

FÁBIO LUIZ CORACIN

**ESTUDO DO ENVOLVIMENTO DAS GLÂNDULAS
SALIVARES MAIORES NOS PACIENTES SUBMETIDOS
AO TRANSPLANTE ALOGÊNICO DE CÉLULAS
PROGENITORAS HEMATOPOÉTIICAS, ATRAVÉS DE
CINTILOGRAFIA**



UNICAMP

**CAMPINAS
2005**

**ESTUDO DO ENVOLVIMENTO DAS GLÂNDULAS
SALIVARES MAIORES NOS PACIENTES SUBMETIDOS
AO TRANSPLANTE ALOGÊNICO DE CÉLULAS
PROGENITORAS HEMATOPOÉTICAS, ATRAVÉS DE
CINTILOGRAFIA**

Aluno: Fábio Luiz Coracin

Orientador: Prof. Dr. Cármino Antônio De Souza

Co-orientador: Prof. Dr. Edwaldo Eduardo Camargo

**Dissertação de Mestrado apresentada à Pós
Graduação da Faculdade de Ciências Médicas
da Universidade Estadual de Campinas para
obtenção do título de MESTRE em Clínica
Médica, área de Ciências Básicas.**



UNICAMP

**CAMPINAS
2005**

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS DA UNICAMP**

Bibliotecário: Sandra Lúcia Pereira – CRB-8ª / 6044

C81e Coracin, Fábio Luiz
 Estudo do envolvimento das glândulas salivares maiores nos
 pacientes submetidos ao transplante alogênico de células
 progenitoras hematopoéticas, através de cintilografia / Fábio
 Luiz Coracin. Campinas, SP : [s.n.], 2005.

 Orientadores : Cármino Antônio de Souza, Edwaldo Eduardo
 Camargo

 Dissertação (Mestrado) Universidade Estadual de Campinas.
 Faculdade de Ciências Médicas.

 1. Glândulas salivares. 2. Saliva. 3. Transplante de
 Medula Óssea. 4. Xerostomia. 5. Cintilografia. 6.
 Quimioterapia. I. Souza, Cármino Antônio de. II. Camargo,
 Edwaldo Eduardo. III. Universidade Estadual de Campinas.
 Faculdade de Ciências Médicas. IV. Título.

(Slp/fcm)

**"Não basta saber, deve-se também aplicar...
Não é suficiente querer, deve-se também fazer..."**
Johann Wolfgang von Goethe

DEDICATÓRIA

Dedico esta conquista da minha vida:

A **DEUS** pela força nas horas difíceis;

Aos meus pais, **Luiz e Cecília**, que sem eles, nada disso seria concretizado;

À **Cláudia Guerra Cabral Grigolon**, mãe desse “filho” que tive o prazer de criar.

AGRADECIMENTO ESPECIAL

Aos meus Pais, **Luiz e Cecília**, os responsáveis pela minha formação pessoal e profissional, que, com suas palavras de conforto SEMPRE me estimularam a continuar. Deram-me a Vida, transmitiram ensinamentos, trocaram experiências. Estiveram sempre comigo nos momentos felizes e tristes, nos momentos de força e fraqueza.

A esses dois grandes amores da minha vida, OBRIGADO seria pouco pelo muito que tenho, e pelo muito que passamos. Meu muito Obrigado pela Vida, pela paciência, por tudo.

AGRADECIMENTOS

A **Deus**, por ter me concedido a Vida, por ter me dado coragem e força para continuar e para enfrentar os problemas.

Ao Professor Dr. **Cármino Antônio De Souza**, figura do mestre, exemplo de pessoa, de profissional que, ao passar seus ensinamentos, criou a vontade de buscar e continuar sempre, além do momento.

Ao Professor Dr. **Edwaldo Eduardo Camargo**, pelas poucas horas de conversa, mas que foram de grande ajuda e fonte de conhecimentos.

À Professora Dra. **Joyce Maria Annicchino-Bizacchi**, coordenadora do Hemocentro, pela liberdade de uso das dependências para o desenvolvimento desse trabalho.

Aos meus pais **Luiz e Cecília** pela força, carinho, paciência, incentivo, perseverança, atenção. Amor é a palavra mais simples a dizer a vocês.

À minha irmã **Luciana** e meu cunhado **Robson**.

À **Maria Elvira Corrêa**, pela amizade e pelo carinho, pelo exemplo passado em cinco anos de convivência, de trabalho, de rigidez e pulso firme para formar e desenvolver minha auto-crítica científica. Admiração e muito obrigado são poucas palavras a dizer agora.

À minha amiga e quase irmã, **Janaína Carvalho Asseituno**, que Deus colocou no meu caminho e passamos juntos momentos felizes, tristes. Obrigado por tudo, desde a nossa graduação.

Ao amigo, e irmão que pude escolher na Vida, **Daniel Cohen**, que suportou os dramas e as inconstâncias da Vida sempre tentando ajudar, fosse com uma palavra amiga, fosse com um voto de confiança. Mesmo estando longe, participou muito dessa conquista.

Ao amigo **Michel Messoria** pela amizade e pelo exemplo de determinação, coragem e força que uma pessoa pode mostrar.

À **FAPESP – Fundação de Amparo a Pesquisa do Estado de São Paulo**, pelo fomento deste trabalho.

À **Ana Lúcia** e equipe do Serviço de Orçamentos de Finanças do Hemocentro pela ajuda.

À Comissão de Pós-Graduação da FCM/Unicamp, na pessoa do Professor **Lício Augusto Velloso**.

À minha **família** – avós, tios, primos – que tentaram entender minhas ausências em nome de tudo o que fiz.

À amiga e companheira, **Carmen Silvia Passos Lima**, por me entender e me dar aquela palavra de conforto nas horas mais desejadas.

À **Cláudia Guerra Cabral Grigolon** e ao **Marcos Grigolon** pela transmissão de cuidados com esse “filho”.

Ao **Roberto Zulli**, pela análise estatística do trabalho.

Ao Professor **Douglas Peterson**, colaborador.

Aos **amigos e estagiários do Ambulatório de Odontologia do Hemocentro**.
Obrigado pela força e pela amizade.

À Prof^a. **Maria Letícia Cintra** e ao amigo **Marcos Alborghetti**, exemplos de pessoas sempre prontas a ajudar e conversar da forma mais agradável passando toda sua simpatia e conhecimentos. À Prof^a. Maria Letícia, também, pelas lâminas das biópsias dos pacientes.

Ao Dr. **Afonso Celso Vigorito**, coordenador do TMO, pelos ensinamentos, conversas e apoio.

Aos amigos **Kátia Eid**, **Gislaine Oliveira**, **Francisco Aranha**, pela amizade, companheirismo e quando estavam perto para conversar e ajudar.

Aos médicos residentes do TMO, **Fernanda Andrade**, **Luciana Bragotto**, **Carla Mulin**, **Robenilson Souza**.

Aos médicos residentes da Hematologia.

Aos amigos **Ellen Carnevalli**, **Bruno Franca**, **Fabício Bíscao Pereira**.

À equipe de **Enfermagem da enfermaria de TMO**.

Ao **Ambulatório de pós TMO e Transfusão do Hemocentro** pela ajuda sempre.

Às amigas **Márcia Delamain**, **Fernanda Pereira Cunha**, **Maria Helena de Almeida** e **Janaína Bosso**, amigas da pós-graduação, pela amizade, pelo apoio, incentivo, ajuda e palavras amigas.

À **Nicete**, secretária da Divisão de Hematologia, que me ouviu lamentar, que agüentou meus momentos de correria. Soube sempre ter uma palavra de apoio, ou uma palavra de acalanto.

A **Arlete e Leonardo**, amigos do apoio didático, pelas inúmeras ajudas e conversas.

Aos **pacientes do TMO** que colaboraram voluntariamente e foram a semente dessa conquista.

À **Eliana Miranda e Amanda Margelo** pela ajuda com os dados pessoais de cada indivíduo por nós estudados e pelas dicas.

A **Sônia**, secretária do Ambulatório de Odontologia, que me viu chorando, que me viu correndo, que oferecia apoio nas horas e momentos oportunos.

Ao Serviço de Medicina Nuclear: **Dra Elba, Dra Mariana, Dr Alan, Dr Darío, Raquel, Vera, Mara, Ricardo, Luis, Carla, Camila, Daniela, Karla, Fabiana, Douglas, Edna, Gabriela, Rosiane, Viviana, Ana Lúcia, Maria Aparecida, Maria da Conceição, Mônica, Virgínia, médicos residentes** e a todos os demais que estiveram presentes nessa conquista.

À amiga **Mariana Ferraz Mazo** pela ajuda, incentivo, amizade, carinho e tudo mais que uma pessoa que se torna amiga pode oferecer. Poderão passar anos, porém a amizade sempre vai permanecer.

A todos os **meus amigos** que suportaram muito dessa conquista.

A todos os **funcionários do Hemocentro** e do **Serviço de Medicina Nuclear**, pois sem vocês nada disso seria possível de se concretizar.

MUITO OBRIGADO!!!!!!

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS.....	xii
LISTA DE FIGURAS	xiii
LISTA DE TABELAS	xiv
RESUMO.....	xv
RESUMO.....	xv
ABSTRACT	xvi
INTRODUÇÃO	17
I.I - SALIVA	18
I.II - DISFUNÇÃO DAS GLÂNDULAS SALIVARES	20
I.III - TRANSPLANTE DE CÉLULAS PROGENITORAS HEMATOPOÉTICAS (TCPH).....	21
I.IV - ESTUDO DAS GLÂNDULAS SALIVARES ATRAVÉS DE CINTILOGRAFIA	24
JUSTIFICATIVA	29
OBJETIVOS	31
PACIENTES E MÉTODOS	33
Características do TCPH, Regime de Condicionamento e Profilaxia da DECH	34
Exame Clínico Odontológico e Radiográfico	35
Coleta de saliva não estimulada (Fluxo Salivar - FS).....	38
Estudos de Imagens através de Cintilografias	38
Cintilografias com pertecnetato- ^{99m} Tc.....	39
Cintilografias com Citrato de Gálio-67 (⁶⁷ Ga)	40
Biópsia de Glândula Salivar Menor.....	40
Períodos de exame clínico e imaginológico pós TCPH.....	41
Aspectos Éticos.....	42
RESULTADOS	43
Característica da amostra	44
Avaliação Clínica da Cavidade Oral	45
Resultados da Avaliação dos Índices: Índice de Dentário (CPOD), Índice de Placa (IP) e Índice Gengival (IG)	45
Resultados da Avaliação Clínica:	47
Pré TCPH	47
D+30 Pós TCPH	47
D+60 Pós TCPH	48
D+100 Pós TCPH	48
Avaliação do fluxo salivar não estimulado	48
Cintilografias com pertecnetato- ^{99m} Tc.....	50
Pré TCPH: captação e eliminação do pertecnetato- ^{99m} Tc.....	50
D+30 Pós TCPH: captação e eliminação do pertecnetato- ^{99m} Tc.....	51
D+60 Pós TCPH: captação e eliminação do pertecnetato- ^{99m} Tc.....	51

D+100 Pós TCPH: captação e eliminação do pertenetato- ^{99m}Tc	51
Resultados quantitativos da excreção de pertecnetato- ^{99m}Tc (%)	53
Pré TCPH	53
D+30	53
D+60	53
D+100	54
Cintilografias com ^{67}Ga	58
Pré TCPH	58
D+30 Pós TCPH	58
D+60 Pós TCPH	58
D+100 Pós TCPH	58
Biópsia de glândulas salivares menores	61
DISCUSSÃO	63
CONCLUSÕES	70
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	72
ANEXOS	78

LISTA DE ABREVIATURAS

5-FU	5-Fluorouracil
AAG	Anemia Aplástica Grave
BU	Bussulfano
CPOD	Dentes Cariados, Perdidos e Obturados
CPP	Célula Precursora Periférica
CY	Ciclofosfamida
D+	Dia após o transplante
DECH	Doença do Enxerto contra o Hospedeiro
DECHa	Doença do Enxerto contra o Hospedeiro aguda
DECHc	Doença do Enxerto contra o Hospedeiro crônica
FS	Fluxo Salivar
⁶⁷ Ga	Gálio 67
GSM	Glândulas Salivares Maiores
H&E	Hematoxilina & Eosina
ICT	Irradiação Corporal Total
INF-γ	Interferon gama
IG	Índice Gengival
IL2	Interleucina 2
IL6	Interleucina 6
IP	Índice de Placa
LMC	Leucemia Mielóide Crônica
mCi	mili Curie
MO	Medula Óssea
MTX	Metotrexato
OAD	Oblíqua Anterior Direita
OAE	Oblíqua Anterior Esquerda
ROIs	Regiões de Interesse (do ingl. <i>Regions of Interests</i>)
TCPH	Transplante de Células Progenitoras Hematopoéticas

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Imagens Estáticas nas projeções anterior, oblíqua anterior direita e oblíqua anterior esquerda: estudo normal com pertecnetato. (setas: captação normal do pertecnetato).....	25
Figura 2: Imagens estáticas na projeção anterior: hipofunção acentuada. Não houve captação do pertecnetato na imagem pré estímulo (seta)	26
Figura 3: Imagens com ^{67}Ga nas projeções anterior, oblíqua anterior direita e oblíqua anterior esquerda: estudo negativo.	27
Figura 4: Estudo positivo com ^{67}Ga . Hiper captação do radiofármaco pelas GSM (setas).	27
Figura 5: Ilustração da Mediana da Condição de Saúde Oral dos Pacientes pré TCPH (CPOD de 21,5 dentes; IP = índice de Placa; IG= índice gengival; C= cariado; P= perdido; O= obturado).	47
Figura 6: Ilustração da variação da mediana do fluxo salivar (em ml/min).....	50
Figura 7: Boxplot do fluxo salivar nos períodos de avaliação (em ml/min).....	50
Figura 8: Captação de pertecnetato- $^{99\text{m}}\text{Tc}$ pelas GSM.	52
Figura 9: Eliminação de pertecnetato- $^{99\text{m}}\text{Tc}$ pelas GSM.	53
Figura 10: Representação das medianas da porcentagem de eliminação de pertecnetato- $^{99\text{m}}\text{Tc}$ pelas glândulas submandibulares (P-E: parótida esquerda; P-D: parótida direita; SM-E; submandibular esquerda; SM-D: submandibular direita).	54
Figura 11: Ilustração dos resultados das cintilografias com ^{67}Ga	60
Figura 12: Imagens pré e pós estímulo com pertecnetato- $^{99\text{m}}\text{Tc}$ e com ^{67}Ga em um paciente durante o período de estudo.	61

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Funções dos componentes da saliva.....	18
Tabela 2: Critérios para o Índice Gengival (Silness & Løe, 1963)	36
Tabela 3: Valores numéricos associados ao grau de gengivite (adaptada de Carranza & Newman)	36
Tabela 4: Critérios para o Índice de Placa (Silness & Løe, 1964)	37
Tabela 5: Classificação histopatológica da DECHc na mucosa bucal e glândula salivar menor (HORN et al., 1995).....	41
Tabela 6: Característica individual dos Pacientes inseridos no estudo (n=20)	44
Tabela 7: Causas de óbito dos pacientes	45
Tabela 8: Resultados dos achados clínicos referentes aos IP, IG e CPOD.....	46
Tabela 9: Resultados da variação do fluxo salivar não estimulado obtidos pré TCPH e nos D+30, D+60 e D+100 pós TCPH (em ml/min).	49
Tabela 10: Ilustração da porcentagem de captação de pertecnetato-99mTc pelas glândulas salivares maiores. (NA: não avaliado; SM: submandibular).	56
Tabela 11: Resultados da eliminação de pertecnetato-99mTc pelas glândulas salivares maiores nos períodos de estudo. (SM: submandibular; P: Parótida; D: Direita; E: Esquerda; NA: Não Avaliado).....	57
Tabela 12: Resultados das cintilografias com gálio-67 (SM: submandibular; TCPH: Transplante de células progenitoras hematopoéticas).	59
Tabela 13: Ilustração das cintilografias com ⁶⁷ Ga.....	60
Tabela 14: Resultados das biópsias de glândulas salivares menores obtidas ao redor do D+100 pós TCPH.....	62

RESUMO

As disfunções das glândulas salivares maiores (GSM) são conseqüências comuns do transplante de células progenitoras hematopoéticas (TCPH) e a secreção salivar pode apresentar redução durante o regime de condicionamento. Pode haver gradual recuperação do fluxo salivar alguns dias após o TCPH. As glândulas salivares maiores apresentam dificuldade no diagnóstico. A medicina nuclear é um método bem documentado, não invasivo, prático e dinâmico para avaliar a função das glândulas salivares individualmente. O pertecnetato-^{99m}Tc tem a capacidade de se acumular nas glândulas salivares e o gálio-67 é utilizado para localização de tumores ou processo inflamatório. Vinte pacientes submetidos ao TCPH alogênico foram arrolados neste estudo prospectivo entre Março de 2002 e Novembro de 2003. Foram avaliados antes e depois do TCPH, nos dias +30, +60 e +100. A captação e a eliminação do pertecnetato-^{99m}Tc não mostrou diferenças depois do TCPH comparado com o pré. As imagens com gálio-67 (⁶⁷Ga) mostraram um aumento do infiltrado inflamatório no período pós TCPH. O fluxo salivar não estimulado não apresentou diferença estatística após o TCPH. Os resultados deste estudo sugerem um envolvimento das glândulas salivares maiores após o TCPH, principalmente nas glândulas submandibulares. Apesar do fluxo salivar não estimulado não ter apresentado diferença estatística durante o estudo, o infiltrado inflamatório pode ser persistente e pode ser responsável pela queixa de xerostomia.

ABSTRACT

Salivary gland dysfunction is a common sequel of the hematopoietic progenitor cell transplantation (HPCT) and salivary secretion substantially reduce during conditioning regimen. A gradual flow rate reconstitution could be detected few days after the HPCT. Major salivary glands play a difficult role to diagnosis. Nuclear medicine is a well-documented method and allows an objective, non-invasive and dynamically study of major salivary glands to access individual salivary glands function. Technetium-^{99m}-pertechnetate is able to uptake and wash out of salivary glands and ⁶⁷Ga is used to trace tumors or inflammatory reaction. Twenty HPCT patients were enrolled in this prospective study between March 2002 and November 2003 and were evaluated prior HPCT and following at D+30, D+60 e D+100. Intake and clearance of ^{99mTc}-pertechnetate did not show any differences following BMT compared to prior. ⁶⁷Ga scan showed an increase of inflammatory infiltration following HPCT. No statistically difference was seen in unstimulated salivary flow rate following HPCT. Results suggest an involvement of major salivary glands following HPCT, mainly in submandibular glands. Despite of salivary flow rate did not show any difference the inflammatory infiltrate may be persistent and may be responsible to complaint of dry mouth in these patients.

INTRODUÇÃO

I.I - SALIVA

A saliva apresenta importante função na manutenção da saúde e homeostase oral (JENSEN et al., 2003; KOPITKE et al., 2005; SCHUBERT e IZUTSU, 1987). Tem como função a de manter a integridade da mucosa e dos tecidos orais e também de participar do processo da fala, do paladar, da mastigação, da formação do bolo alimentar inicial e da deglutição (JENSEN et al., 2003).

A saliva é composta por componentes secretados de forma independente, sendo o primeiro um componente fluido é formado por íons Cl^- , K^+ , Ca^{++} e é secretado pela estimulação aferente do sistema nervoso autônomo parassimpático (SNA-p). O componente protéico é secretado em resposta a estimulação aferente do sistema nervoso autônomo simpático (SNA-s). A Tabela 1 mostra as funções da saliva.

Tabela 1: Funções dos componentes da saliva

Fluido	Limpeza da cavidade oral
	Diluição de restos alimentares
	Lubrificação
	Formação do bolo alimentar
	Facilita: paladar, mastigação, deglutição, fonação
Solutos	Proteção dos dentes e da mucosa oral
	Capacidade tampão
	Saturação do meio com fosfato de cálcio (hidroxiapatita)
	Participação na formação da película de esmalte
	Defesa antimicrobiana
	Ação digestiva inicial

*Modificado de JENSEN et al., 2003

I.I.I - ANATOMIA E FISIOLOGIA DAS GLÂNDULAS SALIVARES

O complexo de glândulas salivares bucais é composto por três pares de glândulas salivares maiores (GSM) e numerosas glândulas salivares menores situadas na mucosa oral. As glândulas salivares maiores dividem-se em parótida, submandibular e sublingual. A produção diária de saliva em uma pessoa saudável está ao redor de 1500ml, onde 75% dessa quantidade é produzida pelas glândulas submandibulares, 20% pelas parótidas e 5% divide-se entre as glândulas sublinguais e as menores (MALPANI et al., 1999).

A unidade secretora das glândulas salivares é constituída por um sistema de ácinos e ductos que convergem para um ducto excretor principal. Ao final do lúmen deste ducto, local onde se origina o fluxo salivar, a unidade secretora está formada por vários ácinos que convergem para o ducto intercalar. Os ductos intercalares drenam para um ducto estriado e, posteriormente, para um ducto excretor principal. Os diferentes elementos da unidade secretora apresentam diferentes características morfológicas caracterizando diferentes papéis funcionais na produção da saliva. As células acinares, responsáveis pela massa da unidade secretora, são células piramidais dispostas em grupos para formar ácinos ovóides. Os ductos intercalares são formados por células menores enquanto que as células dos ductos estriados são maiores e apresentam pregas paralelas na membrana basal (TEN CATE, 1998).

A inervação das glândulas salivares é feita por nervos parassimpáticos motossecretores. As glândulas parótidas recebem estímulo do nervo aurículo temporal (ramo do nervo glossofaríngeo – IX par) e as submandibulares recebem estímulos do nervo corda do tímpano (nervo intermédio – VII par). As glândulas salivares menores são inervadas por fibras parassimpáticas que percorrem através do nervo facial, lingual e palatino. As células secretoras apresentam dupla inervação – pelo sistema nervoso autônomo parassimpático e pelo sistema nervoso autônomo simpático – podendo ser estimulada pelo componente simpático ou parassimpático ou por ambos de uma só vez (SCHUBERT e IZUTSU, 1987). A ação do sistema nervoso autônomo parassimpático atua na produção de saliva com baixa concentração de proteína enquanto o sistema nervoso autônomo simpático

atua na produção de pequena quantidade de saliva, porém com alta concentração de proteína e íons (SCULLY, 2003).

I.II - DISFUNÇÃO DAS GLÂNDULAS SALIVARES

A xerostomia é um dos efeitos colaterais mais comuns associados com algumas medicações, dentre elas, drogas usadas para a quimioterapia antineoplásica (SCULLY, 2003).

As alterações nas glândulas salivares menores produzidas pelo tratamento antineoplásico foram estudadas em 120 necrópsias de pacientes tratados com vários protocolos de quimioterapia, para diversas doenças neoplásicas, cujos óbitos se deram em períodos distintos do tratamento (LOCKHART e SONIS, 1981). Os autores demonstraram que os quimioterápicos induziram dilatação ductal em glândulas salivares menores e degeneração acinar em 50% dos pacientes revistos. Segundo os autores, estas alterações foram mais evidentes naqueles pacientes submetidos a um período maior que 3 semanas de quimioterapia. Em uma revisão feita por JENSEN et al., (2003), aproximadamente 50% dos pacientes em tratamento antineoplásico apresentaram dilatação ductal, formação cística dentro do epitélio glandular, degeneração acinar e infiltração inflamatória em amostras de glândulas salivares menores

O fluxo salivar não estimulado das glândulas salivares menores foi estudado por BLOMGREN et al., (2002). Os autores estudaram pacientes portadores de neoplasias hematológicas e compararam os resultados com um grupo controle de pessoas sadias. Os resultados demonstraram que no grupo em tratamento quimioterápico que o fluxo salivar não estimulado apresentou-se reduzido quando comparado com o grupo controle.

MAIN et al., (1984) estudaram saliva de pacientes que foram submetidos a tratamento quimioterápico por 3 meses e observaram redução do fluxo salivar, da amilase e da IgA. BAUM et al., (1985) relataram em um estudo com pacientes que recebiam quimioterapia, que houve redução de sódio e proteínas nas glândulas parótidas e submandibulares, no estado de repouso alimentar e em fluxo estimulado por produtos ácidos (por exemplo: limão). O autor discute, ainda, a dificuldade de comparação desses resultados frente aos

diferentes protocolos de quimioterapia e as coletas de saliva (BAUM et al., 1985; SCHUBERT e IZUTSU, 1987).

I.III - TRANSPLANTE DE CÉLULAS PROGENITORAS HEMATOPOÉTICAS (TCPH)

O TCPH tem sido utilizado como medida terapêutica para doenças onco-hematológicas, insuficiências medulares ou distúrbios congênitos da hematopoese, tais como leucemias, linfomas, tumores de mama e anemia aplástica grave (WOO et al., 1997). O TCPH tem como fonte de células tronco a medula óssea (punção da crista ilíaca) ou através da coleta por aférese do sangue periférico (NEITZERT et al., 1998).

O regime de condicionamento pré TCPH utiliza altas doses de quimioterapia, associada ou não à radioterapia corporal total. Esse procedimento tem como objetivo o de estabelecer um grau de imunossupressão suficiente para que o enxerto não seja destruído pelas células imunocompetentes do receptor, destruir um número máximo de células neoplásicas residuais do receptor, e criar, dessa forma, um “espaço” onde a nova medula possa proliferar (STORB, 1994). Os regimes de condicionamento com altas doses de quimioterapia, como a ciclofosfamida (120mg/Kg) e o bussulfano (16mg/Kg) são utilizados para os pacientes portadores de leucemia mielóide crônica. Para a anemia aplástica grave, a dose de ciclofosfamida utilizada é de 200 mg/Kg de peso, e redução na dose de bussulfano para 4 mg/Kg de peso (DULLEY et al., 2004).

I.III.I - ALTERAÇÕES BUCAIS PRECOSES DO REGIME DE CONDICIONAMENTO

A cavidade bucal é um local de freqüentes complicações do TCPH (MAIN et al., 1984; SONIS et al., 2004). Essas complicações podem estar relacionadas com a citotoxicidade medicamentosa na mucosa e nas glândulas salivares causadas pelos regimes de condicionamento quimioterápico (SCHUBERT et al., 1987), ou tardiamente, pela presença da doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH).

Cerca de 40% dos pacientes em tratamento quimioterápico e/ou regime de condicionamento para TCPH apresentam alterações de mucosa oral, denominadas de mucosite (SONIS et al., 1978). A mucosite é uma complicação comum da quimioterapia do câncer, sendo toxicidade dose-limitante para a continuidade do tratamento (SONIS et al., 2004). BELLM et al., (2000) descreveram que 75% dos pacientes submetidos ao TCPH desenvolvem mucosite e que esta condição ainda é causa de significativa morbidade. Mais recentemente, foi descrito que a mucosite oral ocorre em 100% dos pacientes submetidos a quimioterapia de alta dosagem seguida por TCPH (SONIS et al., 2004). Essa alteração está relacionada aos efeitos inibitórios, e não específicos dos agentes quimioterápicos nos tecidos com rápida divisão celular, como é a mucosa bucal. Conseqüentemente, a renovação epitelial está reduzida, resultando em alterações tróficas e eventuais ulcerações (GUGGENHEIMER et al., 1977). Em pacientes tratados pelo TCPH, a mucosite começa a ser evidenciada ao redor do 10º, dia após o início do condicionamento (LOCKHART e SONIS, 1981). A maior intensidade ocorre entre os dias 7 e 11 após o término do condicionamento quimioterápico, podendo durar de 2 a 3 semanas. É causa de considerável morbidade e inclui dor, hemorragia e infecções associadas (MCGUIRE et al., 1993).

A disfunção das glândulas salivares é uma das complicações orais que podem ocorrer pós TCPH e pode ser resultado direto e indireto da toxicidade do regime de condicionamento (CHAUSHU et al., 1995). As manifestações clínicas observadas incluem parotidite, salivar viscosa e xerostomia.

As disfunções das glândulas salivares podem permanecer por algum tempo pós TCPH (CHAUSHU et al., 1995; DENS et al., 1996b) e o fluxo salivar também se mostra reduzido (MAJORANA et al., 2000).

DENS et al. (1996) demonstraram a diminuição da capacidade tampão da saliva após o transplante em 42 pacientes submetidos ao alo TCPH, concomitante com a redução do fluxo salivar. Segundo os autores, a quantificação de microorganismos cariogênicos, como *Streptococos mutans* e *Lactobacillus* aumentou após o TCPH, justificando assim a consideração que ao pacientes submetidos ao alo TMO (com ou sem GVHDc) devem ser

considerados como pacientes de alto risco para lesões de cárie (DENS et al., 1996b).

I.III.II - ALTERAÇÕES SECUNDÁRIAS TARDIAS AO TCPH: DOENÇA DO ENXERTO CONTRA O HOSPEDEIRO (DECH)

A doença do enxerto contra o hospedeiro crônica (DECHc) é uma doença imunológica desencadeada por estímulos antigênicos. As células T do enxerto reconhecem os antígenos de histocompatibilidade do hospedeiro como não próprios. Os linfócitos T sensibilizados são responsáveis pelo desenvolvimento da DECH aguda, enquanto células CD4+ são importantes no desenvolvimento da DECH na forma crônica (VOGELSANG, 2001).

A DECHc pode acometer a cavidade oral, com eritema e atrofia em mucosa oral, disfagia e perda de paladar, associadas a lesões liquenóides e xerostomia (SALE, 1994). HORN et al., (1995) classificou as alterações histológicas das glândulas salivares menores em pacientes com DECH e observou infiltrado inflamatório, que pode evoluir para destruição acinar, com dilatação ductal, metaplasia escamosa de ductos e fibrose. Os testes diagnósticos para DECHc são feitos ao redor do dia +100 para todos aqueles pacientes submetidos ao TCPH alogênico, de maneira protocolar. Estão incluídos nesses exames: teste de Schimmer, exames laboratoriais, biópsia de pele e de mucosa oral, incluindo glândulas salivares menores, além de outros exames clínicos.

Segundo NAKAMURA et al., (1996) as alterações em parótida, a presença de dor, e o aumento de volume, também podem ser encontrados em pacientes com DECHc.

Um exame minucioso da cavidade oral juntamente com os achados histológicos das glândulas salivares menores é útil na avaliação do DECHc e também da toxicidade das drogas utilizadas no condicionamento (DENS et al., 1996b; HIROKI et al., 1994).

IZUTSU et al., (1985), em estudo de fluxo de glândulas salivares, demonstrou que a recuperação do fluxo salivar médio de pacientes submetidos ao TCPH pode ocorrer em 12 meses. O autor ainda relata não

haver diferenças entre a média do fluxo salivar entre os pacientes com e sem DECH.

NAGLER et al., (1996), em estudo com 20 pacientes submetidos a um alo TCPH e condicionados com altas doses de quimioterapia (associada ou não a radioterapia corporal total). Os 20 pacientes avaliados desenvolveram DECH (15 pacientes desenvolveram forma crônica e 5 pacientes a forma aguda). Os autores estudaram o “*status*” funcional das glândulas salivares maiores utilizando cintilografia de glândulas salivares com pertecnetato-^{99m}Tc. Os autores demonstraram que houve uma redução na captação, acúmulo e excreção do radiofármaco pelas glândulas salivares dos pacientes com DECH.

I.IV - ESTUDO DAS GLÂNDULAS SALIVARES ATRAVÉS DE CINTILOGRAFIA

O estudo das glândulas salivares maiores utilizando cintilografia teve seu início a mais de 30 anos com o uso de pertecnetato-^{99m}Tc por Harper et al em 1964. As cintilografias das glândulas salivares maiores são capazes de determinar objetivamente a gravidade do comprometimento da função das glândulas salivares (SAITO et al., 1997). De acordo com MISHKIN et al. (1981), as células dos ductos intercalares têm a capacidade de captar e concentrar alguns íons, como por exemplo, o cloreto, iodeto (MISHKIN, 1981). O pertecnetato-^{99m}Tc apresenta a propriedade de se substituir os íons Cl⁻ no sistema de co-transporte Na⁺/K⁺/Cl⁻ (KOHN et al., 1992). Posteriormente, estes íons, as proteínas e o pertecnetato-^{99m}Tc são liberados nos ductos excretores (MISHKIN et al., 1981). A captação do pertecnetato-^{99m}Tc é dependente da integridade dos ácinos glandulares e a destruição ou perda dos ácinos estão relacionadas com a redução na captação do radiofármaco (SCOTT et al., 1984). As glândulas salivares possuem um mecanismo de captação do pertecnetato e de concentração do radiofármaco no sistema de ductos interlobulares (VALDES OLMOS et al., 1993). Acredita-se que o acúmulo do pertecnetato-^{99m}Tc seja um bom indicador da função glandular (BAGESUND et al., 2000).

As glândulas salivares maiores que apresentam seu parênquima funcional têm a capacidade de captar e acumular, o pertecnetato- ^{99m}Tc ($^{99m}\text{TcO}_4^-$), em quantidades suficientes para ser visualizado forma de imagem (BAUR et al., 2004) e depois excretá-lo conforme a glândula é estimulada a produzir a saliva (MALPANI et al., 1999). A Figura 1 mostra imagens estáticas de um estudo normal de captação e excreção de pertecnetato pelas glândulas salivares maiores em um momento pré-estímulo e em outro pós-estímulo.

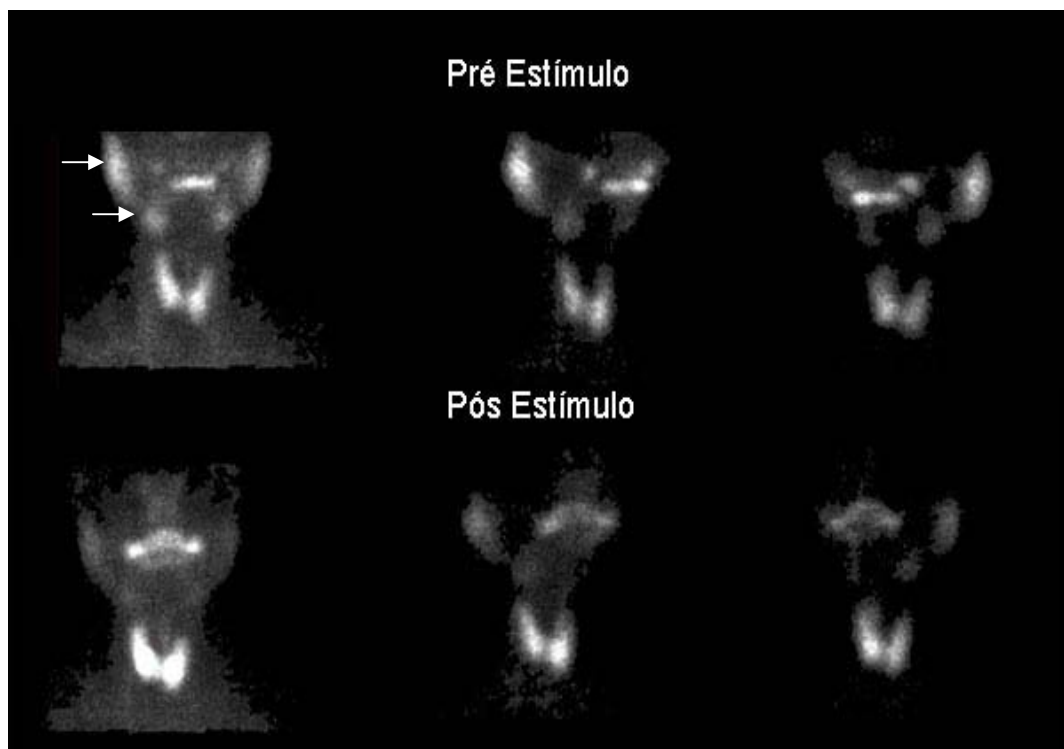


Figura 1: Imagens Estáticas nas projeções anterior, oblíqua anterior direita e oblíqua anterior esquerda: estudo normal com pertecnetato- ^{99m}Tc . (setas: captação normal).

A Figura 2 mostra imagens estáticas das glândulas salivares maiores com hipofunção acentuada. As aquisições das imagens pré estímulo não mostram captação e acúmulo do pertecnetato- ^{99m}Tc .

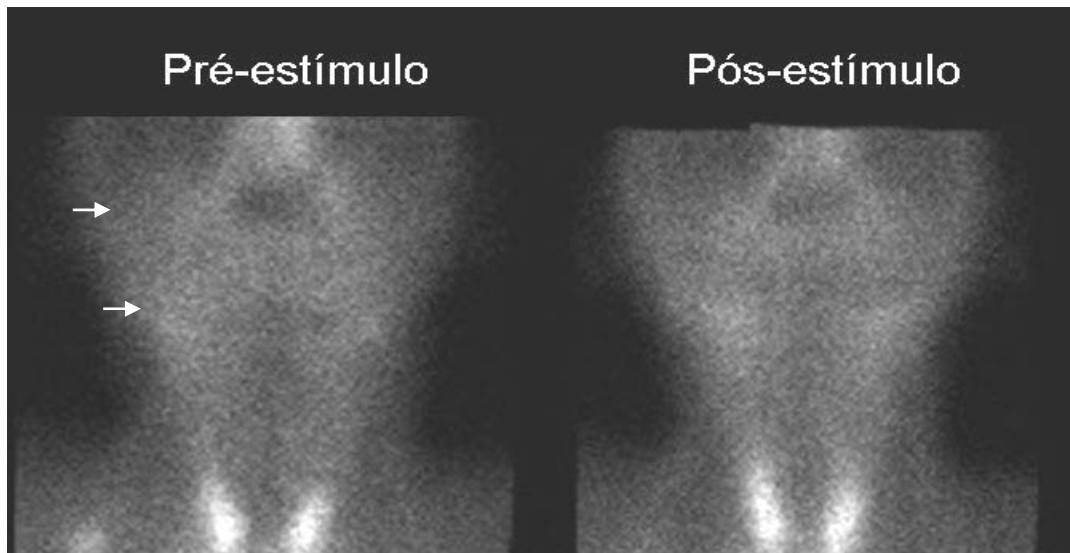


Figura 2: Imagens estáticas na projeção anterior: hipofunção acentuada. Não houve captação do pertecnetato na imagem pré estímulo (seta)

As cintilografias são realizadas após injeção venosa do radiofármaco com afinidade pelo órgão ou tecido (BAUR et al., 2004). Para o diagnóstico da DECHc, DEMANGEAT et al., (2000) relatam que a cintilografia de glândulas salivares em conjunto com a biópsia de glândulas salivares menores apresentam uma sensibilidade e especificidade de diagnóstico de 80% a 100%.

As cintilografias com ^{67}Ga apresentam grande utilidade na avaliação de infiltrado inflamatório na fase aguda (VALDES OLMOS et al., 1993). O ^{67}Ga apresenta afinidade por células linfocitárias e possivelmente pode se acumular acumule em glândulas salivares de pacientes com DECHc (YAMAUCHI et al., 1989). O aumento da captação do ^{67}Ga nas glândulas salivares maiores pode ser notada 2 meses após o TCPH, quando comparado com imagens feitas precocemente, sugerindo inflamação intersticial das glândulas salivares. O radiofármaco liga-se aos linfócitos T estimulados e não estimulados, e à lactoferrina. Dessa maneira, o acúmulo de ^{67}Ga nas glândulas salivares parece indicar um aumento na permeabilidade capilar, ligação do ^{67}Ga à lactoferrina e infiltração de linfócitos T no processo inflamatório causado pela DECH crônica (YAMAUCHI et al., 1989).

A Figura 3 ilustra um estudo normal com ^{67}Ga , onde não há hipercaptação do radiofármaco pelas glândulas salivares maiores. A Figura 4 mostra as glândulas salivares maiores com hipercaptação do ^{67}Ga .

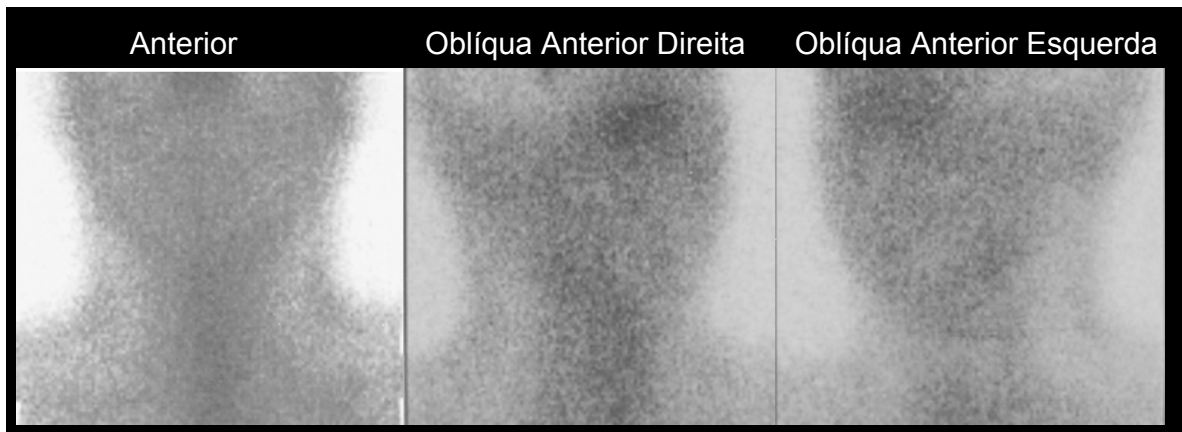


Figura 3: Imagens com ^{67}Ga nas projeções anterior, oblíqua anterior direita e oblíqua anterior esquerda: estudo negativo.

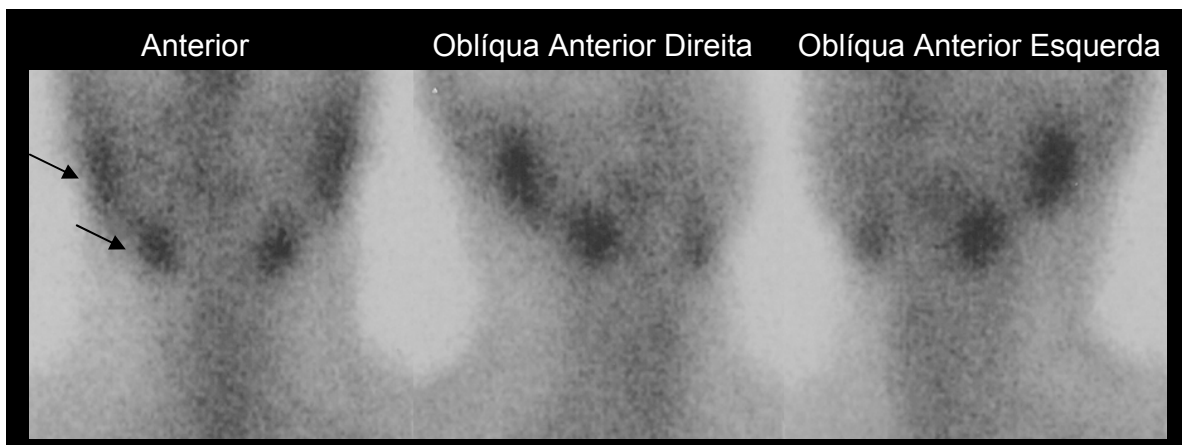


Figura 4: Estudo positivo com ^{67}Ga . Hipercaptação do radiofármaco pelas glândulas salivares maiores (setas).

De acordo com PETERSON, (2003) os sintomas de xerostomia apresentados pelos pacientes não estão relacionados, necessariamente, com hipofunção das glândulas salivares. As glândulas salivares maiores apresentam graus variados de risco de sofrerem alterações decorrentes do tratamento do câncer. O envolvimento das glândulas salivares maiores nos pacientes submetidos a radioterapia na região de cabeça e pescoço já estão

mais conhecidas que aquelas provocadas pela quimioterapia. Entretanto, mais pesquisas nesse assunto são necessárias para os avanços na abordagem dos pacientes (PETERSON, 2003). A redução do fluxo salivar nos pacientes submetidos ao TCPH é responsável pela redução da capacidade tampão da saliva e, a longo prazo, o aumento da incidência de desmineralizações e lesões de cárie (DAHLLOF et al., 1997; DENS et al., 1996a; DENS et al., 1996b), com conseqüente perdas dentárias.

JUSTIFICATIVA

As alterações nas glândulas salivares menores causadas pelo tratamento quimioterápico e pelo regime de condicionamento para o TCPH estão relativamente conhecidas. Poucos são os trabalhos que relatam o acometimento das glândulas salivares maiores nesses períodos.

Este trabalho foi fomentado pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo – FAPESP (auxílio à pesquisa, processo nº. 00/12188-4).

OBJETIVOS

Estudar prospectivamente as glândulas salivares maiores, antes e após o regime de condicionamento pré TCPH procurando estabelecer um padrão imaginológico dessas alterações iniciais.

Estudar o envolvimento das glândulas salivares maiores no TCPH alogênico, através da cintilografia (pertecnetato-^{99m}Tc e gálio-67).

Avaliar correlação entre o envolvimento das glândulas salivares maiores e das glândulas salivares menores ao redor do D+100.

Avaliar o fluxo salivar não estimulado durante os períodos de realização das cintilografias.

PACIENTES E MÉTODOS

Foram avaliados pacientes portadores de leucemia mielóide crônica (LMC) e anemia aplástica grave (AAG) que foram submetidos ao TCPH alogênico relacionado, HLA idêntico, na Unidade de Transplante de Medula Óssea do Hospital de Clínicas / Hemocentro – Universidade Estadual de Campinas, no período de março de 2002 a dezembro de 2003. As glândulas salivares maiores foram avaliadas através do estudo de imagens obtidas através de cintilografias de glândulas salivares (com pertecnetato-^{99m}Tc) e cintilografias com citrato de gálio-67 (⁶⁷Ga), no Serviço de Medicina Nuclear – Hospital de Clínicas – Unicamp, nos períodos pré TCPH e nos D+30, D+60 e D+100 pós TCPH. Todos os pacientes, nos períodos pré e pós TCPH, foram avaliados pelo Ambulatório de Odontologia do Hemocentro.

Características do TCPH, Regime de Condicionamento e Profilaxia da DECH

Os pacientes foram submetidos ao transplante de células progenitoras hematopoéticas alogênico relacionado HLA-idêntico. A fonte de células foi a medula óssea (MO), por punção da crista ilíaca do doador, ou células progenitoras periféricas (CPP) do sangue periférico do doador (por aférese).

O regime de condicionamento usado para os pacientes portadores de LMC consistiu de ciclofosfamida (CY) 120mg/Kg e bussulfano (BU) 16mg/Kg. Para os pacientes portadores de AAG, o regime de condicionamento foi CY 200 mg/kg e BU 4mg/kg. A profilaxia da DECH foi feita com ciclosporina (CsA) e metotrexate (MTX), de acordo com os protocolos da Instituição (DULLEY et al., 2004).

Exame Clínico Odontológico e Radiográfico

Os pacientes foram submetidos à avaliação clínica odontológica onde foram coletados os Índices de Placa (IP) descrito por LÖE (1964), Gengival (IG) descrito por SILNESS e LÖE (1963). As condições dentárias foram avaliadas pelo Índice CPOD – dentes cariados, perdidos e obturados preconizado pela Organização Mundial da Saúde (OMS – 1977).

Índice Gengival: Tem como objetivo avaliar a gravidade da gengivite e sua localização em quatro sítios. Pode ser usado para avaliar um segmento da boca ou um grupo de dentes (LÖE, 1964). O tecido gengival ao redor de cada dente foi dividido em quatro unidades mensuráveis (papila disto-vestibular, margem vestibular, papila mesio-vestibular e toda margem lingual). A mensuração foi feita através de sonda periodontal de ponta romba e espelho plano odontológico. Assim, as quatro unidades gengivais puderam ser avaliadas segundo os critérios descritos por CARRANZA & NEWMAN (1996) (Tabela 2). Para esse trabalho foram avaliados seis dentes índices (primeiro molar superior direito, incisivo lateral superior direito, primeiro pré-molar superior esquerdo, primeiro molar inferior esquerdo, incisivo lateral inferior esquerdo e o primeiro molar inferior direito). Na técnica, a sonda periodontal percorre horizontalmente a parede de tecido mole da entrada do sulco gengival.

O resultado obtido da soma dos valores de cada região mensurada e da divisão dos mesmos pelo número de dentes examinados foi considerado como valor do IG do paciente. Os valores numéricos do IG foram associados clinicamente a diferentes graus de gengivite, conforme descritos na Tabela 3.

Tabela 2: Critérios para o Índice Gengival (SILNESS & LÖE, 1963)

Índice Gengival	
0	Gengiva normal.
1	Inflamação leve, 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 sangramento espontâneo.

Tabela 3: Valores numéricos associados ao grau de gengivite (adaptada de CARRANZA & NEWMAN)

Score Gengival	Grau de Gengivite
0,1 – 1,0	Leve
1,1 – 2,0	Moderada
2,1 – 3,0	Grave

Índice de Placa (IP): tem como objetivo, avaliar a espessura da placa bacteriana (dentária) na área gengival do dente. Por ter sido desenvolvido como um componente de comparação do IG de SILNESS & LÖE (1967), este índice também examina as mesmas unidades de contagem dos dentes: disto-vestibular, vestibular, méso-vestibular e lingual. O exame é realizado usando sonda exploradora dentária e espelho plano odontológico após o dente ser secado com jato de ar. Os mesmos dentes índices utilizados para o IG foram utilizados neste exame. Da mesma maneira, o resultado obtido da soma dos valores de cada região dentária mensurada e da divisão dos mesmos pelo número de dentes examinados foi considerado o valor do IP do paciente. Os valores numéricos do IP foram associados, clinicamente, à quantidade de placa bacteriana (dentária), conforme descrito na Tabela 4.

Tabela 4: Critérios para o Índice de Placa (SILNESS & LÖE, 1964)

Índice de Placa	
0	Nenhuma placa na área gengival
1	Película de placa aderida à margem gengival livre e à área adjacente do dente. A placa pode ser reconhecida apenas correndo-se uma sonda pela superfície dentária.
2	Acúmulo moderado de resíduos moles dentro da bolsa gengival, na margem gengival e/ou na superfície adjacente do dente que pode ser vista a olho nu.
3	Abundância de matéria mole dentro da bolsa gengival e/ou na margem gengival e na superfície adjacente do dente

Índice CPOD: representa a média do número total de dentes permanentes cariados (C), perdidos (P) (extraídos ou com extração indicada) e obturados (O) em um grupo de indivíduos. A letra “D” adicionada ao final significa “dente” para diferenciar de outros índices existentes, como por exemplo, aquele que estuda as superfícies dentárias (S) (CPOS). Os resultados obtidos através dessa avaliação são apresentados considerando-se o total de dentes CPO segundo seus componentes e não dente por dente como nos levantamentos epidemiológicos locais tradicionais (OMS. 1997).

Foi considerado dente cariado, aquela estrutura dentária que apresentava evidências clínicas de descalcificação, existindo uma cavidade definida com descoloração ou opacidade ao longo das margens, em quaisquer faces (vestibular, lingual, palatina, mesial, distal ou oclusal). Manchas brancas (fase inicial do processo de descalcificação do esmalte) não cavidades e fissuras/cicatriculas pigmentadas não foram consideradas como cárie. Dentes restaurados que apresentavam infiltrações ou outros pontos cavitados também foram considerados como cariados, assim como os restos radiculares (presença somente da raiz dentária).

Foram considerados dentes obturados aqueles que apresentassem um material restaurador reconstituindo-os, não apresentando infiltrações nem fraturas ou qualquer outra alteração que pudesse ser sugestiva da presença de cárie.

As ausências de dentes no arco foram avaliadas como dentes perdidos. Em caso de dúvidas sobre a ausência, foi questionado ao paciente se ele se lembrava o porquê da extração e também foi avaliada a presença do dente homólogo. As indicações de extração dentária foram baseadas na presença de cárie profunda com envolvimento pulpar, doença periodontal avançada com perda óssea >50%, ou a presença de raiz residual. Também foram extraídos dentes por indicação ortodôntica.

Avaliação pós TCPH: Os pacientes foram examinados quanto às possíveis queixas, e visando encontrar alguma alteração clínica em mucosa e cavidade oral destes. As avaliações clínicas pós TCPH foram feitas preferencialmente nos dias em que as cintilografias foram realizadas, não impedindo de que estes pacientes fossem vistos em qualquer momento caso apresentassem alguma queixa e/ou reclamação quanto à cavidade oral.

Coleta de saliva não estimulada (Fluxo Salivar - FS)

A coleta de saliva não estimulada foi realizada segundo o método descrito por (DAVIES et al., 2002). O paciente permaneceu sentado verticalmente em local confortável, desprezando-se a primeira amostra de saliva e o restante foi coletado em frasco descontaminado e previamente pesado. Os critérios clínicos empregados para a identificação de xerostomia foram a ausência de lago salivar sublingual, o espessamento salivar e a aderência da espátula de madeira à mucosa jugal, associado à queixa do paciente.

Estudos de Imagens através de Cintilografias

As cintilografias das glândulas salivares foram realizadas pelo Serviço de Medicina Nuclear do HC/Unicamp, usando câmara de cintilação com detector modelo Elscint Apex SP-6 (Haifa Israel), no período pré-TCPH e repetidas nos dias D+30, D+60, D+100.

Cintilografias com pertecnetato-^{99m}Tc

Avaliou, dinamicamente, a função glandular e a capacidade desta eliminar a saliva. A cintilografia com pertecnetato-^{99m}Tc foi realizada 5 minutos após injeção venosa “*in bolus*” de 370 MBq (10 mCi) do radiofármaco. Durante o exame os pacientes permaneceram em decúbito dorsal, sob uma câmara de cintilação computadorizada equipada com colimador de baixa energia e alta sensibilidade. Foram realizadas imagens de fluxo sangüíneo na projeção anterior da cabeça, com uma imagem a cada dois segundos, por 80 segundos, imediatamente após injeção venosa de pertecnetato-^{99m}Tc. Após 10 minutos, foram adquiridas imagens estáticas das projeções anterior, oblíqua anterior direita (OAD) e oblíqua anterior esquerda (OAE) em 30° da cabeça. A imagem anterior foi adquirida com 500.000 contagens, e as OAD e OAE, com 300.000 contagens. As imagens foram repetidas nas mesmas posições e contagens, imediatamente após a estimulação com ácido cítrico (suco de limão), com os mesmos tempos das imagens pré-estímulo. Regiões de interesse (ROIS) foram desenhadas ao redor das glândulas parótidas e submandibulares e em áreas adjacentes para cálculo das contagens da radiação de fundo.

Após a aquisição das imagens com pertecnetato-^{99m}Tc, a captação foi avaliada por dois médicos nucleares e visualmente comparada com a captação da glândula tireóide e foi considerada como normal ou reduzida. Em caso de discordância nas opiniões, a decisão final foi obtida por consenso.

A eliminação do pertecnetato-^{99m}Tc foi calculada para cada glândula seguindo a equação a seguir:

$$\text{Eliminação} = \frac{(\text{contagens pré estímulo-fundo}) - (\text{contagens pós estímulo-fundo}) \times 100}{\text{contagens pré estímulo - fundo}} \quad (\%)$$

A radioatividade presente nas glândulas salivares, pré e pós estímulo com ácido cítrico, foi quantificada a fim de obter a porcentagem de eliminação da saliva, sendo considerada normal uma eliminação superior a 50%.

Cintilografias com Citrato de Gálio-67 (^{67}Ga)

Avaliou a presença ou ausência de infiltrado inflamatório nas glândulas salivares maiores. Foram realizadas após 48 horas após injeção venosa de 111MBq (3mCi) de ^{67}Ga com o paciente em decúbito dorsal, sob câmara de cintilação computadorizada, equipada com colimador de média energia. Foram realizadas imagens nas projeções anteriores, OAD e OAE em 30° por 600 segundos (ou 500.000 contagens).

Após a captação do ^{67}Ga , a radioatividade presente nas glândulas salivares maiores foram qualitativamente avaliadas por dois médicos nucleares e aquelas que apresentaram hipercaptação de ^{67}Ga foram classificadas como positivas e aquelas onde não houve aumento da captação do radiofármaco foram classificadas como negativas (fisiológicas). Em caso de discordância, a decisão final foi obtida por consenso.

Não há na literatura relatos sobre efeitos colaterais usando os radiofármacos que serão utilizados no estudo.

Biópsia de Glândula Salivar Menor

A biópsia de glândula salivar menor foi realizada ao redor do dia +100 pós TCPH, como parte do Protocolo de avaliação para DECHc, no lábio inferior, a 1 cm do fórnice vestibular, a 1 cm do freio labial, utilizando anestesia local, “*punch*” de 0,4mm de diâmetro e posterior sutura. Os fragmentos foram enviados ao Departamento de Anatomia Patológica da FCM/Unicamp, corados com a técnica de hematoxilina-eosina (H&E) e analisados à microscopia óptica, e classificados segundo os critérios de HORN et al., (1995), descritos na Tabela 5:

Tabela 5: Classificação histopatológica da DECHc na mucosa bucal e glândula salivar menor (HORN et al., 1995).

GRAU I	- Mucosa: vacuolização das células basais, moderado infiltrado linfocitário, moderada exocitose epitelial. - Glândula Salivar: moderado infiltrado intersticial.
GRAU II	- Mucosa: vacuolização basal, células epiteliais disceratóticas, necrose dos ceratinócitos com satelitose, moderado a intenso infiltrado linfocitário na submucosa e moderada exocitose epitelial. - Glândula Salivar: moderada destruição acinar, dilatação ductal, metaplasia escamosa, acúmulo de muco, fibrose moderada, proliferação de células ductais e infiltrado linfocitário periductal.
GRAU III	- Mucosa: clivagem focal entre o epitélio e o cório, intenso infiltrado linfocitário no cório, células epiteliais disceratóticas, exocitose linfocitária. - Glândula Salivar: moderado infiltrado intersticial, destruição difusa dos ductos e ácinos.
GRAU IV	- Mucosa: separação entre o epitélio e o cório. - Glândula Salivar: completa perda dos ácinos, ductos acentuadamente dilatados e fibrose intersticial com ou sem infiltrado.

Períodos de exame clínico e imaginológico pós TCPH

Os exames e as avaliações foram repetidos ao redor dos dias:

+30: período médio de “pega” do enxerto.

+60: período avaliatório protocolar da Unidade de Transplante de Medula Óssea.

+100: período avaliatório protocolar da Unidade de Transplante de Medula Óssea para diagnóstico de DECHc.

Aspectos Éticos

O protocolo de estudo foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa (CEP) da Faculdade de Ciências Médicas (FCM), Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP) – proc. n.º 227/2000. Todos os indivíduos que aceitaram participar do estudo foram esclarecidos e assinaram um termo de consentimento esclarecido. Foi esclarecido para todos os participantes que poderiam deixar o estudo em qualquer fase, não prejudicando o tratamento proposto.

RESULTADOS

Característica da amostra

Foram inseridos no estudo, 20 pacientes submetidos ao TCPH alogênico relacionado HLA idêntico, de medula óssea (MO) ou células progenitoras periféricas (CPP), na Unidade de Transplante de Medula Óssea do HC/Hemocentro – Unicamp, no período de março de 2002 a dezembro de 2003. Dos 20 pacientes, 12 (60%) eram do sexo masculino e 8 (40%) eram do sexo feminino. Dezesete (85%) pacientes eram portadores de LMC e 3 (15%) eram portadores de AAG. A mediana de idade dos pacientes foi de 39 anos (30 a 55 anos). Dos 20 pacientes, 14 (70%) foram submetidos a enxerto de MO, enquanto 6 (30%) deles foram submetidos ao transplante de CPP. A Tabela 6 mostra a caracterização individual de cada paciente, idade e doença de base.

Tabela 6: Característica individual dos Pacientes inseridos no estudo (n=20)

Paciente	Idade	Gênero	Doença de Base	Tipo do Enxerto
1	39	M	LMC	MO
2	30	F	LMC	MO
3	42	F	LMC	MO
4	39	F	AAG	MO
5	42	M	LMC	MO
6	46	M	LMC	MO
7	38	M	LMC	MO
8	53	M	LMC	CPP
9	39	M	AAG	MO
10	34	F	LMC	CPP
11	37	M	LMC	MO
12	36	F	AAG	MO
13	55	M	LMC	CPP
14	31	M	LMC	MO
15	54	F	LMC	CPP
16	32	M	LMC	MO
17	54	F	LMC	MO
18	41	F	LMC	MO
19	36	M	LMC	CPP
20	38	M	LMC	CPP

(LMC: Leucemia Mielóide Crônica; AAG: Anemia Aplástica Grave; MO: Medula Óssea; CPP: Células Progenitoras Periféricas; M: masculino; F: feminino).

Dos 20 pacientes iniciais, 14 (70%) chegaram no D+100 e finalizaram o estudo, sendo que cinco (25%) pacientes foram a óbito por causas relacionadas ao TCPH (entre o D+30 e o D+100), conforme descrito na Tabela 7. Um paciente desistiu de continuar inserido no estudo. Este paciente fez somente a primeira avaliação, pré TCPH.

Tabela 7: Causas de óbito dos pacientes

<i>Paciente</i>	<i>Data do óbito (Aproximada)</i>	<i>Causa</i>
10	D+ 50	DECH aguda de intestino grau IV
12	D+ 25	Hepatite Fulminante
16	D+ 30	Sepsis
18	D+ 82	Primária: DECH aguda de intestino, fígado e pele Secundária: Sepsis
19	D+ 79	Primária: Sepsis Secundária: DECH aguda grau II Insuficiência Renal Aguda Cistite Hemorrágica

(DECH: doença do enxerto contra o hospedeiro)

Avaliação Clínica da Cavidade Oral

Os pacientes foram submetidos a avaliações clínicas nos períodos de estudo, conforme descrito na metodologia (pré TCPH, D+30, D+60, D+100). Previamente ao TCPH, foram avaliados os índices de placa dentária (IP), gengival (IG) e dentes cariados, perdidos e obturados (CPOD).

Resultados da Avaliação dos Índices: Índice de Dentário (CPOD), Índice de Placa (IP) e Índice Gengival (IG)

A mediana dos índices de placa e gengival obtidos na avaliação pré TCPH foram, respectivamente, 0,7 (0 – 2,8) e 1,0 (0 – 1,25). O índice

dentário (CPOD) mostrou a mediana de 21,5 dentes (4 – 32) onde foi observada a mediana de 1,5 dentes (0 - 5) cariados, perdidos – 8,5 dentes (1-32) e obturados – 9 dentes (0 – 18). Na Tabela 8 estão sumarizados os achados clínicos referente aos índices de placa e gengival e o índice CPO.

Tabela 8: Resultados dos achados clínicos referentes aos IP, IG e CPOD.

Paciente	IP	IG	CPOD			
			C	P	O	CPOD
1	0	1	3	1	18	22
2	0,45	0,6	0	3	11	14
3	0	0	4	16	4	24
4	0	0	0	7	12	19
5	0,4	1,2	3	5	11	19
6	1	1	4	20	0	24
7	1	1	2	18	0	20
8	NA	NA	0	32	0	32
9	1	1	5	19	0	24
10	0	0	0	1	17	18
11	1	1	0	17	9	26
12	0	0,5	1	8	10	19
13	NA	NA	0	32	0	32
14	1	1	3	9	3	15
15	2,8	1	5	12	9	26
16	0	0,4	2	1	1	4
17	0,8	0,2	1	11	9	21
18	1	1	5	5	13	23
19	1,25	1,25	1	4	15	20
20	0,6	1	0	7	16	23

(IP – Índice de Placa; IG – Índice Gengival; C – Cariado; P – Perdido; O – Obturado; NA: não avaliado)

A Figura 5 ilustra as medianas do IP, IG e CPO.

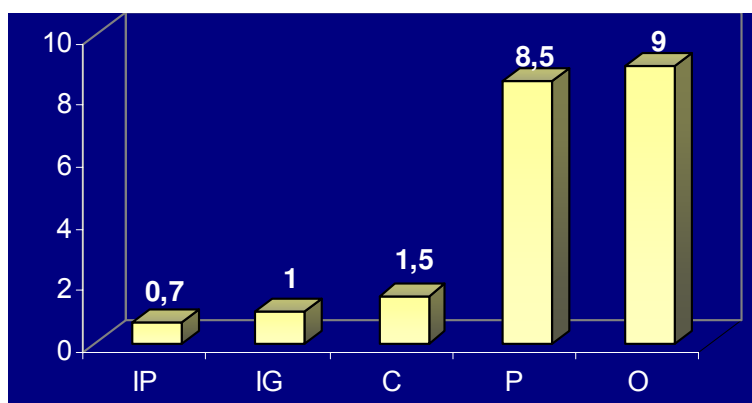


Figura 5: Ilustração das medianas da condição de saúde oral dos pacientes pré TCPH (CPOD de 21,5 dentes; IP = índice de Placa; IG= índice gengival; C= cariado; P= perdido; O= obturado).

Resultados da Avaliação Clínica:

Pré TCPH:

Do total de 20 pacientes inseridos no estudo, quatro pacientes (20%) apresentaram gengivite enquanto 2 apresentou gengivite associada a periodontite. Um paciente apresentou hipossalivação, porém sem queixa subjetiva da alteração. Um paciente apresentou ulcerações em mucosa jugal, com aparência clínica de uma ulceração inespecífica sem infecção sobreposta.

D+30 Pós TCPH:

No D+30, dos 17 pacientes avaliados, 7 (41%) apresentaram mucosa oral sem alterações onde 3 apresentaram xerostomia e 3 mostraram a presença de eritema, independentes um do outro. Dois pacientes mostraram associação de xerostomia e eritema. Nenhuma outra alteração foi vista nessa avaliação.

D+60 Pós TCPH:

Dezessete pacientes foram avaliados, dos quais 2 (12,%) apresentaram mucosa oral sem alterações, 1 apresentou xerostomia e 3 apresentaram eritema. Seis pacientes (37,5%) apresentaram uma associação de xerostomia e eritema. Nesse período foi observado que dos 16 pacientes, 2 (12,%) apresentaram infecção por *Candida sp* em cavidade oral, provavelmente decorrente do tratamento imunossupressor usado. Nenhuma outra alteração foi observada.

D+100 Pós TCPH:

Dos catorze pacientes que foram avaliados, 5 (35,7%) apresentaram cavidade oral sem alterações clínicas. Um paciente apresentou xerostomia e 1 mostrou mucosa oral eritematosa. Em 6 pacientes (43%) foi observada uma associação entre xerostomia e eritema. Um paciente apresentou reação liquenóide em região posterior de mandíbula e xerostomia grave, com diagnóstico clínico e histopatológico de GVHD crônico.

Avaliação do fluxo salivar não estimulado

A avaliação do fluxo salivar não estimulado pré TCPH mostrou uma mediana de 0,76 ml/min (0,4 – 4,72 ml/min). Após o TCPH, as medianas do fluxo salivar não estimulado foram 0,69 ml/min (0,46 – 1,96 ml/min) no 4D+30, 0,67 ml/min (0,3 – 1,68 ml/min) no D+60 e 0,65 ml/min (0,3 – 1,2 ml/min) no D+100. Os dados referentes à coleta não estimulada de saliva, a média e a mediana estão apresentados na Tabela 9.

Tabela 9: Resultados da variação do fluxo salivar não estimulado obtidos pré TCPH e nos D+30, D+60 e D+100 pós TCPH (em ml/min).

Paciente	Fluxo salivar Pré TCPH	Fluxo salivar D+30	Fluxo salivar D+60	Fluxo salivar D+100
1	1,04	1,02	1,68	1,12
2	0,77	0,78	1,03	0,97
3	0,57	0,68	1,04	0,88
4	0,61	1,08	1,4	0,99
5	0,78	1,96	1,45	1,2
6	0,76	0,7	0,3	0,37
7	0,76	0,68	0,67	0,5
8	1,1	0,89	0,52	0,65
9	0,4	0,5	0,47	0,6
10	4,72	NA	NA	NA
11	0,78	0,76	0,75	0,76
12	0,46	NA	NA	NA
13	0,7	0,98	1,02	NA
14	0,97	0,52	0,4	0,3
15	0,68	0,56	0,5	0,44
16	0,78	NA	NA	NA
17	0,75	0,46	0,50	0,55
18	0,54	0,5	NA	NA
19	0,76	0,6	NA	NA
20	0,70	NA	NA	NA

(TCPH – transplante de células progenitoras hematopoéticas; NA: não avaliado; *p-value não significativo*).

A Figura 6 ilustra a variação do fluxo salivar de acordo com a mediana, em ml/min. A Figura 7 ilustra em forma de boxplot a variação do fluxo salivar do grupo, onde a ilustração é feita por uma diferença entre os quartis superior e inferior, e a mediana foi representada pelas linhas brancas de subdivisão nas caixas.

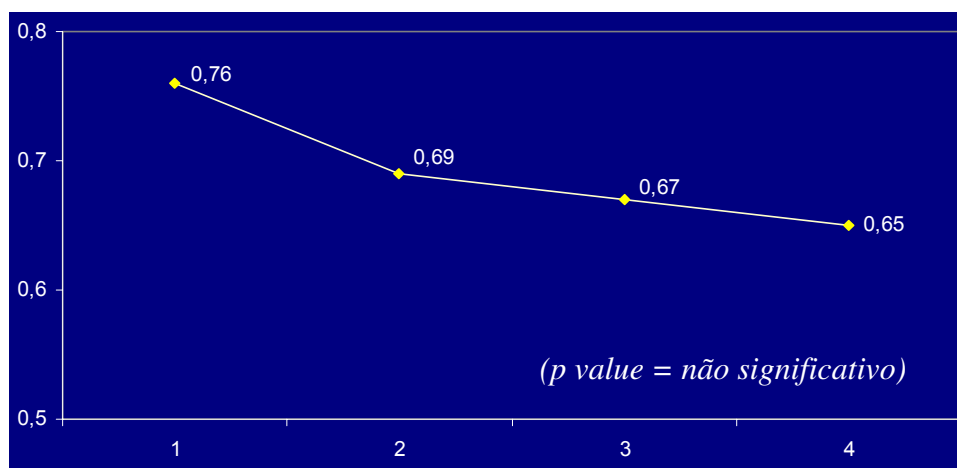


Figura 6: Ilustração da variação da mediana do fluxo salivar (em ml/min).

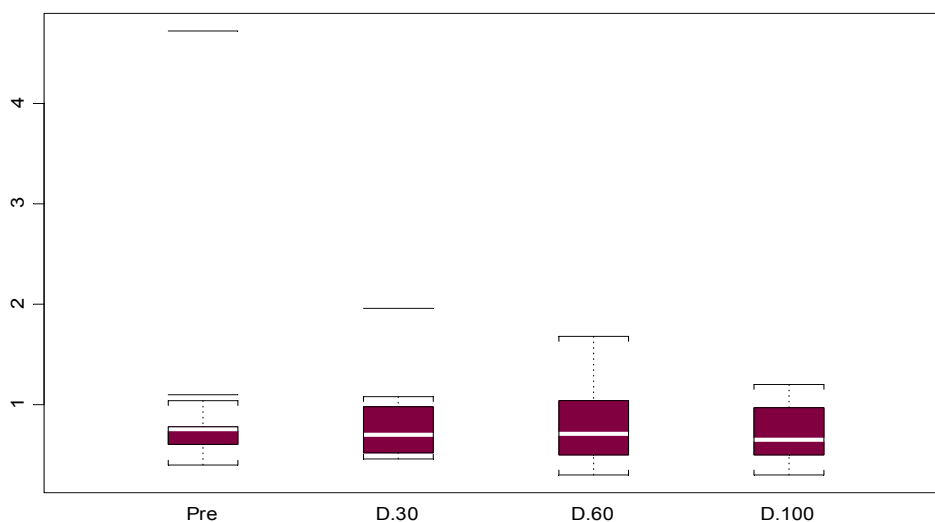


Figura 7: Boxplot do fluxo salivar nos períodos de avaliação (em ml/min).

Cintilografias com pertecnetato-^{99m}Tc

Pré TCPH: captação e eliminação do pertecnetato-^{99m}Tc

Vinte pacientes foram submetidos à avaliação com pertecnetato-^{99m}Tc. Destes, a captação pelas glândulas parótidas apresentou-se normal em 17/20 pacientes e pelas glândulas submandibulares em 16/20 pacientes enquanto 3/20 pacientes apresentaram redução na captação nas glândulas parótidas e 4/20 nas submandibulares.

A eliminação do pertenetato-^{99m}Tc apresentou normal pelas glândulas parótidas em 18 pacientes e pelas glândulas submandibulares em 15 pacientes. Em 2 pacientes foi observada redução na eliminação pelas glândulas parótidas e 5 pelas submandibulares.

D+30 Pós TCPH: captação e eliminação do pertenetato-^{99m}Tc

Neste período, cinco pacientes não foram avaliados, por óbito relacionado ao TCPH.

Nos 15 pacientes avaliados, a captação do pertenetato-^{99m}Tc pelas glândulas parótidas apresentou-se normal em 12 pacientes e pelas glândulas submandibulares em 7 pacientes. Em 3 pacientes houve redução na captação pelas glândulas parótidas e 8 pelas submandibulares.

A eliminação do pertenetato-^{99m}Tc apresentou-se normal pelas glândulas parótidas em 10 pacientes e pelas glândulas submandibulares em 3 pacientes. Cinco pacientes apresentaram redução na excreção nas glândulas parótidas e 12 nas submandibulares.

D+60 Pós TCPH: captação e eliminação do pertenetato-^{99m}Tc

Neste período, cinco pacientes não foram avaliados, por óbito relacionado ao TCPH.

Nos 15 pacientes avaliados, a captação do pertenetato-^{99m}Tc pelas glândulas parótidas apresentou-se normal em 13 pacientes e pelas glândulas submandibulares em 10 pacientes. Dois pacientes apresentaram redução na captação pelas glândulas parótidas e 5 pelas submandibulares.

A eliminação do pertenetato-^{99m}Tc apresentou-se normal pelas glândulas parótidas em 11 pacientes e pelas glândulas submandibulares em 5 pacientes. Quatro pacientes apresentaram redução na excreção pelas glândulas parótidas e 10 pelas submandibulares.

D+100 Pós TCPH: captação e eliminação do pertenetato-^{99m}Tc

Neste período, seis pacientes não foram avaliados, por óbito relacionado ao TCPH.

Dos 14 pacientes avaliados, a captação do pertenetato-^{99m}Tc pelas glândulas parótidas apresentou-se normal em 12 pacientes e pelas glândulas submandibulares em 12 pacientes. Dois pacientes apresentaram redução na captação pelas glândulas parótidas e 2 pelas submandibulares.

A eliminação do pertenetato-^{99m}Tc apresentou-se normal pelas glândulas parótidas em 12 pacientes e pelas glândulas submandibulares em 6 pacientes. Dois pacientes apresentaram redução na excreção pelas glândulas parótidas e 8 pelas submandibulares.

As Figuras 8 e 9 ilustram os resultados da captação e eliminação do pertecnetato-^{99m}Tc pelas glândulas parótidas e submandibulares, respectivamente.

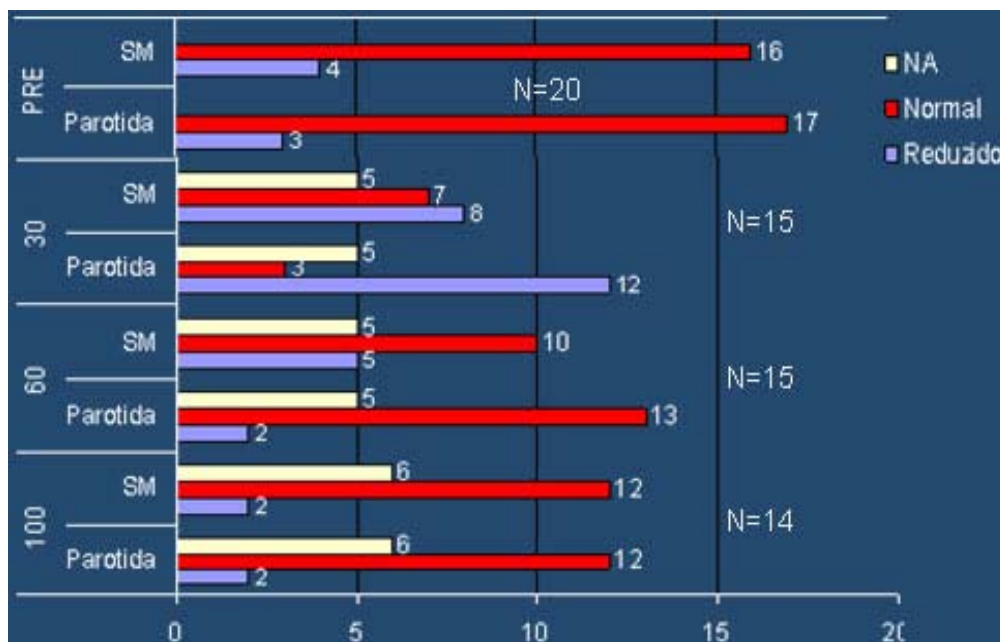


Figura 8: Resultados descritivos da captação de pertecnetato-^{99m}Tc pelas glândulas salivares maiores.

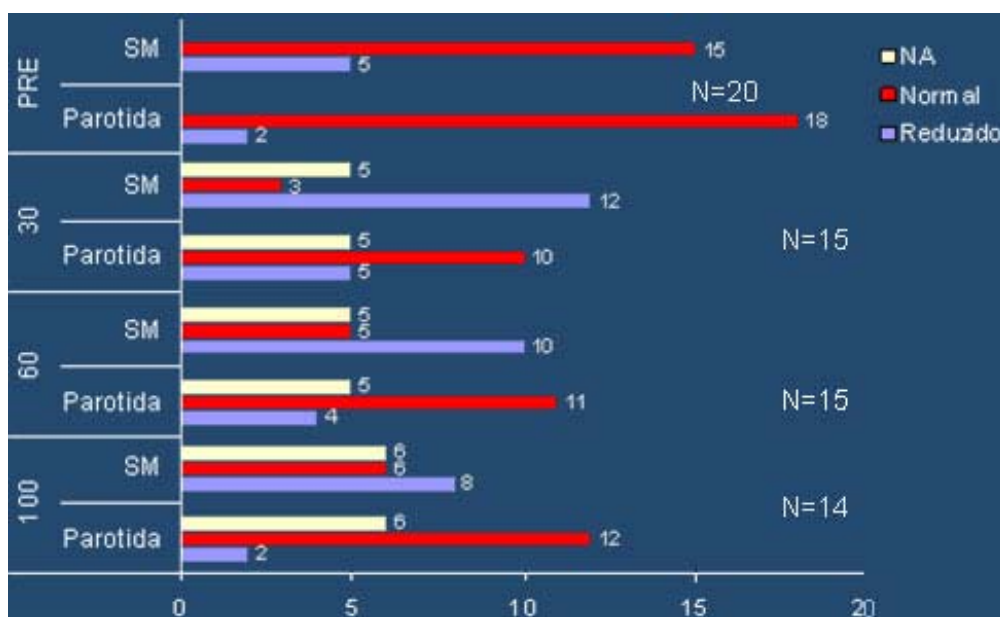


Figura 9: Resultados descritivos da eliminação de pertechnetato-^{99m}Tc pelas glândulas salivares maiores.

Resultados quantitativos da excreção de pertechnetato-^{99m}Tc (%)

Pré TCPH: as glândulas parótidas apresentaram uma mediana de excreção de pertechnetato-^{99m}Tc de 60% (30 – 78%) na parótida esquerda e 56,5% (28% - 81%) na parótida direita. A glândula submandibular esquerda apresentou mediana 51,16% (28% - 74%) de excreção de pertechnetato-^{99m}Tc enquanto a submandibular direita, 50% (28% - 85%).

D+30: a glândula parótida esquerda apresentou mediana de 60% (39% - 83,5%) de excreção de pertechnetato-^{99m}Tc e 59,5% (30,7% - 81,7%) na parótida direita. A glândula submandibular esquerda apresentou mediana 40,34% (15,9% - 57%) de excreção de pertechnetato-^{99m}Tc enquanto a submandibular direita, 41,5% (24,9% - 56%).

D+60: a glândula parótida esquerda apresentou mediana de 66% (0 – 72%) de excreção de pertechnetato-^{99m}Tc e 62,45% (0,5% - 99%) na parótida direita. A glândula submandibular esquerda apresentou mediana 37%

(0,03% - 84%) de excreção de pertecnetato-^{99m}Tc enquanto a submandibular direita, 37% (8% - 75%).

D+100: a glândula parótida esquerda apresentou mediana de 61,66% (6% - 75%) de excreção de pertecnetato-^{99m}Tc e 64% (0 - 77%) na parótida direita. A glândula submandibular esquerda apresentou mediana 43% (12% - 84%) de excreção de pertecnetato-^{99m}Tc enquanto a submandibular direita, 45,5% (5% - 72%).

As medianas dos resultados quantitativos da excreção do pertecnetato-^{99m}Tc estão representados na Figura 10.

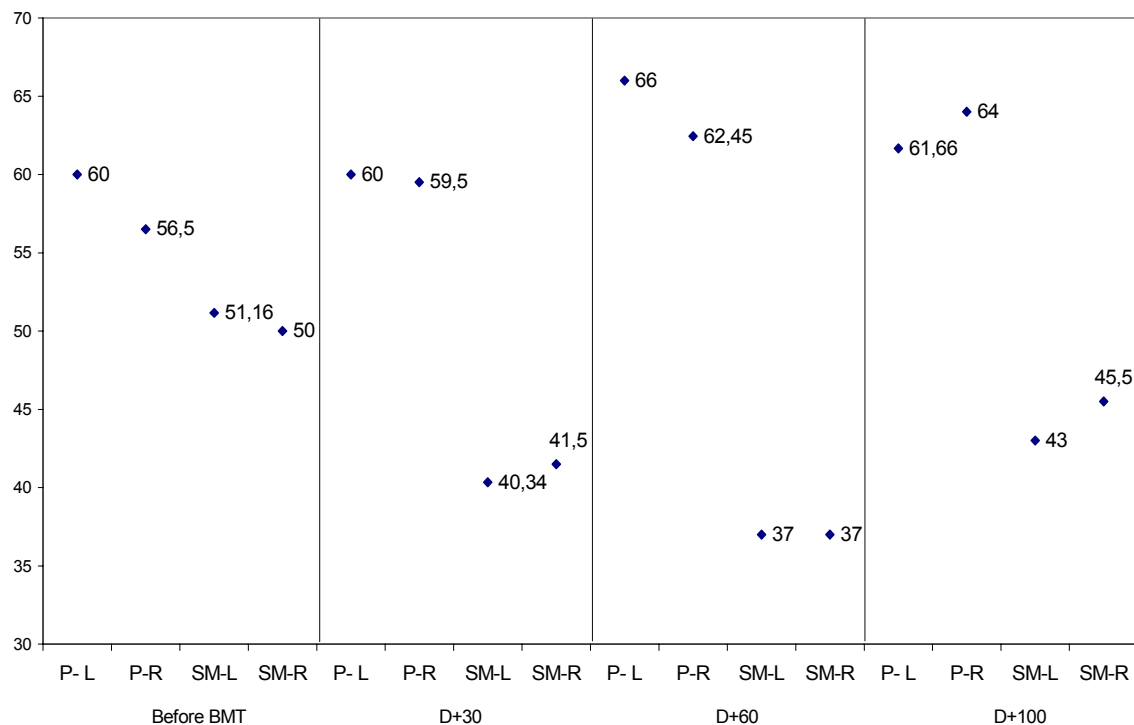


Figura 10: Representação das medianas (%) de eliminação de pertecnetato-^{99m}Tc pelas glândulas submandibulares (P-E: parótida esquerda; P-D: parótida direita; SM-E; submandibular esquerda; SM-D: submandibular direita).

A Tabela 10 ilustra o resultado da captação do pertecnetato-^{99m}Tc pelas glândulas salivares maiores. A Tabela 11 ilustra a porcentagem de eliminação do pertecnetato-^{99m}Tc pelas glândulas salivares maiores.

Tabela 10: Ilustração da porcentagem de captação de pertecnetato-99mTc pelas glândulas salivares maiores. (NA: não avaliado; SM: submandibular).

Pacientes	PRÉ TCPH		D+30		D+60		D+100	
	Parótida	SM	Parótida	SM	Parótida	SM	Parótida	SM
1	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Reduzido	Reduzido	Normal
2	Normal	Normal	Normal	Normal	Reduzido	Reduzido	Reduzido	Normal
3	Normal	Reduzido	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
4	Reduzido	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Reduzido	Normal
5	Normal	Normal	Normal	Reduzido	Normal	Normal	Normal	Normal
6	Normal	Normal	Reduzido	Reduzido	Reduzido	Reduzido	Normal	Normal
7	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Reduzido	Reduzido	Normal
8	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
9	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
10	Normal	NA	NA	NA	NA	NA	NA	Normal
11	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Reduzido	Reduzido
12	Normal	NA	NA	NA	NA	NA	NA	Normal
13	Reduzido	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Reduzido
14	Normal	NA	Normal	Normal	Normal	Normal	NA	Normal
15	Normal	Reduzido	Normal	Normal	Normal	Normal	Reduzido	Normal
16	Normal	NA	NA	NA	NA	NA	NA	Reduzido
17	Normal	Reduzido	Reduzido	Normal	Normal	Reduzido	Reduzido	Normal
18	Reduzido	Normal	NA	NA	NA	NA	Normal	Reduzido
19	Normal	Normal	Normal	NA	NA	Normal	Reduzido	Normal
20	Normal	NA	NA	NA	NA	NA	NA	Normal

Tabela 11: Resultados da eliminação de pertenetato-^{99m}Tc pelas glândulas salivares maiores nos períodos de estudo. (SM: submandibular; P: Parótida; D: Direita; E: Esquerda; NA: Não Avaliado)

Pacientes	ELIMINAÇÃO DO PERTECNETATO- ^{99m} -Tc (%)															
	Pré TCPH				D+30				D+60				D+100			
	P- E	P-D	SM-E	SM-D	P- E	P-D	SM-E	SM-D	P- E	P-D	SM-E	SM-D	P-E	P-D	SM-E	SM-D
1	72	67	51	50	65	64	28	29	71	76	34	37	75	77	62	61
2	78	71	50	51	83,5	81,7	37	40	69	70	25	37	72	65	31	22
3	30	45	35	41	39	37	51	48	66	68	37	35	68	67	48	49
4	60	81	74	85	69	77	41	55	90	99	66	75	58	63	44	42
5	57	53	55	52	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
6	60	57	57	56	60	57	57	56	60	57	57	56	52	52	42	40
7	45	51	33	42	82	79	55	53	93	71	84	72	93	74	84	72
8	74,81	70,84	51,32	50,05	50	59	42	39	51	50	33	28	66,6	68,1	44,3	54,7
9	60	56	58	49	68	66	50	45	69	61	39	36	68	66	50	48
10	78	78	56	50	68	59	37	37	67	74	50	48	52	64	33	32
11	78	80	71	63	53,3	30,7	15,9	24,9	0	0,5	0,03	8	6	0	12	5
12	50	53	39	38	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
13	63	51	29	28	60	59	30	35	51,01	47,58	31,82	33,87	51	56	25	46
14	72	60	60	50	72	60	50	50	61,88	62,45	32,58	35,99	63	64	38	45
15	75	69	70	67	47,25	60,24	40,68	47,02	36	46	37	42	60,32	61,79	52,8	56,8
16	53,95	52,31	54,05	63,7	45,28	36,51	30,85	25,83	49	39	26	34	31,26	27,03	30,65	29,34
17	56	61	28	34	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
18	31	28	33	36	58	60	40	43	72	70	50	50	NA	NA	NA	NA
19	53	48	40	57	60	58	32	28	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
20	61	56	39	37	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA

Cintilografias com ^{67}Ga

Pré TCPH:

Vinte pacientes não apresentaram captação positiva de ^{67}Ga nas glândulas parótidas e apenas 1 paciente apresentou hipercaptação do ^{67}Ga nas glândulas submandibulares.

D+30 Pós TCPH:

Neste período, cinco pacientes não foram avaliados, por óbito relacionado ao TCPH.

Doze apresentaram ^{67}Ga negativo nas parótidas e 9 nas submandibulares. Três pacientes apresentaram hipercaptação de ^{67}Ga nas glândulas parótidas e 6 pacientes nas glândulas submandibulares.

D+60 Pós TCPH:

Neste período, cinco pacientes não foram avaliados, por óbito relacionado ao TCPH.

Doze pacientes apresentaram ^{67}Ga negativo nas parótidas e 8 nas submandibulares. Três pacientes apresentaram hipercaptação de ^{67}Ga nas glândulas parótidas e 7 pacientes nas glândulas submandibulares.

D+100 Pós TCPH:

Neste período, seis pacientes não foram avaliados, por óbito relacionado ao TCPH.

Dez apresentaram ^{67}Ga negativo nas parótidas e 7 nas submandibulares. Quatro pacientes apresentaram hipercaptação de ^{67}Ga nas glândulas parótidas e 7 pacientes nas glândulas submandibulares.

A Tabela 12 mostra, individualmente, os resultados da captação do ^{67}Ga pelas glândulas salivares maiores. A Tabela 13 ilustra de maneira geral a captação do ^{67}Ga pelas glândulas salivares maiores.

Tabela 12: Resultados das cintilografias com gálio-67 (SM: submandibular; TCPH: Transplante de células progenitoras hematopoéticas).

Paciente	Parótida Pré TCPH	SM Pré TCPH	Parótida D+30	SM D+30	Parótida D+60	SM D+60	Parótida D+100	SM D+100
1	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo	Positivo	Positivo	Positivo
2	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
3	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo
4	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
5	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo
6	Negativo	Negativo	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo
7	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo	Positivo	Negativo	Positivo
8	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
9	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
10	Negativo	Negativo	Na	Na	Na	Na	Na	Na
11	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo
12	Negativo	Negativo	Na	Na	Na	Na	Na	Na
13	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
14	Negativo	Negativo	Positivo	Positivo	Negativo	Positivo	Negativo	Positivo
15	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo	Negativo
16	Negativo	Positivo	Na	Na	Na	Na	Na	Na
17	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
18	Negativo	Negativo	Na	Na	Na	Na	Na	Na
19	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo	Negativo	Na	Na
20	Negativo	Negativo	Na	Na	Na	Na	Na	Na

Resultados

Tabela 13: Resultados gerais das cintilografias com ^{67}Ga .

	Parotida Pré TCPH	SM Pré TCPH	Parotida D+30	SM D+30	Parotida D+60	SM D+60	Parotida D+100	SM D+100
Negativo	20	19	12	9	12	8	9	6
Positivo	0	1	3	6	3	7	5	8
Não avaliados	0	0	5	5	5	5	6	6

(TCPH: transplante de células progenitoras hematopoéticas; SM: submandibular)

A Figura 11 ilustra os resultados das cintilografias com ^{67}Ga pré TCPH, nos D+30, D+60 e D+100.

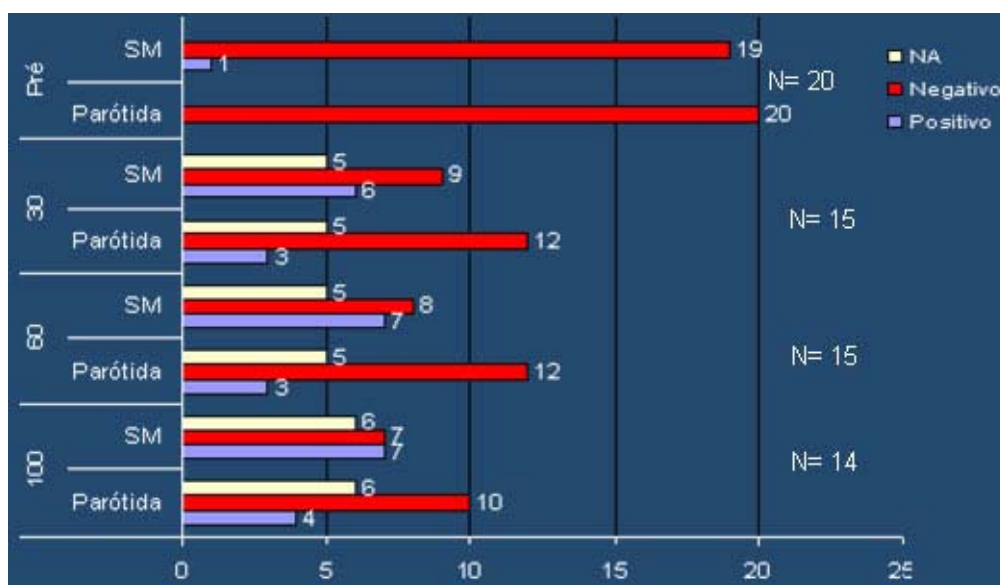


Figura 11: Resultados descritivos da captação do ^{67}Ga pelas glândulas salivares maiores.

A Figura 12 mostra uma sequência de imagens com pertecnetato- ^{99m}Tc e ^{67}Ga em um paciente submetido ao TCPH. As imagens com pertecnetato- ^{99m}Tc mostram que pré TCPH as glândulas salivares maiores apresentaram captação e eliminação normal do radiofármaco e a cintilografia com ^{67}Ga não apresentaram hipercaptação pelas glândulas salivares maiores. Nos D+30 e D+60, as glândulas submandibulares apresentam redução tanto na captação quanto na eliminação do pertecnetato- ^{99m}Tc e as cintilografias com ^{67}Ga mostram hipercaptação nas glândulas submandibulares. No D+100, as

glândulas submandibulares mostram captação normal e redução na excreção do pertecnetato- ^{99m}Tc , enquanto as cintilografias com ^{67}Ga mostram hiper captação pelas glândulas submandibulares.

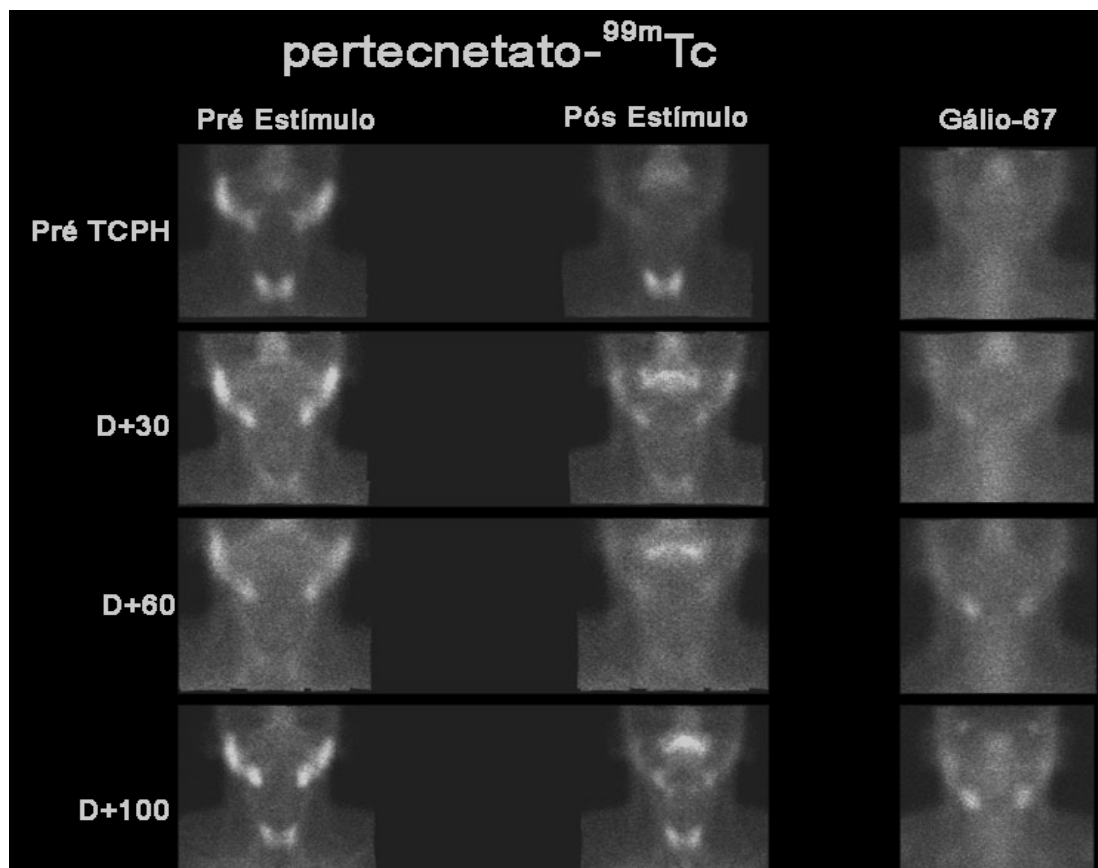


Figura 12: Imagens pré e pós estímulo com pertecnetato- ^{99m}Tc e com ^{67}Ga em um paciente durante o período de estudo.

Biópsia de glândulas salivares menores

As biópsias das glândulas salivares menores foram realizadas, por volta do D+100, conforme protocolo Institucional, em 13 (72,2%) dos 20 pacientes inicialmente inseridos.

Destes 13 pacientes, observou-se que 12 (92,3%) apresentaram alterações Grau I da classificação de Horn (HORN et al., 1995) e 1 manifestou GVHD grau II.

A classificação Grau I de Horn compreende as glândulas salivares menores com moderado infiltrado inflamatório intersticial e mucosa

oral com vacuolização das células basais, moderado infiltrado linfocitário, moderada exocitose epitelial. A classificação Grau II compreende as glândulas salivares menores com moderada destruição acinar, dilatação ductal, metaplasia escamosa, acúmulo de muco, fibrose moderada, proliferação de células ductais e infiltrado linfocitário periductal e mucosa oral com vacuolização basal, células epiteliais disceratóticas, necrose de ceratinócitos com satelitose, moderado a intenso infiltrado linfocitário na submucosa e moderada exocitose epitelial. A Tabela 14 mostra os resultados das biópsias de glândulas salivares menores.

Tabela 14: Resultados das biópsias de glândulas salivares menores obtidas aos 100 dias pós TCPH.

Paciente	Biópsia D+100	Xerostomia D+100
1	Grau I	Não
2	Grau I	Sim
3	Grau I	Não
4	Grau I	Não
5	Grau I	Não
6	Grau II	Sim
7	Grau I	Sim
8	Grau I	Sim
9	Grau I	Não
10	NA	NA
11	Grau I	Não
12	NA	NA
13	NA	NA
14	Grau I	Sim
15	Grau I	Sim
16	NA	NA
17	Grau I	Sim
18	NA	NA
19	Grau II	Sim
20	NA	NA

(NA - Não avaliado)

DISCUSSÃO

Foi avaliada neste trabalho a influência do condicionamento pré TCPH nas glândulas salivares maiores, através da cintilografia com gálio-67 e pertecnetato-^{99m}Tc.

A saliva apresenta importante função na manutenção da saúde oral, seja por sua parte fluida ou pelos componentes específicos nela encontrados (DAHLLOF et al., 1997; DENS et al., 1996a; DENS et al., 1996b; HARRISON et al., 1998). O fluxo salivar pode ser alterado por diferentes motivos, como (1) fatores que alteram a função nervosa responsável pelo estímulo à glândula salivar, com (2) fatores que afetem a função acinar e ductal e (3) fatores resultantes da lesão física nas estruturas responsáveis pela salivação (SCHUBERT e IZUTSU, 1987). Alterações no fluxo salivar em pacientes em tratamento antineoplásico foram relatadas por diferentes autores (BLOOMGREN et al., 2002; MEURMAN et al., 1997; CHAUSHU et al., 1995).

Neste trabalho, a xerostomia foi uma das queixas mais comuns dos pacientes avaliados e foi confirmada pelos parâmetros objetivos do exame clínico. No D+100, dos 14 pacientes que completaram o estudo, 8 apresentaram queixa de xerostomia. Foi observada a ausência do lago salivar sublingual e aderência da espátula de madeira à mucosa jugal. Essa queixa pode também estar relacionada às conseqüências tardias do uso das drogas no período de condicionamento (NAKAMURA et al., 1996). CHAUSHU et al., (1995) estudou os efeitos dos regimes de condicionamento (com radioterapia corporal total associada ou não) em parótida em 15 pacientes submetidos ao TCPH, dos quais, 11 pacientes foram submetidos ao TCPH alogênico. Os autores demonstraram que o fluxo salivar daqueles pacientes submetidos a ICT era menor em cerca de 60% a 68% entre 2 a 5 meses após o TCPH. Naqueles pacientes que foram submetidos ao regime de condicionamento apenas com quimioterapia, os autores relataram que o fluxo salivar apresentou recuperação ao redor do D+30 pós TCPH. Os resultados do fluxo salivar foram comparados com um grupo controle sadio composto por 9 pacientes. Os autores, ainda, discutiram que essa recuperação parcial poderia estar relacionada aos efeitos tardios da própria quimioterapia utilizada no condicionamento (ácinos) com também, pelos efeitos tóxicos permanentes provocados pela radioterapia (ácinos e ductos).

Os resultados encontrados na avaliação do fluxo salivar deste trabalho mostrou haver uma discreta redução da mediana ao redor do D+30, quando comparado ao fluxo pré TCPH. Os resultados obtidos da avaliação do dia +100 mostraram uma mediana do fluxo salivar menor que o período pré TCPH (pré TCPH: 0,76ml/min; D+100: 0,65ml/min), porém sem significância estatística. De acordo com um artigo de revisão feito por PORTER et al. (2004), o fluxo salivar sofre alterações nas diversas horas do dia. O fluxo não estimulado apresenta um valor de normalidade de 0,3 ml/min, reduzindo para 0,1 ml/min durante o sono e aumentando para 4,0 ml/min durante a alimentação. Para esse trabalho a coleta de saliva foi realizada no período da manhã para todos os pacientes, e os resultados mostraram não haver uma redução significativa do fluxo salivar na avaliação pós TCPH comparado com o período pré TCPH (p-value=NS).

Em um estudo feito por BLOMGREN et al., (2002) com pacientes portadores de doenças onco-hematológicas submetidos a vários ciclos de quimioterapia entre 1 a 8 semanas antes da coleta de saliva, Os autores observaram que o fluxo salivar não estimulado em pacientes em quimioterapia foi menor que o grupo controle saudável. Os autores discutem que o tempo após a quimioterapia pode ser um fator importante para recuperação dos valores do fluxo salivar.

BAGESUND et al. (2000) estudaram 53 pacientes submetidos a alo TCPH há mais de 2 anos do estudo. Os resultados mostraram que a queixa de xerostomia apresentada pelos pacientes após 2 anos do TCPH pode estar inversamente correlacionada com o fluxo salivar (estimulado ou não estimulado), conforme estudo feito por BAGESUND et al., (2000). DENS et al., (1996b) estudaram 42 pacientes submetidos ao TCPH alogênico (n=20) e autólogo (n=22), onde as glândulas salivares foram excluídas do campo da irradiação corpórea total (ICT). Os pacientes submetidos ao TCPH alogênico apresentaram maior redução do fluxo salivar, porém com aproximadamente 50% de recuperação funcional glandular após 3 meses do TCPH, enquanto os pacientes submetidos ao TCPH autólogo apresentaram 70% de recuperação funcional das glândulas salivares.

O uso das cintilografias com pertecnetato-^{99m}Tc para avaliar diversas condições patológicas das glândulas salivares não é recente e seu

uso combinado com as imagens com gálio-67 proporcionou uma nova forma de diferenciar as condições patológicas das glândulas salivares (ARBAB et al., 1995; BAUR et al., 2004). As glândulas salivares estudadas apresentaram acúmulo e captação normais nos pacientes. A excreção do radiofármaco apresentou uma alteração no período pós TCPH, porém com aparente recuperação funcional.

Os resultados da avaliação com pertecnetato-^{99m}Tc deste estudo mostraram haver uma alteração nessa cintilografia em 3 pacientes no período pré – TCPH. O paciente número 8 apresentou déficit funcional na eliminação do radiofármaco na glândula submandibular (eliminação: 49%). A captação do radiofármaco pelas glândulas salivares maiores foi normal nesse período. Esse paciente evoluiu com melhora da função no D+100, eliminando 50% do radiofármaco. As cintilografias com ⁶⁷Ga não mostraram hipercaptação do radiofármaco em nenhum dos períodos de estudo. O paciente, no D+100, apresentou queixa de xerostomia, porém sem sinais clínicos de hipossalivação (fluxo salivar não estimulado: 0,65ml/min).

O paciente número 11 apresentou redução na eliminação do pertecnetato-^{99m}Tc pré TCPH (eliminação: 29%) e evoluiu com déficit funcional até o D+100 (eliminação: 25%). Os resultados da captação do radiofármaco mostraram que apresentou redução pelas glândulas submandibulares pré TCPH e captação normal nos D+60 e D+100. Esse paciente apresentou um aumento na captação do ⁶⁷Ga nas glândulas salivares maiores (parótidas e submandibulares) no D+60 e permaneceu dessa forma no D+100. Não apresentou queixa de xerostomia e a mensuração do fluxo salivar mostrou um valor de 0,76ml/min no D+100.

O paciente número 13 apresentou redução na eliminação do pertecnetato-^{99m}Tc nas glândulas parótidas (eliminação: 45%) e submandibulares (33%) pré TCPH, bem como redução na captação pelas glândulas salivares maiores. Essa captação mostrou-se normal nos D+30, D+60 e D+100. No D+30, apresentou déficit de eliminação do radiofármaco na glândula submandibular (eliminação: 50%). Não apresentou queixa de xerostomia no D+100, porém, devido às condições clínicas o paciente foi a óbito sem completar os exames. As cintilografias com gálio-67 foram estudadas por LI et al., (2003) para avaliação de lesões de natureza inflamatória. Os

autores avaliaram 11 pacientes portadores de lesões inflamatórias crônicas, como parotidite e linfadenites, após 48 horas da injeção venosa de gálio-67. Os autores constataram que dos 11 pacientes, 2 (18%) apresentaram hipercaptação do radiofármaco. Segundo os autores, o processo de vasodilatação presente nos sítios inflamatórios seja responsável pela liberação do complexo ^{67}Ga /transferrina resultando no aumento da captação do radiofármaco nessas lesões.

Os resultados do estudo com ^{67}Ga apresentados por este trabalho mostraram que apenas o paciente 16 apresentou hipercaptação do radiofármaco na glândula submandibular no período pré TCPH. Infelizmente o paciente evoluiu para o óbito (D+30 por choque séptico) não completando as avaliações restantes. No D+30 as glândulas salivares maiores apresentaram hipercaptação do ^{67}Ga , mantendo este padrão no D+60 e D+100 no grupo de pacientes estudados. Esse aumento na captação do ^{67}Ga mostrou-se maior nas glândulas submandibulares do que nas glândulas parótidas.

Esse achado é relativamente novo, já que não foi encontrado, até o momento, qualquer justificativa na literatura que possa justificar essa preferência da hipercaptação do gálio-67 pelas glândulas submandibulares, em comparação com aquela obtida nas glândulas parótidas.

As biópsias das glândulas salivares menores foram realizadas de acordo com o protocolo da Instituição, ao redor do D+100, para investigação da DECHc. Neste trabalho, 12/14 pacientes apresentaram classificação grau I de Horn, apresentando moderado infiltrado inflamatório intersticial (HORN et al., 1995). Os pacientes 369 e 383 apresentaram, nas glândulas salivares menores, um infiltrado linfocitário periductal com moderada destruição acinar, dilatação ductal, metaplasia escamosa, acúmulo de muco, fibrose moderada nas glândulas menores. Interessante notar que as cintilografias com ^{67}Ga desses mesmos pacientes, no D+100, mostraram hipercaptação do radiofármaco, podendo representar um infiltrado inflamatório nestas glândulas. Esses resultados sugerem que os achados histológicos das glândulas salivares menores podem ser semelhantes aos possíveis achados nas glândulas maiores. Importante salientar que a mediana do fluxo salivar desses pacientes foi de 0,65ml/min (mediana do fluxo salivar pré TCPH: 0,76ml/min) o que

completando o quadro clínico do paciente, justificou a queixa da xerostomia feita pelos pacientes.

Outros achados histológicos das biópsias de mucosa oral e glândula salivar menor, mostraram que apenas um paciente desenvolveu alterações grau II de Horn em glândulas salivares menores e mucosa oral. Os demais apresentaram grau I de Horn tanto em glândula salivar quanto em mucosa oral. Esses achados podem estar relacionados à imunossupressão a que esses pacientes ainda estão submetidos, pois todos estavam em uso de ciclosporina, conforme protocolo Institucional (Serviço de Transplante de Medula Óssea - Unicamp).

Os índices de Saúde Bucal, como o índice de placa bacteriana, índice gengival e índice dentário CPOD, obtidos na primeira consulta, tiveram o objetivo de avaliar as condições de saúde bucal dos pacientes. As avaliações dos índices de placa (mediana: 0,7), do índice gengival (mediana: 1,0) e do índice dentário (mediana: 21,5 dentes) dos pacientes, mostraram que esses pacientes possuíam uma condição de saúde oral regular. De acordo com a OMS (1996), o índice CPOD para adultos é de 22 dentes e não diferiu com os dados encontrados por PEREIRA et al. (1996) na população brasileira em geral. Interessante notar que, mesmo quando avaliado individualmente cada componente do índice CPOD, pode ser notada a presença de grande número de dentes obturados (mediana: 9 dentes) e extraídos (mediana: 8,5 dentes). Isso demonstra a necessidade de um trabalho educacional de base odontológica com este grupo de pacientes. As medianas dos índices IP (0,7) e IG (1,0) mostram boa saúde oral do nosso grupo de pacientes estudados. O IP mostrou uma condição clínica situada entre ausência de placa e uma discreta película adquirida à superfície dentária e o IG mostrou que havia inflamação leve de acordo com os critérios estabelecidos por SILNESS e LÖE (1963,1964).

Uma das maiores dificuldades deste trabalho foi a aceitação por parte dos pacientes em ter que repetir as cintilografias no período pós TCPH. O tamanho reduzido da amostra também foi um fator agravante na análise dos dados, porém, as alterações cintilográficas e de fluxo salivar encontradas puderam ser inicialmente avaliadas. A associação de métodos funcionais de avaliação, a avaliação clínica e as características histopatológicas podem

formar uma tríade de diagnóstico para as alterações encontradas nas glândulas salivares maiores em pacientes submetidos ao transplante de células tronco-hematopoiéticas.

CONCLUSÕES

- Queixa de xerostomia persistente após o TCPH
 - As medianas do fluxo salivar não estimulado mostraram redução após o TCPH.
- As cintilografias com pertecnetato-^{99m}Tc mostraram:
 - Redução na captação e eliminação de íons após o TCPH com aparente melhora funcional ao redor do D+100 comparado ao período imediato após o TCPH, mas inferior ao período pré-TCPH.
- As cintilografias com ⁶⁷Ga mostraram:
 - Processo inflamatório persistente nas glândulas salivares maiores até o D+100.
- As biópsias das glândulas salivares menores realizadas ao redor do D+100 apresentaram infiltrado inflamatório em 86% dos casos,
- Talvez este possa ser um mecanismo relevante para compreender a disfunção das glândulas salivares maiores, estudadas através de testes funcionais cintilográficos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ARBAB, AS, KOIZUMI K, UCHIYAMA G, ARAI T. The usefulness and limitations of combined Tc-99m pertechnetate and ⁶⁷Ga citrate imaging of salivary gland disorders. **Clin Nucl Med**. 20(1):5-12, 1995.
- BAGESUND, M.;WINIARSKI, J.;DAHLLOF, G. Subjective xerostomia in long-term surviving children and adolescents after pediatric bone marrow transplantation. **Transplantation**, 69: 822-6, 2000.
- BAUM, B.J.;BODNER, L.;FOX, P.C.;IZUTSU, K.T.;PIZZO, P.A.;WRIGHT, W.E. Therapy-induced dysfunction of salivary glands: implications for oral health. **Spec Care Dentist**, 5: 274-7, 1985.
- BAUR, D.A.;HESTON, T.F.;HELMAN, J.I. Nuclear medicine in oral and maxillofacial diagnosis: a review for the practicing dental professional. **J Contemp Dent Pract**, 5: 94-104, 2004.
- BELLM, L.A.;EPSTEIN, J.B.;ROSE-PED, A.;MARTIN, P.;FUCHS, H.J. Patient reports of complications of bone marrow transplantation. **Support Care Cancer**, 8: 33-9, 2000.
- BLOMGREN, J.;JANSSON, S.;RODJER, S.;BIRKHED, D. Secretion rate from minor salivary glands in patients with malignant haematological diseases receiving chemotherapy--a pilot study. **Swed Dent J**, 26: 75-80, 2002.
- CARRANZA, F.; NEWMAN, M.G. Classification of periodontal disease. *In*: Clinical Periodontology. FCaM Newman (Eds). New York, WB Saunders Company 1996, pp. 61-64.
- CHAUSHU, G.;ITZKOVITZ-CHAUSHU, S.;YEFENOF, E.;SLAVIN, S.;OR, R.;GARFUNKEL, A.A. A longitudinal follow-up of salivary secretion in bone marrow transplant patients. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod**, 79: 164-9, 1995.
- DAHLLOF, G.;BAGESUND, M.;RINGDEN, O. Impact of conditioning regimens on salivary function, caries-associated microorganisms and dental caries in children after bone marrow transplantation. A 4-year longitudinal study. **Bone Marrow Transplant**, 20: 479-83, 1997.
- DAVIES, A.N.;BROADLEY, K.;BEIGHTON, D. Salivary gland hypofunction in patients with advanced cancer. **Oral Oncol**, 38: 680-5, 2002.

DEMANGEAT, R.;DIDON-PONCELET, A.;CHERFAN, J.;DEMANGEAT, J.L. Stimulated salivary pertechnetate clearance revisited: correlation with dynamic scintigraphic indices in Sicca syndrome. **Clin Nucl Med**, 25: 888-94, 2000.

DENS, F.;BOOGAERTS, M.;BOUTE, P.;DECLERCK, D.;DEMUYNCK, H.;VINCKIER, F. Quantitative determination of immunological components of salivary gland secretion in transplant recipients. **Bone Marrow Transplant**, 17: 421-3, 1996a.

DENS, F.;BOOGAERTS, M.;BOUTE, P.;DECLERCK, D.;DEMUYNCK, H.;VINCKIER, F., et al. Caries-related salivary microorganisms and salivary flow rate in bone marrow recipients. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod**, 81: 38-43, 1996b.

DULLEY, F.L.;VIGORITO, A.C.;ARANHA, F.J.;STURARO, D.;RUIZ, M.A.;SABOYA, R., et al. Addition of low-dose busulfan to cyclophosphamide in aplastic anemia patients prior to allogeneic bone marrow transplantation to reduce rejection. **Bone Marrow Transplant**, 33: 9-13, 2004.

GUGGENHEIMER, J.;VERBIN, R.S.;APPEL, B.N.;SCHMUTZ, J. Clinicopathologic effects of cancer chemotherapeutic agents on human buccal mucosa. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol**, 44: 58-63, 1977.

HARRISON, T.;BIGLER, L.;TUCCI, M.;PRATT, L.;MALAMUD, F.;THIGPEN, J.T., et al. Salivary sIgA concentrations and stimulated whole saliva flow rates among women undergoing chemotherapy for breast cancer: an exploratory study. **Spec Care Dentist**, 18: 109-12, 1998.

HIROKI, A.;NAKAMURA, S.;SHINOHARA, M.;OKA, M. Significance of oral examination in chronic graft-versus-host disease. **J Oral Pathol Med**, 23: 209-15, 1994.

HORN, T.D.;REST, E.B.;MIRENSKI, Y.;CORIO, R.L.;ZAHURAK, M.L.;VOGELSANG, G.B. The significance of oral mucosal and salivary gland pathology after allogeneic bone marrow transplantation. **Arch Dermatol**, 131: 964-5, 1995.

IZUTSU, K.T.;MENARD, T.W.;SCHUBERT, M.M.;ENSIGN, W.Y.;SULLIVAN, K.;TRUELOVE, E.L., et al. Graft versus host disease-related secretory immunoglobulin A deficiency in bone marrow transplant recipients. Findings in labial saliva. **Lab Invest**, 52: 292-7, 1985.

JENSEN, S.B.; PEDERSEN, A.M.; REIBEL, J.; NAUNTOFTE, B. Xerostomia and hypofunction of the salivary glands in cancer therapy. **Support Care Cancer**, 11: 207-25, 2003.

KOHN, W.G.; SHIP, J.A.; ATKINSON, J.C.; PATTON, L.L.; FOX, P.C. Salivary gland 99mTc-scintigraphy: a grading scale and correlation with major salivary gland flow rates. **J Oral Pathol Med**, 21: 70-4, 1992.

KOPITKE, L.; GOMEZ, R.; BARROS, H.M. Opposite effects of antidepressants on unstimulated and stimulated salivary flow. **Arch Oral Biol**, 50: 17-21, 2005.

LOCKHART, P.B.; SONIS, S.T. Alterations in the oral mucosa caused by chemotherapeutic agents. A histologic study. **J Dermatol Surg Oncol**, 7: 1019-25, 1981.

LÖE, H. Periodontal disease in pregnancy. **Acta Odontol Scand**, 21: 533-35, 1964.

LÖE, H. The Gingival Index, the Plaque Index and the Retention Index Systems. **J Periodontol**, 38(6): Suppl: 610-16, 1967.

MAIN, B.E.; CALMAN, K.C.; FERGUSON, M.M.; KAYE, S.B.; MACFARLANE, T.W.; MAIRS, R.J., et al. The effect of cytotoxic therapy on saliva and oral flora. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol**, 58: 545-8, 1984.

MAJORANA, A.; SCHUBERT, M.M.; PORTA, F.; UGAZIO, A.G.; SAPELLI, P.L. Oral complications of pediatric hematopoietic cell transplantation: diagnosis and management. **Support Care Cancer**, 8: 353-65, 2000.

MALPANI, B.L.; JAISWAR, R.K.; SAMUEL, A.M. Noninvasive scintigraphic method to quantify unstimulated secretions from individual salivary glands. **Auris Nasus Larynx**, 26: 453-6, 1999.

MCGUIRE, D.B.; ALTOMONTE, V.; PETERSON, D.E.; WINGARD, J.R.; JONES, R.J.; GROCHOW, L.B. Patterns of mucositis and pain in patients receiving preparative chemotherapy and bone marrow transplantation. **Oncol Nurs Forum**, 20: 1493-502, 1993.

MISHKIN, F.S. Radionuclide salivary gland imaging. **Semin Nucl Med**, 11: 258-65, 1981.

NAGLER, R.; MARMARY, Y.; KRAUSZ, Y.; CHISIN, R.; MARKITZIU, A.; NAGLER, A. Major salivary gland dysfunction in human acute and chronic graft-versus-host disease (GVHD). **Bone Marrow Transplant**, 17: 219-24, 1996.

NAKAMURA, S.;HIROKI, A.;SHINOHARA, M.;GONDO, H.;OHYAMA, Y.;MOURI, T., et al. Oral involvement in chronic graft-versus-host disease after allogeneic bone marrow transplantation. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod**, 82: 556-63, 1996.

NEITZERT, C.S.;RITVO, P.;DANCEY, J.;WEISER, K.;MURRAY, C.;AVERY, J. The psychosocial impact of bone marrow transplantation: a review of the literature. **Bone Marrow Transplant**, 22: 409-22, 1998.

PEREIRA, A.C.; CASTELLANOS R.A.; DA SILVA, S.R.; WATANABE, M.G.; QUELUZ, D.P.; MENEGHIM, M.C. Oral health and periodontal status in Brazilian elderly. **Braz Dent J**, 7: 97-102, 1996.

PETERSON, D.E. Xerostomia--any progress? **Support Care Cancer**, 11: 199-200, 2003.

SAITO, T.;FUKUDA, H.;HORIKAWA, M.;OHMORI, K.;SHINDOH, M.;AMEMIYA, A. Salivary gland scintigraphy with 99mTc-pertechnetate in Sjogren's syndrome: relationship to clinicopathologic features of salivary and lacrimal glands. **J Oral Pathol Med**, 26: 46-50, 1997.

SALE, G.E. Follicular graft-versus-host reaction. **Dermatology**, 188: 331, 1994.

SCHUBERT, M.M.;IZUTSU, K.T. Iatrogenic causes of salivary gland dysfunction. **J Dent Res**, 66 Spec No: 680-8, 1987.

SCOTT, J.;CAWOOD, J.I.;GRIME, J.S.;CRITCHLEY, M.;JONES, R.S. Histological evaluation of quantitative scintigraphy of the salivary glands in a primate model. **Int J Oral Surg**, 13: 45-52, 1984.

SCULLY, C. Drug effects on salivary glands: dry mouth. **Oral Dis**, 9: 165-76, 2003.

SILNESS, J.; LÖE, H. Periodontal disease in pregnancy. **Acta Odontol Scand**, 24: 747-59, 1963.

SONIS, S.T.;ELTING, L.S.;KEEFE, D.;PETERSON, D.E.;SCHUBERT, M.;HAUER-JENSEN, M., et al. Perspectives on cancer therapy-induced mucosal injury: pathogenesis, measurement, epidemiology, and consequences for patients. **Cancer**, 100: 1995-2025, 2004.

SONIS, S.T.;SONIS, A.L.;LIEBERMAN, A. Oral complications in patients receiving treatment for malignancies other than of the head and neck. **J Am Dent Assoc**, 97: 468-72, 1978.

STORB, R. Preparative regimens for patients with leukemias and severe aplastic anemia (overview): biological basis, experimental animal studies and clinical trials at the Fred Hutchinson Cancer Research Center. **Bone Marrow Transplant**, 14 Suppl 4: S1-3, 1994.

VALDES OLMOS, R.A.;HOEFNAGEL, C.A.;VAN DER SCHOOT, J.B. Nuclear medicine in the monitoring of organ function and the detection of injury related to cancer therapy. **Eur J Nucl Med**, 20: 515-46, 1993.

VOGELSANG, G.B. How I treat chronic graft-versus-host disease. **Blood**, 97: 1196-201, 2001.

WOO, S.B.;LEE, S.J.;SCHUBERT, M.M. Graft-vs.-host disease. **Crit Rev Oral Biol Med**, 8: 201-16, 1997.

YAMAUCHI, K.;NOGUCHI, K.;SUZUKI, Y.;NAGAO, T. Gallium-67 uptake in the salivary glands in chronic graft-versus-host disease after bone marrow transplantation. **Clin Nucl Med**, 14: 330-2, 1989.

ANEXOS



TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

MAIOR DE IDADE

Eu, _____ autorizo o Cirurgião Dentista *Fábio Luiz Coracin*, pertencente à equipe odontológica do Hemocentro/Unicamp, a realizar em mim os exames de *cintilografia com pertecnetato e citrato de gálio* no pré TCPH e nos dias +30, +60 e +100 pós TCPH, para observar alterações nas glândulas salivares maiores pós TCPH.

Foram discutidos comigo os detalhes dos procedimentos, que incluem imagens de fluxo sanguíneo na projeção anterior da cabeça, com uma imagem a cada dois segundos, por 80 segundos, imediatamente após injeção venosa de 10mCi de pertecnetato -99m. Após 10 minutos serão adquiridas imagens estáticas das projeções anterior e oblíqua, direita e esquerda de 30° da cabeça. Após estas imagens serão administradas 2 gotas de limão na cavidade oral e 5 minutos após as imagens serão repetidas com o mesmo tempo das imagens pré estímulo. Serão feitas quantificações da radioatividade presente nas glândulas salivares pré e pós estímulo com as gotas de limão, para se obter a porcentagem de eliminação da saliva. Serão realizadas também imagens de cintilografia com citrato de gálio, obtidas na projeção anterior da cabeça esquerda e direita, após 48 horas à injeção venosa de 0,3 mCi do gálio-67.

Autorizo, também, a quantificação do fluxo salivar, no qual a coleta de saliva será de maneira não estimulada, em intervalo de 1 hora após a refeição e/ou com mesmo intervalo da última higiene bucal. Serão coletadas no mesmo período das imagens.

Todas as minhas perguntas relativas a esses procedimentos foram respondidas e minhas dúvidas esclarecidas. Esses procedimentos serão realizados sem qualquer ônus para mim. Serei informado sobre os resultados dos exames coletados, sendo mantido sigilo e caráter confidencial sobre a minha identidade quando do momento da exposição das conclusões e da publicação do projeto.

Campinas, / /

Ciente:

Testemunhas: 1.-

2.-



TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

MENOR DE IDADE

Eu, _____ autorizo o Cirurgião Dentista Fábio Luiz Coracin, pertencente à equipe odontológica do Hemocentro/Unicamp, a realizar no menor _____ os exames de cintilografia com pertecnetato e citrato de gálionio pré TCPH e nos dias +30, +60 e +100 pós TCPH, para observar alterações nas glândulas salivares maiores pós TCPH.

Foram discutidos comigo os detalhes dos procedimentos, que incluem imagens de fluxo sangüíneo na projeção anterior da cabeça, com uma imagem a cada dois segundos, por 80 segundos, imediatamente após injeção venosa de 10mCi de pertecnetato -99m. Após 10 minutos serão adquiridas imagens estáticas das projeções anterior e oblíqua, direita e esquerda de 30° da cabeça. Após estas imagens serão administradas 2 gotas de limão na cavidade oral e 5 minutos após as imagens serão repetidas com o mesmo tempo das imagens pré estímulo. Serão feitas quantificações da radioatividade presente nas glândulas salivares pré e pós estímulo com as gotas de limão, para se obter a porcentagem de eliminação da saliva. Serão realizadas também imagens de cintilografia com citrato de gálio, obtidas na projeção anterior da cabeça esquerda e direita, após 48 horas à injeção venosa de 0,3 mCi do gálio-67.

Autorizo, também, a quantificação do fluxo salivar, no qual a coleta de saliva será de maneira não estimulada, em intervalo de 1 hora após a refeição e/ou com mesmo intervalo da última higiene bucal. Serão coletadas no mesmo período das imagens.

Todas as minhas perguntas relativas a esses procedimentos foram respondidas e minhas dúvidas esclarecidas. Esses procedimentos serão realizados sem qualquer ônus para mim. Serei informado sobre os resultados dos exames coletados, sendo mantido sigilo e caráter confidencial sobre a minha identidade quando do momento da exposição das conclusões e da publicação do projeto.

Campinas, / /

Ciente:

Testemunhas: 1.-

2.-

FICHA ODONTOLÓGICA DO TCPH - Planilha de dados

UPN:_____ HC:_____

NOME: _____ DN: _____ ()

AVALIAÇÃO PRÉ- TCPH

DOENÇA DE BASE:

MEDICAÇÃO

ATUAL:

PASSADA:

PREVISÃO DO CONDICIONAMENTO:

RELATO DA CAVIDADE BUCAL:

1º COLETA DE SALIVA:

DATA

RESULTADO

1ºIMAGEM

DATA

PERTECNETATO-99mTc

GÁLIO-67

AVALIAÇÃO DO PÓS - TCPH

DIA+30

I-ALTERAÇÃO EM CAVIDADE BUCAL:

S() N()

LOCALIZAÇÃO

HD

2-MEDICAÇÕES:

3-IMAGEM CINTILOGRAFIA

a- Pertecnetato-99mTc

b- gálio-67

4-COLETA DE SALIVA

DATA

QUANTIFICAÇÃO

5-OUTROS

DIA +60

I-ALTERAÇÃO EM CAVIDADE BUCAL:

S() N()

LOCALIZAÇÃO

HD

2-MEDICAÇÕES:

3-IMAGEM CINTILOGRAFIA

a- Pertecnetato-99mTc

b- gálio-67

4-COLETA DE SALIVA

DATA

QUANTIFICAÇÃO

5-OUTROS

DIA +100

I-ALTERAÇÃO EM CAVIDADE BUCAL:

S() N()

LOCALIZAÇÃO

HD

2-MEDICAÇÕES:

3-IMAGEM CINTILOGRAFIA

a- pertecnetato-99mTc

b- gálio-67

4-COLETA DE SALIVA

DATA

QUANTIFICAÇÃO

5- OUTROS