

Emilze Mafra de Lima

**SAÚDE ORAL COMO FATOR DE RISCO PARA MUCOSITE E FEBRE
APÓS O PRIMEIRO CICLO DE QUIMIOTERAPIA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação da Fundação PIO XII – Hospital de Câncer de Barretos para obtenção do Título de Mestre em Oncologia.

Área de Concentração: Oncologia

Orientador: José Humberto Tavares
Guerreiro Fregnani

Coorientador: Luciano de Souza Viana

Barretos, SP

2014

FICHA CATALOGRÁFICA

Preparada por Vanessa Alves Zagatto CRB 8/8638
Biblioteca da Fundação Pio XII – Hospital de Câncer de Barretos

L732s Lima, Emilze Mafra de.

Saúde oral como fator de risco para mucosite e febre após o primeiro ciclo de quimioterapia. / Emilze Mafra de Lima. - Barretos, SP 2014.

54 f. : il.

Orientador: Dr. José Humberto Tavares Guerreiro Fregnani.

Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) – Fundação Pio XII – Hospital de Câncer de Barretos, 2014.

1.Boca. 2.Febre. 3.Mucosite. 4.Quimioterapia. 5.Neoplasias. 6. Neutropenia. I. Autor. II. Fregnani, José Humberto Tavares Guerreiro.

CDD 611.31

FOLHA DE APROVAÇÃO

Emilze Mafra de Lima

Saúde oral como fator de risco para mucosite e febre após o primeiro ciclo de quimioterapia

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação da Fundação Pio XII – Hospital de Câncer de Barretos para obtenção do Título de Mestre em Ciências da Saúde - Área de Concentração: Oncologia

Data da aprovação: 25/02/2014

Banca Examinadora:

Prof. Dr. Helio Massaiochi Tanimoto

Instituição: Centro Universitário da Fundação Educacional de Barretos – UNIFEB

Prof. Dr. Sérgio Vicente Serrano

Instituição: Fundação Pio XII – Hospital de Câncer de Barretos

Prof. Dr. José Humberto Tavares Guerreiro Fregnani

Orientador

Prof.^a Dra. Denise Peixoto Guimarães

Presidente da Banca

“Esta dissertação foi elaborada e está apresentada de acordo com as normas da Pós-Graduação do Hospital de Câncer de Barretos – Fundação Pio XII, baseando-se no Regimento do Programa de Pós-Graduação em Oncologia e no Manual de Apresentação de Dissertações e Teses do Hospital de Câncer de Barretos. Os pesquisadores declaram ainda que este trabalho foi realizado em concordância com o Código de Boas Práticas Científicas (FAPESP), não havendo nada em seu conteúdo que possa ser considerado como plágio, fabricação ou falsificação de dados. As opiniões, hipóteses e conclusões ou recomendações expressas neste material são de responsabilidade dos autores e não necessariamente refletem a visão da Fundação Pio XII – Hospital de Câncer de Barretos”.

Dedico este trabalho:

Aos meus pais, Ameir e João Félix, meus exemplos de vida, que sempre me fizeram acreditar em meus sonhos e nunca pouparam esforços para que eu pudesse realizá-los, me auxiliando e me dando forças nos momentos que mais precisei. Obrigada por estarem sempre ao meu lado.

A minha irmã Flávia, que foi a minha fonte de inspiração e garra para realização deste mestrado. Orgulho imenso de você por tudo que é. Obrigada pelo apoio sempre.

Amo vocês infinitamente, que Deus nos abençoe sempre.

AGRADECIMENTOS

A Deus , presença constante em minha vida, que me fortaleceu nos momentos que julgava não ter mais forças, iluminando-me, me dando paciência e sabedoria para trilhar o melhor caminho, que providenciou pessoas muito especiais em minha trajetória, que me ajudaram a superar cada obstáculo e compartilharam cada conquista. O meu fazer só foi possível por vocês. Meus sinceros agradecimentos,

Ao meu pai, minha mãe e minha irmã, pelo apoio incondicional em todos os momentos de minha vida, vocês são essenciais pra mim.

Ao Jefferson Tavares, pelo incentivo, companheirismo e compreensão.

A Adriana Lorenzi e Juliana Levy , pela amizade de ontem, de hoje e de sempre, pelo companheirismo e apoio em todos os momentos.

Ao Dr. José Humberto, meu orientador, por toda disponibilidade, pela confiança, atenção, humildade, pela orientação prestada, pela amizade nos momentos difíceis, pelos conhecimentos transmitidos e pela imensa sabedoria.

Ao Dr. Luciano Viana, pela orientação e contribuições inestimáveis

Ao Dr. André Lopes e Dr. Sergio Serrano, que conduziram minhas bancas de acompanhamento, pelas críticas, sugestões e contribuições.

A Fundação Pio XII, pelo apoio e incentivo à pesquisa.

A toda equipe da pós graduação, do SAME, da biblioteca e do suporte em informática, pelo apoio e ajuda ao longo deste projeto.

Ao NAP, por todo suporte no decorrer do projeto e na coleta de dados, em especial ao Julio e à Elizangela, sem vocês com certeza seria impossível.

Ao Dr. Hélio Tanimoto e Dr. Eduardo Paton , pelos ensinamentos sempre e pelo apoio para realização deste projeto.

Aos pacientes, que gentilmente concordaram em participar desta pesquisa.

A todos, que de uma forma ou de outra contribuíram e participaram desta trajetória tão importante em minha vida.

“Lute com determinação, abrace a vida com paixão, perca com classe e vença com ousadia, porque o mundo pertence a quem se atreve e a vida é muito para ser insignificante.”

Charlie Chaplin

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	
1.1	Xerostomia	1
1.2	Mucosite oral	1
1.3	Neutropenia febril	3
1.4	Saúde oral como fator de risco para infecção sistêmica	6
2	RACIONAL DO ESTUDO	11
3	HIPÓTESE DO ESTUDO	11
4	OBJETIVOS	
4.1	Objetivo geral	12
4.2	Objetivos específicos	12
5	MATERIAL E MÉTODO	
5.1	Desenho do estudo	13
5.2	Casuística	13
5.3	Fluxo de trabalho	13
5.4	Avaliação da condição dentária	16
5.5	Avaliação da saúde periodontal	16
5.5.1	Índice gengival	16
5.5.2	Profundidade da bolsa à sondagem	17
5.5.3	Higiene oral	17
5.5.4	Perda óssea radiográfica	18
5.6	Definição das variáveis de desfecho	18
5.7	Análise estatística	18
5.8	Aspectos financeiros	19
5.9	Questões éticas	19

6	RESULTADOS	
6.1	Descrição da casuística	20
6.1.1	Caracterização socioeconômica e clínica	20
6.1.2	Caracterização da saúde oral e hábitos de higiene	20
6.1.3	Caracterização dos eventos de interesse após quimioterapia	20
6.2	Caracterização da saúde oral pré quimioterapia de acordo com as variáveis do estudo	25
6.2.1	Edentulismo	25
6.2.2	Periodontite	25
6.2.3	Índice CPOD	25
6.2.4	Índice de Placa	26
6.2.5	Índice Gengival	26
6.3	Eventos pós quimioterapia	32
7	DISCUSSÃO	39
8	CONCLUSÃO	44
	REFERÊNCIAS	45
	ANEXOS	
	Anexo A - Formulário de coleta de dados – Ficha sociodemográfica e clínica	49
	Anexo B - Formulário de coleta de dados – Exame odontológico	52
	Anexo C - Formulário de coleta de dados – Exame odontológico	53
	Anexo D - Carta de aprovação do estudo pelo Comitê de Ética em pesquisa	54

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Fluxo de trabalho do estudo. 15

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Crítérios para definição do Índice Gengival de acordo com Silness & Löe.	16
Tabela 2 -	Crítérios para definição do Índice de Placa de acordo com Silness & Löe.	18
Tabela 3 -	Caracterização sociodemográfica da população estudada.	21
Tabela 4 -	Caracterização clínica e terapêutica da população estudada.	22
Tabela 5 -	Caracterização da saúde oral e hábitos de higiene da população estudada.	23
Tabela 6 -	Caracterização dos eventos de interesse após primeiro ciclo de quimioterapia na população estudada.	24
Tabela 7 -	Número e porcentagem de indivíduos com e sem edentulismo de acordo com as variáveis sociodemográficas e clínicas na avaliação pré-quimioterapia.	27
Tabela 8 -	Número e porcentagem de indivíduos com e sem periodontite de acordo com as variáveis sociodemográficas e clínicas na avaliação pré-quimioterapia.	28
Tabela 9 -	Valor médio (e desvio padrão) do índice CPOD de acordo com as variáveis sociodemográficas e clínicas na avaliação pré-quimioterapia.	29
Tabela 10 -	Valor médio (e desvio padrão) do Índice de Placa de acordo com as variáveis sociodemográficas e clínicas na avaliação pré-quimioterapia.	30

Tabela 11 -	Valor médio (e desvio padrão) do Índice Gengival de acordo com as variáveis sociodemográficas e clínicas na avaliação pré-quimioterapia.	31
Tabela 12 -	Número e porcentagem de indivíduos com e sem mucosite oral pós-quimioterapia de acordo com as variáveis sociodemográficas, clínicas e terapêuticas.	33
Tabela 13 -	Comparação dos parâmetros de saúde oral de acordo com o aparecimento de mucosite pós-quimioterapia.	35
Tabela 14 -	Número e porcentagem de indivíduos com e sem evento febril pós-quimioterapia de acordo com as variáveis sociodemográficas, clínicas e terapêuticas.	36
Tabela 15 -	Comparação dos parâmetros de saúde oral de acordo com o aparecimento de evento febril após a quimioterapia.	38

LISTA DE ABREVIATURAS

CNOP	Ciclofosfamida, mitoxantrona, vincristina
COPE	Ciclofosfamida, vincristina, cisplatina, etoposido
CHOP	Ciclofosfamida, Hidroxidoxorubicina (doxorubicina), Vincristina (Oncovin), Prednisona
R-CHOP	CHOP + rituximab
COPP	Ciclofosfamida, Oncovin (Vincristina), Procarbazina, prednisona
R-COPP	COPP + rituximab
ABVD	Adriamicina (Doxorubicina), Bleomicina, Vimblastina, Dacarbazina
AC	Adriamicina (Doxorubicina), Ciclofosfamida
AC-T	Adriamicina (Doxorubicina), Ciclofosfamida, Paclitaxel
FAC	Fluorouracil (5 FU), Doxorubicina, Ciclofosfamida
XELOX	Capecitabina, oxaliplatina
FOLFOX	Fluorouracil (5-FU), leucovorin (Ácido folínico), oxaliplatina
XELIRI	Irinotecano, capecitabina
FOLFIRI	Irinotecano, Fluoruracila, Folinato de cálcio
PEB	Cisplatina, etoposido e bleomicina
EP	Etoposídeo, cisplatina
TIP	Paclitaxel, cisplatina, ifosfamida, mesna
VP-16	Ciclofosfamida e etoposido
CTC-AE	<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
CPOD	Dentes cariados, perdidos, obturados
G-CSF	<i>Granulocyte colony-stimulating factor</i>

LISTA DE SÍMBOLOS

°C	Grau Celsius
μL	Microlitro
L	Litro
mm	Milímetro
mm ³	Milímetro cúbico
m ²	Metro quadrado
mg	Miligrama
g	Gramma
&	E
%	Porcento
♂	Indicador ordinal masculino
♀	Indicador ordinal feminino
<	Menor
>	Maior
≤	Menor ou igual
≥	Maior ou igual
+	Adição
=	Igual

RESUMO

Lima EM. *Saúde oral como fator de risco para mucosite e febre após o primeiro ciclo de quimioterapia. Dissertação (Mestrado)*. Barretos: Hospital de Câncer de Barretos; 2014.

JUSTIFICATIVA: A saúde oral é assunto frequentemente negligenciado pela área médica. As alterações na mucosa oral decorrentes da quimioterapia têm importância na medida em que representam potencial fonte de infecção sistêmica em pacientes neutropênicos. Compreende-se que a avaliação da saúde oral é etapa essencial em pacientes que se pretenda realizar quimioterapia. **OBJETIVO:** Verificar a condição de saúde oral dos pacientes que iniciam quimioterapia e a relação com o aparecimento de mucosite oral e febre após o primeiro ciclo do tratamento. **MATERIAIS E MÉTODOS:** Estudo de coorte longitudinal prospectivo com 184 pacientes admitidos nos Departamentos de Oncologia Clínica e Hematologia do Hospital de Câncer de Barretos, maiores de 18 anos, e que realizaram o primeiro ciclo quimioterapia em um dos seguintes regimes: CHOP, R-CHOP, COP, R-COP, ABVD, quimioterapias em internação (neoplasias hematológicas); AC, FAC, Carboplatina + taxanos (tumores de mama e ginecológicos); XELOX, FOLFOX, XELIRI, FOLFIRI (tumores do aparelho digestório); PEB, EP, TIP (tumores urológicos); Ifosfamida + Doxorrubicina, Docetaxel + Genzar (sarcomas); EP, Carboplatina + taxanos, Carboplatina + VP-16, Docetaxel (Câncer de pulmão). Foram excluídos pacientes com tumores sólidos em quimioterapia paliativa de 2ª linha com intervalo inferior a 6 meses (entre o 1º ciclo desse tratamento com a última dose do regime de 1ª linha), quimioterapia em regime semanal, contagem de neutrófilos inferior a $1500 /\text{mm}^3$ antes da quimioterapia, episódio prévio de neutropenia febril e pacientes submetidos a transplante de células tronco hematopoiéticas. A condição bucal foi verificada pelo índice CPOD, índice gengival, índice de placa bacteriana, profundidade de bolsa e sangramento à sondagem, a perda óssea foi avaliada através da radiografia panorâmica. A mucosite oral e evento febril foram avaliados na evolução do prontuário médico e através de questionamento ao paciente. **RESULTADOS:** A prevalência de edentulismo foi de 17,9% (n=33). Os valores médios dos índices e os respectivos desvios-padrão foram: CPOD = 24,4 (dp: 7,0), IP = 1,9 (dp: 0,5) e IG = 1,1 (dp: 0,3). A periodontite foi diagnosticada em 45,1% dos pacientes e em 88,0% dos participantes encontrou-se perda óssea radiográfica horizontal. A mucosite oral foi registrada em 13 pacientes (4,9% sendo 9

classificadas como grau 1 e 2,2% duas como grau 2) e a neutropenia febril em 2 casos (1,1%), houve relato de febre mensurada em 20 pacientes, 10,9% dos casos . Este estudo não observou associação do evento febril e mucosite após a quimioterapia com nenhuma das variáveis que avaliaram a saúde bucal dos pacientes.

PALAVRAS-CHAVE: Boca, febre, mucosite, quimioterapia, neoplasias, neutropenia

ABSTRACT

Lima MS. *Oral health as a risk factor for mucositis and fever after the first chemotherapy cycle. Dissertation (Master's degree)*. Barretos: Barretos Cancer Hospital; 2014.

JUSTIFICATION: Oral health is an issue that is often overlooked by the medical field. Changes in the oral mucosa resulting from chemotherapy are important insofar as they represent a potential source of systemic infection in neutropenic patients. It is understood that oral health assessment is an essential step for patients to whom chemotherapy is intended.

GOALS: To assess the oral health status of patients initiating chemotherapy and its relationship with the onset of oral mucositis and fever after the first treatment cycle.

MATERIALS AND METHODS: A prospective longitudinal cohort study with 184 patients admitted to the Departments of Clinical Oncology and Hematology at the Barretos Cancer Hospital, all patients being over 18 years of age, who underwent the first chemotherapy cycle in one of the following regimens: CHOP, R-CHOP, COP, R-COP, ABVD, chemotherapy on inpatients (hematological neoplasia); AC, FAC, carboplatin + taxane (gynecological and breast tumors); XELOX, FOLFOX, XELIRI, FOLFIRI (digestive system tumors); PEB, EP, TIP (urologic tumors); Ifosfamide + Doxorubicin, Docetaxel + Genzar (sarcomas), EP, Carboplatin + taxane, Carboplatin + VP-16, Docetaxel (lung cancer). Excluded from this study were patients with solid tumors from second-line palliative chemotherapy with interval smaller than 6 months (between the first cycle of this treatment and the last dose of the first-line regimen), weekly regimen chemotherapy, neutrophil count below 1,500/mm³ before chemotherapy, previous episodes of febrile neutropenia and patients submitted hematopoietic stem cell transplantation. The oral health status was measured by the DMFT index, gingival index, plaque index, pocket depth and bleeding on probing; bone loss was assessed by panoramic radiography. Oral mucositis and febrile event were assessed during the progression of the medical records and by questioning patients. **RESULTS:** The prevalence of edentulism was 17.9 % (n=33). The mean values of the indices and their respective standard deviations were: DMFT = 24.4 (SD: 7.0), PI = 1.9 (SD: 0.5), GI = 1.1 (SD: 0.3). Periodontitis was detected in 45.1% of patients and horizontal radiographic bone loss was found in 88.0% of participants. Oral mucositis was recorded in 13 patients [9 patients (4.9%) classified as grade 1, and 2 patients (2.2%) as grade 2] and febrile neutropenia in 2 cases

(1.1%); fever was reported and measured in 20 patients, 10.9% of cases. After chemotherapy, this study found no association between the febrile event and mucositis with any of the variables used to assess the oral health of patients.

KEYWORDS: Mouth, fever, mucositis, chemotherapy, cancer, neutropenia

1. INTRODUÇÃO

A quimioterapia é o tratamento antineoplásico mais utilizado e mais de 10 milhões de pessoas em todo o mundo a utilizam anualmente ¹. Cerca de 70% dos pacientes com câncer farão uso da quimioterapia durante o tratamento. Destes, 40% desenvolverão complicações bucais, uma vez que os quimioterápicos atuam nas células em proliferação, sem distinguir as malignas das células normais da mucosa bucal ².

As lesões na cavidade oral compreendem as mais frequentes complicações da quimioterapia antineoplásica devido à alta sensibilidade dos tecidos e das estruturas bucais aos efeitos tóxicos dos quimioterápicos ³. As complicações orais oriundas da quimioterapia mais comuns são a mucosite, a xerostomia e as infecções bacterianas, viróticas ou fúngicas, podendo levar a complicações sistêmicas graves, aumentar o tempo de internação hospitalar, os custos do tratamento e afetar diretamente a qualidade de vida dos pacientes ⁴.

1.1 Xerostomia

A xerostomia é definida como a secura da boca, produzida pela secreção insuficiente de saliva, denominada hipossalivação, sendo considerada uma alteração frequente nos pacientes em tratamento oncológico. Quando essa manifestação é efeito da quimioterapia, torna-se uma alteração transitória no funcionamento das glândulas salivares, cessando logo após o término do tratamento ².

A xerostomia influencia nos fatores salivares, como na capacidade tampão, elevando os níveis de desmineralização dental. Interfere também na quantidade de mucina, deixando a mucosa desprovida de sua proteção contra traumas e desidratação. E por fim, afeta a propriedade lubrificante, dificultando a formação e a deglutição do bolo alimentar. Interfere, ainda, na fonação e na retenção de próteses, além de trazer a sensação de queimação na boca, dificuldade de se alimentar, alterações na sensibilidade gustativa e halitose ².

1.2 Mucosite oral

Os pacientes imunocomprometidos por doenças neoplásicas e pelo tratamento são particularmente susceptíveis a diversas complicações estomatológicas, com destaque para a mucosite oral, uma condição inflamatória caracterizada pela presença de eritema e/ou

ulceração ⁵. Entre as complicações que acometem a boca decorrentes à terapia antineoplásica, a mucosite oral é o efeito agudo de maior frequência ⁶.

Esta complicação constitui uma importante causa de morbidade e até de mortalidade nos pacientes sob tratamento antineoplásico. Do ponto de vista patofisiológico, a mucosite oral constitui um processo complexo, que inclui o desenvolvimento de alterações promovidas pela ação direta dos agentes anti-neoplásicos sobre as células do epitélio e a ação de citocinas pró-inflamatórias. Além de causar dor, a mucosite oral compromete a nutrição e a qualidade de vida dos pacientes, podendo facilitar o desenvolvimento de infecções e por vezes, levando à modificação ou interrupção dos protocolos de tratamento. Pelas suas características anatômicas, a boca constitui o local ideal para a proliferação de uma microbiota anfíbio-diversa, sendo muitas espécies potencialmente patogênicas ⁵.

A etiologia da mucosite oral é multifatorial, destacando-se os seguintes: idade (crianças e idosos), saúde oral e higiene oral ruins, redução do fluxo salivar, fatores genéticos (expressão de altos níveis de citocinas), baixo índice de massa corporal, função renal diminuída, consumo de tabaco, padrão de microflora oral e transplantes de células tronco hematopoiéticas. Deve-se também destacar a significativa associação do uso de quimioterápicos no desenvolvimento da mucosite oral. Certos quimioterápicos estão mais relacionados ao evento, como o 5-Fluorouracil (5-FU), o metotrexato e o etoposídeo. Mas outros quimioterápicos também estão implicados no aparecimento da mucosite oral, como, por exemplo, actinomicina D, bleomicina, busulfan, capecitabina, ciclofosfamida, citosina arabinosídeo, daunomicina, daunorrubicina, etoposídeo, floxuridina, hidroxiuréia, mecloretabina, melfalan, mitomicina, mitoxantrona, paclitaxel, procarbazona, 6-mercaptopurina, 6-tioguanina, tiopeta, vinblastina, vinorelbina, entre outros. Regimes de altas doses de 5-FU e metotrexato estão associados com alta incidência e severidade de mucosite. A radiação também tem relação com o aparecimento da mucosite oral quando administrada diretamente na região da cabeça e pescoço, sobretudo se estiver associada a agentes quimioterápicos ⁷.

A manifestação inicial da mucosite oral é o eritema, seguido do desenvolvimento de placas brancas descamativas que são dolorosas ao contato. Crostas epiteliais e exsudato fibrinoso levam à formação de uma pseudomembrana e ulceração, representando a forma mais pronunciada da mucosite. Os pacientes invariavelmente apresentam sintomatologia

dolorosa. A forma mais severa da mucosite é representada pela exposição do estroma do tecido conjuntivo subjacente ricamente innervado devido à perda de células epiteliais⁸.

Seu aparecimento geralmente ocorre entre 5 a 10 dias após o uso do quimioterápico e depende do tipo de fármaco administrado. Vale ressaltar que tanto a mucosite por quimioterapia quanto a induzida por radioterapia desaparecem lentamente, duas ou três semanas após o término do tratamento⁶.

A mucosite oral associada à quimioterapia envolve comumente as superfícies não queratinizadas (isto é, a mucosa jugal, a superfície ventro-lateral da língua, o palato mole e o assoalho da boca), enquanto a radioterapia afeta primeiro a superfície mucosa voltada para os focos de radiação direta⁹.

Doenças hematológicas, como a leucemia e o linfoma, que por si mesmas causam supressão da medula óssea, tendem estar associadas a complicações bucais com uma frequência elevada¹⁰. Esses pacientes desenvolvem problemas bucais duas a três vezes mais frequentemente que pacientes em tratamento de tumores sólidos¹¹. Isto está provavelmente associado à doença, à imunossupressão induzida pelos medicamentos e ao uso frequente de agentes quimioterápicos específicos ao ciclo celular¹².

Parulekar et al. estimam que a mucosite quimionduzida varia de 40 a 76% para pacientes tratados com quimioterapia padrão e de alta dose, respectivamente¹³.

A mucosite oral de ser classificada em cinco graus diversos, de acordo com o *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTC-AE) versão 3.0.; como se segue: 1) Grau I: o paciente é assintomático ou apresenta sintomas leves, não havendo necessidade de qualquer intervenção; 2) Grau II: a dor é moderada, mas não interfere na ingestão oral; 3) Grau III: a dor é intensa e interfere na ingestão oral; 4) Grau IV: potenciais consequências fatais, havendo necessidade de intervenção urgente; 5) Grau V: morte decorrente da mucosite oral¹⁴.

A terapêutica no tratamento da mucosite tem caráter de suporte e paliativa, aliviando sintomas e evitando complicações outras, como desidratação, caquexia e infecções secundárias. São preconizadas dietas não irritativas e produtos de higiene oral, antisépticos bucais a base de água, anestésicos tópicos e analgésicos opióides^{15, 16}.

1.3 Neutropenia febril

Todos os pacientes que são tratados com quimioterapia estão em risco para o desenvolvimento de complicações decorrentes da neutropenia. A quimioterapia citotóxica suprime o sistema hematopoiético, prejudicando os mecanismos de proteção do organismo, predispondo os pacientes com câncer a infecções por inibir a produção de neutrófilos e pelo efeito citotóxico sobre as células que revestem o trato alimentar¹⁷.

A neutropenia pode neutralizar a resposta inflamatória a infecções emergentes, permitindo que haja multiplicação bacteriana e invasão da corrente sanguínea. Por reduzir os sinais e sintomas de infecção, os pacientes com neutropenia muitas vezes podem apresentar febre como o único sinal de infecção. A neutropenia é a mais séria toxicidade hematológica da quimioterapia e frequentemente limita as doses que podem ser toleradas¹⁷.

A neutropenia é definida de acordo com o CTCAE por febre de origem desconhecida sem infecção clínica ou microbiológica documentada (contagem absoluta de neutrófilos inferior a $1.0 \times 10^9/L$, febre igual ou maior a $38.5^\circ C$) sendo classificada como grau 3 (neutropenia presente), grau 4 (consequências fatais como choque séptico, hipotensão, acidose, necrose) e grau 5 (morte)¹⁴.

De acordo com a *American Society of Clinical Oncology Clinical Guideline*, neutropenia é definida pela contagem absoluta de neutrófilos menor do que $1000/\mu L$, sendo classificada em severa (contagem absoluta de neutrófilos inferior a $500/\mu L$) e profunda (contagem absoluta de neutrófilos inferior a $100/\mu L$), definindo estado febril como temperatura corporal igual ou superior a $38,3^\circ C$ por termômetro oral ou timpânico¹⁸.

A febre em pacientes neutropênicos é uma frequente complicação da quimioterapia, com incidência aproximada de 10 – 50 % dos pacientes com tumores sólidos ou linfomas e em mais de 80% dos pacientes com neoplasias hematológicas. Pelo menos metade dos pacientes neutropênicos que se tornam febris não tem o sítio de infecção bem estabelecido. As taxas de mortalidade têm sido relatadas em 10 a 20%, mas podem atingir cifras tão altas quanto 40% para pacientes com sepse decorrente a infecção por bactérias gram negativas (19). Neste cenário, os pacientes com febre e neutropenia devem ser tratados agressivamente com antibióticos por via intravenosa e hospitalização devido ao risco de morte por rápida disseminação da infecção e consequente sepse¹⁷.

Vários estudos têm sido realizados na tentativa de demonstrar o risco para desenvolvimento de neutropenia febril. A *American Society of Clinical Oncology Clinical*

Guideline descreve os seguintes fatores de risco para neutropenia febril em pacientes em quimioterapia antineoplásica¹⁸.

- idade avançada (65 anos ou mais);
- *performance status* desfavorável (ECOG PS igual ou maior do que 2);
- estado nutricional desfavorável (albumina sérica inferior a 35 g/L);
- episódio prévio de neutropenia febril (principalmente se neutropenia febril acontecer no primeiro ciclo);
- presença de comorbidades (probabilidade neutropenia febril aumenta 27%, 67%, 125% respectivamente para uma , duas ou mais do que duas comorbidades);
- estágio do câncer (estádios II ou maior);
- não remissão da doença;
- resposta ao tratamento (o risco diminui em pacientes com resposta completa);
- regime citotóxico : o risco é alto se regimes administram antracíclicos (dose superior a 90mg/m²), cisplatina (dose superior a 100mg/m²) , ifosfamida (superior a 9 g/m²), ciclofosfamida (dose superior a 1 g/m²), etoposide (dose superior a 500 mg/m²), citarabina (dose superior a 1 g/m²), associação de antracíclicos, taxanol e ciclofosfamida, ou associação de antracíclicos com gencitabina, intensidade de dose (risco aumentado se maior do que 85% da dose programada é administrada);
- graduação e duração da mucosite gastrointestinal e/ou mucosite oral (grau de mucosite igual ou maior do que 3 pelos critérios do *US National Cancer Institute* ou grau igual ou maior a 2 de acordo com Organização Mundial da Saúde);
- graduação e duração da neutropenia (contagem absoluta de neutrófilos inferior a 500/μL por mais de 7 dias);
- contagem absoluta de linfócitos inferior a 700/μL;
- contagem absoluta de monócitos inferior a 150/ μL;
- não emprego de fatores de crescimento de granulócitos (G-CSF);

Os eventos neutropênicos, incluindo neutropenia febril, não têm risco uniformemente distribuídos entre os ciclos de tratamento. O risco cumulativo de neutropenia febril parece aumentar ao longo do curso do tratamento. Em pacientes que recebem intensidade de dose completa, o risco aumenta com cada ciclo subsequente. Embora o risco seja elevado em pessoas que tenham sofrido neutropenia febril num ciclo anterior, o risco do evento inicial de neutropenia febril parece ser maior durante os primeiros dois ciclos. O risco de

neutropenia febril inicial em 577 pacientes com linfoma não-Hodgkin que receberam o regime CHOP demonstraram maior probabilidade de neutropenia febril no primeiro ciclo de quimioterapia. Fatores de risco para neutropenia febril incluíram idade, baixo nível de hemoglobina, doença cardíaca ou renal, intensidade da dose planejada superior a 80% e falta de profilaxia primária (G-CSF). Os resultados deste estudo foram recentemente confirmados em uma população separada de 1.355 pacientes com linfoma não-Hodgkin submetidos ao regime CHOP, CHOP-Rituximab ou CNOP, em que em mais da metade dos casos de neutropenia febril ocorreram nos primeiros dois ciclos¹⁹.

Atualmente a disponibilidade dos fatores de crescimento hematopoiéticos e melhorias na antibioticoterapia mudaram significativamente a abordagem clínica da neutropenia, no entanto esta complicação ainda é uma preocupação durante a quimioterapia do câncer¹⁸.

1.4 Saúde oral como fator de risco para infecção sistêmica

As doenças mais frequentes na boca, como cárie, gengivite, periodontite são causadas por bactérias presentes na placa bacteriana dental.

A placa dental pode ser definida como um aglomerado de bactérias aderidas aos tecidos duros e moles da boca, embebidas em uma matriz extracelular e saliva. A placa bacteriana, em uma nova visão, passou a ser chamada de biofilme. Biofilme é uma comunidade cooperativa, bem organizada, de células microbianas aderidas a uma superfície úmida e aglomerada por matriz de polissacarídeos²⁰.

Na boca, o biofilme é composto por microorganismos sobre uma camada de proteína denominada película, que é constituída por glicoproteínas salivares, fosfoproteínas, lipídeos e componentes do fluído gengival. O desenvolvimento da placa bacteriana na boca pode ser dividido em vários estágios, sendo a primeira fase a formação da película e terminando com a formação da placa madura, clinicamente definida como uma substância estruturada, resiliente, amarelo-acinzentada que adere firmemente às superfícies duras intraorais²⁰.

A cárie ocorre quando metabólitos ácidos de estreptococos orais, como o *Streptococcus mutans* (*S. mutans*), reduzem o pH bucal e dissolvem os minerais das estruturas esmalte e dentina dos dentes, resultando em cavitação e, se não tratada, comprometimento da polpa dentária²¹.

As reações inflamatórias e imunológicas à placa bacteriana representam as características predominantes da gengivite e da periodontite. A reação inflamatória é visível,

microscópica e clinicamente no periodonto afetado e representa a reação do hospedeiro à microbiota da placa e seus produtos²².

Os processos inflamatórios e imunológicos agem nos tecidos gengivais para proteger contra o ataque microbiano e impedem os microrganismos de se disseminarem ou invadirem os tecidos. Em alguns casos, essas reações de defesa do hospedeiro podem ser prejudiciais porque também são passíveis de danificar as células e estruturas vizinhas do tecido conjuntivo. Além disso, as reações inflamatórias e imunológicas cuja extensão alcança níveis mais profundos do tecido conjuntivo, além da base do sulco, podem envolver o osso alveolar nesse processo destrutivo. Assim, tais processos defensivos podem, paradoxalmente, responder pela maior parte da lesão tecidual observada na gengivite e na periodontite²².

A gengivite ocorrerá se houver acúmulo suficiente de placa, de modo que os produtos microbianos iniciarão uma resposta inflamatória substancial²².

Após 10 a 20 dias de acúmulo de placa, sinais clínicos de gengivite se estabelecem na maioria das pessoas, embora haja grandes variações, com alguns indivíduos sendo intrinsecamente resistentes e outros mais propensos à gengivite clínica. Esta gengivite caracteriza-se por vermelhidão e tumefação gengiva e uma tendência aumentada de sangramento dos tecidos moles à sondagem delicada. Ainda nesta fase, os sinais clínicos são reversíveis, caso a placa microbiana seja removida e medidas eficazes de controle da placa sejam instituídas²².

O acúmulo de placa microbiana na superfície dentária adjacente aos tecidos gengivais promove o contato das células do epitélio do sulco e epitélio juncional com produtos residuais, enzimas e componentes da superfície das bactérias em colonização. Com o crescimento da massa bacteriana, tais substâncias causam uma irritação maior nos tecidos do hospedeiro. As células epiteliais, ativadas pelas substâncias microbianas, produzem citocinas pró-inflamatórias e outros mediadores químicos da inflamação. Estes mediadores iniciam uma resposta inflamatória no interior dos tecidos, que acompanha a resposta inflamatória clássica. A medida que a inflamação prossegue, o processo imunológico é iniciado²².

A gengivite é uma inflamação da gengiva na qual o epitélio juncional permanece aderido ao dente em seu nível original. Se o processo inflamatório envolve gengiva e periodonto, e se ocorreu perda de inserção periodontal, esta condição deve ser chamada de periodontite, subentendendo que a gengivite não existe se o dente tem periodontite²³.

Finalmente se não houver controle, os microorganismos continuarão a produzir material nocivo para o hospedeiro, este continuará com sua resposta frustrada contra estes produtos, ocorre o aprofundamento da bolsa, perda óssea e do ligamento periodontal, além de perda eventual das estruturas de sustentação, a periodontite²².

A periodontite é uma doença inflamatória dos tecidos de suporte dos dentes, causada por microorganismos específicos ou grupos de microorganismos específicos, resultando em uma destruição progressiva do ligamento periodontal e osso alveolar, com formação de bolsa, retração ou ambas. A presença contínua de sangramento à sondagem tem provado ser um indicador confiável da presença de inflamação²³.

A patogênese da doença periodontal provoca a destruição das estruturas de sustentação de um dente, como resultado da ação ineficaz e frustrada do sistema de defesa do hospedeiro em resposta ao acúmulo de placa microbiana. Este processo patogênico apresenta diferenças na extensão e gravidade no próprio indivíduo e entre indivíduos diferentes, e as razões para isto são multifatoriais²².

A placa microbiana desempenha um papel fundamental no processo patogênico, de modo que o único método universalmente aceito para interromper a destruição periodontal é o emprego de uma estratégia antimicrobiana, na qual o alisamento radicular e a manutenção escrupulosa da higiene oral são geralmente eficazes²².

Os principais agentes etiológicos da doença periodontal incluem fatores locais e sistêmicos. Dentre os locais existem causas determinantes (placa bacteriana), predisponentes (cálculo dentário, anatomia dentária e forma do arco, anatomia do periodonto de proteção, respiração bucal, dentes decíduos em esfoliação), modificadores (trauma, hábitos parafuncionais, alcoolismo, tabagismo e outras drogas), iatrogênicos (adaptação e acabamento cervical de restaurações, nível do término de preparos cavitários, contorno e superfície das restaurações, excesso oclusal das restaurações e aparelhos ortodônticos) e outros fatores (matéria alba, impacção alimentar, higiene bucal traumática, irritações térmicas e químicas e sobremordida). Os fatores sistêmicos incluem doenças (genéticas, sanguíneas, diabetes, AIDS e osteoporose) e estados sistêmicos (puberdade, menstruação, gravidez, uso de anticoncepcionais, deficiência vitamínica, distúrbios psicoemocionais e tabagismo)²⁴.

A doença periodontal encontra-se associada a baixas condições socioeconômicas, dificuldade de acesso aos serviços de saúde, assim como o tabagismo, alcoolismo, dieta rica

em carboidratos, hipertensão arterial sistêmica, diabetes, obesidade, síndrome metabólica, estresse oxidativo, osteoporose na pós-menopausa e higiene bucal deficiente²⁴.

Há evidências de que infecções periodontais pré-existentes podem induzir a febre e que os microrganismos podem se espalhar sistemicamente²⁵. O risco de desenvolvimento de infecções sistêmicas pode ser associado com a gravidade da doença periodontal e a composição da microflora subgingival²⁶. As doenças periodontais são infecções crônicas associadas a microrganismos anaeróbicos que resultam em aprofundamento patológico do sulco gengival por meio de migração apical do epitélio juncional, destruição do ligamento periodontal e do osso alveolar. A etiologia primária se deve à presença da placa bacteriana (biofilme) que se acumula nos tecidos dentários. Essa placa bacteriana produz endotoxinas (lipopolissacarídeos) e induz formação de citocinas (Tromboxano A₂, Interleucina 1 β , Interleucina 6 e Fator de Necrose Tumoral), além das proteínas C-reativas, as quais são produzidas como respostas imediatas dos organismos a qualquer tipo de agressão, iniciando-se assim o processo inflamatório²⁷.

A resposta imunoinflamatória opera nos tecidos gengivais para proteger o indivíduo localmente e evitar que microorganismos se disseminem sistemicamente ou invada os tecidos adjacentes. Porém bactérias e seus produtos podem invadir os tecidos periodontais e entrar na corrente sanguínea²⁸.

Os fatores de risco relacionados à sepse grave e doença periodontal avançada incluem grande número de patógenos no sulco gengival e perda da integridade da mucosa e do tecido ósseo nessas condições, o que favorece a bacteremia principalmente por *S. sanguis*, *S. mitis*, *S. oralis*, *S. viridans*, *P. intermedia*, *F. nucleatum*, *Enterococos*, *Actinomices*, *Lactobacilos* e *Neisseria sp*²⁹.

É consenso entre os órgãos internacionais de tratamento do câncer de que focos infecciosos na cavidade oral são fontes potenciais de infecções sistêmicas³⁰.

Durante o episódio de neutropenia profunda os pacientes estão particularmente em risco de infecções causadas por bactérias orais, mas fungos e vírus também podem desempenhar algum papel na fisiopatogenia. Um número considerável destas infecções está associado com a mucosite oral, a qual é o resultado da interação complexa entre a toxicidade de quimioterapia nos tecidos da mucosa bucal, mielossupressão e microflora oral. Além de infecções resultantes das membranas orais

ulceradas há evidência de que as infecções pré-existentes em torno dos dentes (periodontite e gengivite) estão associadas com febre e sepse ²⁶.

O epitélio ulcerado e a bolsa periodontal podem atuar como uma porta de entrada para a translocação de microorganismos na corrente sanguínea. Além disso, os tecidos periodontais inflamados e infectados podem servir como um reservatório de endotoxina (lipopolissacarídeos, citocinas pró-inflamatórias e outros mediadores inflamatórios que podem propagar sistemicamente ²⁶.

Particularmente em doentes oncológicos neutropênicos as infecções periodontais podem ser facilmente ignoradas, e, assim, sua contribuição para a febre, bacteremia e sepse pode ser subestimada. As infecções gengivais podem não ser diagnosticadas porque os sintomas da inflamação gengival, como vermelhidão e inchaço, podem estar ausentes como resultado da falta de neutrófilos. Por outro lado, infecções periodontais podem se associar com vermelhidão gengival e dor durante a neutropenia. No entanto, se tal exacerbação da gengivite e/ou periodontite coincidir com a mucosite oral grave, a condição pode ser ignorada ou incorretamente atribuída a mucosite. Além disso, e provavelmente o mais importante, em pacientes com periodontite severa, a infecção afeta as partes mais profundas do periodonto, não sendo diagnosticada através de exames visuais. Em até 40% de episódios de neutropenia febril uma causa infecciosa é suspeita, mas nunca confirmado. Contudo, suspeita-se que certa proporção destes episódios febris pode ser atribuída a infecções periodontais não diagnosticadas. Há também evidências circunstanciais sugerindo que os microorganismos subgengivais e citocinas das bolsas patológicas translocam para dentro da cavidade oral e podem contribuir para a mucosite oral e infecção do trato respiratório inferior ²⁶.

Kashiwazaki et al., em 2012, mostraram em estudo de pacientes submetidos a transplante de medula óssea alogênico, redução de 26,8% na incidência de mucosite oral e 22% na incidência de neutropenia febril no grupo que recebeu cuidados de higiene oral profissional comparado ao grupo que não recebeu cuidados profissionais ³¹.

2. RACIONAL DO ESTUDO

A saúde oral é assunto frequentemente negligenciado pela área médica. As alterações na mucosa oral decorrentes da quimioterapia têm importância na medida em que representam potencial fonte de infecção sistêmica em pacientes neutropênicos. Compreende-se que a avaliação da saúde oral é etapa essencial em pacientes que se pretenda realizar quimioterapia.

3. HIPÓTESE DO ESTUDO

Este estudo pressupõe que a condição de saúde oral prévia a quimioterapia seja um fator contribuinte para a ocorrência de mucosite oral e febre após o tratamento.

4. OBJETIVOS

4.1 Objetivo geral

Verificar a condição de saúde oral dos pacientes que iniciam quimioterapia e a relação com o aparecimento de mucosite oral e febre após o primeiro ciclo do tratamento.

4.2 Objetivos específicos

- Caracterizar a saúde oral dos pacientes antes do primeiro ciclo de quimioterapia através dos seguintes parâmetros odontológicos: edentulismo, periodontite, índice gengival, índice de placa e índice CPOD;
- Avaliar a associação entre a condição de saúde oral pré-quimioterapia e o aparecimento de mucosite oral e evento febril (relatados e observados) após o primeiro ciclo do tratamento.

5. MATERIAL E MÉTODO

5.1 Desenho do estudo

Trata-se, na essência, de um estudo de coorte longitudinal prospectivo.

5.2 Casuística

Foram incluídos no estudo 184 pacientes admitidos nos Departamentos de Oncologia Clínica e Hematologia do Hospital de Câncer de Barretos, com mais de 18 anos, e que realizaram o primeiro ciclo quimioterapia em um dos seguintes regimes:

- CHOP, R-CHOP, COP, R-COP, ABVD, quimioterapias em internação (neoplasias hematológicas);
- AC, FAC, Carboplatina + taxanos (tumores de mama e ginecológicos);
- XELOX, FOLFOX, XELIRI, FOLFIRI (tumores do aparelho digestório);
- PEB, EP, TIP (tumores urológicos);
- Ifosfamida + Doxorrubicina, Docetaxel + Genzar (sarcomas);
- EP, Carboplatina + taxanos, Carboplatina + VP-16, Docetaxel (Câncer de pulmão).

Pacientes que já tinham realizado a infusão do quimioterápico há até um dia também foram candidatos elegíveis. O período de inclusão de pacientes foi de junho a outubro de 2013.

Foram excluídos os pacientes com tumores sólidos em quimioterapia paliativa de 2ª linha com intervalo inferior a 6 meses (entre o 1º ciclo desse tratamento com a última dose do regime de 1ª linha), quimioterapia em regime semanal, contagem de neutrófilos inferior a 1500 /mm³ antes da quimioterapia, episódio prévio de neutropenia febril e pacientes submetidos a transplante de células tronco hematopoiéticas.

5.3 Fluxo de trabalho

O fluxo de trabalho do estudo está resumido na figura 1. O recrutamento foi realizado pelos coordenadores e assistentes de pesquisa do Núcleo de apoio ao Pesquisador (Instituto de Ensino e Pesquisa do Hospital de Câncer de Barretos), sendo os pacientes rastreados nos Departamentos de Oncologia Clínica e Hematologia.

Após a identificação dos possíveis participantes, eles eram esclarecidos sobre o estudo e convidados a participar do mesmo. Os pacientes que concordaram participar assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido, sendo encaminhados a seguir ao Departamento de Odontologia onde foram submetidos à radiografia panorâmica de mandíbula, anamnese e exame odontológico detalhado. Também responderam a questionário contendo informações sociodemográficas (Anexo A). Coletaram-se informações acerca das condições dentárias (dentes cariados, perdidos e obturados) conforme preconizado pela Organização Mundial de Saúde no índice CPO-D ³², doença periodontal (Índice Gengival, Profundidade da Bolsa a Sondagem) e higiene oral (Índice de placa). Também se investigou a presença de lesões orais, que estão descritas na ficha clínica (Anexo A). Todos os exames foram realizados por um mesmo profissional (a própria pesquisadora). Quando encontradas alterações que necessitassem de tratamento emergencial, os mesmos foram realizados no Departamento de Odontologia da Fundação Pio XII de Barretos. Todos receberam orientação geral acerca de higiene oral.

O seguimento dos pacientes foi realizado por meio de análise do prontuário médico para a ocorrência de mucosite (avaliada pelo critério do CTC-AE versão 3.0) e o evento febril após o primeiro ciclo de quimioterapia. O paciente também foi entrevistado imediatamente antes do segundo ciclo de quimioterapia e indagado a respeito do aparecimento de lesões na cavidade oral e de febre (mensurada).

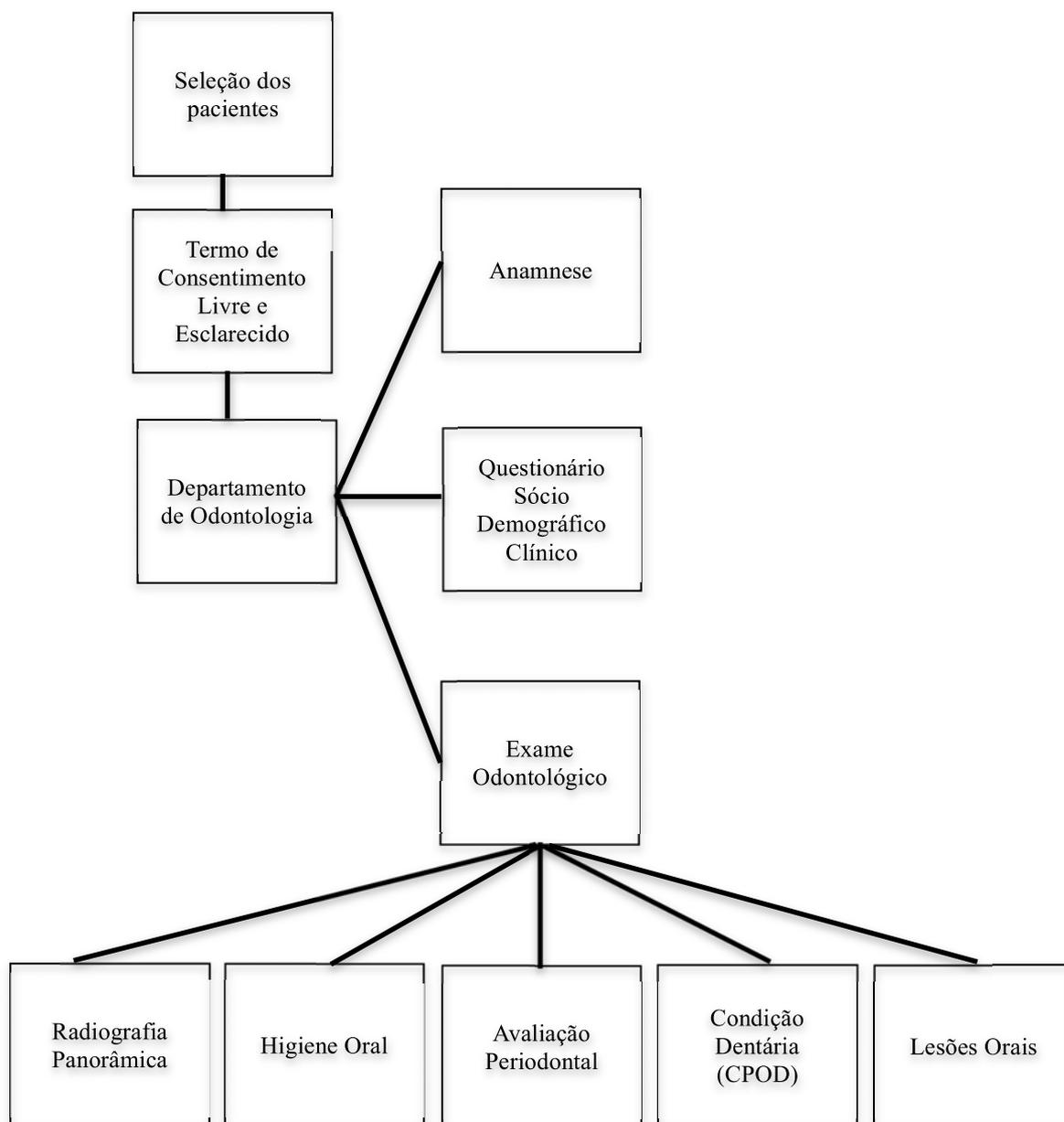


Figura 1 – Fluxo de trabalho do estudo

5.4 Avaliação da condição dentária

A condição dentária foi verificada pelo índice CPOD ³², o qual se refere à média do número total de dentes permanentes cariados (C), perdidos (P) e obturados (O) em um grupo de indivíduos. O formulário de coleta do índice CPOD encontra-se no anexo B.

5.5 Avaliação da saúde periodontal

Foi avaliada por meio do índice gengival e pela profundidade da bolsa à sondagem.

5.5.1 Índice Gengival (IG)

Avaliou-se a inflamação gengival em quatro faces (vestibular, lingual, distal e mesial) dos seguintes dentes: primeiro molar superior direito, incisivo central superior direito, primeiro molar superior esquerdo, primeiro molar inferior esquerdo, incisivo central inferior esquerdo e o primeiro molar inferior direito. Para tanto, utilizou-se uma sonda periodontal de ponta romba e espelho odontológico. Na ausência do dente de referência, avaliou-se o dente imediatamente adjacente.

A tabela 1 traz os critérios adotados para a avaliação em cada dente. O resultado do IG foi obtido pela média da soma dos valores de cada região mensurada dividida pelo número de dentes examinados. O IG varia de 0,1 a 3,0, sendo o grau de gengivite classificado em leve (0,1 – 1,0), moderada (1,1 – 2,0) e grave (2,1 – 3,0). O formulário de coleta do IG encontra-se no anexo B.

Tabela 1 - Critérios para definição do Índice Gengival de acordo com Silness & Løe³³.

Graduação	Correlação clínica
0	Gengiva normal.
1	Leve inflamação; pequena alteração de cor, pouco edema, nenhum sangramento à palpação.
2	Inflamação moderada; rubor, edema e superfície brilhante, sangramento à palpação.
3	Inflamação grave; rubor intenso e edema, ulcerações, tendência a ocorrer sangramento espontâneo.

5.5.2 Profundidade da bolsa à sondagem

Foi calculada pela distância da margem gengival ao fundo da bolsa, medida com uma sonda milimetrada. A sonda foi introduzida na bolsa paralela ao longo eixo do dente, respeitando o contorno da superfície dentária. Realizaram-se seis mensurações por dente, correspondentes as méso vestibular, médio vestibular, disto vestibular, méso lingual, médio lingual, disto lingual do primeiro molar superior direito, incisivo central superior direito, primeiro molar superior esquerdo, primeiro molar inferior esquerdo, incisivo central inferior esquerdo e o primeiro molar inferior direito. Avaliou-se o sangramento gengival a cada ponto de sondagem. No caso de retração gengival aferiu-se a medida da junção esmalte cimento até o início do tecido gengival. Na ausência do dente, avaliou-se o dente imediatamente adjacente. O formulário de coleta periodontal encontra-se no anexo C.

Considerou-se presença de periodontite quando foram encontradas pelo menos duas bolsas periodontais com medidas igual ou maior do que 3mm e sangramento à sondagem.

5.5.3 Higiene oral

O índice de Placa (IP) foi empregado para estimar a higiene oral de cada paciente. Avaliou-se a espessura da placa bacteriana (dentária) na área gengival do dente em quatro faces (vestibular, lingual, distal e mesial) dos seguintes dentes: primeiro molar superior direito, incisivo central superior direito, primeiro molar superior esquerdo, primeiro molar inferior esquerdo, incisivo central inferior esquerdo e o primeiro molar inferior direito. Na ausência do dente, avaliou-se o dente imediatamente adjacente. Por ter sido desenvolvido como um componente de comparação do IG de Silness & Løe (30), este índice também examina as mesmas unidades de contagem dos dentes, e o seu resultado é obtido da mesma forma como descrito no IG, variando de 0 a 3 como variável numérica contínua. Os critérios adotados para a avaliação de cada dente encontram-se na tabela 2. O formulário de coleta do índice de placa encontra-se no anexo B.

Tabela 2 - Critérios para definição do Índice de Placa de acordo com Silness & Løe³³.

Graduação	Correlação clínica
0	Nenhuma placa na área gengival.
1	Película de placa aderida na margem gengival livre e na área adjacente do dente.
2	Acúmulo moderado de resíduos moles dentro da bolsa gengival, na margem gengival e/ou na superfície adjacente do dente, podendo ser vista a olho nu.
3	Acúmulo de grande quantidade de resíduos moles dentro da bolsa gengival e/ou margem gengival e na superfície adjacente do dente.

5.5.4 Perda óssea radiográfica

Considerou-se perda óssea radiográfica quando a distância da junção cimento esmalte até o ponto mais apical da crista óssea alveolar na radiografia panorâmica era maior que 2 mm horizontalmente³⁴.

5.6 Definição das variáveis de desfecho

A mucosite oral foi avaliada de duas formas, uma pela obtenção do relato médico disponível no prontuário (graduada de acordo com o CTC-AE versão 3.0) e outra por meio do relato do paciente de aparecimento de “ferida na boca” após o primeiro ciclo de quimioterapia. Embora seja subjetiva esta análise, fez-se a pressuposição de que a percepção do aparecimento de “ferida na boca” pelo paciente corresponderia a mucosite pelo menos grau II pelos critérios do CTC-AE.

Para fins deste estudo, considerou-se evento febril pós-quimioterapia o relato do paciente de febre mensurada (temperatura axilar igual ou acima de 37,5°C) ou ainda o diagnóstico de neutropenia febril registrado no prontuário médico.

5.7 Análise Estatística

A casuística foi caracterizada por meio da estatística descritiva. As variáveis categóricas foram comparadas por meio do teste exato de Fisher, e as numéricas, pelos testes de Mann-Whitney (comparação de dois grupos) e Kruskal-Wallis (comparação de mais de dois grupos).

O teste de Bonferroni foi adotado para as análises *post-hoc*. Em todos os testes estatísticos empregou-se nível de significância de 5%. O programa SPSS versão 20.0 foi utilizado para a confecção do banco de dados bem como para as análises estatísticas.

5.8 Aspectos Financeiros

Este projeto de pesquisa não teve financiamento por agência de fomento. Por se tratar de um projeto de baixo custo, o mesmo ficou por conta do pesquisador.

5.9 Questões éticas

Por se tratar de estudo que envolveu contato direto com seres humanos, houve necessidade de aplicação de termo de consentimento livre e esclarecido. Este projeto foi previamente apreciado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Câncer de Barretos (CAE nº 04043712.3.0000.5437).

6. RESULTADOS

6.1 Descrição da casuística

6.1.1 Caracterização socioeconômica e clínica

A amostra estudada foi composta por pacientes que estavam em tratamento no Hospital de Câncer de Barretos - Fundação Pio XII. Participaram da pesquisa 184 pacientes que foram submetidos a quimioterapia (primeiro ciclo).

As características sociodemográficas estão descritas na tabela 3, onde se observou que a maioria dos participantes era do sexo feminino (63,0%), com idade até 60 anos (67,4%), cor branca (81,0%), com baixa escolaridade e baixa renda familiar.

A caracterização clínica e terapêutica encontra-se na tabela 4. Em relação ao diagnóstico, a maioria dos pacientes possuía neoplasia da mama (34,2%), seguida de neoplasia do sistema digestório (31,0%) e neoplasias hematológicas (15,2%).

6.1.2 Caracterização da saúde oral e hábitos de higiene

A tabela 5 resume a condição de saúde oral bem como os hábitos de higiene. A prevalência de edentulismo foi de 17,9% (n=33). Os valores médios dos índices e os respectivos desvios-padrão foram: CPOD = 24,4 (dp: 7,0), IP = 1,9 (dp: 0,5) e IG = 1,1 (dp: 0,3). A periodontite foi diagnosticada em 45,1% dos pacientes e em 88,0% dos participantes encontrou-se perda óssea radiográfica horizontal.

Em relação aos hábitos de higiene oral, a maioria dos pacientes realizava escovação (dental ou da prótese) pelo menos duas vezes ao dia e a escovação da língua em pouco mais da metade das vezes (59,8%), entre aqueles com dente, o uso regular de fio dental foi referido em 23,9% das vezes.

6.1.3 Caracterização dos eventos de interesse após a quimioterapia

Nos eventos descritos no prontuário médico, a mucosite oral foi registrada em 13 pacientes (4,9% sendo 9 classificadas como grau 1 e 2,2% duas como grau 2) e a neutropenia

febril em 2 casos (1,1%), houve relato de febre mensurada em 20 pacientes 10,9% dos casos (Tabela 6).

Tabela 3 – Caracterização sociodemográfica da população estudada (Hospital de Câncer de Barretos, junho a outubro de 2013).

Variável	Categorias	N	%
Idade	< 45 anos	51	27,7
	45 – 60 anos	73	39,7
	> 60 anos	60	32,6
Gênero	Feminino	116	63,0
	Masculino	68	37,0
Cor de pele	Branca	149	81,0
	Não-Branca	35	19,0
Escolaridade	Analfabeto/ Ensino fundamental	98	53,3
	Ensino médio	48	26,1
	Ensino superior	38	20,7
Estado civil	Solteiro	36	19,6
	Casado / União estável	118	64,1
	Divorciado	16	8,7
	Viuvo	14	7,6
Renda familiar (salário-mínimo)	Até 1,0	28	15,2
	1,1 – 3,0	101	54,9
	> 3,0	55	29,9
Região de origem	Sudeste	129	70,1
	Centro-Oeste	43	23,4
	Norte	11	6,0
	Nordeste	1	0,5

Tabela 4 – Caracterização clínica e terapêutica da população estudada (Hospital de Câncer de Barretos, junho a outubro de 2013).

Variável	Categorias	N	%
IMC (kg/m ²)	< 18,5	8	4,3
	18,5 – 24,9	74	40,2
	25 ou mais	102	55,4
Topografia do tumor	Sistema digestório	57	31,0
	Mama	63	34,2
	Neoplasia hematológica	28	15,2
	Pulmão	14	7,6
	Outros (*)	22	12,0
<i>Performance status</i> (ECOG)	0	90	48,9
	1	57	31,0
	2	5	2,7
	Ignorado	32	17,4
Comorbidades	0	81	44
	1	57	31,0
	2 ou mais	46	25,0
Dose administrada = Dose prevista pelo protocolo	Não	167	90,8
	Sim	17	9,2
Antibioticoprofilaxia	Não	177	96,2
	Sim	7	3,8
Profilaxia G-CSF	Não	157	85,3
	Sim	27	14,7
Radioterapia	Não	180	97,8
	Prévia ao tratamento	3	1,6
	Concomitante	1	0,5

(*) Sarcomas de partes moles (7 casos), tumores urológicos (8 casos), tumores ginecológicos (4 casos), tumor neuroendócrino (2 caso) e tumor com sítio primário oculto (1 caso).

Tabela 5 – Caracterização da saúde oral e hábitos de higiene da população estudada (Hospital de Câncer de Barretos, junho a outubro de 2013).

Variável	Categorias	N	%	Média (dp)
Edentulismo	Não	151	82,1	-
	Sim	33	17,9	-
Índice CPOD	-	184	-	24,4 (7,0)
Índice de placa bacteriana	-	151	-	1,9 (0,5)
Índice gengival	-	151	1,1 (0,3)	-
Periodontite	Não	68	37,0	-
	Sim	83	45,1	-
	Não se aplica (edêntulo)	33	17,9	-
Perda óssea radiográfica	Não	22	12,0	-
	Sim	162	88,0	-
Uso de prótese	Não	114	62,0	-
	Sim	70	38,0	-
Escovação diária (dentes ou prótese)	Nunca	2	1,1	-
	1x / dia	10	5,4	-
	2x / dia	68	37,0	-
	3x / dia	81	44	-
	4x / dia	23	12,5	-
Uso de fio dental	Nunca	47	25,5	-
	As vezes	60	32,6	-
	Sempre	44	23,9	-
	Não se aplica (edêntulo)	33	17,9	-
Escovação da língua	Nunca	43	23,4	-
	As vezes	31	16,8	-
	Sempre	110	59,8	-

Tabela 6 – Caracterização dos eventos de interesse após primeiro ciclo de quimioterapia na população estudada (Hospital de Câncer de Barretos, junho a outubro de 2013).

Variável	Categorias	N	%
Mucosite oral (*)	Não	166	90,2
	Grau 1	9	4,9
	Grau 2	4	2,2
	Excluído (**)	5	2,7
Neutropenia febril	Não	177	96,2
	Sim	2	1,1
	Excluído (**)	5	2,7
Relato de febre após quimioterapia	Não	159	87,0
	Sim	20	10,9
	Excluído (**)	5	2,7

(*) De acordo com os critérios do CTC-AE (versão 3.0).

(**) Excluídos: 5 sendo: não retornou (1), óbitos (2), alteração para esquema semanal (1), seguimento na origem (1).

6.2 Caracterização da saúde oral pré-quimioterapia de acordo com as variáveis do estudo

6.2.1 Edentulismo

Para o edentulismo, notou-se associação significativa com a idade ($P < 0,001$), escolaridade ($P < 0,001$) e topografia do tumor ($P = 0,002$). A prevalência de edentulismo foi mais frequente entre os que tinham mais de 60 anos, baixa escolaridade e com tumores do sistema digestório ou hematológicos (Tabela 7).

6.2.2 Periodontite

A periodontite relacionou-se de forma significativa com a topografia do tumor ($P < 0,001$), sendo a sua prevalência maior entre os pacientes com tumores do sistema digestório ou da mama e com a idade ($P = 0,032$) sendo a periodontite mais frequente entre aqueles com idade entre 45 e 60 anos (Tabela 8).

6.2.3 Índice CPOD

Notou-se associação significância do índice CPOD com a idade ($P < 0,001$), escolaridade ($P < 0,001$), topografia do tumor ($P = 0,001$) *performance status* ($P = 0,035$) e comorbidades ($P < 0,001$) (Tabela 9).

Em relação à idade, a análise *post hoc* revelou haver diferença significativa entre as três faixas-etárias ($P < 0,001$ em todas as comparações múltiplas), sendo o valor médio de CPOD menor nos mais novos e maior nos mais velhos.

Os valores médios de CPOD foram significativamente maiores em indivíduos do grupo analfabeto / ensino fundamental em comparação com os demais ($P < 0,001$). Contudo, não se observou diferença entre o grupo de indivíduos do ensino médio e superior ($P = 1,000$).

Sobre a topografia do tumor, notou-se que o valor médio de CPOD foi significativamente maior em indivíduos portadores de neoplasias pulmonares ($P < 0,05$) em relação a todos as outras topografias, exceto em comparação com os tumores do sistema digestório ($P = 0,276$).

Notaram-se valores médios de CPOD significativamente menores nos indivíduos com comorbidades em relação àqueles que não tinham ($P < 0,001$), mas não houve diferença estatisticamente relevante entre aqueles que tinham uma comorbidade em relação aos que tinham mais de uma ($P = 0,171$).

Os valores médios de CPOD foram estatisticamente maiores para indivíduos com performance status (ECOG) maior ($P=0,035$).

6.2.4 Índice de Placa

Notou-se diferença estatisticamente significativa nos valores médios de IP de acordo com a idade ($P<0,001$) (Tabela 10). A análise *post hoc* revelou que os valores de IP foram significativamente menores nos pacientes com menos de 45 anos em relação àqueles mais velhos ($P\leq 0,001$). Contudo não se observou diferença no grupo de indivíduos com 45 – 60 anos em comparação com o grupo com idade acima de 60 anos ($P=0.898$).

6.2.5 Índice Gengival

Houve diferença estatisticamente significativa nos valores médios de IG de acordo com a idade ($P=0,010$) (Tabela 11). A análise *post hoc* mostrou valores médios de IP significativamente menores nos pacientes com menos de 45 anos em relação às demais faixas-etárias ($P<0,05$), mas não se notou diferença nos pacientes com 45 – 60 anos em relação ao grupo com mais de 60 anos ($P=1,000$).

Tabela 7 – Número e porcentagem de indivíduos com e sem edentulismo de acordo com as variáveis sociodemográficas e clínicas na avaliação pré-quimioterapia (Hospital de Câncer de Barretos, junho a outubro de 2013).

Variável	Categoria	Edêntulo – Não		Edêntulo – Sim		P value
		N	(%)	N	(%)	
Idade	< 45 anos	51	(100,0)	0	(0,0)	< 0,001
	45 – 60 anos	66	(89,2)	8	(10,8)	
	> 60 anos	34	(57,6)	25	(42,4)	
Gênero	Feminino	96	(82,8)	20	(17,2)	0,843
	Masculino	55	(80,9)	13	(19,1)	
Cor de pele (raça)	Branco	124	(83,2)	25	(16,8)	0,462
	Não-branco	27	(77,1)	8	(22,9)	
Escolaridade	Analfabeto / fundamental	69	(70,4)	29	(29,6)	< 0,001
	Ensino médio	45	(93,8)	3	(6,2)	
	Ensino superior	37	(97,4)	1	(2,6)	
Renda familiar (salário-mínimo)	Até 1,0	22	(78,6)	6	(21,4)	0,111
	1,1 – 3,0	79	(78,2)	22	(21,8)	
	> 3,0	50	(90,9)	5	(9,1)	
IMC (kg/m ²)	< 18,5	5	(62,5)	3	(37,5)	0,070
	18,5 – 24,9	57	(77,0)	17	(23,0)	
	25 ou mais	89	(87,3)	13	(12,7)	
Topografia do tumor	Digestório	44	(77,2)	13	(22,8)	0,002
	Mama	57	(90,5)	6	(9,5)	
	Hematológico	24	(85,7)	4	(14,3)	
	Pulmão	6	(42,9)	8	(57,1)	
	Outros	20	(90,9)	2	(9,1)	
<i>Performance status</i> (ECOG)	0	77	(85,6)	13	(14,4)	0,157
	1	44	(77,2)	13	(22,8)	
	2	3	(60,0)	2	(40,0)	
Comorbidades	0	72	(88,9)	9	(11,1)	0,091
	1	44	(77,2)	13	(22,8)	
	2 ou mais	35	(76,1)	11	(23,9)	

Tabela 8 – Número e porcentagem de indivíduos com e sem periodontite de acordo com as variáveis sociodemográficas e clínicas na avaliação pré-quimioterapia (Hospital de Câncer de Barretos, junho a outubro de 2013).

Variável	Categoria	Periodontite – Não		Periodontite– Sim		P value
		N	(%)	N	(%)	
Idade	< 45 anos	29	(56,9)	22	(43,1)	0,032
	45 – 60 anos	22	(33,3)	44	(66,7)	
	> 60 anos	17	(50,0)	17	(50,0)	
Gênero	Feminino	43	(44,8)	53	(55,2)	1,000
	Masculino	25	(45,5)	30	(54,5)	
Cor de pele (raça)	Branco	59	(47,6)	65	(52,4)	0,205
	Não-branco	9	(33,3)	18	(66,7)	
Escolaridade	Analfabeto / fundamental	35	(50,7)	34	(49,3)	0,176
	Ensino médio	15	(33,3)	30	(66,7)	
	Ensino superior	18	(48,6)	19	(51,4)	
Renda familiar (salário-mínimo)	Até 1,0	10	(45,5)	12	(54,5)	0,878
	1,1 – 3,0	37	(46,8)	42	(53,2)	
	> 3,0 salários	21	(42,0)	29	(58,0)	
IMC (kg/m ²)	< 18,5	3	(60,0)	2	(50,0)	0,803
	18,5 – 24,9	27	(47,4)	30	(52,6)	
	25 ou mais	38	(42,7)	51	(57,3)	
Topografia do tumor	Digestório	14	(31,8)	30	(68,2)	< 0,001
	Mama	17	(29,8)	40	(70,2)	
	Hematológico	17	(70,8)	7	(29,2)	
	Pulmão	5	(83,3)	1	(16,7)	
	Outros	15	(75,0)	5	(25,0)	
<i>Performance status</i> (ECOG)	0	31	(40,3)	46	(59,7)	0,142
	1	17	(38,6)	27	(61,4)	
	2	3	(100,0)	0	(0,0)	
Comorbidades	0	32	(44,4)	40	(55,6)	0,193
	1	16	(36,4)	28	(63,6)	
	2 ou mais	20	(57,1)	15	(42,9)	

Tabela 9 – Valor médio (e desvio padrão) do índice CPOD de acordo com as variáveis sociodemográficas e clínicas na avaliação pré-quimioterapia (Hospital de Câncer de Barretos, junho a outubro de 2013).

Variável	Categoria	Índice CPOD			P value
		N	Média	(dp)	
Idade	< 45 anos	51	18,1	6,9	<0,001
	45 – 60 anos	74	24,7	5,7	
	> 60 anos	59	29,4	3,4	
Gênero	Feminino	116	24,1	7,1	0,491
	Masculino	68	24,8	6,9	
Cor de pele (raça)	Branco	149	24,3	7,0	0,496
	Não-branco	35	24,9	7,1	
Escolaridade	Analfabeto / fundamental	98	26,9	5,4	<0,001
	Ensino médio	48	21,6	7,2	
	Ensino superior	38	21,3	8,0	
Renda familiar (salário-mínimo)	Até 1,0	28	27,3	4,9	0,065
	1,1 – 3,0	101	24,2	7,0	
	> 3,0	55	23,3	7,6	
IMC (kg/m ²)	< 18,5	9	25,2	9,5	0,581
	18,5 – 24,9	73	24,1	7,5	
	25 ou mais	102	24,5	6,4	
Topografia do tumor	Digestório	57	25,7	6,0	<0,001
	Mama	63	23,7	6,3	
	Hematológico	28	23,4	7,2	
	Pulmão	14	30,1	3,8	
	Outros	22	20,5	9,6	
<i>Performance status</i> (ECOG)	0	90	23,9	6,6	0,035
	1	57	25,4	6,9	
	2	5	29,8	3,0	
Comorbidades	0	81	22,0	7,5	<0,001
	1	57	25,2	6,4	
	2 ou mais	46	27,7	5,0	

Tabela 10 – Valor médio (e desvio padrão) do Índice de Placa de acordo com as variáveis sociodemográficas e clínicas na avaliação pré-quimioterapia (Hospital de Câncer de Barretos, junho a outubro de 2013).

Variável	Categoria	Índice de placa bacteriana			P value
		N	Média	(dp)	
Idade	< 45 anos	51	1,7	0,44	<0,001
	45 – 60 anos	66	2,0	0,52	
	> 60 anos	34	2,1	0,48	
Gênero	Feminino	96	1,9	0,52	0,385
	Masculino	55	2,0	0,5	
Cor de pele (raça)	Branco	124	1,9	0,53	0,413
	Não-branco	27	2,0	0,47	
Escolaridade	Analfabeto / fundamental	69	2,0	0,51	0,197
	Ensino médio	45	1,9	0,44	
	Ensino superior	37	1,8	0,59	
Renda familiar (salário-mínimo)	Até 1,0	22	2,0	0,5	0,237
	1,1 – 3,0	79	2,0	0,5	
	> 3,0	50	1,8	0,6	
IMC (kg/m ²)	< 18,5	5	1,8	0,4	0,859
	18,5 – 24,9	57	1,9	0,6	
	25 ou mais	89	2,0	0,5	
Topografia do tumor	Digestório	44	2,1	0,5	0,152
	Mama	57	1,9	0,5	
	Hematológico	24	1,7	0,6	
	Pulmão	6	1,9	0,2	
	Outros	20	1,9	0,5	
<i>Performance status</i> (ECOG)	0	77	1,9	0,6	0,223
	1	44	2,0	0,4	
	2	3	2,3	0,4	
Comorbidades	0	72	1,9	0,5	0,418
	1	44	1,9	0,6	
	2 ou mais	35	2,0	0,6	

Tabela 11 – Valor médio (e desvio padrão) do Índice Gengival de acordo com as variáveis sociodemográficas e clínicas na avaliação pré-quimioterapia (Hospital de Câncer de Barretos, junho a outubro de 2013).

Variável	Categoria	Índice Gengival			P value
		N	Média	(dp)	
Idade	< 45 anos	51	0,9	0,3	0,010
	45 – 60 anos	65	1,1	0,3	
	> 60 anos	35	1,2	0,3	
Gênero	Feminino	96	1,0	0,3	0,479
	Masculino	55	1,1	0,4	
Cor de pele (raça)	Branco	124	1,1	0,3	0,064
	Não-branco	27	1,1	0,3	
Escolaridade	Analfabeto / fundamental	69	1,1	0,3	0,234
	Ensino médio	45	1,1	0,3	
	Ensino superior	37	0,9	0,4	
Renda familiar (salário-mínimo)	Até 1,0	22	1,1	0,3	0,744
	1,1 – 3,0	79	1,1	0,3	
	> 3,0	50	1,0	0,4	
IMC (kg/m ²)	< 18,5	5	1,0	0,4	0,903
	18,5 – 24,9	57	1,1	0,4	
	25 ou mais	89	1,1	0,3	
Topografia do tumor	Digestório	44	1,2	0,4	0,066
	Mama	57	1,1	0,3	
	Hematológico	24	1,0	0,4	
	Pulmão	6	1,0	0,4	
	Outros	20	1,1	0,3	
<i>Performance status</i> (ECOG)	0	77	1,0	0,3	0,374
	1	44	1,2	0,4	
	2	3	1,1	0,1	
Comorbidades	0	72	1,1	0,3	0,928
	1	44	1,0	0,3	
	2 ou mais	35	1,1	0,4	

6.3 Eventos pós-quimioterapia

Não se encontrou diferença estatisticamente significativa na incidência de mucosite oral de acordo com as características sociodemográficas, clínicas, terapêuticas e os parâmetros de saúde oral (edentulismo, periodontite, Índice CPOD, Índice de placa e Índice Gengival).

Em relação à febre pós-quimioterapia, notou-se incidência significativamente maior do evento entre os pacientes sem comorbidades ($P=0,035$) e mais jovens ($P=0,057$) (Tabelas 12 a 15).

Tabela 12 – Número e porcentagem de indivíduos com e sem mucosite oral (*) pós-quimioterapia de acordo com as variáveis sociodemográficas, clínicas e terapêuticas (Hospital de Câncer de Barretos, junho a outubro de 2013).

Variável	Categoria	Sem mucosite		Com mucosite		P value
		N	(%)	N	(%)	
Idade	< 45 anos	46	(90,2)	5	(9,8)	0,716
	45 – 60 anos	66	(94,3)	4	(5,7)	
	> 60 anos	54	(93,1)	4	(6,9)	
Gênero	Feminino	108	(95,6)	5	(4,4)	0,074
	Masculino	58	(87,9)	8	(12,1)	
Cor de pele (raça)	Branco	134	(93,1)	10	(6,9)	0,721
	Não-branco	32	(91,4)	3	(8,6)	
Escolaridade	Analfabeto / fundamental	91	(94,8)	5	(5,2)	0,401
	Ensino médio	40	(88,9)	5	(11,1)	
	Ensino superior	35	(92,1)	3	(7,9)	
Renda familiar (salário-mínimo)	Até 1,0	26	(92,9)	2	(7,1)	0,520
	1,1 – 3,0	88	(90,7)	9	(9,3)	
	> 3,0	52	(96,3)	2	(3,7)	
IMC (kg/m ²)	< 18,5	7	(100,0)	0	(0,0)	0,871
	18,5 – 24,9	67	(91,8)	6	(8,2)	
	25 ou mais	92	(92,9)	7	(7,1)	
Topografia do tumor	Digestório	50	(90,9)	5	(9,1)	0,619
	Mama	57	(93,4)	4	(6,6)	
	Hematológico	27	(96,4)	1	(3,6)	
	Pulmão	13	(100,0)	0	(0,0)	
	Outros	19	(86,4)	3	(13,6)	
<i>Performance status</i> (ECOG)	0	78	(88,6)	10	(11,4)	0,238
	1	52	(96,3)	2	(3,7)	
	2	5	(100,0)	0	(0,0)	
Comorbidades	0	73	(91,2)	7	(8,8)	0,539
	1	51	(96,2)	2	(3,8)	
	2 ou mais	42	(91,3)	4	(8,7)	
Dose administrada = Dose prevista pelo protocolo	Nao	151	(93,2)	11	(6,8)	0,356
	Sim	15	(88,2)	2	(11,8)	

Continua na próxima página

Tabela 12 (continuação) – Número e porcentagem de indivíduos com e sem mucosite oral (*) pós-quimioterapia de acordo com as variáveis sociodemográficas, clínicas e terapêuticas (Hospital de Câncer de Barretos, junho a outubro de 2013).

Variável	Categoria	Sem mucosite		Com mucosite		P value
		N	(%)	N	(%)	
Profilaxia com antibiótico	Não	159	(92,4)	13	(7,6)	1,000
	Sim	7	(100,0)	0	(0,0)	
Profilaxia G-CSF	Não	142	(93,4)	10	(6,6)	0,419
	Sim	24	(88,9)	3	(11,1)	

(*) De acordo com os critérios do CTC-AE.

Tabela 13 - Comparação dos parâmetros de saúde oral de acordo com o aparecimento de mucosite pós-quimioterapia (Hospital de Câncer de Barretos, junho a outubro de 2013).

Variável	Categoria /Estatística	Sem mucosite oral	Com mucosite oral	P value
Edêntulo	Não – n (%)	135 (91,2)	13 (8,8)	0,129
	Sim – n (%)	31 (100,0)	0 (0,0)	
Periodontite	Não – n (%)	62 (92,5)	5 (7,5)	0,773
	Sim – n (%)	73 (90,1)	8 (9,9)	
Índice CPOD	Média (dp)	24,5 (7,1)	23,5 (5,0)	0,291
Índice gengival	Média (dp)	1,1 (0,3)	1,2 (0,3)	0,353
Índice de placa	Média (dp)	1,9 (0,5)	2,1 (0,5)	0,531

Tabela 14 – Número e porcentagem de indivíduos com e sem evento febril pós-quimioterapia de acordo com as variáveis sociodemográficas, clínicas e terapêuticas (Hospital de Câncer de Barretos, junho a outubro de 2013).

Variável	Categoria	Sem evento febril		Evento Febril		P value
		N	(%)	N	(%)	
Idade	< 45 anos	43	(84,3)	8	(15,7)	0,057
	45 – 60 anos	66	(94,3)	4	(5,7)	
	> 60 anos ou +	56	(96,6)	2	(3,4)	
Gênero	Feminino	106	(93,8)	7	(6,2)	0,387
	Masculino	59	(89,4)	7	(10,6)	
Cor de pele (raça)	Branco	131	(91,0)	13	(9,0)	0,309
	Não-branco	34	(97,1)	1	(2,9)	
Escolaridade	Analfabeto / fundamental	91	(94,8)	5	(5,2)	0,274
	Ensino médio	41	(91,1)	4	(8,9)	
	Ensino superior	33	(86,8)	5	(13,2)	
Renda familiar (salário-mínimo)	Até 1,0	27	(96,4)	1	(3,6)	0,694
	1,1 – 3,0	88	(90,7)	9	(9,3)	
	> 3,0	50	(92,6)	4	(7,4)	
IMC (kg/m ²)	< 18,5	5	(71,4)	2	(28,6)	0,127
	18,5 – 24,9	67	(91,8)	6	(8,2)	
	25 ou mais	93	(93,9)	6	(6,1)	
Topografia do tumor	Digestório	52	(94,5)	3	(5,5)	0,120
	Mama	59	(96,7)	2	(3,3)	
	Hematológico	24	(85,7)	4	(14,3)	
	Pulmão	11	(84,6)	2	(15,4)	
	Outros	19	(86,4)	3	(13,6)	
<i>Performance status</i> (ECOG)	0	83	(94,3)	5	(5,7)	0,257
	1	49	(90,7)	5	(9,3)	
	2	4	(80,0)	1	(20,0)	
Comorbidades	0	69	(86,2)	11	(13,8)	0,035
	1	52	(98,1)	1	(1,9)	
	2 ou mais	44	(95,7)	2	(4,3)	
Dose administrada = Dose prevista pelo protocolo	Não	150	(92,6)	12	(7,4)	0,627
	Sim	15	(88,2)	2	(11,8)	

Continua na próxima página

Tabela 14 (continuação) – Número e porcentagem de indivíduos com e sem evento febril pós-quimioterapia de acordo com as variáveis sócio-demográficas, clínicas e terapêuticas (Hospital de Câncer de Barretos, junho a outubro de 2013).

Variável	Categoria	Sem evento febril		Evento Febril		P value
		N	(%)	N	(%)	
Profilaxia Antibiótico	Não	160	(93,0)	12	(7,0)	0,095
	Sim	5	(71,4)	2	(28,6)	
Profilaxia G-CSF	Não	142	(93,4)	10	(6,6)	0,233
	Sim	23	(85,2)	4	(14,8)	

(*) Evento febril compreendeu o relato do paciente de febre mensurada (igual ou maior do que 37,5°C) ou o registro no prontuário de neutropenia febril no período entre o primeiro e o segundo ciclo de quimioterapia.

Tabela 15 - Comparação dos parâmetros de saúde oral de acordo com o aparecimento de evento febril (*) após a quimioterapia (Hospital de Câncer de Barretos, junho a outubro de 2013).

Variável		Sem evento febril	Com evento febril	P value
Edêntulo	Não – n (%)	135 (91,2)	13 (8,8)	0,469
	Sim – n (%)	30 (96,8)	1 (3,2)	
Periodontite	Não – n (%)	59 (88,1)	8 (11,9)	0,253
	Sim – n (%)	76 (93,8)	5 (6,2)	
Índice CPOD	Média (dp)	24,4 (7,1)	24,4 (4,8)	0,518
Índice gengival	Média (dp)	1,1 (0,3)	0,9 (0,3)	0,153
Índice de placa	Média (dp)	1,9 (0,5)	1,8 (0,4)	0,542

(*) Evento febril compreendeu o relato do paciente de febre mensurada (igual ou maior do que 37,5°C) ou o registro no prontuário de neutropenia febril no período entre o primeiro e o segundo ciclo de quimioterapia.

7. DISCUSSÃO

O presente estudo analisou a condição de saúde oral dos pacientes da Fundação Pio XII – Hospital de Câncer de Barretos antes do primeiro ciclo de quimioterapia com o objetivo de caracterizar o perfil de condição oral dos mesmos. Ao realizar esta avaliação, notou-se alto índice de edentulismo (17,9%), encontrando-se maior taxa em indivíduos idosos e de baixa escolaridade. Gibilini et al, em estudo que avaliou as condições de acesso a serviços odontológicos no Estado de São Paulo, verificaram a auto-percepção da saúde bucal de adolescentes, adultos e idosos e observaram prevalência de edentulismo ligeiramente menor (10,8%) à encontrada no presente estudo. Mas também notaram maior prevalência de edêntulos entre os mais velhos ³⁵.

A Pesquisa Nacional de Saúde Bucal no Brasil – 2010 ³⁶ reportou prevalência de edentulismo de 15,4% entre os idosos, taxa bem menor do que encontrada por nós e pelo estudo de Gibilini et al. ³⁵ Esta pesquisa de base populacional foi realizada nas 26 capitais estaduais, no Distrito Federal e em 150 municípios do interior de diferentes portes populacionais, sendo examinados cerca de 38 mil indivíduos examinados, desde 5 até 74 anos e teve como objetivo proporcionar ao SUS informações úteis ao planejamento de programas de prevenção e tratamento de doenças bucais nas esferas federal, estadual e municipal ³⁶.

Ainda em relação à saúde oral dos pacientes, surpreendeu o elevado índice CPOD, que corresponde ao total de dentes cariados, perdidos e obturados. O valor médio encontrado foi de aproximadamente 25 dentes afetados, o que corresponde a 70% de todos os dentes na cavidade oral. Este valor ainda é superior aos encontrados na Pesquisa Nacional de Saúde Bucal realizada em 2010, mostrando uma condição ruim de cuidados orais dos pacientes estudados ³⁶.

Como era de se esperar, encontraram-se valores menores do índice CPOD entre os indivíduos mais novos e maiores entre os mais velhos. Ainda, indivíduos com baixa escolaridade e analfabetos apresentam índices maiores de CPOD. A condição de escolaridade reflete diretamente a condição socioeconômica dos indivíduos, o que explicaria a pior condição de saúde oral encontrada entre aqueles com baixa grau de instrução. A baixa escolaridade esteve associada com menor uso de serviços de saúde em vários trabalhos citados por Moreira et al ³⁷.

No que diz respeito ao diagnóstico, observou-se valor médio do índice CPOD maior entre os indivíduos com neoplasia de pulmão. Tal situação pode ser explicada pelo alto risco atribuível ao tabaco no aparecimento deste tipo de neoplasia. O fumante pode apresentar diversas alterações na cavidade oral que incluem, alterações periodontais, redução do fluxo sanguíneo local, alteração das respostas inflamatória e imunológica, prejuízos na cicatrização tecidual, modificações na composição da placa bacteriana, aumento na profundidade de bolsa, perda óssea periodontal, aparecimento de cárie localizada na raiz do dente, entre outras ³⁸. Sabe-se que os tabagistas são de 2 a 8 vezes mais susceptíveis à doença periodontal do que não tabagistas. Alguns autores constataram relação direta entre a quantidade de cigarros consumidos ao ano e a velocidade de progressão da doença periodontal, determinando relação dose-efeito entre o tabagismo e a gravidade dessa doença ²⁴.

Também se notou associação significativa entre o índice CPOD e o número de comorbidades. Estudos atuais demonstram claras associações entre saúde oral e doenças sistêmicas, como com doenças cardiovasculares, diabetes, doenças pulmonares, osteoporose, anemia, doença renal crônica, entre outras. Mas a relação estabelecida é uma associação e não propriamente causa e efeito. Em algumas situações, também foi observado um modelo bidirecional. A presença de uma condição aumenta a chance de aparecimento de outra. Assim, o controle de uma doença sistêmica pode trazer benefício à saúde oral do paciente ³⁹.

A análise do índice de placa bacteriana na população do estudo retratou acúmulo moderado da placa na margem gengival livre e na área adjacente do dente, evidenciando as pobres condições em higiene oral destes pacientes. Quando questionados acerca dos hábitos de higiene oral, apenas 44% deles realizavam escovação dental três vezes ao dia e o uso regular do fio dental por apenas um quarto. O estudo de Figueiredo et al. mostrou situação semelhante ⁴⁰. Cabe recordar que após o depósito da placa bacteriana sobre os dentes a inflamação gengival ocorre e se desenvolve rapidamente. Em 24 horas as alterações já são evidentes e a lesão gengival ocorre aproximadamente sete dias após o acúmulo da placa ²².

Em relação à gengivite, o presente estudo mostrou leve inflamação gengival na maioria dos pacientes. Tanto o índice de placa bacteriana quanto o índice gengival mostraram associação significativa com a idade onde os mais novos apresentavam médias menores em comparação aos mais velhos.

Neste estudo, a periodontite foi definida como profundidade de bolsa de pelo menos 3mm ou mais e sangramento à sondagem em dois ou mais sítios. A periodontite foi diagnosticada em pouco menos da metade dos indivíduos, notando-se associação com a idade (maior prevalência entre 45 e 60 anos). Tal fato também foi verificado na Pesquisa Nacional de Saúde Bucal no Brasil, onde a prevalência e severidade da doença aumentaram conforme a idade ³⁶. O presente estudo também verificou maior prevalência de periodontite entre as mulheres com neoplasias de mama, divergindo dos dados da literatura que mostram que homens apresentam risco aumentado em duas vezes para o desenvolvimento da doença periodontal ⁴¹. Contudo, os dados não são completamente comparáveis, já que as populações dos estudos são distintas.

Uma limitação na análise da periodontite é a divergência entre as metodologias e definições descritas na literatura. O estudo de Costa et al. claramente demonstrou que a utilização de diversas definições de periodontite podem determinar diferentes taxas de prevalências, gravidade e extensão da periodontite entre populações distintas. A definição da periodontite é requisito fundamental para vigilância de base populacional, porém os critérios diagnósticos propostos na literatura odontológica não são padronizados ⁴².

Uma das graves consequências da periodontite é a perda óssea. Foi surpreendente observar que quase 90% dos indivíduos avaliados neste estudo apresentavam algum grau de perda óssea. Esta elevada taxa está diretamente associada ao grande número de indivíduos com doença periodontal. Ainda contribui para esta explicação a elevada prevalência de fumantes na população do estudo. Fumantes apresentam diminuição na capacidade de defesa frente aos produtos da placa bacteriana, a qual é colonizada por anaeróbios gram negativos e patógenos periodontais. Isso causa redução na função dos neutrófilos, alteração na integridade da microcirculação e redução do número de fibroblastos com a consequente perda de colágeno ⁴³.

Este estudo também procurou avaliar se a condição de saúde oral estava relacionada com a mucosite oral e o evento febril após o primeiro ciclo de quimioterapia. A avaliação deste objetivo foi complexa visto que o tamanho amostral foi limitado. Além do mais, os tumores sólidos foram mais comuns que as neoplasias hematológicas, nas quais os eventos de neutropenia febril são mais frequentes. No período de coleta dos dados, o número de admissões de pacientes no Departamento de Hematologia reduziu significativamente por questões administrativas, o que trouxe dificuldade de inclusão destes pacientes.

Outro aspecto a se destacar é a dificuldade de caracterização da mucosite oral pós-quimioterapia. Esta informação foi obtida retrospectivamente do prontuário médico na primeira consulta antes do segundo ciclo de quimioterapia. Tal estratégia pode ter subestimado a incidência de mucosite oral se o registro desta informação ocorreu de forma inadequada no prontuário. A ocorrência de mucosite foi baixa no presente estudo (7,1%), o que diverge de recente estudo de Kim et al., que retrata que a mucosite oral ocorreu em 31,4% dos pacientes durante o primeiro ciclo de quimioterapia⁴³. De acordo com Wuketich et al., a mucosite oral incide entre 10 e 40 % dos pacientes que recebem quimioterapia⁴⁴.⁴⁵ É interessante notar que, apesar da saúde precária dos pacientes, não se observou associação significativa entre o aparecimento de mucosite oral pós-quimioterapia e as variáveis que avaliaram saúde oral neste estudo.

Este estudo não observou associação do evento febril após a quimioterapia com nenhuma das variáveis que avaliaram a saúde bucal dos pacientes. Contudo, estes resultados devem ser considerados com cautela, já que o número de eventos analisados foi limitado. A mesma dificuldade encontrada para se caracterizar a mucosite oral também foi verificada para o evento febril pós-quimioterapia. Embora se tenha consultado o prontuário médico para a identificação deste evento, os pacientes também foram entrevistados imediatamente antes do segundo ciclo de quimioterapia em busca desta informação. Considerou-se febre apenas quando a temperatura axilar foi mensurada. Relatos de febre sem medição não foram considerados para fins deste estudo. Febre pós-quimioterapia foi registrada em 12% dos casos. Chama a atenção o fato de apenas 2 casos terem sido diagnosticados com neutropenia febril após a quimioterapia.

A taxa de incidência de neutropenia na população do estudo (1,1%) foi surpreendentemente baixa em relação à literatura. Tal situação pode ser explicada possivelmente pelo número elevado de pacientes que fizeram uso profilático de G-CSF após a quimioterapia. Outra possível explicação é o fato da pesquisadora principal ter realizado tratamento dentário quando encontrou alterações no exame oral realizado antes da quimioterapia. Um ensaio clínico randomizado poderia esclarecer este aspecto. É conveniente esclarecer que, no início do delineamento do presente estudo, considerou-se a possibilidade da realização de um ensaio clínico para avaliar a intervenção odontológica pré-quimioterapia como medida protetora ao aparecimento da neutropenia febril. Porém a estimativa amostral inviabilizaria a execução do projeto em um único centro e no período de

coleta proposto no Programa de Pós-Graduação.

Em estudo realizado nos Estados Unidos, com dados de mais 4 mil pacientes em 137 centros de oncologia, a proporção de eventos febris no primeiro ciclo foi de 50% a 75%⁴⁶. A incidência de neutropenia febril no primeiro ciclo de quimioterapia foi de 10% em paciente com tumores sólidos em que se fez uso de G-CSF apenas quando o médico acreditava ser necessário e 4% quando o seu uso aconteceu de forma rotineira. Nos pacientes com linfomas não Hodgkin, as respectivas taxas de neutropenia febril foram 37% e 15 %⁴⁷.

8. CONCLUSÃO

Os pacientes avaliados neste estudo apresentaram pobres condições de higiene oral, retratadas pela alta taxa de edentulismo, índice CPOD elevado, grande número de indivíduos com doença periodontal, e elevada taxa de perda óssea.

Apesar da condição ruim de saúde oral, não se encontrou associação significativa entre a mesma e o aparecimento de mucosite oral e febre após a quimioterapia. Contudo, é preciso considerar que os pacientes que apresentaram alterações no exame oral realizaram adequado tratamento antes do primeiro ciclo de quimioterapia.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Blijlevens NM. *Implications of treatment-induced mucosal barrier injury*. **Curr Opin Oncol**. 2005;17(6):605-10.
2. Lopes IA, Nogueira DN, Lopes IA. *Manifestações Oraís Decorrentes da Quimioterapia em Crianças de um Centro de Tratamento Oncológico*. **Pesquisa Brasileira em Odontopediatria e Clínica Integrada**. 2012;12(1).
3. Martins D, Martins M, Seneda L. *Suporte odontológico ao paciente oncológico: prevenção, diagnóstico, tratamento e reabilitação das sequelas bucais*. **Prat Hosp**. 2005;7(41):166-9.
4. Hespanhol FL, Tinoco B, Teiceira H, Falabella MEV, Assis N. *Manifestações bucais em pacientes submetidos à quimioterapia*. **Ciência & Saúde Coletiva**. 2010;15(1):1085-94.
5. Górdon-Núñez MA, Júnior FLS, Galvão HC, Souza LB, Pinto LP. *Neutropenia e Mucosite Oral: Fatores de Risco para Candidíase em Crianças com Câncer*. **Revista Odontológica do Brasil Central**. 2010;19(48).
6. Vieira ACF, Lopes FF. *Mucosite oral: efeito adverso da terapia antineoplásica*. **Revista de Ciências Médicas e Biológicas**. 2010;5(3).
7. Barsevick AM. *A Guide to Oncology Symptom Management*. Edited by Carlton G. Brown. *Oncology Nursing Society, Pittsburgh (Pennsylvania), 2010. 528 pages. Price: \$105.00 (US), £93.50 (UK). ISBN: 978-1890504892*. **Psycho-Oncology**. 2010;19(7):786-7.
8. Volpato LER, Silva TC, Oliveira TM, Sakai VT, Machado MAAM. *Mucosite bucal rádio e quimioinduzida*. **Revista Brasileira de Otorrinolaringologia**. 2007;73:562-8.
9. Neville B. *Patologia oral e maxilofacial*: Elsevier Brasil; 2011.
10. Sonis ST, Fazio RC, Fang L. *Complicações bucais da quimioterapia do câncer*. — **Medicina Oral Rio de Janeiro: Guanabara Koogan**. 1989:375-401.
11. Rutkauskas JS, Davis JW. *Effects of chlorhexidine during immunosuppressive chemotherapy: a preliminary report*. **Oral surgery, oral medicine, oral pathology**. 1993;76(4):441-8.
12. Sonis S, Clark J. *Prevention and management of oral mucositis induced by antineoplastic therapy*. **Oncology (Williston Park, NY)**. 1991;5(12):11.
13. Parulekar W, Mackenzie R, Bjarnason G, Jordan R. *Scoring oral mucositis*. **Oral oncology**. 1998;34(1):63-71.
14. Colevas A, Setser A. *The NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v 3.0 is the new standard for oncology clinical trials*. **J Clin Oncol**. 2004;22(14S):6098.

15. Cardoso MdFA, Novikoff S, Tresso A, Segreto RA, Cervantes O. *Prevenção e controle das seqüelas bucais em pacientes irradiados por tumores de cabeça e pescoço*. **Radiol Bras.** 2005;38(2):107-15.
16. Chiappelli F. *The molecular immunology of mucositis: implications for evidence-based research in alternative and complementary palliative treatments*. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine.** 2005;2(4):489-94.
17. Crawford J, Dale DC, Lyman GH. *Chemotherapy-induced neutropenia*. **Cancer.** 2004;100(2):228-37.
18. Flowers CR, Seidenfeld J, Bow EJ, Karten C, Gleason C, Hawley DK, et al. *Antimicrobial prophylaxis and outpatient management of fever and neutropenia in adults treated for malignancy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline*. **Journal of Clinical Oncology.** 2013;31(6):794-810.
19. Lyman GH, Kuderer NM. *Epidemiology of febrile neutropenia*. **Supportive cancer therapy.** 2003;1(1):23-35.
20. Teixeira KIR, Bueno AC, Cortés ME. *Processos Físico-Químicos no Biofilme Dentário Relacionados à Produção da Cárie*. **Química Nova na Escola.** 2010;32:145-50.
21. Fernandes CP. *Análise molecular de bactérias orais em biofilme dental e placas ateroscleróticas de pacientes com doença vascular*. 2013.
22. *Patogênese da doença periodontal*. [Internet] [cited 20.01.2014]; Available from: http://www.fop.unicamp.br/ddo/patologia/downloads/dp312_PatogenDoencaPerio.pdf.
23. Newman MG, Carranza FA. *Periodontia clínica*: Elsevier; 2007.
24. Matos GRM, de Godoy MF. *Influência do tabagismo no tratamento e prognóstico da doença periodontal*.
25. Soga Y, Yamasuji Y, Kudo C, Matsuura-Yoshimoto K, Yamabe K, Sugiura Y, et al. *Febrile neutropenia and periodontitis: lessons from a case periodontal treatment in the intervals between chemotherapy cycles for leukemia reduced febrile neutropenia*. **Supportive care in cancer.** 2009;17(5):581-7.
26. Raber-Durlacher JE, Epstein JB, Raber J, van Dissel JT, van Winkelhoff A, Guiot HF, et al. *Periodontal infection in cancer patients treated with high-dose chemotherapy*. **Supportive care in cancer.** 2002;10(6):466-73.
27. Mattioli F, Sallum EA, Nociti Jr FH, Casati MZ, Sallum AW. *Doença periodontal como fator de risco para doenças cardiovasculares; Periodontal disease as a risk factor for cardiovascular diseases*. **Periodontia.** 2004;14(01):40-5.
28. Patrícia Ramos C, Júlio César J, de ARAÚJO VC, WASSALL T, de ARAÚJO NS. *Periodontite: fator de risco para doenças sistêmicas?* **RGO.** 2003;51(4).

29. Lyman GH, Lyman CH, Agboola O. *Risk models for predicting chemotherapy-induced neutropenia*. **The Oncologist**. 2005;10(6):427-37.
30. 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.
31. Kashiwazaki H, Matsushita T, Sugita J, Shigematsu A, Kasashi K, Yamazaki Y, et al. *Professional oral health care reduces oral mucositis and febrile neutropenia in patients treated with allogeneic bone marrow transplantation*. **Supportive care in cancer**. 2012;20(2):367-73.
32. Salud OMDl. *Oral health surveys: basic methods*: **World Health Organization**; 1977.
33. Pinto VG. *Saúde bucal coletiva; Collective oral health*: **Santos**; 2000.
34. Toledo BECd, Zuza EP, Pontes AEF, Pires JR, Carrareto ALV, Aiello OE. *Relação entre a perda óssea periodontal ea resposta clínica da polpa dental ao estímulo térmico; Relation between periodontal bone loss and clinical response of dental pulp to thermal stimulation*. **Periodontia**. 2008;18(3):63-8.
35. Gibilini C, Esmeriz CEEdC, Volpato LF, Meneghim ZMdAP, Silva DDd, Sousa MdLRd. *Access to dental services and self-perception of oral health in adolescents, adults, and the elderly*. **Arquivos em Odontologia**. 2010;46(4):213-23.
36. *SB Brasil 2010 - Pesquisa Nacional de Saúde Bucal*. [Internet] 2011 [cited 20.01.2014]; Available from: http://dab.saude.gov.br/CNSB/sbbrasil/arquivos/projeto_sb2010_relatorio_final.pdf.
37. Moreira RdS, Nico LS, Tomita NE, Ruiz T. *A saúde bucal do idoso brasileiro: revisão sistemática sobre o quadro epidemiológico e acesso aos serviços de saúde bucal*. **Cadernos de Saúde Pública**. 2005;21(6):1665-75.
38. Ribeiro ILA, Veloso HHP. *Influência do Tabagismo nas Alterações Pulpare*. **Revista Odontológica do Brasil Central**. 2012;21(58).
39. Wahid A, Chaudhry S, Ehsan A, Butt S, Kahn AA. *Bidirectional Relationship between Chronic Kidney Disease & Periodontal Disease*. **Pakistan Journal of Medical Sciences**. 2012;29(1).
40. Figueiredo MC, Viana MM, Assunção VAFd, Silva KVCLd. *Descrição da saúde bucal e de indicadores socioeconômicos de uma população adulta. Description of oral health and socioeconomic indicators of an adult population. DOI: 10.5212/Publ. Biologicas. v. 17i2. 0001*. **Publicatio UEPG: Ciências Biológicas e da Saúde**. 2012;17(2).
41. Souza CHdC, Dantas-Neta NB, Laurentino JB, Nunes-dos-Santos DL, Prado Júnior RR, Mendes RF. *Risk factors related to periodontal health status in undergraduate students*. **Revista de Odontologia da UNESP**. 2013;42(3):152-9.

42. Costa FO, Guimarães AN, Cota LO, Pataro AL, Segundo TK, Cortelli SC, et al. *Impact of different periodontitis case definitions on periodontal research*. **Journal of oral science**. 2009;51(2):199-206.
43. Cruz GAd, Moraes LCd, Moraes MELd, Castilho JCdM. *Estudo clínico e radiográfico do nível da crista óssea alveolar em pacientes fumantes; Clinical and radiographic studies of the periodontal bone height in smoking patients*. **Ciênc odontol bras**. 2003;6(4):60-9.
44. Kim JW, Cha Y, Kim S-J, Han S-W, Oh D-Y, Lee S-H, et al. *Association of oral mucositis with quality of life and symptom clusters in patients with solid tumors receiving chemotherapy*. **Supportive care in cancer**. 2012;20(2):395-403.
45. Wuketich S, Hienz SA, Marosi C. *Prevalence of clinically relevant oral mucositis in outpatients receiving myelosuppressive chemotherapy for solid tumors*. **Supportive care in cancer**. 2012;20(1):175-83.
46. Crawford J, Wolff DA, Culakova E, Poniewierski MS, Selby C, Dale DC, et al. *First Cycle Risk of Severe and Febrile Neutropenia in Cancer Patients Receiving Systemic Chemotherapy: Results from a Prospective Nationwide Study*. **Blood**. 2004;104(11).
47. Aapro M, Crawford J, Kamioner D. *Prophylaxis of chemotherapy-induced febrile neutropenia with granulocyte colony-stimulating factors: where are we now?* **Supportive care in cancer**. 2010;18(5):529-41.

Anexo A - Formulário de coleta de dados – Ficha sociodemográfica e clínica

1	Identificação		1
2	Nome		2
3	Registro Hospitalar		3
4	Data de nascimento	DD/MM/AAAA	4
5	Sexo	1- Feminino; 2- Masculino	5
6	Cor da pele	1- Branca; 2- Negra; 3- Parda; 4- Amarela; 99- Ignorado	6
7	Escolaridade	0- Analfabeto; 1- Sabe ler e escrever; 2- Ensino fundamental incompleto; 3- Ensino fundamental completo; 4- Ensino médio incompleto; 5- Ensino médio completo; 6- Superior incompleto; 7- Superior completo; 99- Ignorado	7
8	Estado civil	1- Solteiro; 2- Casado / União estável; 3- Separado / Divorciado; 4- Viúvo	8
9	Profissão	ESPECIFIQUE	9
10	UF de origem	ESPECIFIQUE	10
CLASSIFICAÇÃO ECONÓMICA			
11	Renda Familiar	ESPECIFIQUE	11
12	Grau de escolaridade do CHEFE de família	0- Analfabeto; 1- Sabe ler e escrever; 2- Ensino fundamental incompleto; 3- Ensino fundamental completo; 4- Ensino médio incompleto; 5- Ensino médio completo; 6- Superior incompleto; 7- Superior completo; 99- Ignorado	12
INFORMAÇÕES CLÍNICAS			
13	Altura	ESPECIFIQUE	13
14	Peso	ESPECIFIQUE	14
15	Diagnóstico	ESPECIFIQUE	15
16	PS/ECOG	ESPECIFIQUE	16
17	Esquema Quimioterápico	ESPECIFIQUE	17
18	Dose administrada = dose prevista pelo protocolo	0- Não; 1- Sim; 99- Ignorado	18
19	Antibióticoprofilaxia	0- Não; 1- Sim; 99- Ignorado	19
20	Profilaxia G-CSF	0- Não; 1- Sim; 99- Ignorado	20
21	Radioterapia	0- Não; 1- Prévia 2- Concomitante	21
22	Dose / campo	cGy.	22
23	HB	ESPECIFIQUE	23
24	HT	ESPECIFIQUE	24
25	Leucócitos	ESPECIFIQUE	25
26	Neutrófilos	ESPECIFIQUE	26

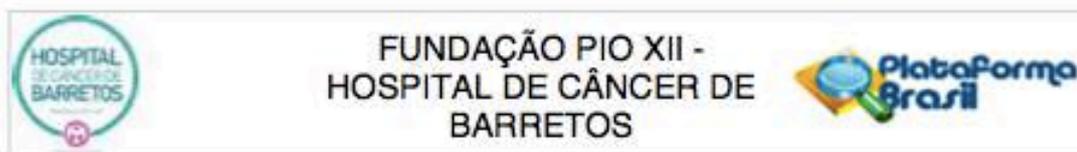
Anexo A - Formulário de coleta de dados – Ficha sociodemográfica e clínica

27	Linfócitos	ESPECIFIQUE	27	
28	Plaquetas	ESPECIFIQUE	28	
29	Comorbidades	ESPECIFIQUE	29	
30	Medicações	ESPECIFIQUE	30	
EXAME FISICO				
31	Lesões orais 1- Ulcerada; 2- Eritematosa; 3- Branca; 4- Vesícula / Bolha; 88- Não se aplica; 99- Ignorado		31	
32	Diagnóstico clínico	ESPECIFIQUE	32	
33	Índice de Placa	ESPECIFIQUE	33	
34	Índice Gingival	ESPECIFIQUE	34	
35	Índice CPOD	ESPECIFIQUE	35	
36	Periodontite	ESPECIFIQUE	36	
37	Uso de prótese 0- Não; 1- Sim; 88- Não se aplica; 99- Ignorado		37	
38	Tipo de prótese 1- Total superior; 2- Total inferior; 3- Parcial superior; 4- Parcial inferior; 88- Não se aplica; 99- Ignorado		38	
EXAME RADIOGRÁFICO				
39	Perda Óssea 0- Não; 1- Sim; 99- Ignorado		39	
HÁBITOS ORAIS				
40	Escovação diária 0- Não; 1- Sim; 99- Ignorado		40	
41	Escovação – Número de vezes por dia	ESPECIFIQUE	41	
42	Escovação da língua 0- Nunca; 1- Às vezes; 2- Sempre 99- Ignorado		42	
43	Escovação da língua – Número de vezes por dia	ESPECIFIQUE	43	
44	Uso de fio dental 0- Nunca; 1- Às vezes; 2- Sempre 88- Não se aplica; 99- Ignorado		44	
45	Uso de fio dental – Número de vezes por dia	ESPECIFIQUE	45	
46	Uso de soluções para bochecho 0- Nunca; 1- Às vezes; 2- Sempre 99- Ignorado		46	
47	Uso de soluções para bochecho – Número de vezes por dia	ESPECIFIQUE	47	

Anexo A - Formulário de coleta de dados – Ficha sociodemográfica e clínica

EVENTO DE INTERESSE			
48	Mucosite Oral	0- Não 1 – I 2- II 3 – II 4 - IV	48
49	Neutropenia febril	0- Não; 1- Sim; 99- Ignorado	49
50	Leucócitos	ESPECIFIQUE	50
51	Neutrófilos	ESPECIFIQUE	51
52	Duração da febre	ESPECIFIQUE	52
53	Duração neutropenia	ESPECIFIQUE	53
54	Dias de internação	ESPECIFIQUE	54
55	Dias de antibiótico	ESPECIFIQUE	55
56	Identificação do foco 1- febre de origem desconhecida 2- Infecção clínica 3- Infecção microbiológica		56
57	Se sim	ESPECIFIQUE	57
EVENTO DE INTERESSE - Questões ao paciente (evento na origem)			
58	Teve febre	0- Não; 1- Sim; 99- Ignorado	58
59	Se sim	ESPECIFIQUE	59
60	Foi internado	0- Não; 1- Sim; 99- Ignorado	60
61	Motivo da internação	ESPECIFIQUE	61
62	Dias de internação	ESPECIFIQUE	62
63	Usou antibióticos	0- Não; 1- Sim; 99- Ignorado	63
64	Se sim	ESPECIFIQUE	64
65	Teve feridas na boca	ESPECIFIQUE	65

Anexo D - Carta de aprovação do estudo pelo Comitê de Ética em pesquisa.



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Saúde oral como fator de risco para mucosite e febre após o primeiro ciclo de quimioterapia.

Pesquisador: Emilze Mafra de Lima

Área Temática:

Versão: 4

CAAE: 04043712.3.0000.5437

Instituição Proponente: Fundação Pio XII

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 506.046

Data da Relatoria: 03/12/2013

Apresentação do Projeto:

Projeto Aprovado pelo CEP-HCB em 26/09/2012, com Parecer Consubstanciado número 107.713.

Objetivo da Pesquisa:

Emenda submetida ao CEP com as seguintes alterações:

1. Título

Anterior -Saúde oral como fator de risco para febre pós quimioterapia em pacientes neutropênicos.

Atual -Saúde oral como fator de risco para mucosite e febre após o primeiro ciclo de quimioterapia.

2. Alteração no número de participantes recrutados para o estudo, de 100 Participantes de Pesquisa foi alterado para 200. Anexou nova Folha de Rosto.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Sem nenhum comentário adicional.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Sem nenhum comentário adicional.

Endereço: Rua Antenor Duarte Vilela, 1331

Bairro: Dr. Paulo Prata

CEP: 14.784-400

UF: SP

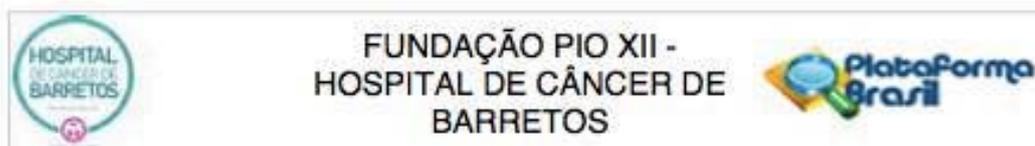
Município: BARRETOS

Telefone: (17)3321-6600

Fax: (17)3321-6629

E-mail: cep@hcancoerbarretos.com.br

Anexo D - Carta de aprovação do estudo pelo Comitê de Ética em pesquisa.



Continuação do Parecer: 508.046

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Sem nenhum comentário adicional.

Recomendações:

Sem recomendações.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Nenhuma pendência ou inadequação.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

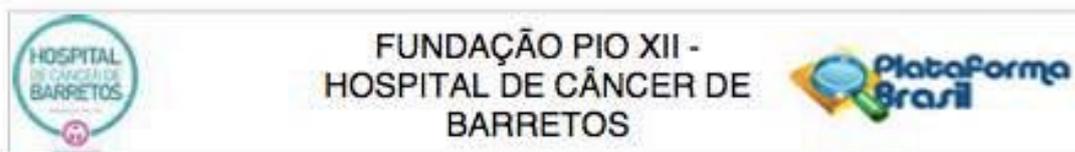
O Comitê de Ética em Pesquisa da Fundação Pio XII - Hospital de Câncer de Barretos analisou o(s) seguinte(s) documento(s) do projeto, e:

- Aprovou a Alteração de Título;
- Aprovou a alteração no número de Participantes da Pesquisa;

Após análise do(s) documento(s) supracitado(s), o Comitê faz a seguinte recomendação:

- O Estudo deve Continuar
- O Estudo deve ser Interrompido
- Solicita-se Esclarecimento

Endereço: Rua Antenor Duarte Viela, 1331
Bairro: Dr. Paulo Prata **CEP:** 14.784-400
UF: SP **Município:** BARRETOS
Telefone: (17)3321-6600 **Fax:** (17)3321-6629 **E-mail:** cep@hcancerbarretos.com.br

Anexo D - Carta de aprovação do estudo pelo Comitê de Ética em pesquisa.

Continuação do Parecer: 505.048

BARRETOS, 02 de Janeiro de 2014

Assinador por:
Sergio Vicente Serrano
(Coordenador)

Endereço: Rua Antenor Duarte Viçela, 1331
Bairro: Dr. Paulo Prata **CEP:** 14.784-400
UF: SP **Município:** BARRETOS
Telefone: (17)3321-6600 **Fax:** (17)3321-6629 **E-mail:** cep@hcancerbarretos.com.br