

ÉRICA ORTIZ

**CARACTERIZAÇÃO HISTOPATOLÓGICA DA MUCOSA
NASOSSINUSAL EM PACIENTES TRANSPLANTADOS DE
CÉLULAS TRONCO HEMATOPOIÉTICAS (TCTH) SEM E
COM DOENÇA DO ENXERTO CONTRA O HOSPEDEIRO
(DECH)**

CAMPINAS
2009

ÉRICA ORTIZ

**CARACTERIZAÇÃO HISTOPATOLÓGICA DA MUCOSA
NASOSSINUSAL EM PACIENTES TRANSPLANTADOS DE
CÉLULAS TRONCO HEMATOPOIÉTICAS (TCTH) SEM E
COM DOENÇA DO ENXERTO CONTRA O HOSPEDEIRO
(DECH)**

Dissertação de Mestrado apresentada à Pós-graduação da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas em área de concentração em Otorrinolaringologia, para obtenção do Título de Mestre em Otorrinolaringologia.

ORIENTADOR: Prof. Dr. Carlos Takahiro Chone

CAMPINAS
2009

UNIDADE BC
Nº CHAMADA
TI/UN CAMP Or8c
V
TOM 84467
PRE 16-148-09
C X
PRE 11,60
DATA 22/12/09
COT 470537

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS DA UNICAMP**
Bibliotecário: Sandra Lúcia Pereira – CRB-8ª / 6044

Or8c

Ortiz, Érica

Caracterização histopatológica da mucosa nasossinusal em pacientes transplantados de células tronco hematopoiéticas (TCTH) sem e com doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH) / Érica Ortiz. Campinas, SP : [s.n.], 2009.

Orientador : Carlos Takahiro Chone
Dissertação (Mestrado) Universidade Estadual de Campinas.
Faculdade de Ciências Médicas.

1. Doença enxerto-hospedeiro. 2. Transplante de células-tronco hematopoiética. 3. Sinusite. 4. Mucosa nasal. I. Chone, Carlos Takashiro. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

Título em inglês : Histological features of the nasal mucosa in patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with and without graft versus host disease

Keywords: • Graft vs host disease
• Hematopoietic stem cell transplant
• Sinusitis
• Nasal mucosa

Titulação: Mestre em Ciências Médicas
Área de concentração: Otorrinolaringologia

Banca examinadora:

Prof. Dr. Carlos Tashiro Chone
Profº. Drº. Wilma Anselmo-Lima
Prof. Dr. Reinaldo Jordão Gusmão

Data da defesa: 31-08-2009

Dedicatória

Aos meus amados pais Zuleica Corrente Ortiz e Jonas Ortiz que me apóiam com muita coragem e inteligência

"Não pretendemos que as coisas mudem, se sempre fazemos o mesmo. A crise é a melhor benção que pode ocorrer com as pessoas e países, porque a crise traz progressos. A criatividade nasce da angústia, como o dia nasce da noite escura. É na crise que nascem as invenções, os descobrimentos e as grandes estratégias. Quem supera a crise, supera a si mesmo sem ficar "superado".

Quem atribui à crise seus fracassos e penúrias, violenta seu próprio talento e respeita mais aos problemas do que às soluções. A verdadeira crise é a crise da incompetência. O inconveniente das pessoas e dos países é a esperança de encontrar as saídas e soluções fáceis. Sem crise não há desafios, sem desafios, a vida é uma rotina, uma lenta agonia. Sem crise não há mérito. É na crise que se aflora o melhor de cada um. Falar de crise é promovê-la, e calar-se sobre ela é exaltar o conformismo. Em vez disso, trabalhemos duro. Acabemos de uma vez com a única crise ameaçadora, que é a tragédia de não querer lutar para superá-la"

Albert Einstein

Agradecimentos:

Enfermagem:

Claudete da Palma; Adelia Silva Francisco; Adelia Cariaga da Silva

Biólogas:

Marilucia Rugiero Martins; Geralda Domiciana Pádua

Áudio visual:

Adilson Abílio Plaza

Secretarias:

Cristina Maria Alves dos Santos; Ana Maria Ludovico Marsola; Nicete Romano; Márcia Aguiar dos Santos

Colegas médicos:

Marcelo Hamilton Sampaio

Ronny Ng

Fabíola Traina

Kátia A. B. Eid

Albina M. A. Altemani

Maria Letícia Cintra

Ilma Aparecida Paschoal

Eulália Sakano

Carmino Antonio de Sousa

Afonso C. Vigorito

Mario B. Ferraz

Brunna Eulalio Alves

Gislaine Oliveira Duarte

Francisco Jose Penteado Aranha

Dentista:

Maria Elvira Pizzigati Correa

Estatístico:

Roberto Zulli

Bibliotecária:

Janeti Lourdes B de Moura

Meus mais sinceros agradecimentos pelo apoio no decorrer deste estudo. E para todos que de alguma forma contribuíram com a elaboração desta tese.

Banca examinadora de Dissertação de Mestrado

Érica Ortiz

Orientador(a): Prof(a). Dr(a). Carlos Takahiro Chone

Membros:

Professor (a) Doutor (a) Wilma Terezinha Anselmo-Lima

Professor (a) Doutor (a) Reinaldo Jordão Gusmão

Professor (a) Doutor (a) Carlos Takahiro Chone

Curso de pós-graduação em Ciências Médicas da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

Data: 31/08/2009

Caracterização histológica da mucosa nasossinusal em pacientes transplantados de células tronco hematopoiéticas (TCTH) sem e com doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH)

Resumo: A imunossupressão é a principal causa de rinossinusite recorrente no transplante de células tronco hematopoiéticas (TCTH) com uma incidência aumentada na Doença do Enxerto contra o Hospedeiro (DECH) pós-TCTH. Descrições histológicas de mucosas oral, pulmonar e intestinal associadas ao TCTH e a DECH têm sido descritas. Porém, para entender melhor a fisiopatogenia da resposta imune nos pacientes transplantados, verificou-se a histologia e ultraestrutura da mucosa nasossinusal dos pacientes TCTH com e sem DECH. O processo unciforme de 24 pacientes submetidos ao TCTH (19 com DECH e 5 sem) foi submetido à análise histológica através das microscopias óptica e eletrônica de transmissão (ME). A ME mostrou alterações na estrutura ciliar, quantidade de mitocôndria, microvilos e vacuolização citoplasmática. Todos os transplantados com rinossinusite apresentaram perda ou ausência significativa de cílios ($P=0.018$). Corpúsculos apoptóticos estavam aumentados e células caliciformes, diminuídas no epitélio nasossinusal dos pacientes transplantados com DECH crônica ($P=0.04$). Esta destruição epitelial poderia facilitar a penetração bacteriana ou viral, desencadeando uma recorrência ou exacerbação da infecção.

Palavras-chave: rinossinusites; histopatologia nasal; transplante de células tronco hematopoiética, doença do enxerto contra hospedeiro

Histological features of the nasal mucosa in patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with and without graft versus host disease

Abstract: Immunosuppression is the leading cause of recurrent sinus infections following Hematopoietic Stem Cell Transplantation (HSCT) with increased incidence of sinusitis in patients with chronic graft versus host disease (GVHD) following HSCT. Histological descriptions of the oral mucosa, lung ciliary epithelium and intestinal mucosa related to HSCT and GVHD have been described. However, we sought to verify the histological and ultra structural aspects of nasal mucosa in patients following HSCT with and without GVHD in order to better understand the pathophysiology of the immune response. The uncinates from 24 HSCT (19 with GVHD, 5 without) patients were subjected to histological analyses via light and transmission electron microscopy (TEM). TEM revealed altered cilia structure, mitochondria quantity, microvilli, cytoplasm vacuolization. All HSCT patients with rhinosinusitis had significant loss or absence of cilia ($P=0.018$). Apoptotic bodies were increased and Goblet cells decreased in nasal epithelium from patients with chronic GVHD ($P=0.04$). This tissue destruction would facilitate the bacterial and viral penetration and may result in a recurrence or exacerbation of the infection.

Keywords: rhinosinusitis; nasal histopathology; hematopoietic stem cell transplant; graft versus host disease

LISTA DE ABREVIATURAS, FIGURAS E TABELAS

TCTH: transplante de células tronco hematopoiéticas

DECH: doença do enxerto contra o hospedeiro

HSCT: Hematopoietic Stem Cell Transplantation

GVHD: graft versus host disease

TEM: transmission electron microscopy

ME: microscopia eletrônica

EVA: escala visual analógica

TMO: transplante de medula óssea

PAS: periodic acid schiff

CMV: citomegalovírus

CMA: campo de maior aumento

CD4+: linfócitos reguladores

CD8+: linfócitos citotóxicos

TBI: total body irradiation

		Página
Figura 1	Doença do Enxerto contra o hospedeiro em pele de região torácica anterior: lesão tipo líquen plano.	20
Figura 2	Doença do Enxerto contra o Hospedeiro em pele de face na região pré-auricular (seta): lesão hiperkeratótica tipo esclerodermia.	20
Figura 3	Escala Visual Analógica (EVA)	22
Figura 4	Peça anatômica de parede lateral nasal do complexo ostio-meatal no círculo amarelo: processo unciforme (1), bula etmoidal (7), infundíbulo (3), óstio acessório maxilar (5), recesso fronto-etmoidal (seta). (Cortesia de Dr. Paulo Navarro- livro Cavidade do nariz e seios paranasais, Ed All Dent)	23
Figura 5	A: Processo unciforme representado em corte coronal de tomografia computadorizada de seios paranasais (círculo amarelo); B: imagem endoscópica de fossa nasal esquerda com evidência do processo unciforme em traçado amarelo, no asterisco (*), a cabeça de concha média e na seta, o septo.	24
Figura 6	A: Esquema de corte transversal de cílio representando sua ultraestrutura em microscopia eletrônica com nomenclatura das suas unidades; B: cílio em corte transversal na microscopia eletrônica de transmissão.	25
Figura 7	A: corte longitudinal de célula ciliada em microscopia eletrônica de transmissão com cílios orientados no mesmo sentido. B: medida de orientação em corte transversal de cílios. (aumento)	26
Figura 1	Microscopia óptica de mucosa nasossinusal de indivíduo imunocompetente em PAS: epitélio pseudoestratificado ciliado.	37
Figura 2	Microscopia óptica de mucosa nasossinusal de transplantado de célula tronco hematopoiética corada no PAS: infiltrado inflamatório linfocitário (seta).	37
Figura 3	Microscopia óptica de mucosa nasossinusal de transplantado de células tronco hematopoiéticas: edema na seta em HE (A) e fibrose na seta em PAS (B). aumento	38

Figura 4	Alteração ultraestrutural na mucosa nasossinusal de pacientes transplantados: cílio composto (seta) e ausência de braço interno de dineína na seta menor (20.000x).	40
Figura 5	A e B: Alteração ultraestrutural de epitélio respiratório nasal de transplantado de células tronco hematopoiéticas: microtúbulo triplo central (20.000x)	40
Figura 6	A e B: Epitélio nasal no transplantado de células tronco hematopoiéticas: ausência de cílios na seta (4646x).	41
Figura 7	A e B: Vacuolização citoplasmática da célula ciliada no paciente transplantado de células tronco hematopoiéticas na seta (4646x).	41
Figura 8	Microscopia óptica (HE) de mucosa nasossinusal em paciente transplantado de células tronco hematopoiéticas com Doença do enxerto contra o hospedeiro: corpúsculo apoptótico intraepitelial na seta.	41
Figura 9	Microscopia óptica (Tricromo Massom) de mucosa nasossinusal em paciente transplantado de células tronco hematopoiéticas com Doença do enxerto contra o hospedeiro: fibrose na seta.	43
Figura 10	Microscopia óptica (PAS) de mucosa nasossinusal em paciente transplantado de células tronco hematopoiéticas com Doença do enxerto contra o hospedeiro: edema na seta.	44
Figura 11	Células caliciforme (*) no epitélio respiratório do paciente Transplantado de Células Tronco Hematopoiéticas sem Doença do Enxerto Contra Hospedeiro crônica.	44
Figura 12	Célula ciliada de epitélio pseudoestratificado ciliado da mucosa nasossinusal em paciente TCTH: ausência de cílios (6000x)	46
Figura 13	B; Epitélio respiratório de processo unciforme de paciente TCTH sem DECH: microvilosidade e poucos cílios (6000x)	46
Figura 14	Epitélio respiratório de transplantado de células tronco hematopoiética: metaplasia escamosa (6000x)	46

Tabela 1	Achados de microscopia óptica na mucosa nasossinusal dos pacientes Transplantados de Células Tronco Hematopoiéticas e controles imunocompetentes em números absolutos e relativos.	36
Tabela 2	Achados de microscopia eletrônica de transmissão na mucosa nasossinusal dos pacientes Transplantados de Células Tronco Hematopoiéticas e controles imunocompetentes em números absolutos e relativos.	39
Tabela 3	Achados de microscopia óptica na mucosa nasossinusal dos pacientes Transplantados de Células Tronco Hematopoiéticas sem e com Doença do Enxerto Contra Hospedeiro crônica em números absolutos e relativos.	42
Tabela 4	Achados de microscopia eletrônica de transmissão na mucosa nasossinusal dos pacientes Transplantados de Células Tronco Hematopoiéticas sem e com Doença do Enxerto contra Hospedeiro crônica em números absolutos e relativos.	45

SUMÁRIO

1. Capa e Folha de Rosto	1, 2
2. Dedicatória, folha de Agradecimentos.....	3, 4
3. Folha de aprovação.....	5
4. Título, autores e resumo	6
5. Abstract.....	7
6. Lista de Abreviaturas, figuras e tabelas.....	8-11
7. Sumário	12
8. Introdução Geral.....	13
9. Transplante de Células Tronco Hematopoiéticas.....	15
10. Doença do Enxerto Contra o Hospedeiro.....	16
11. Rinossinusites.....	20
12. Objetivo Geral.....	26
13. Submissão para revista e folha de rosto do trabalho.....	27
14. Abstract.....	28
15. Introdução	29
16. Objetivo	30
17. Método	31
18. Resultados	33
19. Discussão	45
20. Conclusão	48
21. Referências bibliográficas.....	49
22. Conclusão geral.....	53
23. Referencias bibliográficas gerais.....	55
24. Anexos.....	60
25. Consentimento informado.....	61
26. Aprovação do CEP.....	62
27. Autorização de utilização de fotos.....	65

INTRODUÇÃO GERAL:

Os transplantes são utilizados para tratamento de órgãos com doenças refratárias ao tratamento com medicações ou procedimentos cirúrgicos. Atualmente, técnicas e drogas mais avançadas proporcionaram o sucesso de muitos tipos de transplante, principalmente, o de medula óssea.^{1,2} Nos últimos seis anos, a realização de transplantes vem aumentando progressivamente no Brasil, ocorrendo mais de sete mil transplantes neste período. Houve também um aumento de 37% nos transplantes de células tronco hematopoiéticas no ano de 2008, segundo o Serviço Nacional de Transplante do Ministério da Saúde Brasileiro (HEMO em Revista, 2008; SNT).

O termo antigo transplante de medula óssea foi substituído por transplante de células tronco hematopoiéticas, devido à utilização de vários tipos de enxertos como medula óssea, sangue periférico ou de cordão umbilical para extrair células progenitoras hematopoiéticas.^{1,2}

Visto o aumento de transplantes nos dias atuais, ocorre também, maior frequência de infecções secundárias a imunossupressão desencadeada pelo processo do transplante. Dentre as infecções, as mais prováveis são as do aparelho respiratório, já que tem contato direto com ambiente externo (ar e microorganismos). As rinossinusites são comuns nos pacientes transplantados.^{3,4,5,6,7,8,32,33,34,35,36} Estas podem piorar a qualidade de vida do paciente ou até mesmo provocar um insucesso no transplante.^{3,4,5,6,7,8,32,33,34,35,36}

A Doença do Enxerto contra hospedeiro (DECH) é uma complicação do transplante de células tronco hematopoiética. Existe um aparente aumento na incidência de rinossinusite nos pacientes com DECH crônica.^{9,10,11,12} Porém, não se sabe se o motivo

principal é o aumento da imunossupressão ou se existe uma alteração específica em nível de mucosa nasossinusal.^{9,10,11,12}

A seguir serão explicados detalhadamente os tópicos desta introdução em:

1. Transplante de Células Tronco Hematopoiéticas
2. Doença do Enxerto contra o Hospedeiro
3. Rinossinusites

1. Transplante de células tronco hematopoiéticas

O transplante de células tronco hematopoiéticas é utilizado para tratamento de doenças malignas e benignas hematológicas e até para algumas doenças degenerativas neurológicas como Esclerose múltipla.^{1,2}

Existem várias origens do enxerto como medula óssea, sangue periférico ou sangue de cordão umbilical. Quando o doador é o próprio paciente denomina-se transplante autólogo, e quando o doador é outro indivíduo, alogênico.^{1,2}

O processo do Transplante de Células Tronco Hematopoiéticas envolve basicamente três etapas: condicionamento, transplante, consolidação. O condicionamento é o preparo do paciente para receber o enxerto doado, utilizando-se quimioterapia (Bussulfano e ciclofosfamida) e/ou radioterapia de corpo inteiro para eliminação da própria medula do receptor. O transplante é a infusão das células progenitoras hematopoiéticas via endovenosa. A consolidação constitui na recuperação setorial imunológica do paciente, sendo o período crítico para esta recuperação os primeiros 30 dias, em que, primeiramente, ocorre a produção de novas células da série vermelha, seguida da branca. O tempo considerado de consolidação do transplante e cura da doença é de cinco anos após o transplante. Neste período, o paciente recebe drogas imunossupressoras de diversos tipos e doses para controlar o processo de rejeição do enxerto. Embora a contagem de linfócitos seja normal neste período de pós-transplante, infere-se que os linfócitos não tenham uma atividade normal devido à imaturidade do sistema imune ou à interferência de drogas imunossupressoras. Portanto, neste período de cinco anos pós-transplante, considera-se o paciente, um imunossuprimido, principalmente se este desenvolver a Doença do enxerto contra o hospedeiro.^{1,2}

2. Doença do Enxerto contra o Hospedeiro (DECH)

A Doença do Enxerto contra Hospedeiro é uma complicação do Transplante de Células Tronco Hematopoiéticas semelhante a uma doença auto-imune, em que o enxerto agride os tecidos do receptor através de uma aparente reação linfocitária. A etiologia ainda não está bem definida, mas existiria um desequilíbrio na proporção linfocitária com uma diminuição de células reguladoras (CD4+) e aumento das células citotóxicas (CD8+), com um predomínio de citotoxicidade.^{10,11,12,13,14,22}

A Doença do Enxerto Contra Hospedeiro pode ocorrer logo após o transplante, denominada aguda, ou após aproximadamente três meses do Transplante de Células Tronco Hematopoiéticas, chamada de crônica.^{12,13,14,15}

Quando ocorre a Doença do Enxerto Contra Hospedeiro, há necessidade de utilização de outros medicamentos imunossupressores a fim de controlar a citotoxicidade linfocitária; o que diminui ainda mais a imunidade do paciente. Então, estes pacientes passam a apresentar maior frequência de infecções de vias aéreas, principalmente rinossinusites agudas ou recorrentes.^{9,20}

Visto que não há uma etiologia bem definida, o diagnóstico da Doença do Enxerto Contra Hospedeiro é baseado em parâmetros clínicos, histológicos e com uso de marcadores moleculares, padronizados pelo Consenso da Doença do Enxerto Contra Hospedeiro da National Institutes of Health (NIH) de 2005.^{10,11,12}

Alterações em mucosa de cavidade oral, esofageana e intestinal, hepática, pele, pulmão e conjuntiva podem ocorrer na Doença do Enxerto Contra Hospedeiro crônica. Os critérios para diagnóstico são: lesões tipo líquen plano e estenose na mucosa vaginal; bronquiolite obliterante no pulmão; líquen-planus, placas hiperqueratóticas e restrição da

abertura de boca (esclerose) na cavidade oral; poiquilodermia, características tipo líquen planus ou escleróticas ou tipo morféia ou líquen escleroso na pele (Figuras 1 e 2).^{10,11,12} Há uma alteração como líquen plano e hiperpigmentação com hiperkeratose, infiltração, principalmente linfocitária da camada basal e presença de corpúsculo apoptótico ou eosinofílico no citoplasma celular, com evolução para atrofia e fibrose nos casos mais extensos (Figuras 1 e 2). Na mucosa gastro-intestinal, o órgão mais acometido é o esôfago que apresenta infiltrado inflamatório linfocitário com lise das células próximas a camada basal e esfoliação do epitélio escamoso, atipia de células epiteliais e corpúsculo apoptóticos com fibrose da submucosa. Na mucosa oral, ocorre uma alteração liquenosa com desorganização da camada basal, vacuolização dos ceratinócitos e corpúsculos apoptóticos, clivagem entre epitélio e tecido conjuntivo com infiltrado inflamatório principalmente linfocitário. Na cavidade nasal, existe um único relato de alteração histopatológica, mas em número pequeno de pacientes, sem correlação específica.^{11,12,13,16,17,18,19,20}



Figura 1. Doença do Enxerto contra o hospedeiro em pele de região torácica anterior: lesão tipo líquen plano.



Figura 2. Doença do Enxerto contra o Hospedeiro em pele de face na região pré-auricular (seta): lesão hiperceratótica tipo esclerodermia.

Na Doença do Enxerto contra o Hospedeiro, ocorre uma destruição celular nos órgãos acometidos do receptor através de substâncias inflamatórias e efeito citotóxico das células T ativadas. Esta destruição epitelial resultante inclui a apoptose de células epiteliais e células do sistema imune dentro destas, conhecido como “necrose” de célula satélite.

15,16,17,20,21,22

3. Rinossinusites

A rinossinusite é uma inflamação da mucosa da cavidade nasal que se estende para os seios paranasais, daí o termo mais correto rinossinusite. Existem inflamações isoladas de seios paranasais que podem ser denominadas sinusites como as odontogênicas.^{23,24,25,26}

Sua causa pode ser viral, bacteriana ou fúngica. Existem possíveis fatores associados ou agravantes descritos para o desenvolvimento das rinossinusites como tabagismo, rinite alérgica, doenças genéticas, por exemplo, Discinesia Ciliar, Fibrose Cística, doença do refluxo gastro-esofágico, poluição ambiental, alterações estruturais anatômicas de cavidade nasal, corpo estranho nasal, barotrauma, fatores iatrogênicos (cirurgias endonasais).^{23,24,25,26}

A classificação das rinossinusites baseia-se no tempo dos sintomas da rinossinusite: aguda (<12 semanas), crônica (>12 semanas), recorrente (mais de 4 episódios anuais), e na intensidade dos sintomas de acordo com a escala visual analógica (EVA) de 0 a 10 em números decimais, representado na Figura 3.^{23,24}

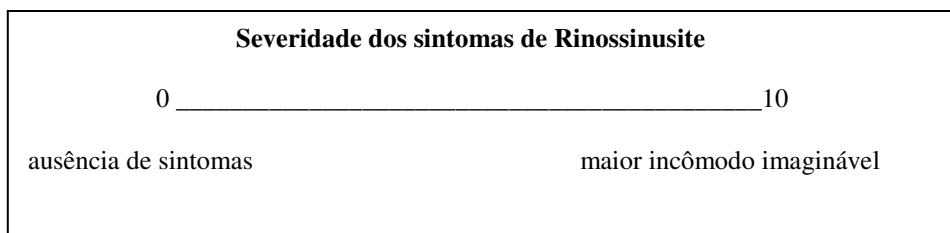


Figura 3. Escala Visual Analógica (EVA)

O mecanismo inflamatório da rinossinusite aguda ocorre por bloqueio do óstio de drenagem dos seios paranasais e alterações do clearance mucociliar. O edema da mucosa provocado por reação inflamatória que pode ocluir a drenagem dos seios paranasais, principalmente a região anatômica do meato médio, conhecido como complexo óstio-meatal (Figura 4). A estrutura crucial é o processo unciforme que pode apresentar um edema ou variação anatômica como pneumatização ou prolongamento, com bloqueio da drenagem dos seios maxilar, etmoidal anterior e frontal (Figura 5;A e B).^{23,24,25,26,27,37}



Figura 4. Peça anatômica de parede lateral nasal do complexo ostio-meatal no círculo amarelo: processo unciforme (1), bula etmoidal (7), infundíbulo (3), ostio acessório maxilar (5), recesso fronto-etmoidal (seta). (Cortesia de Dr. Paulo Navarro- livro Cavidade do nariz e seios paranasais, Ed All Dent)

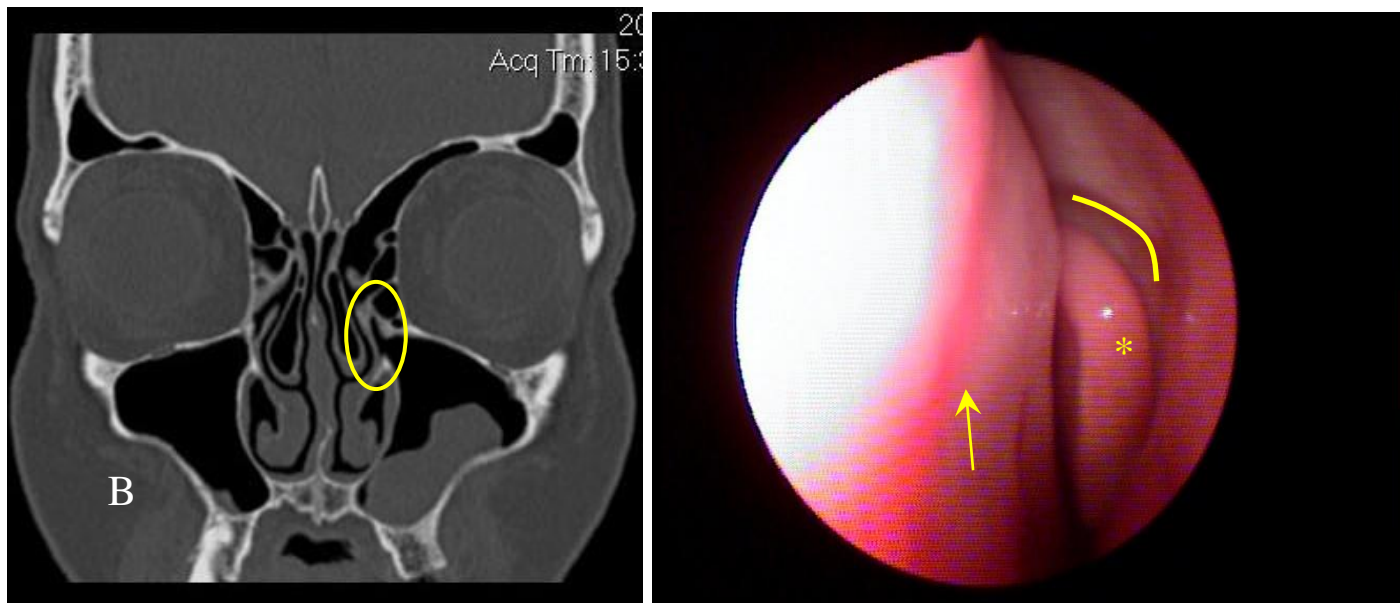
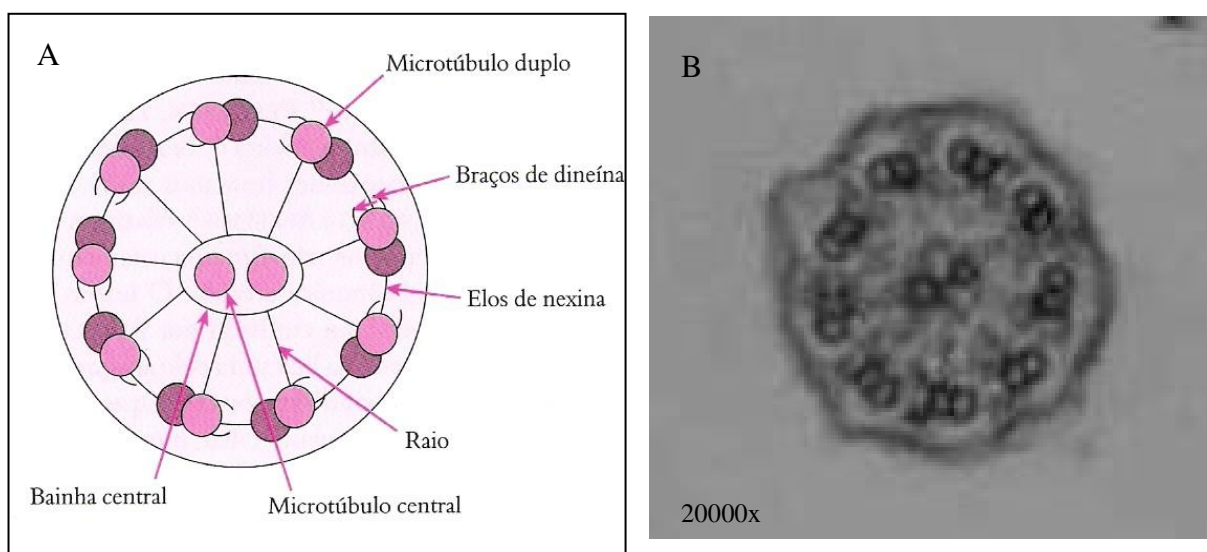


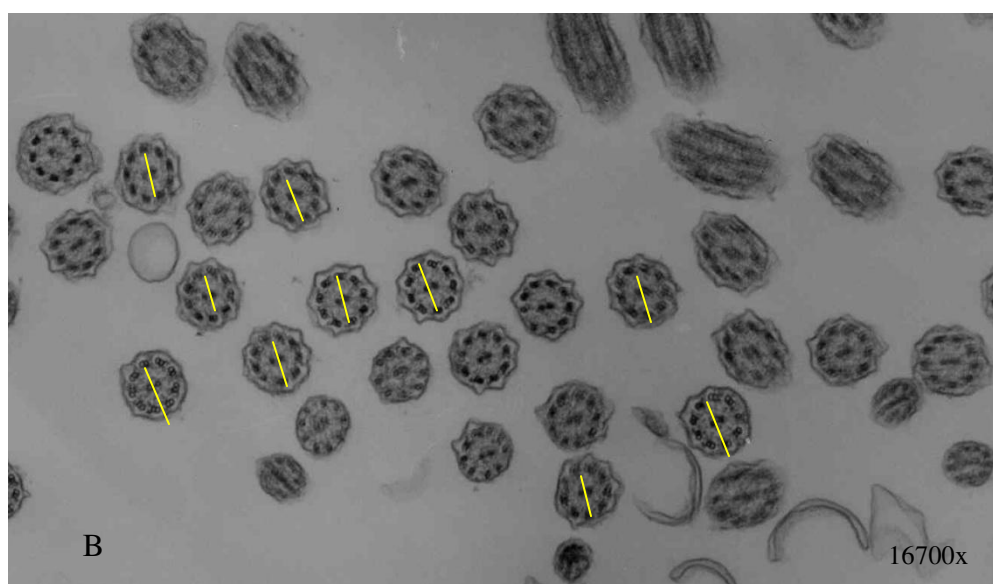
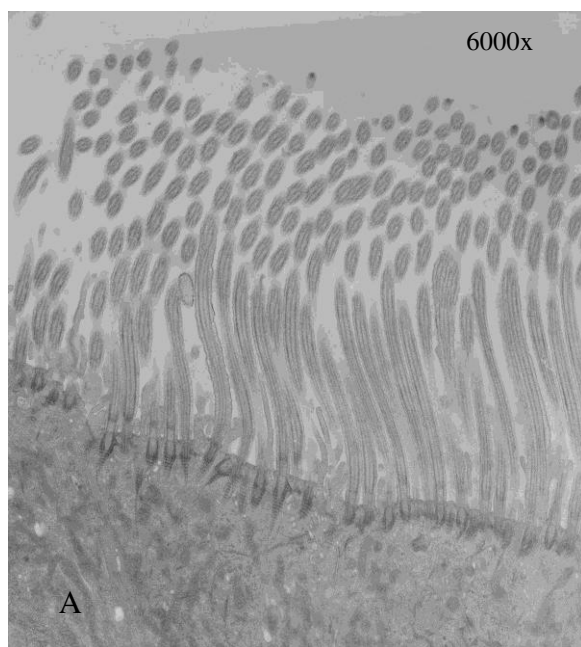
Figura 5; A: Processo unciforme representado em corte coronal de tomografia computadorizada de seios paranasais (círculo amarelo); B: imagem endoscópica de fossa nasal esquerda com evidência do processo unciforme em traçado amarelo, no asterisco (*), a cabeça de concha média e na seta, o septo.

O clearance mucociliar é um mecanismo protetor de "auto limpeza" da superfície da mucosa nasossinusal, que impede a permanência de agentes agressores ou irritantes na cavidade nasal e seios paranasais. As células ciladas e o muco nasal são fundamentais para a ocorrência deste mecanismo de proteção. Para que o clearance ocorra, os cílios precisam ter estrutura e batimento adequados; e o muco deve ter viscosidade ideal das duas fases (gel e sol). O batimento ciliar tem de ser orientado, ou seja, todos os cílios com movimento na mesma direção e maneira (estiramento rápido e encurtamento lento), como pode ser

observado nas Figuras 6(A e B) e 7(A e B). A orientação ciliar é medida através de cortes transversais dos cílios com numero mínimo de dez no mesmo campo visual do microscópio eletrônico de transmissão. Deve-se fazer um traço perpendicular entre os microtúbulos centrais e todos os traços devem estar paralelos entre si. A quantidade de células ciladas e de cílios no epitélio respiratório parece determinar uma frequência de batimento ciliar adequado para o clearance mucociliar.^{28,29,30}



Figuras 6. A: Esquema de corte transversal de cílio representando sua ultraestrutura em microscopia eletrônica com nomenclatura das suas unidades; B: cílio em corte transversal na microscopia eletrônica de transmissão.



Figuras 7. A: corte longitudinal de célula ciliada em microscopia eletrônica de transmissão com cílios orientados no mesmo sentido. B: medida de orientação em corte transversal de cílios.

Na fisiopatogenia da rinossinusite, acredita-se que o bloqueio do complexo óstio-meatal provoque acúmulo de secreção dentro dos seios paranasais e os agentes infectantes, uma lesão no epitélio ciliado, com alteração do clearance mucociliar e perpetuação do processo

inflamatório.²³⁻²⁸ A literatura mostra que, em 23 a 28% das rinossinusites crônicas e recorrentes, o batimento ciliar apresenta-se alterado ou ausente, decorrente a diminuição ou ausência de cílios ou das células ciliadas e também à desorientação ciliar. Dentre as alterações ultraestruturais, somente a ausência de braços de dineína ou microtúbulos periféricos parecem comprometer o batimento ciliar. Estas alterações parecem ocorrer de maneira significativa (58 a 77%) somente nos pacientes com Discinesia Ciliar cuja prevalência é rara (1:15.000 a 1:30.000 nascidos vivos). Outras alterações estruturais como cílios compostos, translocação de microtúbulos, microtúbulos centrais supranumerários podem ou não comprometer o batimento ciliar e podem ser encontradas nas rinossinusites crônicas e recorrentes ou outras doenças respiratórias em pacientes imunocompetentes numa frequência de 17 a 45%; e também, numa porcentagem pequena (5 a 9%) em epitélio ciliado nasal de indivíduos hígidos.²⁷⁻³¹

As alterações histopatológicas mais frequentes na mucosa nasossinusal dos pacientes imunocompetentes com rinossinusite recorrente ou crônica são: infiltrado leucocitário, metaplasia escamosa, hiperplasia glandular, aumento de células caliciformes e presença de microvilosidades.²⁷⁻³¹

Demonstrou-se que algumas infecções podem causar uma alteração transitória na ultraestrutura do epitélio ciliado. Os vírus influenza, adenovirus, parainfluenza, respiratório sincicial e herpes podem provocar anormalidades ciliares que melhoram em aproximadamente 10 semanas. Nas rinossinusites crônicas e recorrentes, o *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae* e *Pseudomonas aeruginosa* causam alterações mais persistentes em mucosa nasossinusal. Isto possivelmente se deve à liberação de toxinas e proteases por estas bactérias, além da liberação da elastase pelos macrófagos intraepiteliais que diminuem o batimento ciliar e desorganizam os cílios.^{27,28,29,31}

OBJETIVO:

Visto que existem alterações histopatológicas em pele, nas mucosas gastrointestinal e vaginal, na conjuntiva dos olhos e no fígado, relacionadas ao Transplante de células tronco hematopoiéticas e a Doença do enxerto contra o hospedeiro; o objetivo deste estudo é de verificar a existência de alterações histopatológicas e ultraestruturais em mucosa nasossinusal dos pacientes transplantados com e sem DECH.

Trabalho submetido para:

American Journal of Rhynology and Allergy (AJRA)

Histological features of the nasal mucosa in hematopoietic stem cell transplantation with and without graft versus host disease

Érica Ortiz¹
Eulália Sakano¹
Luciana R. Meirelles²
Afonso C. Vigorito³
Maria L. Cintra²
Ilma A. Paschoal⁴
Albina Altemani²
Carlos T. Chone¹

¹Otolaryngology Department of UNICAMP
Campinas, Sao Paulo, Brazil

²Pathology Department of UNICAMP
Campinas, Sao Paulo, Brazil

³Haemathology Department of UNICAMP
Campinas, Sao Paulo, Brazil

⁴Pneumology Department of UNICAMP
Campinas, Sao Paulo, Brazil

Data contained in this manuscript were presented at Rhinology World 2009 (Philadelphia, PA)

The authors have no financial conflict of interest to disclose.

Adress correspondence to:

Erica Ortiz, MD
Faculdade de Ciencias Médicas
Caixa Postal 6111 – Cidade Universitária “Zeferino Vaz”
Campinas, São Paulo, Brazil
Phone (Fax): 55-19-3521-7523/3521-7454
Email: erica.ortiz@terra.com.br

Abstract: Immunosuppression is the leading cause of recurrent sinus infections following Hematopoietic Stem Cell Transplantation (HSCT) with increased incidence of sinusitis in patients with chronic graft versus host disease (GVHD) following HSCT. Histologic descriptions of the oral mucosa, lung ciliary epithelium and intestinal mucosa related to HSCT and GVHD have been described. However, we sought to verify the histological and ultrastructural aspects of nasal mucosa in patients following HSCT with and without GVHD in order to better understand the pathophysiology of the immune response. The uncinates from 24 HSCT (19 with GVHD, 5 without) patients were subjected to histological analyses via light and transmission electron microscopy (TEM). TEM revealed altered cilia structure, mitochondria quantity, microvilli, cytoplasm vacuolization. All HSCT patients with rhinosinusitis had significant loss or absence of cilia ($P=0.018$). Apoptotic bodies were increased and Goblet cells decreased in nasal epithelium from patients with chronic GVHD ($P=0.04$). This tissue destruction would facilitate the bacterial and viral penetration and may result in a recurrence or exacerbation of the infection.

Keywords: rhinosinusitis; nasal histopathology; hematopoietic stem cell transplant; graft versus host disease

INTRODUÇÃO:

Atualmente, acredita-se que a imunossupressão seja a única causa para a maior ocorrência de rinossinusite recorrente ou crônica no paciente pós transplante de células tronco hematopoiéticas (TCTH). O uso prolongado de antibióticos, drogas imunossupressoras, esteróides, radioterapia, quimioterapia, presença de diabetes mellitus, longos períodos de hospitalização e a Doença do Enxerto contra o Hospedeiro (DECH) são fatores contribuintes descritos para o desenvolvimento das rinossinusites.^{1,2,3,4,5,3,7,8,9,10,11} Estudos demonstraram maior incidência de rinossinusite recorrente nos pacientes que desenvolveram a DECH crônica, sugerindo a cirurgia endoscópica nasossinusal como opção de tratamento destes.^{1,2,3,7,8}

A Doença do Enxerto contra o Hospedeiro (DECH) é uma complicação do TCTH, cuja incidência varia entre 60 a 80%, e que pode se manifestar de duas formas: aguda ou crônica. Os critérios diagnósticos atuais para o GVHD crônico baseiam-se em características clínicas, histopatológicas e marcadores moleculares, padronizados pelo Consenso da DECH da National Institutes of Health (NIH) de 2005.^{12,13,14} A DECH crônica é uma complicação imunológica semelhante a uma doença autoimune com manifestações clínicas próprias de doenças vasculares do colágeno, tais como ulcerações orais (*lichen planus*), ceratoconjuntivite *sicca*, xerostomia, poliserosites, esofagites e estenose esofágica, ulceração e estenose vaginal, doença obstrutiva intra-hepática, doença obstrutiva pulmonar, esclerodermia, fasciite e miosites. Estas manifestações possuem conseqüências debilitantes com prejuízo da qualidade de vida, comprometimento orgânico funcional, necessidade de imunossupressão prolongada, imunossupressão crônica

acentuada o que leva às infecções graves recorrentes e diminuição da sobrevida.

12,13,14,15,16,17,18,19,20

Estudos demonstram alterações na mucosa oral e intestinal, com espessamento destas mucosas e aspecto liquenóide; além de diminuição dos linfócitos reguladores (CD4+) e aumento dos linfócitos citotóxicos (CD8+). Embora haja a padronização para o diagnóstico da DECH, não se conhece a exata fisiopatogenia desta doença, nem alterações desta em nível de mucosa nasossinusal.^{12,13,14,19,20,21,22} Cordonier e col descreveram algumas alterações ciliares de mucosa nasal em pacientes transplantados.¹⁸ Porém, não conseguiu estabelecer associação entre alterações ciliares e transplantes e nem DECH. Não há descrição da alteração histopatológica na mucosa nasossinusal no TCTH.^{18,19,20,21,22,23}

No paciente imunocompetente, existem evidências de alterações anatômicas, ciliares e na viscosidade do muco que podem desencadear ou agravar ou manter a ocorrência da rinossinusite.^{25,27,30,31}

Nos pacientes transplantados, além da ocorrência da imunossupressão, possivelmente existem alterações histológicas e alterações mucociliares que podem contribuir para maior incidência ou recorrência da rinossinusite.

OBJETIVO:

Neste estudo, objetiva-se verificar alterações histopatológicas e ultraestruturais da mucosa nasossinusal dos pacientes transplantados de células tronco hematopoieticas com e sem a Doença do Enxerto contra Hospedeiro crônica.

MÉTODO:

Trata-se de um estudo prospectivo exploratório de avaliação de transplantados de células tronco hematopoiéticas do Setor de TMO (Departamento de Hematologia) no Serviço de Rinologia da Disciplina de Otorrinolaringologia da FCM-UNICAMP. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da FCM UNICAMP, sob número 088;2002.

Foram selecionados três grupos de pacientes: um grupo de 5 pacientes pós TCTH alogênico; outro grupo de 19 transplantados com DECH crônico; e um último grupo controle de 21 pacientes imunocompetentes.

Os transplantados foram selecionados independentes do tipo de doador e da profilaxia para DECH; e o total dos pacientes, independente de estarem ou não com rinossinusite.

Os critérios de exclusão foram pacientes com risco grave de sangramento por plaquetopenia, pacientes com infecção por citomegalovírus (CMV) ou herpes vírus.

Foi avaliado o padrão hematológico e imunológico de todos os pacientes através da contagem de neutrófilos, linfócitos, plaquetas.

As biopsias foram realizadas na mucosa de processo unciforme de meato médio de todos os pacientes sob anestesia por via endoscópica. A avaliação histopatológica foi feita por microscopia óptica (anátomo-patológico) e por microscopia eletrônica de transmissão. Realizaram-se as colorações Hematoxilina-Eosina, PAS e Tricromo Massom. Para microscopia eletrônica, a amostra foi colocada em papel cartão fino permeável sobre um disco de cera e cortada em finos fragmentos de aproximadamente 0,3mm de diâmetro com o epitélio voltado para cima e a mesma colocada em recipiente com solução fixadora de

glutaraldeído 3% mantido a temperatura de 4° C por 3 horas, sendo então, processadas as etapas de lavagem e colocada num recipiente com tampão fosfato.

As variáveis analisadas na microscopia óptica foram: densidade e composição do infiltrado inflamatório; contagem de linfócitos e eosinófilos intraepiteliais; densidade glandular, corpúsculos apoptóticos, espessura da membrana basal, edema e fibrose (ausência, leve, moderado, grave). As contagens foram feitas por campo de maior aumento de 400 vezes (CMA). As medidas da membrana basal foram feitas com o auxílio de uma ocular com grátícula micrométrica, nos cortes histológicos corados pela Tricromo Masson em dez (10) campos de 400 vezes, selecionados aleatoriamente de áreas onde o material estava bem incluído. Os valores obtidos foram somados e divididos pelo número de campos selecionados (média aritmética) para análise comparativa entre os grupos.

Os parâmetros avaliados na microscopia eletrônica de transmissão foram: quantidade de cílios (ausência, diminuído, normal), organização da estrutura, orientação ciliar, metaplasia escamosa, microvilosidades (presença ou ausência), globet cells (ausência, diminuído, aumentado, normal), mitocôndrias intracelulares (presença ou ausência) e vacuolização citoplasmática (presença ou ausência).

Na microscopia óptica, todas as lâminas foram examinadas por dois patologistas; e na microscopia eletrônica, todos os fragmentos da biopsia foram sempre avaliados pelo mesmo pesquisador.

Os dados coletados das biopsias foram comparados entre os três grupos, utilizando-se a análise estatística de contingência (Chi-quadrado) e Wilcoxon e R version 2.7.0. Copyright (C) 2008 The R Foundation for Statistical Computing. O nível de significância considerado foi de 0,05.

RESULTADOS:

A idade dos pacientes transplantados variou entre 19 a 64 anos; e o tempo de transplante, entre 15 dias a 11 anos.

A frequência de rinossinusites no grupo de transplantados foi de 75%. Não houve diferença significativa entre a ocorrência de rinossinusite entre os grupos de transplantados de células tronco hematopoiéticas com e sem DECH crônico (74% dos pacientes com DECH crônico e 80% dos transplantados sem DECHc).

Foram incluídos no estudo 45 pacientes, sendo 24 transplantados (19 pacientes com DECH e 5 sem DECH) e 21 pacientes imunocompetentes para controle. Da amostra de 24 transplantados, todas foram analisadas por microscopia óptica e eletrônica de transmissão. Dos 21 imunocompetentes, 12 amostras foram analisadas através de microscopia óptica e 9, através da microscopia eletrônica. Portanto foram 48 amostras do grupo de transplantados e 21 amostras do grupo de imunocompetentes.

A contagem de neutrófilos, linfócitos e plaquetas periféricos não mostrou diferença significativa entre os grupos de transplantados e controles.

Os resultados na microscopia óptica da comparação entre o grupo controle e o grupo de TCTH estão na Tabela 1 e Figuras 1 a 3. A presença de linfócitos intraepitelial foi 2,7 vezes maior nos transplantados, apesar da falta de significância estatística. Assim como a presença de eosinófilos intraepitelial 4,7 vezes maior no grupo de transplantados; a presença de corpúsculo apoptótico 9 vezes maior nos TCTH; o edema da mucosa nasal em intensidade moderada a grave 3 vezes maior nos transplantados e a fibrose da mucosa nasossinusal de intensidade moderada a grave 4 vezes maior nos pacientes transplantados.

Tabela 1. Achados de microscopia óptica na mucosa nasossinusal dos pacientes Transplantados de Células Tronco Hematopoiéticas e controles imunocompetentes em números absolutos e relativos.

Microscopia Óptica	TCTH	Controles	P
Tipo de infiltrado inflamatório	6 (33%)	3 (30%)	0,91
Densidade infiltrado inflamatório (Leve/moderado)	13 (72%)	7 (70%)	0.04
Linfócitos intraepitelial (x/CMA)	12	4,4	0.62
Eosinófilos intraepitelial (x/CMA)	4,2	0,9	0.31
Densidade Glandular (x/CMA)	11	7,7	0.97
Fibrose (Moderado/grave)	7 (41%)	1 (10%)	0,39
Edema (Moderado/grave)	5 (29%)	1 (10%)	0,36
Corpúsculo apoptótico (x/CMA)	6,6	0,75	0.89
Membrana basal (mm)	0,09	0,07	0.94

Legenda: TCTH; transplantado de células tronco hematopoiéticas

x/CMA; por campo de maior aumento

P; valor de “p”

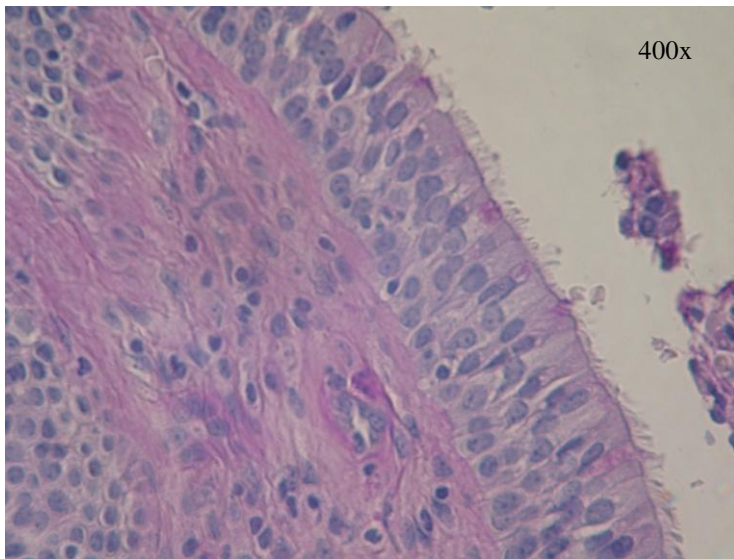


Figura 1. Microscopia óptica de mucosa nasossinusal de indivíduo imunocompetente em PAS: epitélio pseudoestratificado ciliado.

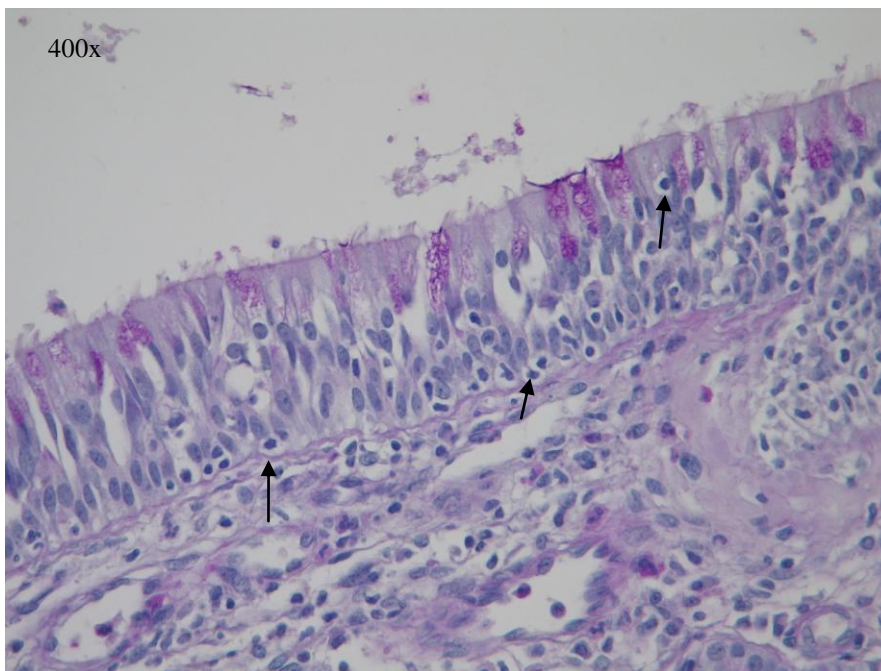


Figura 2. Microscopia óptica de mucosa nasossinusal de transplantado de célula tronco hematopoiética corada no PAS: infiltrado inflamatório linfocitário (seta).

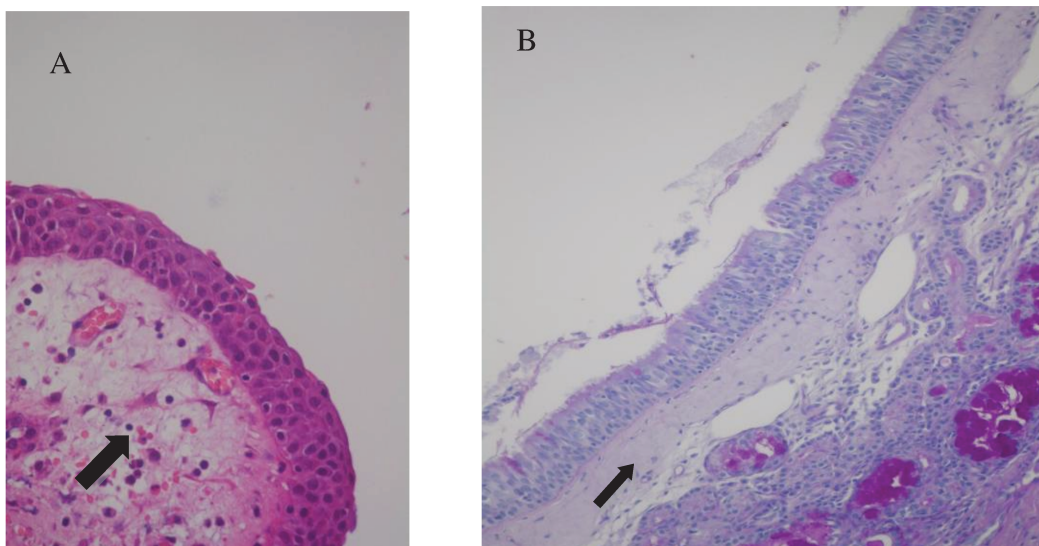


Figura 3. Microscopia óptica de mucosa nasossinusal de transplantado de células tronco hematopoiéticas: edema na seta em HE (A) e fibrose na seta em PAS (B).

A comparação da ultraestrutura do epitélio respiratório entre os grupos TCTH e controle estão na Tabela 2 e Figuras 4 a 7. As alterações estruturais propriamente ditas foram mais diversificadas e mais frequentes (50%) nos pacientes TCTH tais como cílios compostos, ausência de braço interno de dineína e múltiplos microtúbulos centrais. Porém, a alteração do braço de dineína ocorreu apenas em um paciente (8%). A única alteração estrutural encontrada no grupo controle foi cílio composto. A metaplasia escamosa foi apenas nos pacientes transplantados de células tronco hematopoiéticas, apesar da falta de significância estatística. A presença de microvilosidades foi 3,8 vezes maior nos transplantados, embora sem significância estatística. A presença de células caliciformes, 5,5 vezes maior no grupo controle com uma tendência a significância estatística.

Tabela 2. Achados de microscopia eletrônica de transmissão na mucosa nasossinusal dos pacientes Transplantados de Células Tronco Hematopoiéticas e controles imunocompetentes em números absolutos e relativos.

Microscopia eletrônica	TCTH	Controles	P
Diminuição ou ausência de cílios	17 (77%)	0	0,001
Estrutura ciliar alterada	6 (50%)	3 (33%)	0,042
Orientação ciliar	normal	normal	1
Metaplasia escamosa	4 (18%)	0	0,29
Microvilosidades	15 (68%)	4 (44%)	0,25
Células caliciformes (diminuição ou ausente)	11(50%)	2 (22%)	0,08
Mitocôndrias intracelulares (diminuídas ou ausentes)	12 (54%)	0	0,017
Vacuolização citoplasmática	9 (40%)	0	0,032

Legenda: TCTH; Transplantados de Células Tronco Hematopoiéticas

P; valor de “p”

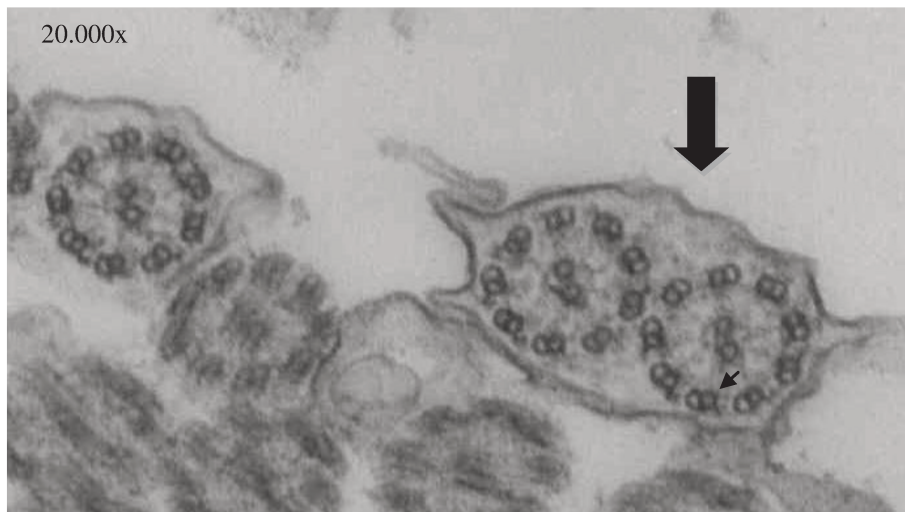


Figura 4. Alteração ultraestrutural na mucosa nasossinusal de pacientes transplantados: cílio composto (↓) e ausência de braço interno de dineína na seta menor.

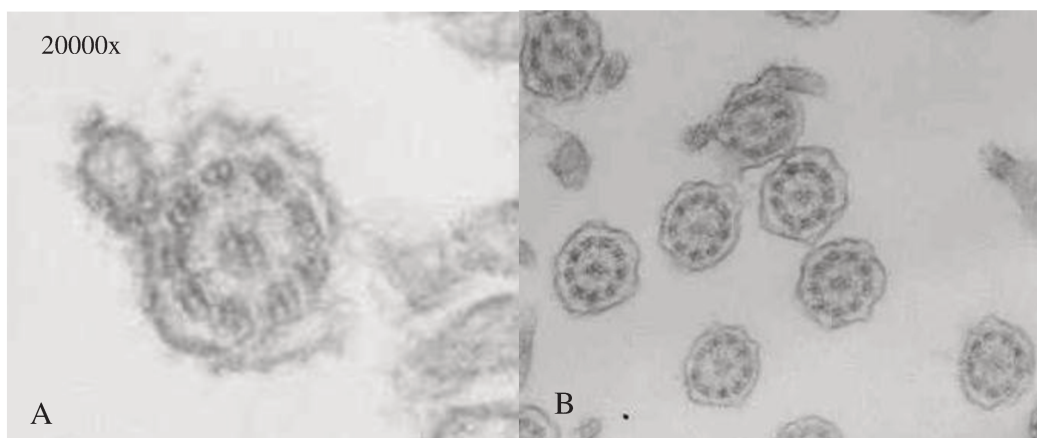


Figura 5. A e B: Alteração ultraestrutural de epitélio respiratório nasal de transplantado de células tronco hematopoiéticas: microtúbulo triplo central.

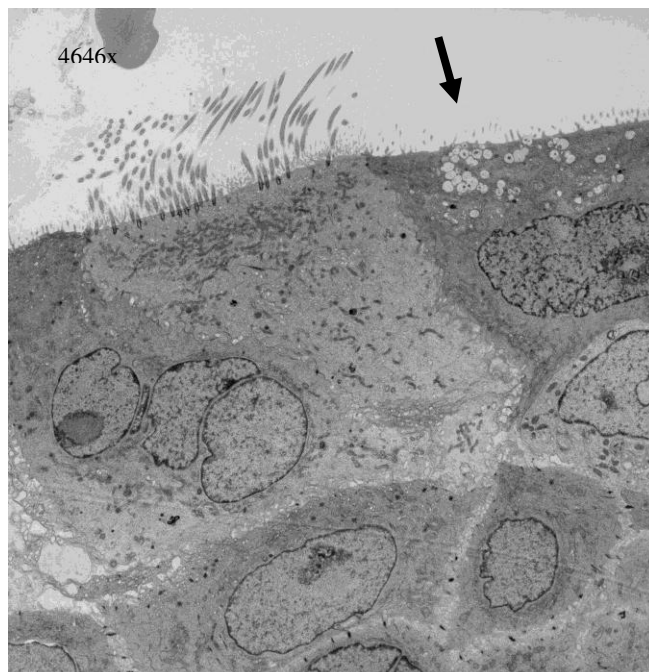
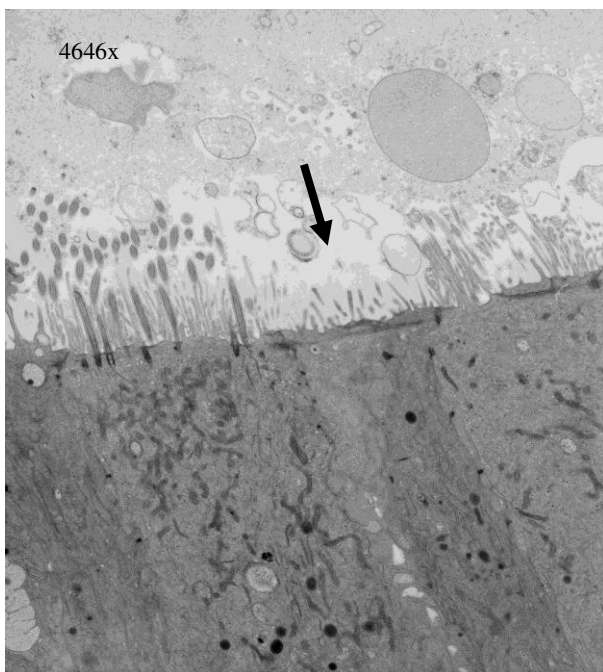


Figura 6. A e B: Epitélio nasal no transplantado de células tronco hematopoiéticas: ausência de cílios na seta.

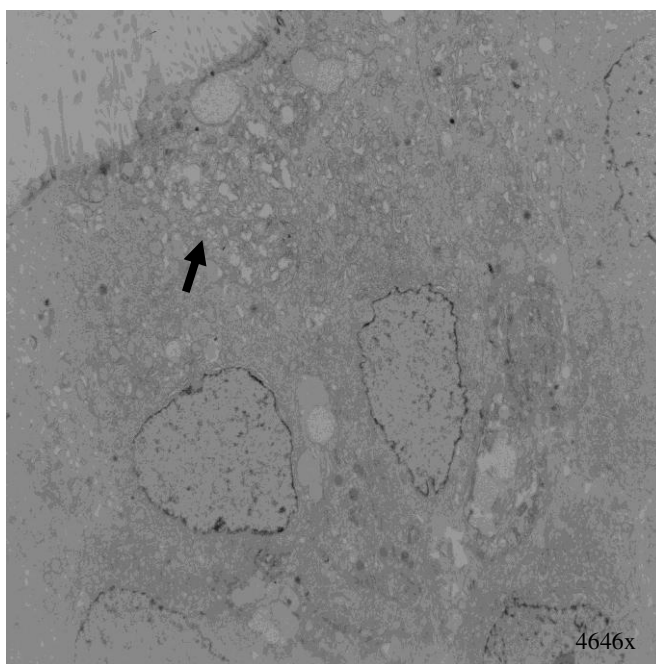
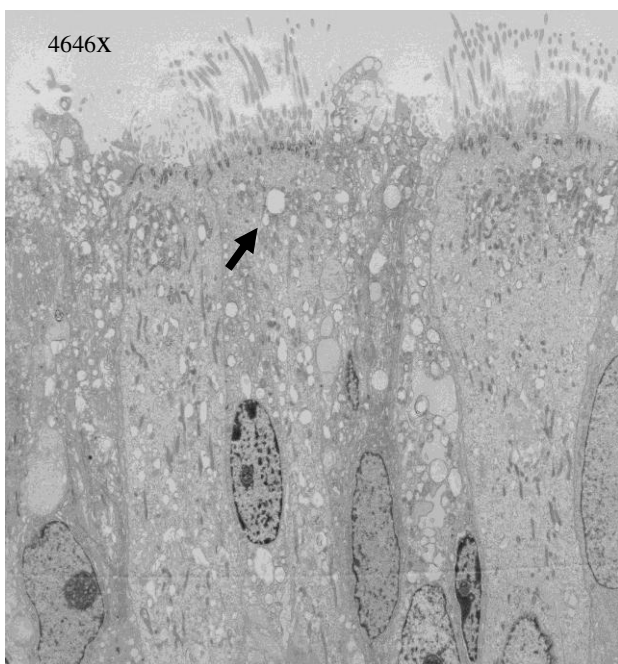


Figura 7. A e B: Vacuolização citoplasmática da célula ciliada no paciente transplantado de células tronco hematopoiéticas na seta.

Em relação às características histológicas dos pacientes TCTH com e sem DECH, os resultados encontram-se no Tabela 3 e Figuras 8 a 11. A presença de corpúsculo apoptótico intraepitelial foi significativamente maior na mucosa nasal dos pacientes com GVHD crônica (P=0,04). A presença de fibrose em intensidade moderada ou grave foi 3,5 vezes maior nos transplantados que no grupo controle apesar da falta de significância estatística.

Tabela 3. Achados de microscopia óptica na mucosa nasossinusal dos pacientes Transplantados de Células Tronco Hematopoiéticas sem e com Doença do Enxerto Contra Hospedeiro crônica em números absolutos e relativos.

Microscopia óptica	TCTH sem DECHc	TCTH com DECHc	P
Tipo de infiltrado inflamatório	(80%) linfocitária	(77%) linfocitária	0,11
Densidade infiltrado inflamatório (leve/moderado)	5 (100%)	8 (61,5%)	0,70
Linfócitos intraepitelial (CMA)	12	7,2	0.146
Eosinófilos intraepitelial (CMA)	4,2	3,6	0,65
Densidade Glandular (CMA)	11	8,6	0.164
Fibrose (moderado/grave)	1 (20%)	6 (50%)	0,36
Edema (moderado/grave)	1 (20%)	4 (30%)	0,68
Corpúsculo apoptótico (CMA)	2,3	6,6	0,04
Membrana basal (mm)	0,05	0,09	0.461

Legenda: TCTH; Transplante de células tronco hematopoiéticas
DECHc; Doença Enxerto contra Hospedeiro crônica
P; valor de “p”
CMA; campo de maior aumento

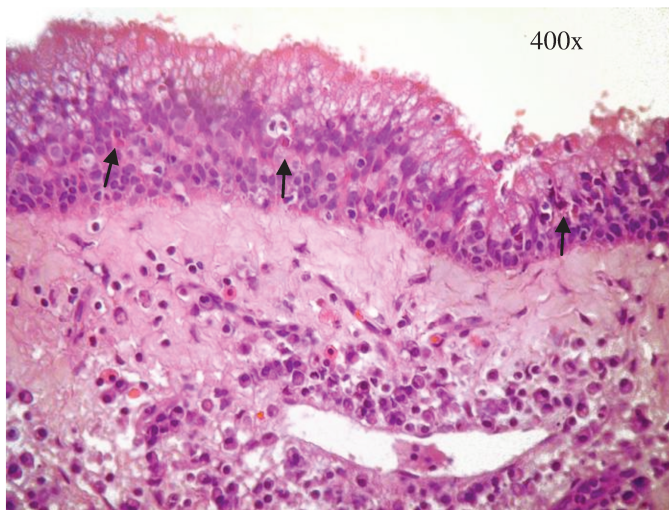


Figura 8. Microscopia óptica (HE) de mucosa nasossinusal em paciente transplantado de células tronco hematopoiéticas com Doença do enxerto contra o hospedeiro: corpúsculo apoptótico intraepitelial na seta.

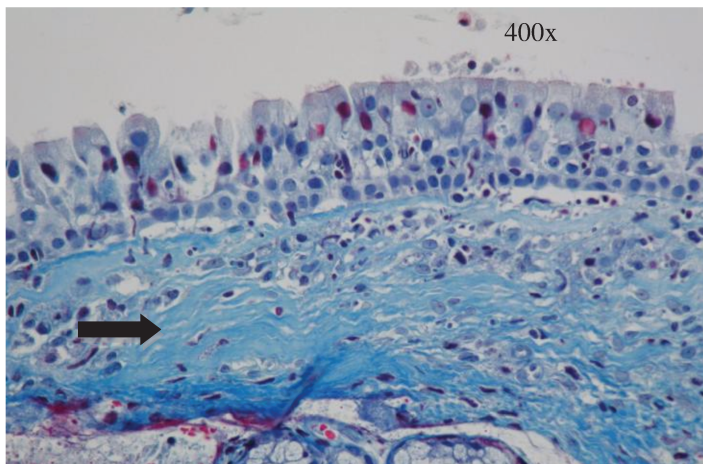


Figura 9. Microscopia óptica (Tricromo Massom) de mucosa nasossinusal em paciente transplantado de células tronco hematopoiéticas com Doença do enxerto contra o hospedeiro: fibrose na seta.

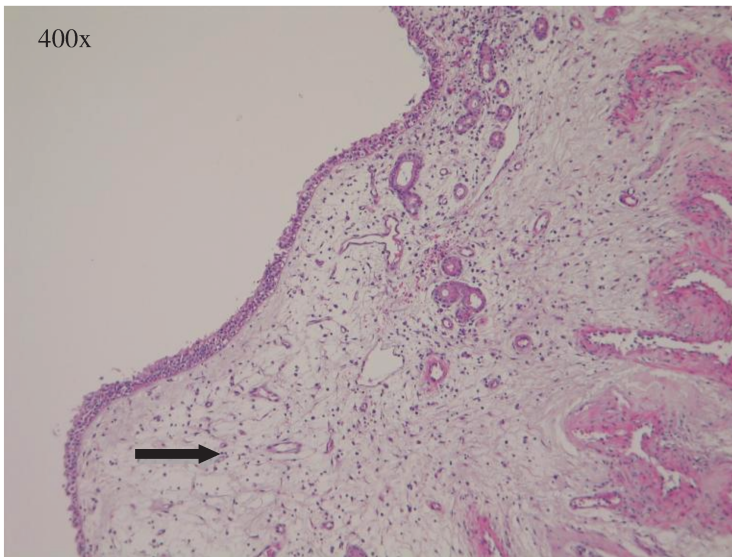


Figura 10. Microscopia óptica (PAS) de mucosa nasossinusal em paciente transplantado de células tronco hematopoiéticas com Doença do enxerto contra o hospedeiro: edema na seta.

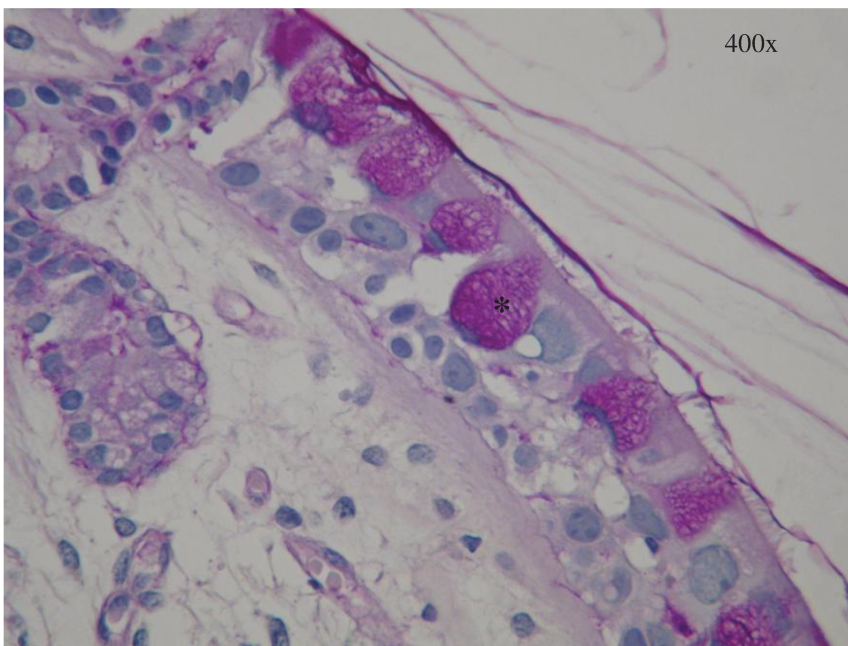


Figura 11. Células caliciforme (*) no epitélio respiratório do paciente Transplantado de Células Tronco Hematopoiéticas sem Doença do Enxerto Contra Hospedeiro crônica .

Na microscopia eletrônica de transmissão, os resultados da comparação entre TCTH com e sem DECH crônica estão na Tabela 4 e Figuras 12 a 14. As células caliciformes estavam significativamente diminuídas na Doença do enxerto contra o hospedeiro. Porém, houve mais alteração na ultraestrutura ciliar, mais microvilosidades e metaplasia escamosa no grupo de transplantados sem a DECH.

Tabela 4. Achados de microscopia eletrônica de transmissão na mucosa nasossinusal dos pacientes Transplantados de Células Tronco Hematopoiéticas sem e com Doença do Enxerto contra Hospedeiro crônica em números absolutos e relativos.

Microscopia eletrônica	TCTH sem DECHc	TCTH com DECHc	P
Diminuição/ausência de cílios	4 (80%)	13 (76%)	1
Estrutura ciliar	3 (60%)	3 (33%)	0,08
Orientação ciliar	normal	normal	1
Metaplasia escamosa	2 (40%)	2 (11%)	0,21
Microvilosidades	5 (100%)	10 (59%)	0,13
Células caliciformes (diminuídas ou ausentes)	2 (40%)	9 (53%)	0,005
Mitocôndrias intracelulares (diminuídas ou ausentes)	4 (80%)	8 (47%)	0,48
Vacuolização citoplasmática	3 (60%)	6 (35%)	0,60

**Legenda: TCTH; Transplante de células tronco hematopoiéticas
DECHc; Doença Enxerto contra Hospedeiro crônica
P; valor de “p”**

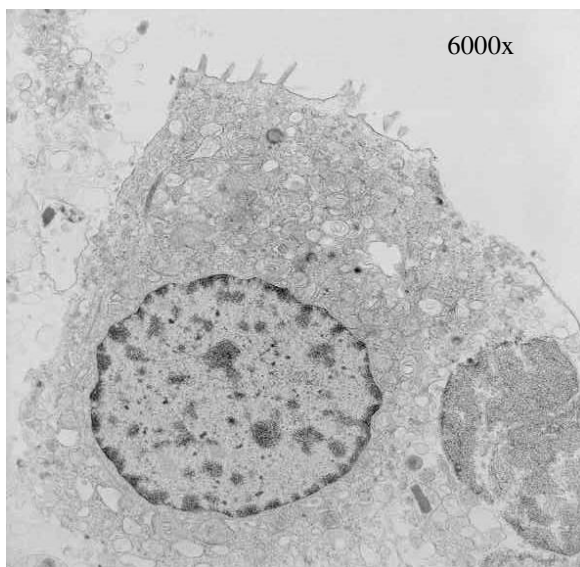


Figura 12. Célula ciliada de epitélio pseudoestratificado ciliado da mucosa nasossinusal em paciente TCTH: ausência de cílios

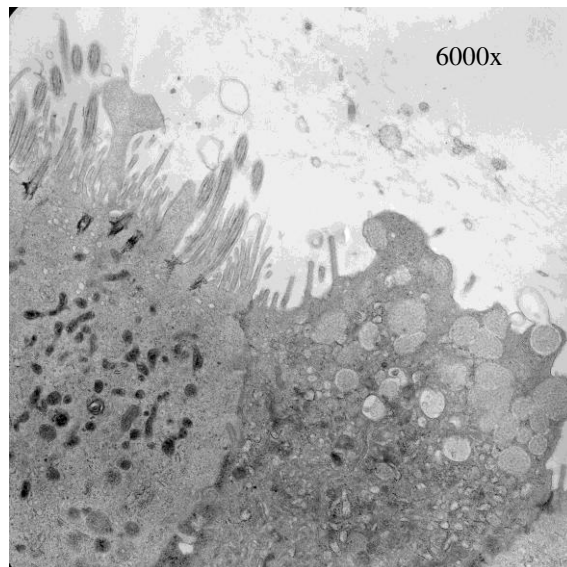


Figura 13. B; Epitélio respiratório de processo unciforme de paciente TCTH sem DECH: microvilosidade e poucos cílios

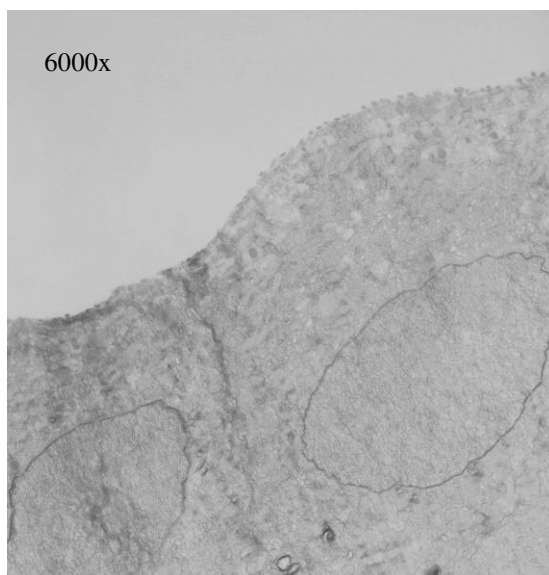


Figura 14. Epitélio respiratório de transplantado de células tronco hematopoiética: metaplasia escamosa

DISCUSSÃO:

A rinossinusite é uma das infecções mais comuns no pós transplante de células tronco hematopoiéticas (TCTH). O risco deste paciente ter rinossinusite é estimado em 36,9% .³ Devido à imunossupressão desencadeada pelo processo do transplante principalmente alogênico, estudos demonstram um aumento da incidência (0,5 a 14%) de rinossinusite fúngica invasiva que é umas das maiores causas de mortalidade.^{1,2,3,4,28} Porém, as rinossinusites bacterianas recorrentes são mais freqüentes nestes pacientes e o seu tratamento mais desafiador.⁸ A rinossinusite é ainda mais freqüente nos pacientes transplantados de células tronco hematopoiéticas com doença do enxerto versus hospedeiro aguda e crônica (DECHc).^{1,2,4,5,6,8} A maior incidência destas infecções pode ser causada pela deficiência imunológica provocada pelo processo da doença hematológica, do transplante e da DECHc.^{1,2,,5,6,7,8,9,11,26,28,29} Rieger demonstrou o desequilíbrio da quantidade de CD4 e CD8 na mucosa intestinal dos pacientes pós TCTH com DECHc, sugerindo que a fisiopatogenia da DECH seja lesão tecidual por diminuição de linfócitos supressores ou reguladores (CD4+) e predomínio dos linfócitos citotóxicos (CD8+).¹⁵

Como o contato das vias aéreas com o meio ambiente ocorre de maneira direta e o paciente apresenta a imunidade da mucosa nasofaríngea (NALT) ausente nos primeiros sete dias e deficitária nos primeiros três meses pós TCTH, existe maior risco de infecções no nariz, seios da face, orofaringe e pulmão.^{28,24} Entretanto, Junghansa e col. mostraram não haver diferença na incidência de sinusite fungica nos transplantes mieloablativos e não mieloablativos ao longo de um ano pós transplante; apenas observou menor bacteremia nos transplantes não mieloablativos devido ao curto tempo de duração da neutropenia (10 dias).³² Possivelmente, ocorram alterações estruturais da mucosa nasossinusal neste

período, entretanto, o fator responsável por estas alterações não foi definido, já que a radiação de corpo inteiro, a quimioterapia ou eventuais infecções virais deletérias para mucosa respiratória. No entanto, após o período crítico de restabelecimento das funções primárias do sistema hematológico (3 meses), o transplantado continua apresentando recorrência da rinossinusite bacteriana, o que piora quando desenvolvem a Doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH) crônica.^{4,7,8,9,10,17,26} Nesta fase, os pacientes apresentam um hemograma normal, como os pacientes de nosso estudo, porém ainda são considerados imunossuprimidos devido ao tempo de transplante (< 5 anos), drogas imunossupressoras (ciclosporina ou corticóide) ou DECH crônica.^{25,24}

Alterações em mucosa de cavidade oral, esofageana e intestinal, hepática, pele, pulmão e conjuntiva foram descritas no pós TCTH com DECH crônica. Os critérios histológicos para diagnóstico da DECH crônica estabelecidas no Consenso da NIH são: lesões tipo líquen plano e estenose na mucosa vaginal; bronquiolite obliterante no pulmão; líquen-*planus*, placas hiperqueratóticas, restrição abertura boca (esclerose); poiquilodermia, características tipo líquen *planus*, escleróticas, tipo morfêia ou líquen escleroso.^{12,13,14,16,19,18,20} . Na pele, ocorre uma alteração como líquen plano e hiperpigmentação com hiperkeratose, infiltração, principalmente linfocitária da camada basal e presença de corpúsculo apoptótico ou eosinofílico no citoplasma celular, com evolução para atrofia e fibrose nos casos mais extensos. Na mucosa intestinal, o órgão mais acometido é o esôfago que apresenta infiltrado inflamatório linfocitário com lise das células próximas a camada basal e esfoliação do epitélio escamoso, atipia de células epiteliais e corpúsculo apoptóticos e fibrose da submucosa. Na mucosa oral, ocorre uma alteração liquenosa com desorganização da camada basal, vacuolização dos ceratinócitos, clivagem entre epitélio e tecido conjuntivo e infiltrado inflamatório principalmente linfocitário. No nariz,

Cordonnier e cols. demonstrou metaplasia escamosa e defeitos no axonema dos microtúbulos centrais e periféricos. Porém, não comparou com grupo controle e não conseguiu relacionar fatores de associação entre o transplante de células tronco hematopoiéticas e rinossinusite e TBI, DECH ou terapia imunossupressora previa.¹⁸ Nossos resultados demonstraram diferença histológica com densidade de infiltrado inflamatório linfocitário maior nos pacientes pós TCTH; e aumento de corpúsculo apoptótico intraepitelial nos pacientes pós TCTH com DECH crônica. Estes dados coincidem com alterações histológicas já descritas dos outros órgãos acometidos pela DECH c, sugerindo um aumento da citotoxicidade no epitélio nasossinusal.^{14,18,19,20} Embora as alterações ultraestruturais tenham sido mais diversificadas nos pacientes pós TCTH, não se pode afirmar que sejam mais freqüentes. A diminuição ou ausência de cílios, a vacuolização citoplasmática e a diminuição de mitocôndrias no epitélio nasal dos pacientes pós TCTH possivelmente refletem uma alteração na função da célula ciliada e conseqüentemente, no clearance mucociliar. As alterações foram ainda mais evidentes quando os pacientes pós TCTH apresentavam rinossinusite, o que reitera a associação entre alteração ciliar e ocorrência de rinossinusite. Apesar de não ser significativa, parece que os pacientes pós TCTH com DECHc evoluem para maior edema e/ou fibrose, além da diminuição das células caliciformes, semelhante aos achados nas mucosas esofagiana, vaginal e oral.^{12,13,14} Isto poderia explicar a sensação de ressecamento nasal e secreção mais espessa nestes pacientes. Entretanto, necessita-se de maior amostra e comparação com graus ou números de rinossinusites ocorridas.

Sabe-se que alterações estruturais e de motilidade no epitélio pseudoestratificado ciliado podem causar transporte mucociliar inadequado e a evolução ou exacerbação da rinossinusite nos pacientes imunocompetentes. Estudos observaram 5 a 9% de alterações

da ultra-estrutura ciliar em pessoas saudáveis, assim como, a presença de cílios compostos e alterações de microtúbulos centrais não necessariamente impedem o motilidade ciliar adequada em pacientes imunocompetentes.^{25,26,27,30,31} A alteração na ultra-estrutura mais deletéria seria nos braços externos de dineína ou microtúbulos periféricos.³¹ Foram observadas alterações ultra-estruturais na mucosa maxilar de pacientes imunocompetentes com rinossinusite crônica com polipose nasal como: epitélio ciliado atípico com diminuição das células ciliadas, aumento de células caliciformes, achatamento de células basais, fibrose de submucosa e até metaplasia escamosa. Salienta-se a importante diferença observada nos nosso estudo em que os pacientes imunossuprimidos apresentavam células ciliada mas não cílios ou muito poucos cílios, apesar destas alterações não serem específicas ou nem patognomônicas do TCTH ou DECHc.^{25,26,27,30,31}

Conforme os achados deste presente estudo, em relação aos transplantados com DECH, as infecções virais ou bacterianas parecem não serem os principais causadores das lesões teciduais e sim, os linfócitos citotóxicos (CD8) do enxerto contra a mucosa do próprio paciente. Desta forma, a destruição tecidual poderia facilitar a penetração das bactérias e vírus e acarretaria a recorrência ou cronificação da infecção.

CONCLUSÃO:

O transplantado de células tronco hematopoiéticas apresenta alterações histológicas e estruturais em relação aos imunocompetentes. Porém, os pacientes pos TCTH com DECHc não têm diferença ultraestrutural dos pós TCTH sem DECHc, com exceção do aumento de corpúsculo apoptótico intraepitelial e menor presença de células caliciformes.

Referências:

1. Dvorak CC, Steinbach WJ, Brown JM, Agarwal R. Risks and outcome of invasive fungal infections in pediatric patients undergoing allogeneic hematopoietic cell transplantation Bone Marrow Transplant, 2005 Oct, 36(7):621-9.
2. A M Thompson, M Couch, M L Zahurak, C Johnson and G B Vogelsang. Risk Factors for post-stem cell transplant sinusitis. BMT; 2002 feb, 29(3):257-61
3. Savage DG; Taylor P; Blackwell J; Chen F; Szydlo RM; Rule SAJ; Spencer A; Apperley JF. Paranasal sinusitis following allogenic bone marrow transplant - Bone Marrow Transplantation, 1997, 19:55-59
4. Antonio Carlos Cedin; Transplante de medula óssea x Rinossinusite. Rhinology, 2000, (21): 94-96
5. Choi SS; Milmore GJ; Dinndorf PA, et al. Invasive aspergillus sinusitis in pediatric bone marrow transplant patients. Arch Otolaryngol Head and Neck Surg 121:188-92, 1995.
6. Johnson PJ; Lydiatt WM; Huerter JV, et al. Invasive fungal sinusitis following liver or bone marrow transplantation. Am J Rhinology, 1994, 8:77-83.
7. Sinusitis in immunodeficient and immunosuppressed patients. Laryngoscope, January 1985, 95:29-34.
8. Ortiz E, Sakano E, De Souza CA, Vigorito A, Eid KA. Chronic GVHD: predictive feature factor for rhinosinusitis in Bone Marrow Transplant. Braz. J. Otorhinolaryngology, 2006 May-Jun;72(3):328-32
9. Belinger N; Sinusitis in Immunodeficient and immunosuppressed patients - Laryngoscope 1985; 95: 29-33.

10. Mirza N; Lanza DC; Diagnosis and Management of Rhinosinusitis before Schedule Immunosuppression - - Otolaryngol. Clinics North America, 2000, 33(2): 313-21
11. Verschraegen CF; Van Besien KW; Dignani C; Hester JP; Andersson BS; Anaisse E; Invasive Aspergillus sinusitis during Bone Marrow Transplantation - Scand J. Infect Dis., 1997, 29:436-38
12. Martin PJ, Weisdorf D, Przepiorka D, Hirschfeld S, Farrell A, Rizzo JD, et al. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: VI. Design of Clinical Trials Working Group report. Biol Blood Marrow Transplant. 2006;12:491-505
13. Filipovich AH, Weisdorf D, Pavletic S, Socie G, Wingard JR, Lee SJ, et al. National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. Diagnosis and staging working group report. Biol Blood Marrow Transplant. 2005;11:945-956
14. Shulman HM, Kleiner D, Lee SJ, Morton T, Pavletic SZ, Farmer E, et al. Histopathologic diagnosis of chronic graft-versus-host disease: National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: II. Pathology Working Group Report. Biol Blood Marrow Transplant. 2006;12:31-47
15. Rieger K, Loddenkemper C, Maul J, Fietz T, Wolff D, Terpe H, et al. Mucosal FOXP3+ regulatory cells are numerically deficient in acute and chronic GVHD. Blood, 2006 feb, 107(4): 1717-23.
16. Akpek G, Zahurak ML, Piantadosi S, Margolis J, Doherty J, Davidson R, Vogelsang GB. Development of a prognostic model for grading chronic graft-versus-host disease. Blood. 2001;97:1219-1226

17. Lee SJ, Klein JP, Barrett AJ, Ringden O, Antin JH, Cahn JY, et al. Severity of chronic graft-versus-host disease: association with treatment-related mortality and relapse. *Blood*. 2002;100:406-414
18. Cordonnier C, Gilain L, Ricolfi F, Deforges L, Girard-Pipau F, Poron F, Millepieud MC, Escudier E. Acquired ciliary abnormalities of nasal mucosa in marrow recipients. *Bone Marrow Transplant.*, 1996, Apr;17(4):611-6.
19. Niscola P, Romani C, Cupelli L, et al. Mucositis in patients with hematologic malignancies: an overview . *Haematologica-The Hematology Journal* 92 (2): 222-231 Feb 2007
20. Imanguli MM, Atkinson JC, Harvey KE, et al. Changes in salivary proteome following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation . *Experimental Hematology* 35 (2): 184-192 Feb 2007
21. Maeda Y, Tawara I, Teshima T, et al. Lymphopenia-induced proliferation of donor T cells reduces their capacity for causing acute graft-versus-host disease. *Experimental Hematology* 35 (2): 274-286 Feb 2007
22. Namba N, Shinagawa K, Fujii N, et al. Predominant infiltration of monocytes in chronic graft-versus-host disease. *Transplantation* 83 (2): 220-224 Jan 27 2007
23. Shlomchik WD, Lee SJ, Couriel D, et al. Transplantation's greatest challenges: Advances in chronic graft-versus-host disease. *Biology Of Blood And Marrow Transplantation* 13 (1): 2-10 Suppl. 1 Jan 2007
24. Rizzieri DA, Koh LP, Long GD, et al. Partially matched, nonmyeloablative allogeneic transplantation: Clinical outcomes and immune reconstitution . *Journal Of Clinical Oncology* 25 (6): 690-697 Feb 20 2007

25. Toskala E, Westrin KM, Stierna P, Rautiainen M. Ciliary ultrastructure in experimental sinusitis.
26. Mirza N; Montone KT; Stadtmauer EA; Lanza DC. A schematic approach to preexisting sinus disease for the immunocompromised individual. *Am J Rhinology*, 1998; 12: 93-98.
27. Lanza DC; Kennedy DW. Adult rhinosinusitis defined. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 1997; 117:51-7.
28. Ricardo Pasquini; Fundamentos e Biologia do Transplante de Células Hematopoiéticas - Fundamentos em Hematologia, capítulo 81, PP 913-934
29. Gillespie MB; O'Malley BW; Na Algorithmic Approach TO The Diagnosis and Management of Invasive fungal Rhinosinusitis in the Immunocompromised Patient - *Otolaryngol Clinics North America*, 2000, 33(2):323-332
30. Wilma Terezinha Anselmo-Lima. Estudo da regeneração da mucosa do seio maxilar pós-cirurgia endoscópica. Tese de livre docência – USP RIBEIRÃO PRETO, 2001
31. Ilma Aparecida Paschoal, A ultraestrutura ciliar à microscopia eletrônica de transmissão: comparação da prevalência de anomalias ciliares entre pacientes portadores de Síndrome da discinesia ciliar e indivíduos normais. Tese de doutorado, FCM-UNICAMP, 1988.
32. Junghanss C; Marr KA; Carter RA; et al. Incidence and outcome of bacterial and fungal infections following nonmyeloablative compared with myeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a matched control study. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2002; 8(9): 512-20.

CONCLUSÃO GERAL:

Os transplantados de células tronco hematopoiéticas (TCTH) apresentam diferenças histopatológica e ultraestruturais na mucosa nasossinusal em comparação aos imunocompetentes. A alteração histopatológica significativa foi maior densidade do infiltrado inflamatório linfocitário no epitélio respiratório ciliado dos transplantados. Houve, também, duas vezes mais linfócitos intraepiteliais, quatro vezes mais eosinófilos intraepiteliais, três e quatro vezes mais fibrose e edema, respectivamente, e nove vezes mais corpúsculos apoptóticos, apesar da não significância estatística. As alterações ultraestruturais significativas nos imunossuprimidos foram: diminuição ou ausência de cílios, ultraestrutura anormal com cílios compostos, ausência de braço de dineína e microtúbulo central triplo, mitocôndria intracelular diminuída e aumento da vacuolização citoplasmática. Houve também uma tendência a menor quantidade de células caliciformes nos Transplantados de Células Tronco Hematopoiéticas.

Os pacientes com Doença do Enxerto contra o Hospedeiro apresentaram um aumento significativo dos corpúsculos apoptóticos intraepiteliais e uma diminuição das células caliciformes em mucosa nasossinusal. Apesar de não apresentar resultado significativo, a ocorrência de fibrose e edema graves na mucosa nasossinusal foi observada apenas nos pacientes com DECH.

As alterações encontradas nos pacientes transplantados, além da imunossupressão, foram alterações histopatológicas e ultraestruturais na mucosa do processo unciforme dos transplantados de células tronco hematopoiéticas, e estas, possivelmente causam um déficit na atividade ciliar e, conseqüentemente, no clearance mucociliar. Desta forma, esta lesão

epitelial pode facilitar a penetração de microorganismos e pode provocar maior exacerbação ou persistência da rinossinusite. O maior número de corpúsculos apoptóticos na mucosa do processo unciforme no paciente com DECH reforça a teoria do mecanismo de citotoxicidade causado pelos linfócitos T e, possivelmente, ocorra lesão da mucosa de forma mais agressiva e permanente.

REFERÊNCIAS GERAIS:

1. Rizzieri DA, Koh LP, Long GD, et al. Partially matched, nonmyeloablative allogeneic transplantation: Clinical outcomes and immune reconstitution . Journal Of Clinical Oncology 25 (6): 690-697 Feb 20 2007
2. Ricardo Pasquini; Fundamentos e Biologia do Transplante de Células Hematopoiéticas - Fundamentos em Hematologia, capítulo 81, PP 913-934
3. A M Thompson, M Couch, M L Zahurak, et al. Risk Factors for post-stem cell transplant sinusitis. BMT; 2002 feb, 29(3):257-61
4. Savage DG; Taylor P; Blackwell J; et al. Paranasal sinusitis following allogenic bone marrow transplant - Bone Marrow Transplantation, 1997, 19:55-59
5. Antonio Carlos Cedin; Transplante de medula óssea x Rinossinusite. Rhinology, 2000, (21): 94-96
6. Verschraegen CF; Van Besien KW; Dignani C; Hester JP; Andersson BS; Anaisse E; Invasive Aspergillus sinusitis during Bone Marrow Transplantation - Scand J. Infect Dis., 1997, 29:436-38
7. Belinger N; Sinusitis in Immunodeficient and immunosuppressed patients - Laryngoscope 1985; 95: 29-33.
8. Junghanss C; Marr ka;Carter RA; et al. Incidence and outcome of bacterial and fungal infections following nonmyeloablative compared with myeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a matched control study. Biol Blood Marrow Transplant, 2002; 8(9): 512-20.

9. Ortiz E, Sakano E, De Souza CA, Vigorito A, Eid KA. Chronic GVHD: predictive feature factor for rhinosinusitis in Bone Marrow Transplant. Braz. J. Otorhinolaryngology, 2006 May-Jun;72(3):328-32
10. Martin PJ, Weisdorf D, Przepiorka D, Hirschfeld S, Farrell A, Rizzo JD, et al. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: VI. Design of Clinical Trials Working Group report. Biol Blood Marrow Transplant. 2006;12:491-505
11. Filipovich AH, Weisdorf D, Pavletic S, Socie G, Wingard JR, Lee SJ, et al. National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. Diagnosis and staging working group report. Biol Blood Marrow Transplant. 2005;11:945-956
12. Shulman HM, Kleiner D, Lee SJ, Morton T, Pavletic SZ, Farmer E, et al. Histopathologic diagnosis of chronic graft-versus-host disease: National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: II. Pathology Working Group Report. Biol Blood Marrow Transplant. 2006;12:31-47
13. Rieger K, Loddenkemper C, Maul J, Fietz T, Wolff D, Terpe H, et al. Mucosal FOXP3+ regulatory cells are numerically deficient in acute and chronic GVHD. Blood, 2006 feb, 107(4): 1717-23.
14. Akpek G, Zahurak ML, Piantadosi S, Margolis J, Doherty J, Davidson R, Vogelsang GB. Development of a prognostic model for grading chronic graft-versus-host disease. Blood. 2001;97:1219-1226

15. Lee SJ, Klein JP, Barrett AJ, Ringden O, Antin JH, Cahn JY, et al. Severity of chronic graft-versus-host disease: association with treatment-related mortality and relapse. *Blood*. 2002;100:406-414
16. Cristina Cunha Villar. Análise comparativa das características microscópicas da lesão liquenóide na GVHD crônica e no líquen plano de boca. [Tese de Mestrado]. Campinas, SP: Universidade Estadual de Campinas; 2001.
17. Gerard Socie, Jean-Yves Mary, Anne Janin e col. Prognostic value of apoptotic cells and infiltrating neutrophils in graft-versus-host disease of the gastrointestinal tract in humans: TNF and Fas expression. *Blood* 2004 Jan 1;103(1):50-7. Epub 2003 Jul 24
18. Cordonnier C, Gilain L, Ricolfi F, Deforges L, Girard-Pipau F, Poron F, et al. Acquired ciliary abnormalities of nasal mucosa in marrow recipients. *Bone Marrow Transplant.*, 1996, Apr;17(4):611-6.
19. Imanguli MM, Atkinson JC, Harvey KE, et al. Changes in salivary proteome following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Experimental Hematology* 35 (2): 184-192 Feb 2007
20. Namba N, Shinagawa K, Fujii N, et al. Predominant infiltration of monocytes in chronic graft-versus-host disease. *Transplantation* 83 (2): 220-224 Jan 27 2007
21. Shlomchik WD, Lee SJ, Couriel D, et al. Transplantation's greatest challenges: Advances in chronic graft-versus-host disease. *Biology Of Blood And Marrow Transplantation* 13 (1): 2-10 Suppl. 1 Jan 2007
22. Maeda Y, Tawara I, Teshima T, et al. Lymphopenia-induced proliferation of donor T cells reduces their capacity for causing acute graft-versus-host disease. *Experimental Hematology* 35 (2): 274-286 Feb 2007

23. Diretrizes Brasileiras de Rinossinusites. Rev. Bras. Otolaryngology, 2008, mar, 74(2), supl.
24. Fokkens W, Lund V, Mullol J; European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps. Rhinol Suppl. 2007;(20):1-136
25. Richard Luis Voegels, Rinologia Doenças - Tratado de Otorrinolaringologia SBORL, Ed. Roca, 2002, P. 3-209, V.3.
26. Lanza DC; Kennedy DW. Adult rhinosinusitis defined. Otolaryngol Head Neck Surg, 1997; 117:51-7.
27. Wake M, Takeno S, Hawke M. The uncinate process: a histological and morphological study. Laryngoscope. 1994 Mar;104(3 Pt 1):364-9.
28. Susanna Joki, Elina Toskala e col. Correlation between ciliary beat frequency and the structure of ciliated epithelia in pathologic human nasal mucosa. Laryngoscope. 1998 Mar;108(3):426-30.
29. Wilma Terezinha Anselmo-Lima. Estudo da regeneração da mucosa do seio maxilar pós-cirurgia endoscópica. Tese de livre docência – USP RIBEIRÃO PRETO, 2001
30. Ilma Aparecida Paschoal, A ultraestrutura ciliar à microscopia eletrônica de transmissão: comparação da prevalência de anomalias ciliares entre pacientes portadores de Síndrome da discinesia ciliar e indivíduos normais. Tese de doutorado, FCM-UNICAMP, 1988.
31. Toskala E, Rautiainen M. Eletron Microscopy assessment of the recovery of sinus mucosa after sinus surgery. Acta Otolaryngol. 2003; 123:954-959.
32. Dvorak CC, Steinbach WJ, Brown JM, Agarwal R. Risks and outcome of invasive fungal infections in pediatric patients undergoing allogeneic hematopoietic cell transplantation Bone Marrow Transplant, 2005 Oct, 36(7):621-9.

33. Johnson PJ; Lydiatt WM; Huerter JV, et al. Invasive fungal sinusitis following liver or bone marrow transplantation. *Am J Rhinology*, 1994, 8:77-83.
34. Mirza N; Lanza DC; Diagnosis and Management of Rhinosinusitis before Schedule Immunosuppression - - *Otolaryngol. Clinics North America*, 2000, 33(2): 313-21
35. Mirza N; Montone KT; Stadtmauer EA; Lanza DC. A schematic approach to preexisting sinus disease for the immunocompromised individual. *Am J Rhinology*, 1998; 12: 93-98.
36. Gillespie MB; O'Malley BW; Na Algorithmic Approach TO The Diagnosis and Management of Invasive fungal Rhinosinusitis in the Immunocompromised Patient - *Otolaryngol Clinics North America*, 2000, 33(2):323-332
37. Mark Wake MB; Sachio Takeno; Michael Hawke. The uncinate process: a histological and morphological study. *Laryngoscope*, march 1994, 104:364-69.

ANEXOS

**Consentimento informado para o Protocolo ORL x TMO: Prevenção de sinusite
fúngica fulminante (linha de pesquisa)
Responsável: Dra. Erica Ortiz
Orientação: Dr. Carlos T. Chone**

Eu, _____, _____ anos,
RG _____, residente na _____
_____, cidade _____, _____, sob responsabilidade de
_____, RG _____,
residente em _____,
cidade _____, documento _____.

Concordo com minha inclusão neste protocolo de prevenção de rinossinusite fungica fulminante nos pacientes candidatos a transplante de medula óssea (TMO).

Estou ciente de que meu ingresso implica na investigação de doença nasossinusal prévia ao TMO e tentativa de tratamento desta doença antes do TMO a fim de evitar uma possível complicação que é a sinusite fúngica fulminante, durante ou após o TMO, podendo ser letal.

Serei submetido(a) a questionário oral sobre minhas condições de saúde atual e pregressa, exame físico otorrinolaringológico geral, endoscopia nasossinusal e tomografia computadorizada de nariz e seios paranasais para investigação de rinossinusite. Estes procedimentos são ambulatoriais, não apresentando riscos de vida ao paciente ou piora a doença atual. Se houver indícios de doença nasossinusal, serei submetido a medicação adequada e/ou cirurgia endoscópica nasossinusal sob anestesia geral, para tratamento prévio ao TMO. A cirurgia é um procedimento endoscópico nasal sem necessidade de incisões externas. Os riscos são de sangramento nasal e reação adversa a medicamentos utilizados em anestesia e antibioticoterapia. Se o paciente apresentar riscos elevados para cirurgia, como sangramento e/ou alergia, será excluído imediatamente do protocolo.

O tratamento garante um baixo risco de desenvolvimento de sinusite fulminante no TMO ou tardio.

Garantimos manter o paciente e/ou responsável sempre informado quanto aos procedimentos, exames e tratamento, e nos dispomos a esclarecer qualquer dúvida durante e após a realização do protocolo.

Este protocolo não envolve qualquer indenização nem para pesquisado, nem pesquisador.

Assumimos o compromisso de proporcionar informação atualizada obtidos durante o estudo, ainda que esta possa afetar a vontade do indivíduo em continuar participando da pesquisa.

Os profissionais envolvidos são Dr.(a)s Érica Ortiz, Afonso Vigoritto, Ines Minitti Pereira, Eulália Sakano, Carmino Antonio de Souza. Poderão ser encontrados nos Departamento de Otorrinolaringologia e Cirurgia de Cabeça-Pescoço, Hematologia -TMO e Radiologia, no Hospital das Clínicas da UNICAMP, no telefone 3788-7524.

As reclamações do paciente devem ser notificadas no Comitê de Ética em Pesquisa no telefone (19) 3788-8936.

Dra.

Paciente ou responsável

Data: _____

**Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas
Universidade Estadual de Campinas
Linha de Pesquisa : rinossinusite em TMO (TCTH)**



CEP, 20/05/03
(Grupo III)

PARECER PROJETO: Nº 088/2002

I-IDENTIFICAÇÃO:

**PROJETO: “PROTOCOLO ORL VS TMO: PREVENÇÃO DE SINUSITES
FÚNGICAS FULMINANTES NOS TRANSPLANTES DE MEDULA ÓSSEA”**

PESQUISADOR RESPONSÁVEL: Erica Ortiz

INSTITUIÇÃO: Departamento de Otorrinolaringologia/FCM/HC/UNICAMP

APRESENTAÇÃO AO CEP: 14/02/2002

APRESENTAR RELATÓRIO EM: 20/05/04

II - OBJETIVOS

Aplicação de protocolo preestabelecido para o diagnóstico e tratamento precoce de doenças nasossinusais em candidatos a transplante de medula óssea. Também diminuir as complicações por rinossinusites e aumentar o sucesso do transplante de medula óssea e qualidade de vida dos transplantados.

III - SUMÁRIO

Trata-se de um estudo prospectivo de avaliação e tratamento otorrinolaringológico nos pacientes de TMO conforme aplicação de protocolo preestabelecido, no período mínimo de 01 ano.

Serão analisados os sintomas e sinais nasossinusais, endoscopia nasal e tomografia computadorizada de nariz e seios paranasais no período pré-transplante. Se houver evidência de doença nasossinusal, será tratado com antibioticoterapia e/ou cirurgia preestabelecida.

IV - COMENTÁRIOS DOS RELATORES

A pesquisadora atendeu às questões levantadas pelos assessores e o projeto apresenta os requisitos mínimos exigidos pela Resolução 196/96 e complementares. O Termo de Consentimento é adequado. Consideramos o projeto de pesquisa aprovado.

V - PARECER DO CEP

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP, após acatar os pareceres dos membros-relatores previamente designados para o presente caso e atendendo todos os dispositivos das Resoluções 196/96 e complementares, bem como ter aprovado o Termo do Consentimento Livre e Esclarecido, assim como todos os anexos incluídos na Pesquisa, resolve aprovar sem restrições o Protocolo de Pesquisa supracitado.

VI - INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES

O sujeito da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (Res. CNS 196/96 – Item IV.1.f) e deve receber uma cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado (Item IV.2.d).

Pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado e descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou (Res. CNS Item III.1.z), exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade do regime oferecido a um dos grupos de pesquisa (Item V.3.).

O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo (Res. CNS Item V.4.). É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.

Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas. Em caso de projeto do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma junto com o parecer aprovatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial (Res. 251/97, Item III.2.e)

Relatórios parciais e final devem ser apresentados ao CEP, de acordo com os prazos estabelecidos na Resolução CNS-MS 196/96.

VII - DATA DA REUNIÃO

Homologado na V Reunião Ordinária do CEP/FCM, em 20 de maio de 2003.


Prof. Dra. Carmen Silva Bertuzzo
PRESIDENTE DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA
FCM / UNICAMP

PARECER

I-IDENTIFICAÇÃO:

PROJETO: “PROTOCOLO ORL vs TMO: PREVENÇÃO DE SINUSITES FÚNGICAS FULMINANTES NOS TRANSPLANTES DE MEDULA ÓSSEA”

PESQUISADOR RESPONSÁVEL: Erica Ortiz

II - PARECER DO CEP

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP aprovou o Relatório Final, apresentado em novembro de 2005, do protocolo de pesquisa supracitado.

O conteúdo e as conclusões aqui apresentados são de responsabilidade exclusiva do CEP/FCM/UNICAMP e não representam a opinião da Universidade Estadual de Campinas nem a comprometem.

Recomendação: quando da publicação enviar cópia ao CEP/FCM.


Prof. Dra. Carmen Silvia Bertuzzo
PRESIDENTE do COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA
FCM / UNICAMP

Londrina, 30 de agosto de 2009.

Autorização

Venho por meio desta, conceder autorização para utilização de imagem anatômica produzida pelo Dr. João Adolfo Caldas Navarro pela Dra. Érica Ortiz, em sua dissertação de Mestrado.

Atenciosamente,

Dr. Paulo de Lima Navarro