



Andreyna da Silva Lopez

Thiago Rechuan Meirelles

Complicações Orais em Pacientes Transplantados de Medula Óssea

Rio de Janeiro, Rj.

2023

Andreyna da Silva Lopez

Thiago Rechuan Meirelles

Complicações Orais em Pacientes Transplantados de Medula Óssea

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Universidade do Grande Rio “Professor José de Souza Herdy”, como parte dos requisitos parciais para obtenção do grau de bacharel em Odontologia.

Orientador: Ednaldo José da Silva

Rio de Janeiro – RJ.

2023

Andreyna da Silva Lopez
Thiago Rechuan Meirelles

Complicações Orais em Pacientes Transplantados de Medula Óssea

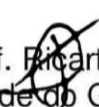
Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado à Universidade do Grande Rio
"Professor José de Souza Herdy", como
parte dos requisitos parciais para obtenção
do grau de bacharel em Odontologia

Aprovado em 06 de DEZEMBRO de 2023.

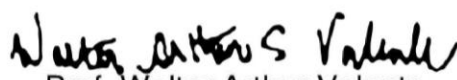
Banca Examinadora



Prof. Ednaldo José
Universidade do Grande Rio



Prof. Ricart Gil
Universidade do Grande Rio



Prof. Walter Arthur Valente
Universidade do Grande Rio

RESUMO

Pacientes submetidos a transplante de medula óssea enfrentam o risco agravado de mobilidade dentária durante o tratamento, tornando a cavidade bucal propensa a complicações decorrentes de quimioterapia e radioterapia. Esses procedimentos não apenas interferem no estado sistêmico, mas também aumentam a suscetibilidade a infecções. A importância das avaliações odontológicas regulares é ressaltada, não apenas para diagnóstico e tratamento, mas também como medida preventiva. A cavidade oral é um local propício para infecções, podendo desenvolver bacteremia, destacando a necessidade de pré--tratamento de lesões infecciosas pelo cirurgião dentista. O estudo concentra-se na revisão de literatura sobre complicações orais em pacientes transplantados de medula óssea, reconhecendo a relevância da saúde bucal, especialmente para essa população. Utilizando referências de fontes como Google Acadêmico, Scie-Lo, teses e livros, o trabalho visa estruturar informações sobre o tema.

Palavras-Chaves: Transplante, Medula óssea, Intercorrências.

ABSTRACT

Patients undergoing bone marrow transplantation face an increased risk of tooth mobility during treatment, making the oral cavity prone to complications arising from chemotherapy and radiotherapy. These procedures not only interfere with the systemic state, but also increase susceptibility to infections. The importance of regular dental checkups is highlighted, not only for diagnosis and treatment, but also as a preventative measure. The oral cavity is a favorable place for infections, which can lead to bacteremia, highlighting the need for pre-treatment of infectious lesions by the dental surgeon. The study focuses on reviewing the literature on oral complications in bone marrow transplant patients, recognizing the relevance of oral health, especially for this population. Using references from sources such as Google Scholar, Scie-Lo, theses and books, the work aims to structure information on the topic.

Keywords: Transplant, Bone marrow, Intercurrences.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	7
2 REVISÃO DE LITERATURA	8
2.1 ETIOLOGIA.....	8
2.2 CLASSIFICAÇÕES	8
3 DISCUSSÃO	12
4 CONCLUSÃO	13
5 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	14

1 INTRODUÇÃO

O paciente submetido ao transplante de medula óssea tem como fator de risco o agravamento do grau de mobilidade dentária durante o tratamento ¹. Desta forma a cavidade bucal tem como potencial a produção de complicações geradas a partir dos tratamentos, como quimioterapia e radioterapia sobre a mucosa oral e os tecidos dentais, causando não só a interferência em seu estado sistêmico como aumentando o risco de infecções.

Além dos exames para diagnóstico de qualquer doença como para seu tratamento, as avaliações odontológicas rotineiras devem estar inseridas em um contexto profissional para com o paciente. 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 ²

O presente trabalho concentrou-se na revisão de literatura sobre as complicações orais em pacientes transplantados de medula óssea por se tratar de uma questão que afeta grande parte da população e como a saúde bucal é essencial não só para todos como para estes pacientes em especial.

O trabalho foi construído através de referências bibliográficas sobre o tema que foram publicados no Google acadêmico, Scie-lo, teses e livros. Tendo como finalidade estruturar informações sobre o tema proposto.

Nosso artigo tem como finalidade, chamar a atenção tanto de profissionais da área da saúde que trabalham em ambiente hospitalar, quanto da população como um todo. O objetivo principal é conduzir uma pesquisa atual e recorrente junto a literatura sobre o tema de Complicações Orais em Pacientes Transplantados de Medula Óssea, descrevendo o papel do cirurgião dentista e relacionando os tipos de complicações bucais e tratamentos.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 ETIOLOGIA

Os pacientes submetidos aos transplantes de medula óssea tem como sua saúde bucal considerado um fator muito importante para o tratamento, podendo interferir o grau de mobilidade do paciente durante o decorrer do tratamento, desta forma existem fatores de risco de origem bucal com um grande potencial em que podem gerar complicações durante os tratamentos propostos como a quimioterapia e a radioterapia já que os mesmos causam diversos fatores contribuintes sobre a mucosa oral, tecidos dentais, estado sistêmico e nutricional acarretando um aumento dos riscos infecciosos.

O objetivo principal da revisão de literatura sobre as complicações orais em pacientes transplantados de medula óssea é enfatizar a importância do cirurgião dentista nos quadros inflamatórios orais em pacientes submetidos a este tipo de transplante e as possíveis complicações pré, durante e após este processo de tratamento.

2.2 CLASSIFICAÇÕES

Lesões na cavidade oral com risco potencial de infecção no período pré-transplante

Os órgãos internacionais de tratamento do câncer entraram em um consentimento e sinalizam sobre os focos de infecciosos na cavidade oral, onde os

mesmos são fontes potenciais de infecções sistêmicas.³ Podendo se destacar a doença periodontal avançada e as lesões periapicais de natureza endodôntica.

Doença Periodontal Avançada

A doença periodontal (DP) é resultante de um processo interativo entre o biofilme dental (placa bacteriana) e os tecidos periodontais, em adultos sua manifestação é de forma moderada (44% a 57%) sendo 10% nos países desenvolvidos apresentam periodontite avançada.⁴ A DP envolve um conjunto de eventos imunopatológicos e inflamatórios, com a participação dos fatores modificadores locais, sistêmicos, ambientais e genéticos.

A doença periodontal avançada (DPA), é uma infecção crônica, podendo provocar sepse grave durante os períodos de neutropenia, desta forma o sangue de patógenos da cavidade oral ou do sulco gengival tem sido correlacionada a sepse grave em pacientes submetidos ao transplante de medula óssea (TMO).

Dentre os fatores de risco relacionados à sepse e DPA deve se incluir um número considerado grande de patógenos no sulco gengival e perda da integridade da mucosa e do tecido ósseo, as bactérias que favorecem este evento são: *S. sanguis*, *S. mitis*, *S. oralis*, *S. viridans*, *P. intermedia*, *F. nucleatum*, *Enterococos*, *Actinomicetes*, *Lactobacilos* e *Neisseria sp.*⁵ Desta forma, esses microrganismos como o *S. viridans* apresenta uma incidência de 9% a 28,6%, com 17,5% dos pacientes em TMO sujeitos a bacteremia quando há administração profilática de ciprofloxacina associado ou não a ampicilina;⁶ a evolução para choque séptico, contudo, pode ser ocasional. Graber et al.⁽⁶⁾ encontraram uma alta incidência de *S. viridans* no sangue de 19 pacientes durante o período pós-transplante (entre os dias 0 e +6), os quais apresentavam condições bucais insatisfatórias (5 desses com perda significativa de suporte ósseo devido a DPA); um desses pacientes desenvolveu choque séptico.

Por tanto, diante deste risco, a recomendação é a extração dos elementos acometidos por DPA sete a dez dias antes do período de aplasia pós-condicionamento.⁷ Dentre os fatores de risco podemos citar as bolsas periodontais maiores que 6mm e as que envolvem regiões de furca dental. Caso o cirurgião dentista identifique a necessidade de extração no período mieloablativo é recomendável transfusão de plaquetas quando houver contagem menor que 50.000; mm, evitando sangramentos excessivos, sendo de suma importância a remoção de cálculos supragengivais e subgengivais e da placa bacteriana por profilaxia dentária antes do início do tratamento mielossupressora.

Lesão periapical de natureza endodôntica

De natureza endodôntica a lesão periapical consiste em perda óssea na região do periápice dental devido a processo inflamatórios de origem no tecido pulpar e que evoluem para abscessos, celulites ou lesões granulomatosas.⁷

Os pacientes com tratamento de terapia mielossupressora são alvos de complicações agudas pulpares, estas constituem um sítio de infecção que devem ser tratadas antes do início do tratamento mielossupressor. No caso de pulpite aguda com dor a recomendação é o tratamento ou a extração deste elemento, sendo avaliado o

estado imunológico do paciente antes de qualquer decisão, determinando o momento oportuno para realização de qualquer procedimento necessário.

Lesões periapicais assintomáticas são achados em exames radiográficos pois não apresentam sinais clínicos ou sintomas, desta forma quando existe esta lesão e a mesma não provocar sintomatologia, o CD indicará a não intervenção antes do transplante de medula óssea, somente acompanhamento.⁸ Foi analisado 23 pacientes submetidos ao TMO que exibiam lesão periapical assintomática, 14 deles sem receber intervenção periapical e 9 tratados com apicectomia, retratamento endodôntico ou extração sete dias antes do TMO.⁹ Os autores tiveram como observação que nenhum dos pacientes no estudo apresentaram complicações orais, bacteremia associada a flora bucal ou diferenças na intensidade ou na permanência da febre.

O tratamento endodôntico depende das intervenções restauradoras maiores, reabilitação protética ou total, as quais devem ser realizadas após a recuperação total do paciente.

Alterações na cavidade oral decorrentes da terapia imunossupressora para TMO

Mucosite Oral

A mucosite oral (MO) se caracteriza clinicamente por lesões eritematosas e ulcerativas que acometem o vermelhão dos lábios e a mucosa oral. Essa alteração foi descrita inicialmente por Sonis(10) como um processo biológico complexo subdividido em quatro fases. Mais recentemente, Sonis et al.¹¹ estabeleceram cinco fases que acontecem de forma rápida e simultaneamente: inicial, super-regulação e geração de mensageiros, sinalização e amplificação, ulceração e reparação. A incidência da MO está condicionada diretamente ao regime quimioterápico associado ou não a irradiação corpórea total (total body irradiation - TBI): 75% a 85% para pacientes com neoplasias malignas de origem hematológica submetidos a transplante de medula óssea.^{12,13} Surgindo na primeira semana de quimioterapia e regride após 21 dias, já a MO induzida por radioterapia tem como pico na segunda semana, podendo persistir por até sete semanas após o término da terapia.

Os pacientes submetidos ao TMO a mucosite oral é considerada um fator de morbidade alta, por conta de sua sintomatologia dolorosa, dificuldade de mastigação e deglutição. Sendo assim, a redução da taxa microbiana na flora bucal pode reduzir severidade das lesões, mas não se sua incidência. O uso de laser de baixa intensidade tem demonstrado resultados promissores no tratamento de MO, principalmente pelo efeito anestésico.^{14,15} A aplicação de anestésicos tópicos para minimizar a dor decorrente da OM também é recomendada, bochechos com clorexidina não são indicados como agentes de prevenção da OM.^{16,17}

Alterações nas glândulas salivares e xerostomia

Xerostomia é a sensação subjetiva de boca seca, a qual não é necessariamente relacionada a uma significativa redução do fluxo salivar.¹⁸ Ocorre quando há uma alteração no funcionamento das glândulas salivares, podendo ter diversas causas, um dos sinais consiste a redução de saliva ou até mesmo na sua interrupção da produção, o paciente relata sensação de secura, mudança no aspecto da boca, desconforto oral e

aumento de cáries. A radioterapia tem um efeito mais prolongado sobre as glândulas salivares, aumentando a frequência de alterações degenerativas nas células parenquimatosas, com indução de apoptose e de necrose, bem como quadro de sialoadenite. Essas alterações teciduais geram um decréscimo do fluxo salivar, mudanças na composição eletrolítica e de imunoglobulinas da saliva, bem como alterações do pH salivar.¹⁹ Na terapia mieloablativa para TMO em adultos, observa-se que o fluxo salivar e os níveis de *S. mutans* na saliva diminuí depois do condicionamento citorredutivo pré-TMO e após a terapia antibiótica profilática pós-TMO.²⁰

Para que o paciente não sofra tanto com este tipo de acontecimento, é recomendada 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.^{16,21} A utilização de estimulantes colinérgicos, como a pilocarpina, também é recomendada, a qual estimula o fluxo salivar e repõe os níveis de proteínas totais e de sódio na saliva de pacientes que desenvolveram DECH.²² Quando há notadamente hipofunção glandular por destruição de seu parênquima, podem ser utilizados substitutos dos componentes salivares (Glandosane®, Saliva Orthana®, Biotene® OralBalance®, Salivan®, Bioextra® etc) ou bochechos para lubrificação da mucosa, incluindo solução salina ou de bicarbonato de sódio.¹⁸

Doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH)

Estima-se que em torno de 30% a 80% dos pacientes com DECH pós TMO apresentam lesões na cavidade oral de sintomatologia significativa, a DECH oral tem ocorrência estimada de forma aguda em 35-60% enquanto a forma crônica tem de 72-83%.^{23,24}

As lesões orais causadas pela Doença Enxerto Contra Hospedeiro (DECH) apresentam vermelhidão e aspecto semelhante ao líquen, principalmente na mucosa jugal, labial e língua.²⁵ Elas causam dor e podem ser confundidas com outras condições autoimunes. Além disso, o texto menciona a associação da DECH com mucocelos (coleções de muco e saliva devido à ruptura do ducto salivar) e granuloma piogênico (lesão caracterizada por proliferação vascular e fibroblástica) na língua, relacionados à terapia com ciclosporina-A. Essas lesões também estão frequentemente ligadas a infecções fúngicas ou virais, exigindo controle rigoroso por meio de citologia e cultura. O diagnóstico do granuloma piogênico é confirmado por biópsia e exame anatomopatológico.

Alteração da microbiota oral e cárie dentária

As mudanças na população de estreptococos na cavidade oral durante a radio e quimioterapia têm sido amplamente estudadas na literatura. Existe uma tendência de diminuição do número total de bactérias aeróbicas e anaeróbicas na cavidade oral em sete dias após o transplante de medula óssea.⁴⁶ A proporção entre *S. sanguis* e *S. mitis* também parece ser alterada, e essa alteração persiste mesmo após um intenso regime de antibióticos.⁴⁶ Essas bactérias pertencem ao grupo *S. viridans*, responsável por 4% a 29% dos casos de septicemia observados em pacientes submetidos ao transplante de medula óssea.^{46,47} Os fatores de risco para a bacteremia causada por *S.*

viridans incluem idade avançada, endoscopia, intubação, extrações dentárias e resistência à penicilina.⁴⁷ Dada as mudanças na microbiota e nos componentes salivares mencionados anteriormente, havia a possibilidade de um alto risco de cárie em pacientes no período pós-transplante de medula óssea.

3 DISCUSSÃO

Segundo a literatura é possível afirmar a necessidade do atendimento odontológico especializado no pré, durante e após dos pacientes submetidos a quaisquer transplante de órgãos.²⁶

Dentre esses microorganismos, o *S. viridans* apresenta uma incidência de 9% a 28,6%, com 17,5% dos pacientes em TMO sujeitos a bacteremia quando há administração profilática de ciprofloxacina associado ou não a ampicilina;⁷ a evolução para choque séptico, contudo, pode ser ocasional. Graber et al.⁶. Por tanto o paciente sempre estará sujeito a bacteremia e seus resultados , como periodontite, lesão periapical, mucosite, xerostomia e doença do enxerto contra o hospedeiro.

Considerando terapias alternativas para OM, como a crioterapia e o uso do laser em baixa intensidade tem demonstrado resultados promissores na redução da severidade da OM, principalmente pelo seu efeito analgésico.^{14,19}

4 CONCLUSÕES

Por meio da revisão de literatura, conclui-se que o paciente submetido ao transplante de medula óssea em tratamento de quimioterapia e radioterapia tem uma interferência em seu estado sistêmico, principalmente nutricional, aumentando o risco de infecções. As chances de obter lesões e doenças bucais são maiores do que em um paciente saudável por não fazer este tipo de tratamento.

Diante a revisão de literatura podemos concluir que a importância da participação do cirurgião dentista é indispensável no atendimento ao paciente submetido ao TMO, para que o diagnóstico precoce e o tratamento adequado sejam efetuados de forma segura e saudável conforme cada perfil de paciente.

Podemos concluir que as principais complicações orais em pacientes transplantados são a doença periodontal avançada, a lesão periapical de natureza

endodôntica, a mucosita oral, a alterações nas glândulas salivares e xerostomia, a doença do enxerto contra o hospedeiro e a alteração da microbiota oral e cárie dentária.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 Barker GJ. Current practices in the oral management of the patient undergoing chemotherapy or bone marrow transplantation. Support Care Cancer. 1999;7(1):17-20.
- 2 Luiz AC, Eduardo FP, Bezinelli LM, Correa L. revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia, 2008.
- 3 Rubenstein EB, Peterson DE, Schubert M, Keefe D, McGuire D, Epstein J et al; Mucositis Study Section of the Multinational Association for Supportive Care in Cancer; International Society for Oral Oncology. Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of cancer therapy-induced oral and gastrointestinal mucositis. Cancer. 2004;100(9 Suppl):2026-46.
- 4 Brown LJ, Brunelle JA, Kingman A. Periodontal status in the United States, 1988-1991: Prevalence, extent and demographic variation. J Dent Res 1996;75:672-83.
- 5 Forner L, Larsen T, Kilian M, Holmstrup P. Incidence of bacteremia after chewing, tooth brushing and scaling in individuals with periodontal inflammation. J Clin Periodontol. 2006;33(6): 401-7.
- 6 Graber CJ, de Almeida KN, Atkinson JC, Javaheri D, Fukuda CD, Gill VJ et al. Dental health and viridans streptococcal bacteremia in allogeneic hematopoietic stem cell

transplant recipients. Bone Marrow Transplant. 2001;27(5):537-42 8. Morimoto Y, Niwa H, Imai Y, Kirita T. D.

7. Peters E, Monopoli M, Woo SB, Sonis S. Assessment of the need for treatment of postendodontic asymptomatic periapical radiolucencies in bone marrow transplant recipients. Oral Surg Oral Med Oral Pathol. 1993;76(1):45-8.

8. Peterson DE. Oral toxicity of chemotherapeutic agents. Semin Oncol. 1992;19(5):478-91.

9. Peters E, Monopoli M, Woo SB, Sonis S. Assessment of the need for treatment of postendodontic asymptomatic periapical radiolucencies in bone marrow transplant recipients. Oral Surg Oral Med Oral Pathol. 1993;76(1):45-8.

10 Sonis ST. Mucositis as a biological process: a new hypothesis for the development of chemotherapy-induced stomatotoxicity. Oral Oncol. 1998;34(1):39-43.

11 Sonis ST, Elting LS, Keefe D, Peterson DE, Schubert M, HauerJensen M et al; Mucositis Study Section of the Multinational Association for Supportive Care in Cancer; International Society for Oral Oncology. Perspectives on cancer therapy-induced mucosal injury: pathogenesis, measurement, epidemiology, and consequences for patients. Cancer. 2004;100(9 Suppl):1995-2025.

12 Rubenstein EB, Peterson DE, Schubert M, Keefe D, McGuire D, Epstein J et al; Mucositis Study Section of the Multinational Association for Supportive Care in Cancer; International Society for Oral Oncology. Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of cancer therapy-induced oral and gastrointestinal mucositis. Cancer. 2004;100(9 Suppl):2026-46.

13 Scully C, Sonis S, Diz PD. Oral mucositis. Oral Dis. 2006; 12(3): 229-41.

14 Nes AG, Posso MB. Patients with moderate chemotherapy-induced mucositis: pain therapy using low intensity lasers. Int Nurs Rev. 2005;52(1):68-72

15 Schubert MM, Eduardo FP, Guthrie KA, Franquin JC, Bensadoun RJ, Migliorati CA et al. A phase III randomized double-blind placebocontrolled clinical trial to determine the efficacy of low level laser therapy for the prevention of oral mucositis in patients undergoing hematopoietic cell transplantation. Support Care Cancer. 2007; 15(10):1145-54.

16 Barker GJ. Current practices in the oral management of the patient undergoing chemotherapy or bone marrow transplantation. Support Care Cancer. 1999;7(1):17-20.

17. Keefe DM, Schubert MM, Elting LS, Sonis ST, Epstein JB, RaberDurlacher JE et al. Mucositis Study Section of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer

and the International Society for Oral Oncology. Updated clinical practice guidelines for the prevention and treatment of mucositis. *Cancer*. 2007;109 (5):820-31.

18 Nieuw Amerongen AV, Veerman EC. Current therapies for xerostomia and salivary gland hypofunction associated with cancer therapies. *Support Care Cancer*. 2003;11(4):226-31.

19 Konings AW, Coppes RP, Vissink A. On the mechanism of salivary gland radiosensitivity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005; 62(4): 1187-94.

20. Jones LR, Toth BB, Keene HJ. Effects of total body irradiation on salivary gland function and caries-associated oral microflora in bone marrow transplant patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1992;73(6):670-6.

21 Dahllöf G, Bågesund M, Ringdén O. Impact of conditioning regimens on salivary function, caries-associated microorganisms and dental caries in children after bone marrow transplantation. A 4-year longitudinal study. A 4-year longitudinal study. *Bone Marrow Transplant*. 1997;20(6):479-83

22 Agha-Hosseini F, Mirzaei-Dizgah I, Ghavamzadeh L, Ghavamzadeh A, Tohidast-Acrad Z. Effect of pilocarpine hydrochloride on unstimulated whole saliva flow rate and composition in patients with chronic graft-versus-host disease (cGVHD). *Bone Marrow Transplant*. 2007;39(7):431-4.

23. Schubert MM, Sullivan KM, Morton TH, Izutsu KT, Peterson DE, Flournoy N et al. Oral manifestations of chronic graft-v-host disease. *Arch Intern Med*. 1984;144(8):1591-5.

24. Schubert MM, Correa ME. Oral graft-versus-host disease. *Dent Clin North Am*. 2008;52(1):79-109.

25. 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.

26. Medrado AP, Silva DARC, Wanderley FGC. ESTUDO DA PREVALÊNCIA DE LESÕES EM MUCOSA ORAL DE PACIENTES PORTADORES DE NECESSIDADES ESPECIAIS. *Revista Bahiana de Odontologia*. 2015;6(2):73-80.