quimioterapia, e a terapia de laser vermelho de baixa potência (16,26). Peterson et al. (27) enfatizam que independentemente da terapia adotada, a monitorização da higiene bucal e das condições da mucosa oral é considerada fundamental para o controle da MO.

Alguns autores (28-30,50) em concordância, mostram que o uso do laser em baixa intensidade têm demonstrado resultados promissores na redução da severidade da MO e no controle da dor, além de auxiliar no controle da dor por meio do efeito analgésico.

### **2.1.2 Xerostomia e Hipossalivação**

Guggenheimer e Moore (31) definem a xerostomia como a queixa de boca seca, enquanto a hipossalivação é a diminuição no fluxo salivar medido. A correlação entre o sintoma (xerostomia) e a medida do fluxo salivar (hipossalivação) é variável, mas cada alteração tem seu significado clínico (32).

Segundo relatos de Henson et al. (33) e Duncan et al. (34), a xerostomia representa desconforto e acarreta em perda de qualidade de vida das pessoas enquanto a hipossalivação pode acarretar limitações funcionais como dificuldade de deglutição, alteração da voz, alteração de sono, aumento do risco para cárie, doença periodontal, infecções oportunistas, suscetibilidade ao trauma, dentre outras.

Durante o TMO, os pacientes usam uma variedade de medicamentos que diminuem o fluxo salivar, tais como agentes quimioterápicos, analgésicos opióides e antidepressivos. Além disso, o estresse emocional do tratamento causa uma elevação dos níveis de catecolaminas que colabora com a hipossalivação (32). Por fim, Dahllof et al. (35) citam que a irradiação corpórea total, utilizada em alguns protocolos de condicionamento pré-TMO, apesar de não lesarem as glândulas salivares como ocorre na radioterapia para tratamento de tumores em região de cabeça e pescoço, parecem potencializar a ação dos agentes quimioterápicos e colaborar com a hipossalivação e consequentemente com a xerostomia.

Henson et al. (33) e Duncan et al. (34) salientam que apesar de distintas, em pacientes submetidos a tratamentos quimioterápicos e radioterápicos, geralmente a xerostomia (a sensação de boca seca) está acompanhada da hipossalivação e de todos os sintomas orais decorrentes dela, tais como, queimação e dor em mucosas, dificuldade de mastigação e deglutição, alteração de voz e diminuição do paladar.

Como medida paliativa para a xerostomia a literatura recomenda a utilização de bochechos, géis ou pastas fluoretados, bem como solução de



clorexidina a 0,12% não alcoólica, para evitar a cárie rampante e a desmineralização dental. O uso de saliva artificial, goma de mascar sem açúcar e sialogógos também podem ser utilizados para diminuir os sintomas da xerostomia e ajudar no tratamento da hipossalivação (16). É fundamental orientar o paciente a aumentar o consumo hídrico.

### **2.1.3 Infecções fúngicas e virais**

Epstein et al. (36) relatam que as infecções fúngicas orais têm sido observadas em 15% a 56% dos pacientes no TMO, sendo as infecções mais comuns por *Candida*, referindo a orofaringe como um sítio propício para a sua colonização. É pressuposto que as candidíases sistêmicas em pacientes submetidos ao TMO são em sua maioria derivadas da orofaringe. A *Candida albicans* é considerada a mais patogênica dentre todas as espécies de *Candida* e frequentemente está associada a candidíase oral com as mais variadas formas clínicas (pseudomembranosa, hiperplásica crônica, eritematosa e queilite angular). Os fatores de risco para a candidíase oral são a neutropenia grave e persistente, uso de antibióticos de amplo espectro e de esteróides, a DECH e a hipossalivação (36,37).

Freitas et al. (37) recomendam que a candidíase oral seja tratada com o uso de antifúngicos locais ou sistêmicos como o Fluconazol, além de bochechos com suspensão oral de Nistatina (100.000 UI/mL, quatro vezes ao dia), e ressaltam que é essencial que o odontólogo saiba que a nistatina e a clorexidina não devem ser utilizadas simultaneamente, porque alguns estudos

sugerem que a ação mútua pode inibir o efeito desejável. Deve-se orientar o paciente a respeitar um intervalo de tempo entre os dois fármacos.

Segundo Schubert et al. (38), as infecções por herpesvírus nos tecidos bucais são um achado rotineiro em pacientes submetidos ao TMO. Nos pacientes imunocomprometidos, essas lesões geralmente são mais dolorosas, extensas e de reparação mais demorada em comparação aos indivíduos saudáveis (38). Para o tratamento das lesões herpéticas, Gomez et al. (39) indicam a aplicação de Aciclovir tópico e em casos de infecções mais graves, orientam a prescrição do Aciclovir sistêmico.

## 2.2 – MANIFESTAÇÕES BUCAIS APÓS O TMO

### 2.2.1 Doença do Enxerto Contra o Hospedeiro

Vizoni et al. (40) descreveram a DECH como uma síndrome que concilia características de autoimunidade e imunodeficiência, após um TMO alogênico. Esta doença ocorre porque os linfócitos T do doador reconhecem os antígenos do hospedeiro como estranhos e, desencadeiam sua resposta imunológica, afetando vários órgãos, principalmente a pele, fígado, intestino e a cavidade bucal, podendo ter consequências letais (3,7). A DECH é considerada a principal causa de mortalidade e morbidade dos pacientes submetidos ao TMO alogênico (3,7,8). Os sinais sistêmicos são variados a depender do órgão, a mucosa oral pode ser o primeiro local acometido e seu envolvimento pode ser observado em até 80% dos pacientes com DECH (8,41,42).

A DECH é dividida em forma aguda e crônica de acordo com os achados clínicos e histopatológicos e o tempo de manifestação. De modo geral a DECH aguda manifesta-se precocemente em até 100 dias após o TMO. Já a crônica geralmente apresenta-se tardiamente, podendo ocorrer de dias a anos após o TMO (3,7,8).

Clinicamente, Silva et al. (3) e Imanguli et al. (7) caracterizaram a DECH aguda como uma erupção cutânea dolorosa, que pode acometer pele, boca, fígado, intestino, resultando em diarreia, sangramento intestinal e dor abdominal. E a DECH crônica podendo ser localizada, geralmente em pele, boca e fígado, ou se estender para vários órgãos. Na pele e na boca ela se apresenta de várias formas clínicas, tais como liquenóide, esclerodermóide e vitiligóide (3,7).

Schubert e Correa (8) apuraram que cerca de 30% a 80% dos pacientes com DECH pós-TMO manifestam lesões na cavidade oral de sintomatologia significativa, a incidência de DECH oral na forma aguda foi estimada em 35% a 60% e, na forma crônica, em 72% a 83%.

Em um estudo feito por Lima et al. (43) em 51 pacientes submetidos a TMO alogênico, foi observado a presença de DECH em 32,5% dos pacientes, dentre esses, 49% apresentaram manifestações orais. Alguns pacientes manifestaram mais de um tipo de lesão na cavidade oral. Da mesma forma, Cavalcanti et al. (44) constataram que em 96 pacientes submetidos a TMO, 73% desenvolveram DECH crônica e 42% apresentaram manifestações na mucosa oral, sendo mais comuns as lesões liquenóides e hiperkeratóticas.

Arora (45) afirma que a cavidade oral é um sítio de alta predileção para o

acometimento da DECH, podendo ser a primeira expressão ou mesmo ainda, o único local detectável. As manifestações orais da DECH exibem aspecto eritematoso e liquenóide e estão localizadas principalmente na mucosa jugal e labial e na língua (45). Além dessas, Kanda et al. (46) relatam que disfunção das glândulas salivares, mucocelos (coleções de muco e saliva na lâmina própria derivadas de ruptura do ducto salivar), granuloma piogênico (lesões granulomatosas avermelhadas, ulcerativas e firmes, associadas a lesões reticulares esbranquiçadas, que se desenvolvem na língua) e restrição de abertura bucal em virtude do processo de esclerodermatose, também podem ser observados nesses pacientes.

Histopatologicamente, nas lesões orais indicativas de DECH observam-se hiperqueratose, degeneração da camada basal do epitélio, infiltração linfocitária subepitelial, fibrose na lâmina própria e atrofia das glândulas salivares menores (47). Mastroprieto et al. (48) e Imanuguli et al. (49) concordam que a sintomatologia destas lesões caracteriza-se por dor severa, queimação, xerostomia, disfagia, conduzindo o paciente à carências nutricionais e conseqüentemente à perda de peso significativa, impactando negativamente em sua qualidade de vida.

Schubert e Correa (8) relataram que uma grande porcentagem dos pacientes com lesões orais da DECH respondem bem a terapia sistêmica, nem sempre necessitando de terapia local, esta, quando instituída, visa a reparação de úlceras e o controle da dor e da sensibilidade. O tratamento das lesões orais da DECH envolve inicialmente cuidados de higiene oral, tais como escovação dentária, uso de fio dental e de enxaguatórios isotônicos, bem como controle

da xerostomia. O tratamento tópico da mucosa deve ser feito através da associação de corticosteróides tópicos, agentes antimicrobianos em veículo não alcoólico e anestésicos tópicos para controle da dor, além desses, analgésicos sistêmicos também podem ser utilizados. Os agentes mais comumente utilizados são Betametasona, Dexametasona, Clobetasol, Beclometasona e Triancinolona (8). A laserterapia também têm demonstrado resultados favoráveis para o tratamento de lesões ulcerativas nesses pacientes (28-30,50).

Schubert e Correa (8) enfatizam que o acompanhamento estomatológico desses pacientes deve ser rigoroso e frequente, com controle de cárie e doença periodontal, bem como monitoração rigorosa da qualidade da higiene bucal.

### **3. CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Os pacientes submetidos ao TMO são propensos a apresentar uma série de complicações bucais que se não tratadas acarretam alta morbidade e podem comprometer o sucesso do transplante. É consenso na literatura o quão importante é a participação do cirurgião-dentista nas equipes multidisciplinares de atendimento ao paciente onco-hematológico, para que sejam realizados o diagnóstico precoce e tratamento adequado de complicações bucais, minimizando os riscos pré e pós transplante e contribuindo para o êxito do tratamento.

## REFERÊNCIAS

1. Junqueira LC, Carneiro J. Histologia Básica. 11<sup>a</sup>.ed. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan; 2008. p.223-36.
2. Takahashi Y, Childs RW. Nonmyeloablative transplantation: an allogeneic-based immunotherapy for renal cell carcinoma. Clin Cancer Res. 2004;10:6353-9.
3. Silva MM, Bouzas LF, Filgueira AL. Manifestações tegumentares da doença do enxerto contra hospedeiro em pacientes transplantados de medula óssea. An Bras Dermatol. 2005;80(1):69-80.
4. Gyurkocza B, Rezvani A, Rainer FS. Allogeneic hematopoietic cell transplantation: the state of the art. Expert Review Hematol. 2010;3(3):285-99.
5. Flowers, MED, Kansu, E. Late complications of hematopoietic stem cell transplantation. Rev FMRP. 2000;33(2):415-32.
6. Laughlin MJ, Eapen M, Rubinstein P, Wagner JE, Zhang MJ, Champlin RE, et al. Outcomes after transplantation of cord blood or bone marrow from unrelated donors in adults with leukemia. N Engl J Med. 2004;351(22):2265-75.
7. Imanguli MM, Alevizos I, Brown R, Pavletic SZ, Atkinson JC. Oral graft-versus-host disease. Oral Dis. 2008;14(5):396-412.
8. Schubert MM, Correa ME. Oral graft-versus-host disease. Dent Clin North Am. 2008;52(1):79-109.
9. Xavier AM, Hegde AM. Preventive protocols and oral management in childhood leukemia--the pediatric specialist's role. Asian Pac J Cancer Prev. 2010;11(1):39-43.
10. Castro Jr CG, Gregianin LJ, Brunetto AL. Análise clínica e epidemiológica do transplante de medula óssea em um serviço de

oncologia pediátrica. J Pediatr. 2003;79(5):413-21.

11. Eduardo FP, Bezinelli LM, Orsi MCE, Rodrigues M, Ribeiro MS, Hamerschlak N et al. Influência dos cuidados odontológicos acompanhados de laserterapia sobre a mucosite oral durante transplante alogênico de células hematopoiéticas: estudo retrospectivo. Rev Cient Einstein. 2011;9(2):201-6.
12. Lo WJ, Lin CL, Chang YC, Bai LY, Lin CY, Liang JA et al. Total body irradiation tremendously impair the proliferation, differentiation and chromosomal integrity of bone marrow-derived mesenchymal stromal stem cells. Ann Hematol. 2018;97(4):697-707.
13. Schubert MM, Williams BE, Lloid ME, Donaldson G, Chapko MK. Clinical assessment scale for the rating of oral mucosal changes associatede with bone marrow transplantation. Cancer. 1992;69(10):2469-77.
14. Neville BW, Damm DD, Allen CM, Bouquot JE. Patologia Oral & Maxilofacial. 2ª .ed. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan; 2004. p.658-66.
15. Luiz AC, Eduardo FP, Bezinelli LM, Correa L. Alterações bucais e cuidados orais no paciente transplantado de medula óssea. Rev Bras Hematol Hemoter. 2008;30(6):480-7.
16. Lowal KA, Alaizari NA, Tarakji B, Petro W, Hussain KA, Altamimi MA. Dental Considerations for Leukemic Pediatric Patients: An Updated Review for General dental Practitioner. Mater Sociomed. 2015;27(5):359-62.
17. Francisconi CF, Caldas RJ, Martins LJO, Rubira CMF, Santos PSS. Leukemic Oral Manifestations and their Management. Asian Pac J Cancer Prev. 2016;17(3):911-5.
18. Sonis ST. Mucositis as a biological process: a new hypothesis for the development of chemotherapy-induced stomatotoxicity. Oral Oncol. 1998;34(1):39-43.
19. Scully C, Sonis S, Diz PD. Oral mucositis. Oral Dis. 2006;12(3):229-41.



20. Casado MP, Jiménez C, Chimenos E, López J, Juliá A. Protocolo de estudio y tratamiento de la Mucositis bucal en los pacientes con hemopatías malignas. *Med Oral*. 2003;8:10-18.
21. Sonis ST, Oster G, Fuchs H, Bellm L, Bradford WZ, Edelsberg J et al. Oral Mucositis and the Clinical and Economic Outcomes of Hematopoietic Stem-Cell Transplantation. *J Clin Oncol*. 2001;19:2201-05.
22. Vokurka S, Steinerova K, Karas M, Koza V. Characteristics and risk factors of oral mucositis after allogeneic stem cell transplantation with FLU/MEL conditioning regimen in context with BU/CY2. *Bone Marrow Transplant*. 2009;44(9):601-5.
23. Pico JL, Avila-Garavito A, Naccachie P. Mucositis: its occurrence, consequences, and treatment in the oncology setting. *J Oncologist*. 1998;(3):446-51.
24. Kostler WJ, Hejna M, Wenzel C, Zielinski CC. Oral mucositis complicating chemotherapy and/or radiotherapy: Options for prevention and treatment. *CA Cancer J Clin*. 2001;51:290-315.
25. Rubio AO, Verdin SL, Velázquez HO. Manejo odontológico de las complicaciones orales como resultado de la terapia contra el cáncer. *Rev ADM*. 2016; 73(1):6-10.
26. Lauritano D, Petruzzi M, Di Stasio D, Lucchese A. Clinical effectiveness of palifermin in prevention and treatment of oral mucositis in children with acute lymphoblastic leukaemia: a case-control study. *Int J Oral Sci*. 2014;6(1):27-30.
27. Peterson DE, Bensadoun RJ, Roila F. Management of oral and gastrointestinal mucositis: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2011;22(6):78-84.
28. Jaguar GC, Prado JD, Nishimoto IN, Pinheiro MC, de Castro DO Jr, da Cruz Peres DE et al. Low-energy laser therapy for prevention of oral mucositis in hematopoietic stem cell transplantation. *Oral Dis*. 2007;13(6):538-43.

29. Eduardo FP, Bezinelli L, Luiz AC, Correa L, Vogel C, Eduardo CP. Severity of oral mucositis in patients undergoing hematopoietic cell transplantation and oral laser phototherapy protocol: a survey of 30 patients. *Photomed Laser Surg.* 2009;27(1):137-44.
30. Simões A, Eduardo FP, Luiz AC, Campos L, Sa PH, Cristoforo M et al. Laser phototherapy as topical prophylaxis against head and neck cancer radiotherapy-induced oral mucositis: comparison between low and high/low Power lasers. *Lasers Surg Med.* 2009;41(4):264-70.
31. Guggenheimer J, Moore PA. Xerostomia: Etiology, recognition and treatment. *JADA.* 2003;134(1):61-9.
32. Plemons JM, Al-Hashimi I, Marek CL. Managing xerostomia and salivary gland hypofunction. American Dental Association. *JADA.* 2014;145(8):867-71.
33. Henson BS, Inglehart MR, Eisbruch A, Ship JA. Preserved salivary output and xerostomia-related quality-of-life in head and neck cancer patients receiving parotidsparing radiotherapy. *Oral Oncol.* 2001;37(1):84-93.
34. Duncan GG, Epstein JB, Tu D, El Sayed S, Bezjak A, Ottaway J et al. Quality of life, mucositis, and xerostomia from radiotherapy for head and neck cancers: a report from the NCIC CTG HN2 randomized trial of an antimicrobial lozenge to prevent mucositis. *Head Neck.* 2005;27(5):421-8.
35. Dahllof G, Wondimu B, Barr-Agholme M, Garming-Legert K, Remberger M, Ringdén O. Xerostomia in children and adolescents after stem cell transplantation conditioned with total body irradiation or bussulfan. *Oral Oncol.* 2011;47(9):915-9.
36. Epstein JB, Truelove EL, Hanson-Huggins K, Mancl LA, Chen A, Press OW, et al. Topical polyene antifungals in hematopoietic cell transplant patients: tolerability and efficacy. *Support Care Cancer.* 2004;12(7):517-25.

37. Freitas DA, Caballero AD, Pereira MM, Oliveira SKM, Silva GPE, Hernández CIV. Oral sequelae of head and neck radiotherapy. *CEFAC*. 2011;13(6):1103-08.
38. Schubert MM, Peterson DE, Flournoy N, Meyers JD, Truelove EL. Oral and pharyngeal herpes simplex virus infection after allogeneic bone marrow transplantation: analysis of factors associated with infection. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1990;70(3):286-93.
39. Gomez RS, Carneiro MA, Souza LN, Victória JM, de Azevedo WM, De Marco L et al. Oral recurrent human herpes virus infection and bone marrow transplantation survival. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2001;91(5):552-6.
40. Vizoni SL, Lieber SR, Souza CA, Sell AM, Visentainer JEL. Papel das citocinas na imunopatogênese da doença do enxerto contra o hospedeiro. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2008;30(2):142-52.
41. Pereira CM, de Almeida OP, Corrêa ME, Costa FF, de Souza CA, Barjas-Castro ML. Detection of human herpesvirus 6 in patients with oral chronic graft-vs-host disease following allogeneic progenitor cell transplantation. *Oral Dis*. 2007;13(3):329-34.
42. Santos, PSS, Coaracin, FL, Barros, JCA, Gallottini MHC. Diagnóstico histopatológico da doença do enxerto contra hospedeiro crônica da mucosa oral. *Consenso do National Institutes of Health Einstein*. 2014;12(2):204-10.
43. Lima ENA, Fernandes MZ, Ferreira MAF, Nonaka CFW, Freitas RA, Medeiros AMC. Bone marrow transplantation: Graft versus host disease and oral changes. *Rev Odonto Cienc*. 2012;27(1):10-15.
44. Cavalcanti LG, Araújo RLF, Bonfim C, Torres-Pereira CC. Oral Manifestations Compatible with Chronic Graft-versus-Host Disease in Patients with Fanconi Anemia. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015;21(2):275-80.
45. Arora M. Therapy of chronic graft-versus-host disease. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2008;21(2):241-79.

46. Kanda Y, Arai C, Chizuka A, Suguro M, Hamaki T, Yamamoto R et al. Pyogenic granuloma of the tongue early after allogeneic bone marrow transplantation for multiple myeloma. *Leuk Lymphoma*. 2000;37(3-4):445-9.
47. Shulman HM, Kleiner D, Lee SJ, Morton T, Pavletic SZ, Farmer E et al. Histopathologic diagnosis of chronic graft-versus-host disease: National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: II. Pathology Working Group Report. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2006;12(1):31-47.
48. Mastropietro AP, Oliveira EC, Simões BP, Voltarelli JC, dos Santos MA. Impacto da DECH crônica na qualidade de vida pós-TCTH alogênico. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2010;32(5):358-64.
49. Imanguli MM, Pavletic SZ, Guadagnini JP, Brahim JS, Atkinson JC. Chronic graft versus host disease of oral mucosa: Review of available therapies. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2006;101(2):175-83.
50. Reolon LZ, Rigo L, Conto F, Cé LC. Impacto da laserterapia na qualidade de vida de pacientes oncológicos portadores de mucosite oral. *Rev Odontol UNESP*. 2017;46(1):19-27.

# ANEXO – Normas da Revista de Odontologia da Bahiana

## Diretrizes para Autores

### INSTRUÇÕES GERAIS

1. O manuscrito deverá ser escrito em idioma português, de forma clara, concisa e objetiva.
2. O texto deverá ter composição eletrônica no programa Word for Windows (extensão doc.), usando-se fonte Arial, tamanho 12, folha tamanho A4, espaço duplo e margens de 3 cm, perfazendo um máximo de 15 páginas, excluindo referências, tabelas e figuras.
3. O número de tabelas e figuras não deve exceder o total de seis (exemplo: duas tabelas e quatro figuras).
4. As unidades de medida devem seguir o Sistema Internacional de Medidas.
5. Todas as abreviaturas devem ser escritas por extenso na primeira citação.
6. Na primeira citação de marcas comerciais deve-se escrever o nome do fabricante e o local de fabricação entre parênteses (cidade, estado, país).

### ESTRUTURA DO MANUSCRITO

1. Página de rosto
  - 1.1 Título: escrito no idioma português e inglês.
  - 1.2 Autor(es): Nome completo, titulação, atividade principal (professor assistente, adjunto, titular; estudante de graduação, pós-graduação, especialização), afiliação (instituição de origem ou clínica particular, departamento, cidade, estado e país) e e-mail. O limite do número de autores é seis, exceto em casos de estudo multicêntrico ou similar.
  - 1.3 Autor para correspondência: nome, endereço postal e eletrônico (e-mail) e telefone.
  - 1.4 Conflito de interesses: Caso exista alguma relação entre os autores e qualquer entidade pública ou privada que possa gerar conflito de interesses, esta possibilidade deve ser informada.

Observação: A página de rosto será removida do arquivo enviado aos avaliadores.

2. Resumo estruturado e palavras-chave (nos idiomas português e inglês)
  - 2.1 Resumo: máximo de 200 palavras, em idioma português e inglês (Abstract).

O resumo deve ser estruturado nas seguintes divisões:

- Artigo original: Objetivo, Metodologia, Resultados e Conclusão (No Abstract: Purpose, Methods, Results, Conclusions).
- Relato de caso: Objetivo, Descrição do caso, Conclusão (No Abstract: Purpose, Case description, Conclusions).
- Revisão de literatura: a forma estruturada do artigo original pode ser seguida, mas não é obrigatória.

2.2 Palavras-chave (em inglês: Key words): máximo de seis palavras-chave, preferentemente da lista de Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) ou do Index Medicus.

### 3. Texto

3.1 Artigo original de pesquisa: deve apresentar as seguintes divisões: Introdução, Metodologia (ou Casuística), Resultados, Discussão e Conclusão.

- Introdução: deve ser objetiva e apresentar o problema, justificar o trabalho e fornecer dados da literatura pertinentes ao estudo. Ao final deve apresentar o(s) objetivo(s) e/ou hipótese(s) do trabalho.

- Metodologia (ou Casuística): deve descrever em seqüência lógica a população/amostra ou espécimes, as variáveis e os procedimentos do estudo com detalhamento suficiente para sua replicação. Métodos já publicados e consagrados na literatura devem ser brevemente descritos e a referência original deve ser citada. Caso o estudo tenha análise estatística, esta deve ser descrita ao final da seção.

Todo trabalho de pesquisa que envolva estudo com seres humanos deverá citar no início desta seção que o protocolo de pesquisa foi aprovado pela comissão de ética da instituição de acordo com os requisitos nacionais e internacionais, como a Declaração de Helsinki.

O número de registro do projeto de pesquisa no SISNEP/Ministério da Saúde ou o documento de aprovação de Comissão de Ética equivalente internacionalmente deve ser enviado como arquivo suplementar na submissão on-line (obrigatório). Trabalhos com animais devem ter sido conduzidos de acordo com recomendações éticas para experimentação em animais com aprovação de uma comissão de pesquisa apropriada e o documento pertinente deve ser enviado como arquivo suplementar.

- Resultados: devem ser escritos no texto de forma direta, sem interpretação subjetiva. Os resultados apresentados em tabelas e figuras não devem ser repetidos no texto.

- Discussão: deve apresentar a interpretação dos resultados e o contraste com a literatura, o relato de inconsistências e limitações e sugestões para futuros estudos, bem como a aplicação prática e/ou relevância dos resultados. As inferências, deduções e conclusões devem ser limitadas aos achados do estudo (generalização conservadora).

- Conclusões: devem ser apoiadas pelos objetivos e resultados.

3.2 Relatos de caso: Devem ser divididos em: Introdução, Descrição do(s) Caso(s) e Discussão.

4. Agradecimentos: Devem ser breves e objetivos, a pessoas ou instituições que contribuíram significativamente para o estudo, mas que não tenham preenchido os critérios de autoria. O apoio financeiro de organização de apoio de fomento e o número do processo devem ser

mencionados nesta seção. Pode ser mencionada a apresentação do trabalho em eventos científicos.

5. Referências: Deverão respeitar as normas do International Committee of Medical Journals Editors (Vancouver Group), disponível no seguinte endereço eletrônico: [http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform\\_requirements.html](http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html).

a. As referências devem ser numeradas por ordem de aparecimento no texto e citadas entre parênteses: (1), (3,5,8), (10-15).

b. Em citações diretas no texto, para artigos com dois autores citam-se os dois nomes. Ex: "De acordo com Santos e Silva (1)...". Para artigos com três ou mais autores, cita-se o primeiro autor seguido de "et al.". Ex: "Silva et al. (2) observaram...".

c. Citar, no máximo, 25 referências para artigos de pesquisa, 15 para relato de caso e 50 para revisão de literatura.

d. A lista de referências deve ser escrita em espaço duplo, em seqüência numérica. A referência deverá ser completa, incluindo o nome de todos os autores (até seis), seguido de "et al."

e. As abreviaturas dos títulos dos periódicos internacionais citados deverão estar de acordo com o Index Medicus/ MEDLINE e para os títulos nacionais com LILACS e BBO.

f. O estilo e pontuação das referências devem seguir o formato indicado abaixo

Artigos em periódicos:

Wenzel A, Fejerskov O. Validity of diagnosis of questionable caries lesions in occlusal surfaces of extracted third molars. *Caries Res* 1992;26:188-93.

Artigo em periódicos em meio eletrônico:

Baljoon M, Natto S, Bergstrom J. Long-term effect of smoking on vertical periodontal bone loss. *J Clin Periodontol* [serial on the Internet]. 2005 Jul [cited 2006 June 12];32:789-97. Available from: <http://www.blackwell-synergy.com/doi/abs/10.1111/j.1600-051X.2005.00765.x>

Livro:

Paiva JG, Antoniazzi JH. *Endodontia: bases para a prática clínica*. 2.ed. São Paulo: Artes Médicas; 1988.

Capítulo de Livro:

Basbaum AI, Jessel TM, The perception of pain. In: Kandel ER, Schwartz JH, Jessel TM. *Principles of neural science*. New York: McGraw Hill; 2000. p. 472-91.

Dissertações e Teses:

Polido WD. *A avaliação das alterações ósseas ao redor de implantes dentários durante o período de osseointegração através da radiografia digital direta* [tese]. Porto Alegre (RS): Faculdade de Odontologia, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul; 1997.

Documento eletrônico:

Ueki N, Higashino K, Ortiz-Hidalgo CM. *Histopathology* [monograph online]. Houston: Addison Books; 1998. [Acesso em 2001 jan. 27]. Disponível em <http://www.list.com/dentistry>.

Observações: A exatidão das citações e referências é de responsabilidade dos autores. Não incluir resumos (abstracts), comunicações pessoais e materiais bibliográficos sem data de publicação na lista de referências.

6. Tabelas: As tabelas devem ser construídas com o menu “Tabela” do programa Word for Windows, numeradas consecutivamente com algarismos arábicos na ordem de citação no texto (exemplo: Tabela 1, Tabela 2, etc) e inseridas em folhas separadas após a lista de referências. O título deve explicativo e conciso, digitado em espaço duplo na parte superior da tabela. Todas as explicações devem ser apresentadas em notas de rodapé, identificadas pelos seguintes símbolos, nesta seqüência: \*,†, ‡, §, ||, \*\*,††,‡‡. Não sublinhar ou desenhar linhas dentro das tabelas, nem usar espaços para separar colunas. O desvio-padrão deve ser expresso entre parênteses.

7. Figuras: As ilustrações (fotografias, gráficos, desenhos, quadros, etc) serão consideradas como figuras. Devem ser limitadas ao mínimo indispensáveis e numeradas consecutivamente em algarismos arábicos segundo a ordem em que são citadas no texto (exemplo: Figura 1, Figura 2, etc). As figuras deverão ser inseridas ao final do manuscrito, após a lista das legendas correspondentes digitadas em uma página única. Todas as explicações devem ser apresentadas nas legendas, inclusive as abreviaturas existentes na figura.

a. As fotografias e imagens digitalizadas deverão ser coloridas, em formato tif, gif ou jpg, com resolução mínima de 300dpi e 8 cm de largura.

b. Letras e marcas de identificação devem ser claras e definidas. Áreas críticas de radiografias e microfotografias devem estar isoladas e/ou demarcadas. Microfotografias devem apresentar escalas internas e setas que contrastem com o fundo.

c. Partes separadas de uma mesma figura devem ser legendadas com A, B, C, etc. Figuras simples e grupos de figuras não devem exceder, respectivamente, 8 cm e 16 cm de largura.

d. As fotografias clínicas não devem permitir a identificação do paciente. Caso exista a possibilidade de identificação, é obrigatório o envio de documento escrito fornecendo consentimento livre e esclarecido para a publicação.

e. Figuras reproduzidas de outras fontes já publicadas devem indicar esta condição na legenda, e devem ser acompanhadas por uma carta de permissão do detentor dos direitos.

OS CASOS OMISSOS OU ESPECIAIS SERÃO RESOLVIDOS PELO CORPO EDITORIAL