

Repercussões orais em pacientes submetidos ao transplante de células tronco hematopoiéticas: Uma revisão integrativa da literatura

Oral repercussions in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantations: An integrative review of the literature

Repercusiones orales en pacientes sometidos a transplante de células madre hematopoyéticas: Una revisión integrativa de la literatura

Recebido: 25/10/2023 | Revisado: 02/11/2023 | Aceitado: 03/11/2023 | Publicado: 07/11/2023

Flavya Dayane da Silva Ferreira

ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-7777-9538>

Faculdade de Integração do Sertão, Brasil

E-mail: flavya000@gmail.com

Emanoel Silva Pereira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2177-3649>

Faculdade de Integração do Sertão, Brasil

E-mail: nuelmccall@hotmail.com

Flávia Alessandra Antas Florentino

ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-6365-1630>

Faculdade de Integração do Sertão, Brasil

E-mail: antasflavia1@gmail.com

Jackeline Mayara Inácio Magalhães

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2264-5198>

Faculdade de Integração do Sertão, Brasil

E-mail: jackelineinaacio@gmail.com

Resumo

Objetivo: Esta revisão integrativa teve como objetivo identificar e descrever as alterações orais decorrentes do TCTH, bem como avaliar a importância da assistência odontológica diante dessas complicações. **Metodologia:** Foi realizada uma revisão integrativa da literatura com pesquisa bibliográfica de artigos científicos nas bases de dados eletrônicas PubMed, Scielo e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) entre os anos de 2009 a 2023. Para a busca foram utilizados os seguintes descritores: “hematopoietic stem cell transplantation”, “oral manifestations”, “mucositis”, “xerostomia” “dental care”, “dysgeusia”. **Resultados:** As principais manifestações encontradas foram: mucosite oral, xerostomia, ulcerações, eritema, Doença do Enxerto Contra o Hospedeiro (DECH) e lesões liquenóides. **Conclusão:** Grande parte dos pacientes submetidos ao TCTH apresentam repercussões orais desde o período de condicionamento até o pós-TCTH e tais condições afetam a qualidade de vida e a sobrevida desses pacientes, além de contribuir para o aumento do tempo de internação. Assim, a presença de um CD capacitado em Odontologia Hospitalar se torna necessária na equipe multiprofissional do hospital, de modo a contribuir com o aumento significativo da sua qualidade de vida.

Palavras-chave: Transplante de células tronco hematopoiéticas; Manifestações orais; Mucosite; Xerostomia; Assistência odontológica; Disgeusia.

Abstract

Aim: This integrative review aimed to identify and describe oral changes resulting from HSCT, as well as evaluate the importance of dental care in the face of these complications. **Methodology:** An integrative literature review was carried out with bibliographic research of scientific articles in the electronic databases PubMed, Scielo and Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) between the years 2009 and 2023. The following descriptors were used for the search: “hematopoietic stem cell transplantation”, “oral manifestations”, “mucositis”, “xerostomia” “dental care”, “dysgeusia”. **Results:** The main manifestations found were: oral mucositis, xerostomia, ulcerations, erythema, Graft Versus Host Disease (GVHD) and lichenoid lesions. **Conclusion:** Most patients undergoing HSCT have oral repercussions from the conditioning period to post-HSCT and such conditions affect the quality of life and survival of these patients, contributing to increased length of hospital stay. Therefore, the presence of a qualified dental surgeon at hospitals becomes necessary in the multidisciplinary team, in order to contribute to a significant increase in the patients’ quality of life.

Keywords: Hematopoietic stem cell transplantation; Oral manifestations; Mucositis; Xerostomia; Dental care; Dysgeusia.

Resumen

Objetivo: Esta revisión integrativa tuvo como objetivo identificar y describir los cambios bucales resultantes del TCMH, así como evaluar la importancia del cuidado odontológico ante estas complicaciones. **Metodología:** Se realizó una revisión integrativa de la literatura con búsqueda bibliográfica de artículos científicos en las bases de datos electrónicas PubMed, Scielo y Biblioteca Virtual en Salud (BVS) entre los años 2009 y 2023. Para la búsqueda se utilizaron los siguientes descriptores: “hematopoietic stem cell transplantation”, “manifestaciones bucales”, “mucositis”, “xerostomía”, “cuidados odontológicos”, “disgeusia”. **Resultados:** Las principales manifestaciones encontradas fueron: mucositis oral, xerostomía, ulceraciones, eritema, enfermedad de injerto contra huésped (EICH) y lesiones liquenoides. **Conclusión:** La mayoría de los pacientes sometidos a TCMH tienen repercusiones orales desde el período de acondicionamiento hasta post-TCMH y dichas condiciones afectan la calidad de vida y la supervivencia de estos pacientes, contribuyendo a una mayor duración de la estancia hospitalaria. Por ello, se hace necesaria la presencia de un cirujano dentista calificado en los hospitales en el equipo multidisciplinario, para contribuir a un aumento significativo de la calidad de vida de los pacientes.

Palabras claves: Trasplante de células madre hematopoyéticas; Manifestaciones orales; Mucositis; Xerostomía; Cuidado dental; Disgeusia.

1. Introdução

O Transplante de Células Tronco Hematopoiéticas (TCTH), é uma opção de tratamento para pacientes que sofrem de doenças malignas hematopoiéticas, tais como leucemias, linfomas e mieloma múltiplo. Estas, por sua vez, comprometem a produção dos componentes do sangue, como as hemácias, os leucócitos e as plaquetas, que são geradas na medula óssea (Scaraficci et al., 2021).

Existem dois tipos de TCTH, o autólogo e o alogênico. No autólogo, as células tronco transplantadas são do próprio paciente, sendo coletada de preferência do sangue periférico. No alogênico, as células transplantadas são provenientes de um doador (aparentado ou não aparentado). As indicações para o tipo de transplante dependem do tipo e estágio da doença, bem como da idade do paciente. Deve ser questionado se o TCTH será mais apropriado para a cura da doença do que outras formas de tratamento e caso haja indicação de transplante alogênico, se existe um doador de células-tronco compatível e disponível para com o paciente (Einstein, 2017).

O paciente submetido ao TCTH pode apresentar repercussões em cavidade oral. Dentre elas, pode-se citar as infecções oportunistas, as quais muitas vezes são o reflexo do quadro de neutropenia desenvolvido pelo paciente durante uma das etapas do transplante (o condicionamento). O aumento do risco de infecção proporcionado pela queda dos neutrófilos poderá, também, agudizar possíveis condições crônicas em cavidade oral. Além destas manifestações orais, poderão ocorrer mucosite oral (MO), xerostomia, disgeusia, reações de hipersensibilidade e infecções oportunistas (Luiz, 2012).

Reações imunológicas entre as células T doadoras e receptoras podem desenvolver complicações clínicas pós TCTH alogênico desencadeando morbidade grave e morte. Uma das possíveis complicações é a Doença do Enxerto Contra o Hospedeiro (DECH), que tem sido reconhecido nas suas fases aguda ou crônica, que se diferenciam por manifestações clínicas independente do tempo após o transplante. Na fase aguda, tem como sinais e sintomas erupções cutâneas, diarreias e envolvimento hepático, e na sua fase crônica assemelha-se a doenças autoimunes e podem se limitar a um ou mais órgãos (pulmões, fígados, gastrointestinais e genitais) (Scaraficci et al., 2021).

Os fatores de risco incluem a doença maligna inicial, a presença de infecções crônicas ou latentes, a origem das células-tronco, o tipo de transplante, o uso de antimicrobianos, o desenvolvimento da DECH, condicionamento (por exemplo: para mucosite, a depender de quais quimioterápicos estarão presentes no condicionamento, o paciente pode ter mais mucosite) e a imunossupressão do paciente (Mester et al., 2008; Epstein et al., 2009).

Ademais, uma vez que o TCTH pode ser uma alternativa de tratamento a alguns tumores sólidos que não responderam ao tratamento convencional como cirurgia, quimioterapia e/ou radioterapia, os pacientes podem ser submetidos ao uso de agentes modificadores ósseos, como os bifosfonatos (BFs), no intuito de inibir a reabsorção óssea. Com isso, o paciente estará em risco de osteonecrose dos maxilares relacionada a medicamentos (MRONJ), tornando-se essencial que procedimentos

invasivos como extrações dentárias sejam evitadas durante o tratamento, visto que representa o maior fator de risco local para MRONJ (Silva, 2017; Passeri et al., 2011; Yarom et al., 2019; Paulo et al., 2014; AAOMS., 2022).

Sabendo-se que as complicações orais decorrentes do TCTH podem representar uma maior morbidade e diminuição da qualidade de vida para o paciente, é imprescindível que os centros de TCTH possuam os cuidados odontológicos na sua rotina como parte das boas práticas clínicas. O suporte oral deverá ser realizado através de um cirurgião-dentista (CD) capacitado que irá, principalmente, prevenir e tratar as infecções durante o período de neutropenia e os efeitos colaterais decorrentes do TCTH (Gürkan et al., 2012; Epstein et al., 2009; Mester et al., 2018). Vale ressaltar que, é essencial que o paciente realize a adequação bucal previamente ao início do TCTH, para que as necessidades de intervenções odontológicas invasivas durante o tratamento sejam minimizadas (Silva, 2017; Passeri et al., 2011).

Diante do exposto, este estudo tem como objetivo identificar e descrever as alterações orais decorrentes do TCTH e avaliar a importância da assistência odontológica diante dessas complicações.

2. Metodologia

O presente estudo se trata de uma revisão integrativa da literatura, caracterizada como um método de pesquisa que tem como objetivo reunir, avaliar e sintetizar resultados de pesquisas anteriores sobre um assunto específico. Além disso, possibilita a produção de novos questionamentos, críticas e reflexões, contribuindo na definição de dúvidas existentes e na expansão de conhecimento (Broome, 2000).

A pesquisa foi elaborada de acordo com os seguintes passos: 1) Identificação do tema e questão de pesquisa; 2) Busca na literatura; 3) Coleta dos dados; 4) Avaliação crítica dos estudos incluídos; 5) Interpretação dos resultados; e 6) Apresentação das informações (Mendes et al., 2008).

Para tanto, foi formulada a seguinte questão de pesquisa: “Quais as repercussões orais desenvolvidas nos pacientes submetidos ao transplante de células tronco hematopoiéticas e qual a importância dos cuidados odontológicos?”

A busca bibliográfica foi realizada através de artigos científicos publicados em periódicos nacionais e internacionais, encontrados nas bases de dados eletrônicas PubMed, Scielo e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), entre fevereiro e agosto de 2023. Foram utilizados descritores cadastrados nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), no idioma inglês, sendo eles: hematopoietic stem cell transplantation AND oral manifestations; hematopoietic stem cell transplantation AND dental care; hematopoietic stem cell transplantation AND oral manifestations AND dental care; hematopoietic stem cell transplantation AND oral mucositis; hematopoietic stem cell transplantation AND xerostomia; hematopoietic stem cell transplantation AND dysgeusia.

Os artigos científicos encontrados foram selecionados inicialmente pela leitura dos títulos. Quando os títulos indicavam que o trabalho poderia atender aos critérios de inclusão, foram lidos os resumos e as palavras-chave. Em seguida, os artigos foram então pré-selecionados e lidos na íntegra para confirmar a sua elegibilidade. Vale ressaltar que, a leitura na íntegra também foi realizada quando um resumo não estava claro.

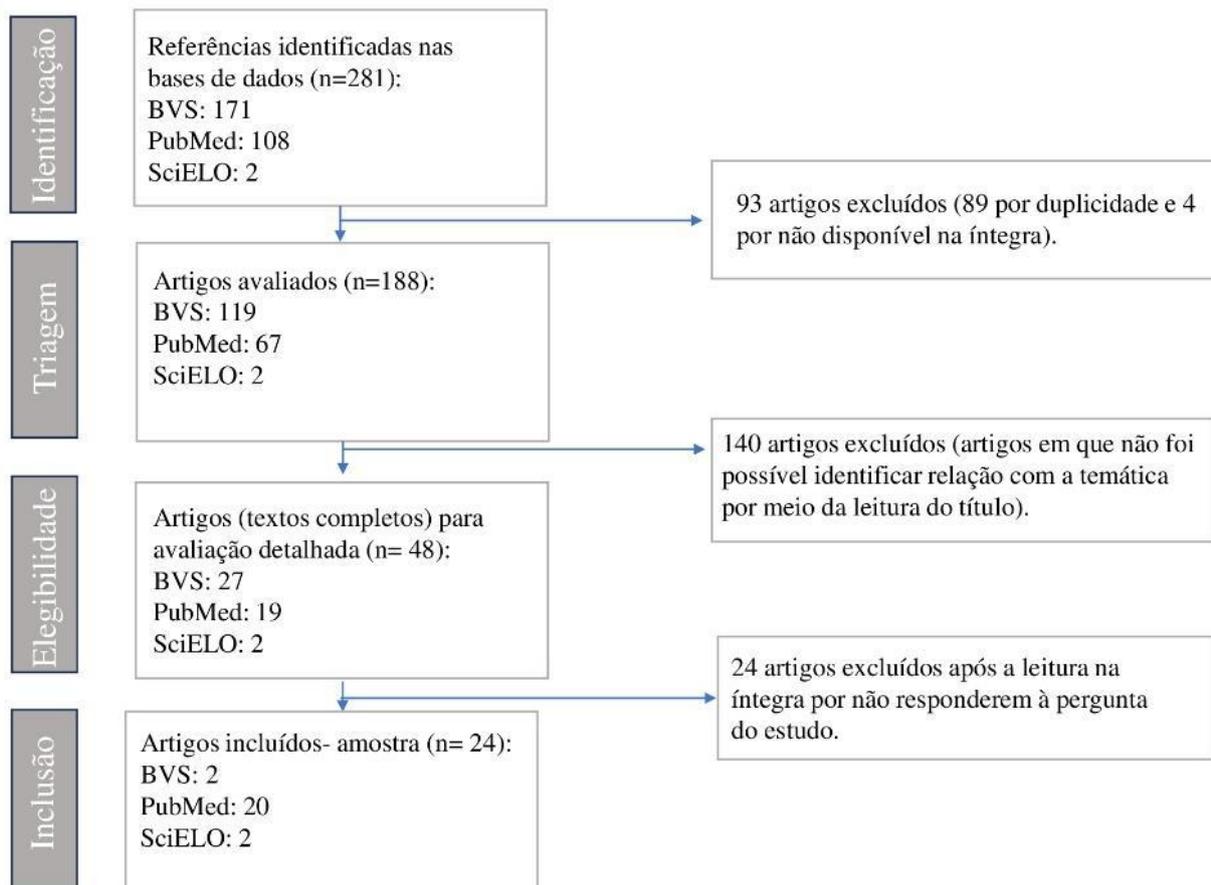
Foram estabelecidos os seguintes critérios de elegibilidade: (I) inclusão - artigos disponíveis na língua inglesa e portuguesa com disponibilidade eletrônica para visualização do texto completo, abordando a temática repercussões orais em pacientes submetidos a TCTH e a importância odontológica; (II) exclusão - artigos científicos publicados anteriormente ao ano de 2009, artigos que fugiam da temática abordada, bem como artigos privados.

Para a análise dos artigos selecionados, após a criteriosa leitura na íntegra dos mesmos, foi realizada uma análise descritiva dos materiais, considerando: amostra, objetivos, métodos, grau de recomendação científica, resultados e principais conclusões de cada estudo. Os resultados desta análise serão representados na próxima sessão.

3. Resultados

Foram encontrados 281 artigos utilizando os descritores mencionados anteriormente. Após a análise dos títulos e resumos, 48 artigos foram pré-selecionados e lidos na íntegra. Em seguida, 24 artigos foram incluídos na presente revisão (Figura 1). A caracterização dos estudos é apresentada no Quadro 1.

Figura 1 - Fluxograma da seleção dos estudos adaptado do modelo PRISMA.



BVS: Biblioteca Virtual em Saúde; PubMed: U.S National Library of Medicine; SciELO: Scientific Library Online; n: número de amostra.
Fonte: Autores (2023).

Quadro 1 - Estudos selecionados de acordo com os critérios de inclusão e exclusão estabelecidos por esta revisão (continua).

AUTOR(ES)/ANO	TÍTULO	OBJETIVOS	METODOLOGIA	RESULTADOS	CONCLUSÕES
ALHUSSAIN <i>et al.</i> , 2021.	Prevalência e fatores de risco de mucosite oral em pacientes pediátricos submetido a transplante de células tronco hematopoiéticas	Delimitar a prevalência e gravidade da MO, além de identificar fatores preditivos que podem agravar a MO em uma semana, duas semanas e três semanas após o TCTH	Esse estudo se trata de uma análise retrospectiva dos prontuários dos pacientes pediátricos tratados com TCTH no Departamento de Hematologia-Oncologia e Transplante de Células Tronco.	140 pacientes foram incluídos no estudo. Na primeira semana, 49 desenvolveram MO; na segunda semana, reduziu para 36 e na terceira semana, apenas 13. Nas três semanas houve predomínio da MO grau III. Observou-se que o risco de MO aumenta em pacientes com câncer em comparação com aqueles com imunodeficiência, síndromes de deficiência ou doenças hereditárias do sangue. Não houve diferença marcante entre os pacientes que receberam TCTH autólogo ou alogênico. Além disso, verificou-se que 47 pacientes desenvolveram DECH.	O estudo identificou que jovens receptores e os que desenvolveram DECH eram mais propensos a ter MO pós-TCTH. Portanto, cuidados bucais pré e pós-TCTH devem ser enfatizados para pacientes jovens com síndromes de imunodeficiência ou doenças hereditárias do sangue.
ARAÚJO <i>et al.</i> , 2013.	Câncer bucal após imunossupressão prolongada por doença crônica multiorgânica do enxerto contra o hospedeiro	Descrever um paciente com DECH crônica que desenvolveu um Carcinoma Espinocelular (CEC) após terapia medicamentosa prolongada para DECH.	Relato de caso clínico com dados obtidos de uma consulta odontológica em uma unidade de transplante, na qual um paciente de 43 anos desenvolveu CEC após ser submetido ao TCTH alogênico.	O paciente foi submetido ao TCTH em 2003 e em seguida desenvolveu DECH aguda. Em 2009, após avaliação, seu exame intraoral mostrou um estado de higiene precário, limitação da abertura de boca, atrofia grave da mucosa e ulcerações, ausência de papilas linguais, pseudomembrana no terço anterior da mucosa bucal e um nódulo ulcerado retrocomissural endurecido de aproximadamente 1cm de diâmetro. Após biópsia incisional na lesão retrocomissural, a análise microscópica revelou o CEC.	A presença de DECH e a terapia imunossupressora prolongada são fatores que podem estar relacionados com o desenvolvimento de CEC. Para todos os pacientes que sobreviveram ao TCTH e que apresentaram DECH, deve ser recomendado uma atenção especial a longo prazo, bem como aos que estão em tratamento cumulativo de longo prazo com terapia imunossupressora.
BARRACH <i>et al.</i> , 2014.	Alterações bucais em indivíduos submetidos à transplante de células tronco hematopoiéticas	Relatar um protocolo de avaliação de doenças orais antes e após TCTH.	Estudo clínico prospectivo de 65 pacientes com doenças hematológicas submetidas a TCTH, divididas em grupo A: transplante alogênico e B: transplante autólogo. Após responderem um questionário sobre saúde bucal e hábitos de higiene oral, os pacientes tiveram a cavidade oral avaliada 20 dias antes do condicionamento, na 1ª semana pós TCTH e 100 dias após o TCTH. Nos momentos das avaliações, foram atribuídas pontuações para cada alteração encontrada, a pontuação se baseou em uma tabela que continha alterações orais relacionadas a cárie, bolsas gengivais, mobilidade dental, exodontias, próteses, etc.	A partir das alterações orais, os pacientes foram classificados em: risco leve (até 15 pontos), moderado (16-30 pontos) e grave (31-50 pontos). Na primeira avaliação, a maioria dos pacientes apresentou risco para alterações orais leves nos dois grupos. O único paciente classificado como risco moderado, foi por apresentar bolsas gengivais maiores que 6mm e mobilidade dental. Na segunda avaliação, de 34 pacientes avaliados do grupo A, 18 tiveram toxicidade leve, 15 moderada e 1 grave. No grupo B, dos 31 pacientes, 19 tiveram toxicidade leve, 1 moderada e 1 grave, e isso deu-se pela presença de MO. Na terceira avaliação, em decorrência dos óbitos, foram avaliados 28 pacientes do grupo A e 30 pacientes do grupo B, onde todos apresentaram toxicidade leve e apenas um permaneceu com toxicidade grave.	A alteração da cavidade oral mais preocupante é a MO, com alto risco de complicações em pacientes imunossuprimidos. Lesões como gengivites, terceiros molares com histórico de pericoronarite, foram pouco relevantes no trabalho, apesar de considerados como indicadores de pouco risco.
BARRACH <i>et al.</i> , 2014.	Alterações bucais em indivíduos submetidos à transplante de células tronco hematopoiéticas	Relatar um protocolo de avaliação de doenças orais antes e após TCTH.	Estudo clínico prospectivo de 65 pacientes com doenças hematológicas submetidas a TCTH, divididas em grupo A: transplante alogênico e B: transplante autólogo. Após responderem um questionário sobre saúde bucal e hábitos de higiene oral, os pacientes tiveram a cavidade oral avaliada 20 dias antes do condicionamento, na 1ª semana pós TCTH e 100 dias após o TCTH. Nos momentos das avaliações, foram atribuídas pontuações para cada alteração encontrada, a pontuação se baseou em uma tabela que continha alterações orais relacionadas a cárie, bolsas gengivais, mobilidade dental, exodontias,	A partir das alterações orais, os pacientes foram classificados em: risco leve (até 15 pontos), moderado (16-30 pontos) e grave (31-50 pontos). Na primeira avaliação, a maioria dos pacientes apresentou risco para alterações orais leves nos dois grupos. O único paciente classificado como risco moderado, foi por apresentar bolsas gengivais maiores que 6mm e mobilidade dental. Na segunda avaliação, de 34 pacientes avaliados do grupo A, 18 tiveram toxicidade leve, 15 moderada e 1 grave. No grupo B, dos 31 pacientes, 19 tiveram toxicidade leve, 1 moderada e 1 grave, e isso deu-se pela presença de MO. Na terceira avaliação, em decorrência dos óbitos, foram avaliados 28 pacientes do grupo A e 30 pacientes do grupo B, onde todos apresentaram toxicidade	A alteração da cavidade oral mais preocupante é a MO, com alto risco de complicações em pacientes imunossuprimidos. Lesões como gengivites, terceiros molares com histórico de pericoronarite, foram pouco relevantes no trabalho, apesar de considerados como indicadores de pouco risco.

			próteses, etc.	leve e apenas um permaneceu com toxicidade grave.	
BULTHULS <i>et al.</i> , 2023.	O efeito do transplante de células tronco hematopoiéticas na secra oral subjetiva relatada pelos pacientes: uma revisão sistemática com foco na prevalência, gravidade e desconforto	Avaliar a prevalência, a gravidade e o sofrimento causado pela xerostomia ao longo do tempo em receptores de TCTH.	A revisão foi realizada através de pesquisa que ocorreu entre janeiro de 2000 a junho de 2021, nas bases de dados Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), MEDLINE via PubMed e EMBASE.	Foram incluídos 22 estudos que atendiam aos critérios de inclusão. A xerostomia tem sua prevalência aumentada logo após o tratamento com TCTH, afetando a maioria dos pacientes durante a internação, e a prevalência começa a diminuir após a alta. A xerostomia se mostrou grave logo após o regime de condicionamento, e aumentou significativamente na primeira semana pós-TCTH. O sofrimento causado pela xerostomia aumentou logo após o TCTH e diminuiu a longo prazo.	A secra bucal subjetiva ou xerostomia relatada pelo paciente é uma queixa grave após o TCTH que afeta a maioria dos pacientes. A xerostomia é considerada uma das mais incômodas pelos pacientes. É necessária a realização de mais estudos longitudinais.
BULTHULS <i>et al.</i> , 2022.	Progressão da cárie após transplante de células tronco hematopoiéticas e o papel da hipossalivação	Avaliar a progressão da cárie em pacientes adultos em um período de 18 meses após o TCTH e analisar associação com hipossalivação.	Foi realizado um estudo observacional prospectivo e longitudinal no qual os pacientes que receberam TCTH foram acompanhados por 18 meses. No total, 116 pacientes foram selecionados para o estudo. Cabe salientar que durante o estudo 17 foram à óbito.	A cárie dentinária foi prevalente em 53% dos pacientes no início do estudo. Após 3 meses 27 novas lesões dentinárias ou mais profundas foram observadas em 16 pacientes. Ao longo de 18 meses, 32% dos pacientes desenvolveram 1 ou mais superfícies com progressão de cárie. Nos pacientes, foi determinado que a hipossalivação 3 meses após o TCTH foi um indicador de risco para progressão da cárie.	A progressão da cárie é uma complicação oral comum em pacientes após o TCTH. A hipossalivação é um indicador de risco significativo para progressão da cárie. Essa descoberta será importante para o desenvolvimento de protocolos de cuidados padrão e estratégias preventivas para esse grupo de pacientes.
CANTILE <i>et al.</i> , 2022.	Câncer oral em pacientes pediátricos de TCTH decorrentes da DECH: uma revisão abrangente	Revisar a literatura científica para analisar todos os dados publicados sobre pacientes pediátricos de TCTH acometidos por DECH oral que desenvolveram CEC.	Foram realizadas pesquisas bibliográficas nas bases de dados MEDLINE/PubMed e Web of Science. Os estudos foram incluídos se cumprissem o seguinte requisito de elegibilidade: relatar dados sobre pacientes com DECH oral acometidos por CEC, em idade pediátrica, no momento do TCTH.	Foi encontrado 1.256 artigos considerados relevantes, porém, após análise e remoção dos duplicados, 57 foram lidos na íntegra. Destes, 15 estudos foram selecionados, onde um total de 33 pacientes foram incluídos. Todos os pacientes desenvolveram DECH crônica, sendo que em 13 casos não foram precedidos por DECH aguda. A mucosa oral foi o principal local envolvido em todos os casos de DECH crônica. A língua foi o local mais acometido por CEC, seguido do assoalho da boca, mucosa bucal, lábio, palato e gengiva.	Recomenda-se que o exame extra oral cuidadoso em pacientes que desenvolveram DECH crônica seja realizado por um CD a cada 6 meses, afim de observar alterações. Os pacientes devem ser informados sobre os riscos, sinais e sintomas do CEC. Por fim, o papel do CD não deve ser subestimado e deve-se aumentar a conscientização sobre a associação entre DECH oral e CEC, para que o diagnóstico seja imediato, permitindo um manejo clínico mais eficaz e limitando a morbidade e mortalidade em sobreviventes de longo prazo de pacientes de TCTH.
CHAUDHRY <i>et al.</i> , 2016.	A incidência e gravidade da mucosite oral entre pacientes com transplante alogênico de células tronco hematopoiéticas: uma revisão sistemática	Realizar uma revisão sistemática e meta-análise sobre a incidência e os resultados de MO em pacientes de TCTH alogênico, bem como analisar a associação com a intensidade dos regimes de condicionamento.	Foi realizada uma busca abrangente de vários bancos de dados, entre janeiro de 1990 e agosto de 2014, para estudos de mucosite oral em pacientes pós-TCTH alogênico, selecionando artigos em qualquer idioma. Devido à falta de ensaios clínicos randomizados, não foi possível realizar uma meta-análise.	Foram revisados 624 estudos encontrados e 20 estudos foram incluídos após leitura e critérios de inclusão estabelecidos. Dos 395 pacientes em 8 estudos elegíveis que utilizaram regime mieloablativo (MA), 73,2% dos pacientes apresentaram MO de qualquer grau. Já os 6 estudos que incluíram o regime de condicionamento de intensidade reduzida (RIC), analisaram a mucosite em 245 pacientes estudados e 15,9% apresentaram mucosite grau I e mucosite grave (graus III e IV) acometeu 67,8% dos pacientes.	Dada a alta carga geral de MO nos regimes MA e RIC e os custos associados a suas complicações, os provedores devem considerar estratégias preventivas para mucosite oral em todos os pacientes, tais como: exame por CD, tratamento das condições dentárias antes do transplante, educação em higiene bucal e também crioterapia. Além disso, é necessária a realização de ensaios clínicos randomizados sobre a prevenção e tratamento da mucosite oral.
DOSS <i>et al.</i> , 2017.	Saúde bucal e transplante de células tronco hematopoiéticas: uma avaliação longitudinal dos primeiros 28 dias	Descrever placa dentária, gengivite e MO logo após o TCTH e avaliar intervenções.	Trata-se de um estudo prospectivo observacional longitudinal para descrever placa dentária, gengivite e MO no pré-TCTH e pós-TCTH. O período de observação incluiu 05 momentos: antes do início da quimioterapia/radiação e nos dias 0 (dia do transplante), +7, +14 e +28 (pós TCTH).	Foram coletados dados de 19 pacientes. Destes, 16 apresentaram acúmulo de placa que piorou ao longo das cinco coletas e 16 desenvolveram inflamação gengival em algum momento nos 28 dias pós-TCTH. Após o TCTH, 13 pacientes desenvolveram MO, 11 apresentaram ulcerações e 10 desenvolveram ulcerações maiores que 5mm nos primeiros 28 dias.	Avaliações odontológicas seguidas de bons cuidados bucais no pré e pós-TCTH são indispensáveis para prevenir infecções e manifestações orais durante todo o período do TCTH.
ELAD <i>et al.</i> , 2021.	Doença oral do enxerto contra o hospedeiro: uma revisão pictórica e um guia para dentistas	Fornecer um histórico de DECH para dentistas, descreve as manifestações orais mais comuns e destaca o principal tratamento e modificações necessárias para fornecer atendimento odontológico aos pacientes com DECH.	Trata-se de uma revisão narrativa aprimorada com fotografias clínicas.	A DECH é uma doença sistêmica e apresenta variações. A DECH aguda pode se manifestar na cavidade oral como estrias brancas, eritema e úlceras. Isso pode afetar indiretamente os dentes e a flora oral e colocar os pacientes em risco de infecções. A DECH crônica nos tecidos gengivais se manifesta como descamação e eritema, com ou sem alterações de cor branca. A sensibilidade gengival pode restringir o cuidado de higiene oral, acarretando em gengivite induzida pelo biofilme e	O objetivo inicial do tratamento é controlar o nível da atividade da DECH crônica e os sintomas associados. O tratamento é sistêmico, porém quando a DECH é resistente ou quando os tecidos orais são o único órgão envolvido, o tratamento tópico é importante e é utilizado esteroides em combinação com antifúngicos, a fim de tratar também a candidíase causada pela imunossupressão. A colaboração da equipe de

				aumentar o sangramento gengival.	transplante com o CD fornece o apoio necessário para prestar o atendimento odontológico com segurança.
FERNÁNDEZ <i>et al.</i> , 2011.	Influência da saúde bucal na mucosite em pacientes submetidos à Transplante de Células Tronco Hematopoiéticas (TCTH)	O objetivo desse estudo foi descobrir se o estado de saúde oral (avaliado em cárie, desordens e placa) influencia na gravidade da MO durante o TCTH.	Trata-se de um estudo de coorte que incluiu 72 pacientes que aguardavam TCTH, encaminhados à Unidade de Ensino de Pacientes Especiais da Clínica Odontológica Universitária pelo serviço de oncohematologia do Hospital Morales Meseguer. Explorações foram realizadas em sessões matinais 15 dias antes da internação dos pacientes na Unidade de Transplante.	Todos os 72 pacientes deveriam receber TCTH e haviam sido diagnosticados com diferentes neoplasias. Apenas dois pacientes não desenvolveram MO durante o procedimento, onde 96,87% sofreram algum grau de MO durante o período de internação. A saúde bucal inicial foi deficiente: 83% dos pacientes apresentaram cárie e 67% dos indivíduos tinham dente(s) faltando. O sangramento gengival era escasso. O grau de mucosite foi visto como influenciado pela condição de saúde bucal deficiente.	Os serviços de oncologia devem trabalhar mais de perto com os serviços odontológicos, afim de reduzir as complicações da mucosa oral durante o TCTH, para que ao entrar na unidade de transplante os pacientes apresentem melhor estado de saúde oral.
GOMES <i>et al.</i> , 2014.	Características orais precoces e tardias da doença crônica do enxerto contra o hospedeiro	Realizar uma avaliação transversal das características orais da DECH crônica de acordo com o tempo após o TCTH.	Trata-se de um estudo transversal multicêntrico realizado em dois hospitais no Brasil: Hospital Universitário Clementino Fraga Filho da Universidade Federal do Rio de Janeiro e o Centro de Hematologia e Hemoterapia da Universidade Estadual de Campinas, de janeiro de 2008 a janeiro de 2011. Pacientes adultos submetidos a TCTH por condições hematológicas foram incluídos (57).	Entre os pacientes submetidos ao TCTH, 68,4% apresentavam características bucais. Um total de 44 pacientes desenvolveram DECH crônica. Entre eles, 88,63% apresentaram características orais, dentre as quais as mais comuns foram: lesões orais (eritemas e lesões liquenóides/hiperqueratóticas) xerostomia, redução da taxa de fluxo salivar (hipossalivação), amplitude de abertura bucal reduzida. As características diagnósticas foram significativamente mais frequentes em pacientes com DECH crônica pós-TCTH com menos de um ano.	A frequência das alterações orais nos pacientes que receberam TCTH foi alta, mesmo para os que não desenvolveram DECH crônica. As lesões liquenóides/hiperqueratóticas foram mais encontradas no estágio inicial da doença. Não houve diferença estatisticamente significante na frequência de sensibilidade da mucosa oral, xerostomia, hipossalivação e amplitude de abertura bucal em pacientes com DECH crônica com menos de um ano pós-TCTH quando comparado aos com mais de um ano pós-TCTH.
HAVERMAN <i>et al.</i>	Complicações orais em receptores de células tronco hematopoiéticas: o papel da inflamação	Discutir as complicações orais frequentemente encontradas em associação ao TCTH, enfocando as vias inflamatórias e os mediadores inflamatórios envolvidos em sua patogênese.	Trata-se de uma revisão de literatura com artigos filtrados entre o período de 1974 e 2013.	A MO que é um dos efeitos colaterais mais encontrados na terapia do câncer, e em receptores de TCTH a mucosite não se limita à cavidade oral, podendo atingir também o trato orodigestivo. A DECH que é encontrada com frequência em receptores de TCTH alogênico também apresenta manifestações orais como: placas hiperqueratóticas brancas (semelhantes ao líquen plano), eritema, ulcerações, mucocelas, xerostomia, disgeusia e gengiva atrófica. Infecções também podem ser encontradas, como candidíase, HPV.	São necessários mais estudos sobre complicações orais e não orais do TCTH para levar a uma melhor compreensão das possíveis semelhanças entre as complicações e proporcionar novos caminhos para a prevenção e o tratamento.
JOHNSON <i>et al.</i> , 2022.	Uma revisão da Doença Oral Crônica do Enxerto Contra o Hospedeiro: considerações para a prática de higiene dental	Fornecer uma visão geral do TCTH alogênico com foco na DECH e no papel do CD no manejo dessa condição.	Trata-se de uma revisão de literatura com artigos filtrados entre o período de 1997 e 2021.	A DECH oral pode ser diagnosticada por oncologista ou CD com base no histórico de saúde e exame clínico intraoral. Pode causar dor e sensibilidade na mucosa oral, xerostomia, capacidade reduzida de manter boa higiene oral e consequentemente cárie dentária e doença gengival. As lesões da mucosa oral podem ser caracterizadas por inflamação liquenóide, eritema e ulcerações. Mucocelas e candidíase oral recorrentes também são comuns.	O CD desempenha um papel central na detecção, avaliação, documentação e educação oral com o paciente sobre os sinais e sintomas da doença. O CD deve dedicar seu tempo para informar os pacientes com DECH sobre o índice elevado de cárie e câncer bucal, assim como enfatizar sobre a importância de exames regulares da mucosa oral. A equipe odontológica deve sempre trabalhar em conjunto com a equipe médica para otimizar a coordenação dos cuidados e maximizar os resultados de saúde bucal.
KAPAYA <i>et al.</i> , 2021.	Ocorrência pós-operatória tardia de hipersensibilidade dentinária (HD) em pacientes adultos após TCTH: Um relatório preliminar	Fornecer uma análise preliminar da taxa de incidência e gravidade da HD em pacientes que estavam em pelo menos 100 dias após TCTH alogênico.	Foram examinados 80 pacientes entre 100 dias e 10 anos pós TCTH, levando em consideração o tempo decorrido desde o procedimento e a possível ocorrência de DECH crônica. A DECH crônica foi identificada em 52 pacientes. A pesquisa foi realizada de março de 2017 a junho de 2019 no Departamento de Assistência Odontológica Abrangente na Unidade Médica de Varsóvia, Polônia.	De acordo com a entrevista dos 80 pacientes submetidos ao TCTH alogênico, 40 relataram sintomas de HD quando os dentes foram expostos a alimentos frios, ácidos e quando expostos ao ar, 14 relataram sensibilidade leve e 16 relataram sensibilidade moderada. Dos 40 que relataram sintomas de HD, 30 sofriam de DECH crônica. Uma análise detalhada dos resultados mostra que HD é um problema oral significativo em pacientes adultos que passaram por TCTH alogênico durante o período pós operatório tardio.	A HD é um problema que apresenta grande significância em pacientes adultos pós TCTH alogênico durante o período de pós operatório tardio. Metade dos pacientes relatou história de HD e ¼ consideraram essa condição muito dolorosa (dor intensa). O protocolo de prevenção/tratamento para HD deve ser incluído no atendimento odontológico de pacientes submetidos a TCTH durante o período pós operatório tardio, especialmente para os com DECH crônica.
LIMA <i>et al.</i> , 2012.	Transplante células tronco hematopoiéticas: doença enxerto versus hospedeiro e	Avaliar através de um estudo de delineamento transversal a prevalência de alterações orais	A população foi representada pelos pacientes de TCTH no período de 2004 a 2011 em um centro de referência para TCTH em Natal, Rio	Em todos os casos de TCTH alogênicos com DECH (32,5%, 13/40), foram observadas manifestações orais. Alguns pacientes apresentavam mais de um tipo de lesão na cavidade	As manifestações foram mais comuns em pacientes submetidos ao TCTH alogênico, afetando os pacientes de uma forma, com mesmo período de aparecimento da

	alterações orais	e sua associação com a DECH em pacientes submetidos ao TCTH.	Grande do Norte, Brasil. A amostra foi composta por 51 pacientes que apresentaram bom estado físico e psicológico, onde responderam um questionário e passaram por um exame clínico da cavidade oral.	oral. As manifestações encontradas foram: MO (com áreas de eritema e ulcerações), reação liquenóide, pigmentação acastanhada, alterações gengivais espontâneas (presença de inflamação), púrpura trombocitopênica (pigmentação vermelha e roxa no soalho bucal) e candidíase atrófica.	DECH. Esse aparecimento pode ser explicado pela alta eficácia do protocolo de tratamento adotado, prevenindo as lesões na fase aguda. A associação de DECH e o surgimento de lesões orais mostra a necessidade de considerar a cavidade oral como fundamental para o exame, diagnóstico, tratamento e prognóstico de possíveis complicações do TCTH.
LUIZ, 2012.	Alterações bucais em pacientes submetidos ao transplante de células tronco hematopoiéticas: estudo longitudinal	Identificar e quantificar as alterações bucais em indivíduos submetidos ao TCTH, em cinco momentos distintos, sendo o primeiro momento, pré-TCTH, seguido de 10, 20, 60 e 100 dias pós-TCTH.	Estudo de coorte transversal em que foram incluídos 27 indivíduos com idade superior a 12 anos, com doenças hematológicas do Serviço de Transplante de Medula Óssea do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, onde todos foram submetidos ao TCTH alogênico.	A incidência de MO foi de 82,6% considerando todos os momentos avaliados. A MO severa (graus 3 e 4) foi observada em 57,9% dos pacientes avaliados de 10 e 20 dias pós-TCTH. Um total de 10 pacientes apresentaram DECH. Destes, 2 foram agudos, os quais vieram à óbito devido a complicações; e 8 crônicos, dos quais 7 apresentaram alterações orais que consistiam em: eritema, hiperqueratose liquenóide, ulceração e mucocele. Além da MO, apresentaram dor, disfagia e disgeusia.	Todos os pacientes transplantados apresentaram um conjunto de sintomas e alterações bucais. A MO foi a mais frequente. Não houve relação entre a severidade da MO com idade, sexo, fonte de células, regime de condicionamento, número de dentes cariados e preparo bucal pré-TCTH. Não houve associação entre DECH e MO.
MATURO <i>et al.</i> , 2009.	Manifestações orais na doença do enxerto contra o hospedeiro em pacientes pediátricos: relato de caso	Relatar o caso clínico de um paciente pediátrico que foi submetido ao TCTH.	Relato de caso clínico com imagens, sobre um paciente de 12 anos submetido a TCTH de doador compatível que ficou sob observação no Ambulatório de Odontopediatria da Universidade Tor Verga, em Roma, com doenças bucais induzidas pela síndrome.	Foram encontradas lesões que afetam os tecidos orais, como: atrofia, eritema, ulcerações, MO e lesões liquenóide e estão associadas à recorrentes disgeusia, xerostomia, trismo e hipofunção das glândulas salivares.	O diagnóstico oral precoce desempenha um papel importante pois permite detectar as fases iniciais da DECH e estabelecer um tratamento multidisciplinar, além de ser essencial para melhorar a qualidade de vida desses pacientes.
MAYS <i>et al.</i> , 2013.	Doença Oral Crônica do Enxerto contra o Hospedeiro: patogênese atual, terapia e pesquisa	Discutir a apresentação, prevalência, diagnóstico e tratamento das manifestações bucais na DECH, que é uma das principais complicações tardias em pacientes tratados com TCTH, além de avaliar o conhecimento geral, sistêmico e oral da DECH.	A presente revisão foi realizada por meio de busca bibliográfica entre o período de 1966 e 2012.	A DECH pode envolver qualquer local da cavidade oral: lábios, mucosa labial e bucal, língua palato duro e mole e gengiva. O diagnóstico requer a distinção da DECH, presença de pelo menos 1 sinal clínico diagnóstico ou 1 manifestação distinta confirmada por biópsia, além de exclusão de outros possíveis diagnósticos. Não há restrição de tempo para o diagnóstico e pode ocorrer em qualquer momento pós-TCTH. O tratamento recomendado para o manejo da DECH oral é direcionado ao uso de corticóides tópicos de alta e ultra-alta potência, inibidores de calcineurina e analgésicos.	A detecção e o diagnóstico precoce são essenciais para planejar o tratamento adequado e garantir ótimos resultados e uma melhor qualidade de vida dos doentes com DECH oral. Os doentes devem ser incluídos em ensaios clínicos sempre que possível.
MUÑOZ <i>et al.</i> , 2014.	Doença do enxerto contra o hospedeiro afetando a cavidade oral: uma revisão	Fornecer uma atualização prática sobre a DECH oral crônica, com base nas preocupações fundamentais acerca da doença. A fim de esclarecer as seguintes questões: (a) Quais são os fatores de risco para a DECH? (b) Com que frequência a cavidade oral é afetada? (c) Em quais casos seria indicado biópsia para confirmar o diagnóstico? (d) O tratamento da DECH oral é eficaz? Depende de algum fator conhecido? (e) Como a DECH oral evoluiu?	Foi realizada uma revisão de literatura nas bases de dados Medline e Cochrane Collaboration, onde a última consulta foi em maio de 2014, a fim de esclarecer essas questões.	Os fatores de risco para DECH são a incompatibilidade de antígeno leucocitário humano (HLA) ou ausência de laços entre o doador e receptor, como também a idade avançada de ambos; doador e receptor de sexos diferentes; bem como a infusão de linfócitos doadores. A prevalência da DECH crônica em pacientes que sobrevivem mais de 100 dias após o transplante é de 25-80%. Na presença apenas das características clínicas da DECH o diagnóstico já pode ser estabelecido sem necessidade de biópsia, desde que haja confirmação radiológica, histológica ou sorológica da presença de DECH em outros órgãos do corpo. Nenhuma terapia medicamentosa específica para DECH foi aprovada pela <i>Food and Drug Administration</i> (FDA), então pode-se esperar que a eficácia do tratamento seja limitada. A DECH crônica e seu tratamento estão associados a diversas complicações, como infecções secundárias, osteoporose, hipertensão, hiperglicemia. A DECH está associada a morbidade importante, necessidade de terapia imunossupressora prolongada e comprometimento da qualidade de vida do paciente.	A DECH oral é uma complicação frequente do TCTH. O diagnóstico é estabelecido a partir dos achados clínicos, embora às vezes seja necessária biópsia. Sua apresentação clínica se dá por xerostomia, mucoceles, atrofia da mucosa, pseudomembranas e úlceras.
PETTI <i>et al.</i> , 2012.	Doenças orofaciais em receptores de transplante de órgãos sólidos e células tronco hematopoiéticas	Aumentar a sensibilização dos CDs em relação a saúde bucal em TCTH e Transplante de Órgão Sólido Humano (SOT). Instrumento prático para os	Trata-se de uma revisão de literatura narrativa, realizada através do MEDLINE. Foi feita uma associação entre as doenças orofaciais, SOT e TCTH, avaliando os estudos observacionais e	O câncer oral está associado à DECH, onde mais de 90% dos casos de câncer bucal em receptores de TCTH são precedidos por DECH. Os primeiros sinais de DECH são lesões liquenóides e muitas vezes são pouco conhecidas, além de incluir sinais e sintomas como: hipossalivação, úlceras,	É importante a contribuição dos cuidados de saúde bucal para o estado de saúde geral dos pacientes SOT e TCTH, assim como também possuem grande importância para aliviar os sintomas locais e podem ajudar a prevenir ou melhorar condições sistêmicas e

		CDs gerenciarem receptores de TCTH e SOT.	séries de caso.	restrição de abertura bucal e placas hiperqueratóticas. Granuloma piogênico, MO, infecções orais e bacterianas também são frequentemente encontradas em TCTH.	letais dos SOT e TCTH. Os resultados dessa revisão apoiam as recomendações de diversas organizações científicas de que são necessários e essenciais os exames e cuidados bucais pré e pós transplante a fim de melhorar a qualidade de vida e sobrevida desses pacientes.
SANTOS <i>et al</i> , 2023.	Consenso odontológico sobre TCTH- Parte III: Tópicos especiais - Odontologia sobre TCTH	Abordar temas específicos dos cuidados odontológicos pós-TCTH, como a DECH, no paciente pediátrico em acompanhamento pós-TCTH.	Foi realizada uma revisão narrativa a fim de recuperar dados originais de artigos relevantes, contendo protocolos odontológicos em pacientes submetidos ao TCTH, com busca nas bases de dados Medline/ PubMed, com foco nos artigos publicados no período de janeiro de 2010 a dezembro de 2020.	As alterações bucais secundárias ao condicionamento do TCTH podem acarretar complicações tardias como boca seca, cárie e doença periodontal. Pacientes com redução do fluxo salivar e em terapia tópica com corticosteróide para DECH apresentam risco aumentado de candidíase, infecções bacterianas e virais na cavidade oral. A equipe deve encorajar os pacientes a realizarem visitas de controle ao CD para prevenção, diagnóstico precoce e tratamento.	Conforme evidenciado, o CD desempenha um papel importante no tratamento do paciente submetido ao TCTH, colaborando com a equipe multidisciplinar na maximização positiva dos resultados desta terapia. O acompanhamento da saúde bucal por um CD deve ser incluído no acompanhamento pós-TCTH, incluindo exames radiográficos regulares e orientações de higiene bucal.
SCARAFICCI <i>et al</i> , 2021.	Manifestações bucais da doença do enxerto contra o hospedeiro em pacientes submetidos ao transplante alogênico de células tronco hematopoiéticas: a experiência de um Centro Brasileiro de Câncer	Descrever a prevalência e a apresentação clínica da DECH oral em pacientes submetidos a TCTH,	Estudo de coorte realizado no Centro de A.C. Camargo Center, os prontuários médicos de 147 pacientes submetidos a TCTH entre janeiro de 2010 e janeiro de 2015 foram analisados e revisados quanto às características clínicas, a fim de determinar o tempo de início até sua manifestação, identificar fatores preditivos para sua ocorrência e avaliar a sobrevida de pacientes com DECH.	Um total de 147 pacientes fizeram parte do estudo, 77 homens e 70 mulheres. Para os 26 pacientes com DECH oral a média de tempo desde o TCTH até o início das manifestações orais foi de 200 dias. As características clínicas mais encontradas foram úlceras e estrias isoladas ou em associação, e placas hiperqueratóticas. As queixas mais comuns foram dor e xerostomia.	O estudo mostra que a cavidade oral foi o terceiro local mais acometido pela DECH. Essas lesões possuem o potencial de afetar a qualidade de vida dos pacientes que realizaram TCTH. É importante destacar a importância da presença do CD dentro de uma equipe multidisciplinar, o qual tem como objetivo incluir o controle dos sintomas manifestos de DECH.
SCORDO <i>et al</i> , 2019.	Desbloqueando sabores complexos da disgeusia depois de transplante de células tronco hematopoiéticas	Revisar a função gustativa normal, como ela é avaliada e discutir fatores relacionados ao TCTH que contribuem para disgeusia.	Trata-se de uma revisão de literatura com artigos filtrados entre o período de 1976 e 2014.	A função normal do paladar é permitir que o indivíduo avalie os itens ingeridos, sendo a percepção do sabor um sistema altamente. Os distúrbios precoces do paladar após TCTH são comumente causados pelo regime de condicionamento. Em pacientes submetidos ao TCTH, a disgeusia parece ser um problema mais duradouro e mais complexo, devido aos regimes de condicionamento mais intensos, à exposição a imunossupressores e ao aumento da frequência de infecções.	A disgeusia em pacientes submetidos a TCTH é uma síndrome complexa e uma melhor compreensão da sua etiologia e estratégias preventivas e terapêuticas poderiam ser desenvolvidas e geraria um grande impacto positivo na qualidade de vida desses pacientes.
SILVA, 2017.	Avaliação da mucosa oral dos pacientes submetidos ao transplante de células tronco hematopoiéticas na vigilância de risco de neoplasias secundárias	Avaliar a cavidade oral de pacientes, diagnosticando o aparecimento de lesões e correlacionando com infecções virais e outros fatores de risco.	Estudo de coorte prospectivo, onde foram avaliadas as mucosas orais dos pacientes que foram submetidos ao TCTH alogênico. Foram incluídos 72 pacientes, divididos em dois grupos. O primeiro grupo foi avaliado imediatamente após o transplante e o segundo envolveu os pacientes de pós TCTH tardio.	A cavidade oral foi o 2º órgão mais acometido por DECH. Quando era apresentado o DECH em cavidade oral, além do tratamento imunossupressor sistêmico com a prednisona, a ciclosporina e o ursacol (os mais utilizados), o tratamento tópico com tacrolimo ou dexametasona em elixir foi instituído. As manifestações orais da DECH mais frequentes foram: lesões líquenóides, eritema e em alguns casos úlceras e mucocelas. Alguns pacientes também se queixaram de “boca seca”. Na amostra do paciente que desenvolveu CEC, foram analisadas por Reação da Cadeia Polimerase (PCR) em tempo real para a presença dos vírus citomegalovírus (CMV), Vírus Varicella Zoster (VZV), Vírus Epstein-Barr (EBV), Herpes Vírus Humano 6 (HHV6), Herpes Vírus Humano 7 (HHV7) e se mostra positiva a todos os testes listados. Dentre os fatores de risco para o desenvolvimento de infecção por CMV estão a idade avançada, sorologia CMV positiva, enxerto alogênico e DECH aguda.	A DECH oral foi observada em 74% dos pacientes. Os pacientes pós-TCTH tardio apresentam mais alterações devido a imunossupressão em que estão submetidos durante o tratamento de DECH. Dois pacientes apresentaram CEC e os mesmos apresentaram positividade para todos os vírus testados (CMV, VZV, EBV, HHV6 e HHV7) e os demais pacientes apresentaram positividade para um ou mais vírus, tinham diagnóstico de DECH oral, hiperplasia epitelial e hiperqueratose.

Fonte: Autores (2023).

4. Discussão

Segundo Barrach et al (2014), o TCTH é uma alternativa terapêutica muito utilizada, e que geralmente apresenta um efeito positivo para a resolução da situação de saúde do paciente. No entanto, como salientado pelos autores Barrach et al (2014), Doss et al (2017), Fernandez et al (2012), Haverman et al (2014), Lima et al (2012), Luiz (2012), Petti et al (2012) e Scaraficci et al (2021), o paciente poderá apresentar algumas repercussões orais, sendo elas: eritema, ulceração, MO, inflamação da mucosa, disfunção de glândula salivar, infecções oportunistas e neoplasias malignas. Tais condições poderão afetar negativamente a qualidade de vida dos pacientes.

Para Silva (2017), pacientes submetidos ao TCTH alogênico estão susceptíveis a desenvolverem a DECH, a qual é considerada uma das maiores complicações. Santos et al (2023) salienta o porquê do grande impacto da DECH, tendo em vista que é caracterizada por um processo inflamatório imunomediado de patobiologia complexa, onde os linfócitos T imunocompetentes do doador reconhecem os antígenos do receptor como estranhos, fazendo com que desencadeie uma reação imunológica com respostas inflamatórias intensas que originam os danos em vários órgãos e tecidos do paciente, incluindo pele, cavidade oral, pulmão, olhos, órgãos genitais, sistema imunológico e hematopoiético, entre outros. Lima et al (2012) corrobora com os autores anteriores e ainda afirma que em todos os casos de transplante alogênico onde foi desenvolvida a DECH, pôde-se observar manifestações orais como MO, infecção fúngica, púrpura trombocitopênica e reações liquenóides, o que sugere que a DECH pode ser um fator de risco para o desencadeamento de lesões orais.

Maturo et al (2009) afirmam que mais de 90% dos pacientes com DECH desenvolvem um envolvimento progressivo em mucosa oral. Gomes et al (2013) corrobora com esses autores ao apresentar que dos 57 pacientes submetidos ao TCTH, 68,4% apresentavam características orais oriundas da DECH. Os autores Johnson et al (2022) e Mays et al (2014) vão ao encontro dessa informação ao chegar à conclusão que embora a DECH ataque vários órgãos, a cavidade oral é o segundo local mais acometido. Em contrapartida, Petti et al (2012) apresenta que a DECH é em grande parte das vezes caracterizada pelo envolvimento de pele (81%).

Elad et al (2021), Gomes et al (2013) e Mays et al (2014) destacam que as características clínicas da DECH na mucosa oral envolvem estrias brancas, eritema e úlceras. Em tecidos gengivais se caracteriza como descamação e eritema, que podem se apresentar também sem reticulação branca típica. Além disso, os pacientes também podem desenvolver xerostomia, mucocele, hipossalivação e amplitude de abertura bucal reduzida. Doss et al (2017) acrescenta que de um total de 19 pacientes, os quais 16 foram submetidos ao TCTH alogênico, e apenas 03 apresentaram DECH crônica, 85% apresentaram acúmulo de placa progressivo, 85% desenvolveram gengivite, 68% MO e 58% ulcerações na mucosa.

Os autores Barrach et al (2014) e Luiz (2012) ressaltam que a DECH aguda pode ser caracterizada como erupção cutânea dolorosa que pode acometer pele, fígado, intestino delgado e cólon, resultando em diarreia, sangramento intestinal e dor abdominal. Maturo et al (2009) corrobora com a informação anterior e enfatiza que eritema, erosão e ulceração da mucosa oral são manifestações clínicas da DECH aguda. Para Barrach et al (2014) e Luiz (2012), a DECH crônica pode ser localizada geralmente em pele, boca e fígado e possui várias apresentações clínicas como aspectos liquenóides, esclerodermóide e vitiligóide.

Segundo Johnson et al (2022), a DECH aguda geralmente ocorre nos primeiros 100 dias após o TCTH, enquanto a DECH crônica costuma se desenvolver após o dia 100 pós TCTH. Os autores ainda reiteram que a DECH crônica pode ser desenvolvida com ou sem DECH aguda prévia. Ademais, de acordo com uma pesquisa realizada por Scaraficci et al (2021), nos 26 pacientes que desenvolveram DECH oral, o tempo médio desde o TCTH até o início de manifestações orais foi entre 135,05 a 229,37 dias.

Mays et al (2014) ressaltam que dentre os fatores de risco para o desenvolvimento da DECH, encontram-se: doador e receptor em sexos opostos, doadores não aparentados, idade avançada do receptor, a incompatibilidade do HLA, infusão de

linfócitos do doador, entre outros. Muñoz et al (2015) além de corroborar com essas informações, acrescentam que a irradiação de corpo inteiro e a intensidade do tratamento de condicionamento antes do TCTH não influenciam no surgimento da DECH.

O estudo de Elad et al (2021) discorre que o tratamento proposto para a DECH crônica oral é sistêmico com o uso de esteróides como a budesonida em forma de solução, consistindo em controlar os níveis de atividade da DECH e os sintomas associados. Ademais, os autores ressaltam que quando há resistência ao tratamento sistêmico ou quando a boca é o único órgão acometido, o tratamento tópico se mostra importante, e é realizado com triancinolona, fluocinonida, clobetasol, betametasona e/ou prednisolona. No entanto, cabe destacar que quando a DECH crônica oral afeta uma área maior, é preferível uma solução, enquanto quando os locais afetados são pequenos ou localizados, a predileção é por géis ou creme.

Petti et al (2012) e Haverman et al (2014) afirmam que outra manifestação oral comum após o TCTH é a MO, onde a sua apresentação mais precoce é o eritema seguido por placas brancas descamativas dolorosas, ulcerações e pseudomembranas. Lima et al (2012) informa que a MO é relatada como sendo o efeito adverso mais prevalente em pacientes em diversas modalidades de tratamento para o câncer e a sua gravidade está relacionada ao regime de condicionamento. Alhussain et al (2021) ressaltam ainda que jovens receptores e pacientes que desenvolveram DECH são mais propensos a ter MO pós-TCTH.

Na pesquisa de Fernandez et al (2012) que continha 72 pacientes 96,87% desenvolveu algum grau de MO diante do TCTH e o grau 4 foi o mais frequente (64,06%). Além disso, o estudo salientou que o grau de MO sofrido teve relação inversa com o número de dentes perdidos, ou seja, quanto mais dentes perdidos menor o grau de MO, e não apresentou relação com a saúde bucal do indivíduo, saúde periodontal e higiene oral. O estudo de Luiz (2012), realizado com 27 indivíduos, vai ao encontro dessa informação ao mostrar que 57,9% dos pacientes apresentaram MO severa, ou seja, de grau 3 e 4. Em contrapartida, o estudo de Chaudry et al (2015) apresenta que de um total de 395 pacientes em regime de condicionamento MA, 73,2% apresentaram MO de qualquer grau, onde 9,5% dos pacientes apresentaram MO de grau 1, e os graus 2 a 4 estiveram presentes em 79,7%. Já de 245 pacientes sobre regime de RIC, 15,9% apresentaram MO grau 1, enquanto a MO graus 2, 3 ou 4 acometeu 67,8% dos pacientes.

Bulthuis et al (2023) enfatizam que a xerostomia é descrita em pacientes que apresentam hipossalivação, onde a taxa de fluxo salivar está reduzida. Esses autores mostraram em seu estudo que a prevalência da xerostomia logo após o TCTH aumenta e afeta grande parte dos pacientes durante a internação, no entanto após a alta do paciente a prevalência diminui. O estudo de Luiz (2012) vai ao encontro dessas informações ao afirmar que a xerostomia foi referida pelos pacientes em todos os 5 momentos do estudo, que foram eles pré-TCTH e nos 10, 20, 60 e 100 dias pós-TCTH. Além disso, os autores destacam que muitos pacientes relataram a sensação de boca seca na primeira avaliação, o que pode ser explicado pela história médica pregressa do paciente, visto que a maioria já havia sido submetido a quimioterapia.

Ainda de acordo com Scordo et al (2019), para pacientes submetidos ao TCTH alogênico, é comum a observação de disgeusia. Esta condição se apresenta como um problema mais duradouro e complexo, o que talvez possa ser explicado devido aos regimes de condicionamento mais intensos, ao uso de imunossupressores e ao aumento de infecções desse tipo de TCTH. Os autores ainda afirmam que os distúrbios precoces de paladar após o TCTH são causados pelo regime de condicionamento direto com quimioterapia com ou sem radioterapia. Além disso, Luiz (2012) acrescenta que essas alterações de paladar são frequentes em pacientes que recebem radioterapia de cabeça e pescoço, quimioterapia e TCTH, contribuindo para a redução da qualidade de vida e deficiência nutricional dos pacientes.

Em um relato de caso descrito por Araujo et al (2013), os autores afirmam que pacientes submetidos ao TCTH que desenvolvem DECH crônica e são tratados com imunossupressores apresentam um risco aumentado de desenvolver tumor sólido, dentre eles o CEC oral. Em consonância, Silva (2017), afirma que neoplasias secundárias é uma complicação importante em pacientes submetidos ao TCTH, pois eles apresentam um maior risco de desenvolver doenças malignas hematológicas, doenças linfoproliferativas e tumores sólidos, e inclui que vários são os fatores de risco, como: irradiação

corpórea total, quimioterapia e DECH. Ainda enfatizam que os pacientes que foram submetidos a TCTH alogênico apresentaram 2 a 6 vezes mais propensão a desenvolver neoplasias sólidas. Em conformidade, Mays et al (2014) ressalta que a DECH oral é um fator de risco de extrema significância para o desenvolvimento de CEC.

Petti et al (2012) afirmam que o CEC está consideravelmente associado à DECH, pois mais de 90% dos casos de CEC em receptores de TCTH são precedidos por DECH. Johnson et al (2022) e Silva (2017) corroboram e afirmam que pacientes com DECH apresentam maior risco de desenvolver CEC. Araujo et al (2013), incluem que a combinação de tratamento imunossupressor prolongado aumenta o risco de CEC. Os autores também acrescentam que a língua é a localização mais frequente de CEC (25-37%), seguido pela glândula salivar (15-16%) e lábio (9-22%). Cantile et al (2022) cita que o tempo médio decorrido entre o TCTH e o CEC foi de 10,8 anos.

Segundo Muñoz et al (2015), as características do CEC oral em pacientes que foram submetidos ao TCTH são especiais, pois as lesões têm predileção por indivíduos jovens, de sexo feminino, não há histórico de fumo e os locais mais acometidos são a mucosa da língua e bochecha, diante disso o acompanhamento a longo prazo é indicado e essencial. Para Cantile et al (2022), as crianças que passaram por TCTH continuarão a ter um risco aumentado para neoplasias secundárias ao longo da vida, sendo necessário vigilância em pacientes que desenvolveram DECH, a cada 6 meses, com um CD, a fim de observar modificações na morfologia clínica, avaliar padrões não homogêneos e realizar biópsia incisiva para descartar a presença de displasia e malignidades.

No estudo longitudinal realizado por Bulthuis et al (2022), que envolveu 116 pacientes, foi avaliado o impacto do TCTH na progressão da cárie e os autores descreveram que no início do estudo (36 dias antes do TCTH), 53% pacientes apresentavam cárie dentinária, durante o acompanhamento (pós 03 meses de TCTH), 92 pacientes foram avaliados novamente e 27 novos casos ou lesões mais profundas foram observados em 16 pacientes. Em seguida, após 18 meses de TCTH, 32% dos pacientes desenvolveram 1 ou mais superfícies com progressão de cárie. Diante disso, pode-se afirmar que a progressão da cárie é um problema oral comum em pacientes pós-TCTH. Em contrapartida, Santos et al (2014) afirmam que não existe aumento significativo de novas cáries em pacientes no período pós-transplante, já as bolsas gengivais maiores que 6mm tem um grande potencial de risco para complicações.

Kapaya et al (2021) realizaram um estudo onde participaram 80 pacientes que realizaram TCTH alogênico entre 100 dias e 10 anos antes do estudo, a fim de avaliar a presença ou ausência de HD. Dos 80 pacientes, 40 relataram sintomas de HD quando os dentes foram expostos a alimentos frios, ácidos ou quando expostos ao ar. Desses 40 pacientes, 30 (75%) possuíam a DECH. Ainda de acordo com os autores, os pacientes com DECH crônica apresentaram uma maior quantidade de dentes com HD.

Segundo Santos et al (2023), é importante o cuidado odontológico pré-TCTH, uma vez que a adequação do meio bucal, a remoção de focos de infecção, bem como a realização de protocolos de fotobiomodulação durante o condicionamento até a enxertia de medula óssea, reduzem em até 13 vezes a extensão e gravidade da MO, além de diminuir em até 5 dias o tempo de internação do paciente, por exemplo. Johnson et al (2022) ressaltam que o CD desempenha um papel fundamental na detecção, avaliação, documentação e educação do paciente sobre os sinais e sintomas da doença. Enfatizam ainda que a equipe médica deve trabalhar em parceria com a equipe odontológica para otimizar a coordenação dos cuidados e aumentar resultados de saúde bucal para esses pacientes complexos.

Assim, cabe ao CD estabelecer protocolos clínicos dedicados à prevenção, diagnóstico e tratamento das repercussões orais que acometem esse perfil de pacientes e conseqüentemente proporcionar a melhoria da qualidade de vida dos mesmos. Logo, é indispensável a atuação do CD no período pré e pós TCTH para que a assistência em saúde seja considerada integral.

5. Considerações Finais

Diante do presente estudo, observa-se que grande parte dos pacientes submetidos ao TCTH apresentam repercussões orais desde o período de condicionamento até o pós-TCTH e que essas condições afetam a qualidade de vida e a sobrevivência desses pacientes, além de contribuir para o aumento do tempo de internação. Assim, a presença de um CD capacitado em Odontologia Hospitalar se torna necessária na equipe multiprofissional do hospital, de modo a promover saúde através da prevenção, diagnóstico e tratamento das condições orais que afetam esse perfil de pacientes, e consequentemente, contribuir com o aumento significativo da sua qualidade de vida. Ademais, sugerimos ensaios clínicos randomizados em pacientes submetidos ao TCTH autólogo e alogênico para verificar com maior evidência científica quais as principais manifestações orais desenvolvidas, bem como o tempo de aparecimento e o melhor tratamento indicado.

Referências

- Allhussain, A., Alkhalay, Z., Ayas, M., & Abed, H. (2022). Prevalence and risk factors of oral mucositis in paediatric patients undergoing haematopoietic stem cell transplantation. *Oral diseases*, 28(3), 657–669. <https://doi.org/10.1111/odi.13777>
- de Araújo, R. L., Lyko, K.deF., Funke, V. A., & Torres-Pereira, C. C. (2014). Oral cancer after prolonged immunosuppression for multiorgan chronic graft-versus-host disease. *Revista brasileira de hematologia e hemoterapia*, 36(1), 65–68. <https://doi.org/10.5581/1516-8484.20140016>
- Barrach, R. H., Souza, M. P., Silva, D. P., Lopez, P. S., & Montovani, J. C. (2015). Oral changes in individuals undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Brazilian journal of otorhinolaryngology*, 81(2), 141–147. <https://doi.org/10.1016/j.bjorl.2014.04.004>
- Bulthuis, M. S., van Gennip, L. L. A., Bronkhorst, E. M., Blijlevens, N. M. A., Huysmans, M. D. N. J. M., van Leeuwen, S. J. M., & Thomas, R. Z. (2023). The effect of hematopoietic stem cell transplantation on patient-reported subjective oral dryness: a systematic review focusing on prevalence, severity and distress. *Supportive care in cancer*, 31(8), 449. <https://doi.org/10.1007/s00520-023-07921-1>
- Bulthuis, M. S., van Gennip, L. L. A., Thomas, R. Z., Bronkhorst, E. M., Laheij, A. M. G. A., Raber-Durlacher, J. E., Rozema, F. R., Brennan, M. T., von Bültzingslöwen, I., Blijlevens, N. M. A., van Leeuwen, S. J. M., & Huysmans, M. D. N. J. M. (2022). Caries Progression after Haematopoietic Stem Cell Transplantation and the Role of Hyposalivation. *Caries research*, 56(3), 187–196. <https://doi.org/10.1159/000525599>
- Bogusławska-Kapala, A., Kochańska, B., Rusyan, E., Basak, G. W., & Strużycka, I. (2021). Late Post-Operative Occurrence of Dentin Hypersensitivity in Adult Patients Following Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation-A Preliminary Report. *International journal of environmental research and public health*, 18(16), 8761. <https://doi.org/10.3390/ijerph18168761>
- Cantile, T., Coppola, N., Canfora, F., Adamo, D., Ruoppo, E., Mignogna, M. D., & Leuci, S. (2022). Oral Cancer in HSCT Pediatric Patients Arising on GVHD: A Comprehensive Review. *Cancers*, 14(23), 5775. <https://doi.org/10.3390/cancers14235775>
- Chaudhry, H. M., Bruce, A. J., Wolf, R. C., Litzow, M. R., Hogan, W. J., Patnaik, M. S., Kremers, W. K., Phillips, G. L., & Hashmi, S. K. (2016). The Incidence and Severity of Oral Mucositis among Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation Patients: A Systematic Review. *Biology of blood and marrow transplantation*, 22(4), 605–616. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2015.09.014>
- Doss, L. M., Dandoy, C. E., Kramer, K., Pate, A., Flesch, L., El-Bietar, J., Lane, A., Davies, S. M., & Thikkurissy, S. (2018). Oral health and hematopoietic stem cell transplantation: A longitudinal evaluation of the first 28 days. *Pediatric blood & cancer*, 65(1), 10.1002/pbc.26773. <https://doi.org/10.1002/pbc.26773>
- Einstein. (2017). Transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH). <https://www.einstein.br/especialidades/hematologia/exames-tratamentos/tmo>
- Elad, S., Aljitiawi, O., & Zadik, Y. (2021). Oral Graft-Versus-Host Disease: A Pictorial Review and a Guide for Dental Practitioners. *International dental journal*, 71(1), 9–20. <https://doi.org/10.1111/idj.12584>
- Epstein, J. B., Raber-Durlacher, J. E., Wilkins, A., Chavarria, M. G., & Myint, H. (2009). Advances in hematologic stem cell transplant: an update for oral health care providers. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics*, 107(3), 301–312. <https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2008.12.006>
- Gomes, A. O., Torres, S. R., Maiolino, A., Dos Santos, C. W., Silva Junior, A., Correa, M. E., Moreira, M. C., & Gonçalves, L.deS. (2014). Early and late oral features of chronic graft-versus-host disease. *Revista brasileira de hematologia e hemoterapia*, 36(1), 43–49. <https://doi.org/10.5581/1516-8484.20140012>
- Hernández-Fernández, A., Oñate-Sánchez, R. E., Cabrerizo-Merino, M. C., de Arriba-de la-Fuente, F., Heras-Fernando, I., & Vicente-García, V. (2012). Influence of oral health on mucositis in patients undergoing hematopoietic progenitor cell transplantation (HPCT). *Medicina oral, patologia oral y cirugía bucal*, 17(1), e94–e101. <https://doi.org/10.4317/medoral.16997>
- Haverman, T. M., Raber-Durlacher, J. E., Rademacher, W. M., Vokurka, S., Epstein, J. B., Huisman, C., Hazenberg, M. D., de Soet, J. J., de Lange, J., & Rozema, F. R. (2014). Oral complications in hematopoietic stem cell recipients: the role of inflammation. *Mediators of inflammation*, 2014, 378281. <https://doi.org/10.1155/2014/378281>
- Johnson, L. B., Oh, U., Rothen, M., Sroussi, H. Y., Dean, D. R., Lloid, C. M., Cintron, K., Lee, S. J., Cutler, C. S., & Treister, N. S. (2022). A Review of Oral Chronic Graft-Versus-Host Disease: Considerations for dental hygiene practice. *Journal of dental hygiene*, 96(2), 6–17.

- Lima, E. das N. de A., Fernandes, M. Z., Ferreira, M. Â. F., Nonaka, C. F. W., Freitas, R. de A., & Medeiros, A. M. C. de .. (2012). Bone marrow transplantation: graft versus host disease and oral changes. *Revista Odonto Ciência*, 27(1), 10–15. <https://doi.org/10.1590/S1980-65232012000100002>
- Luiz, A. C. (2015). *Alterações bucais em pacientes submetidos ao transplante de células tronco hematopoiéticas: estudo longitudinal*. [Tese de Doutorado, Universidade de Sao Paulo, USP]. Agencia USP de Gestao da Informacao Academica (AGUIA).
- Maturo, P., Condò, R., Costacurta, M., & Docimo, R. (2009). Oral manifestations in the Graft versus Host Disease in paediatric patients: case report. *Oral & implantology*, 2(2), 34–41.
- Mays, J. W., Fassil, H., Edwards, D. A., Pavletic, S. Z., & Bassim, C. W. (2013). Oral chronic graft-versus-host disease: current pathogenesis, therapy, and research. *Oral diseases*, 19(4), 327–346. <https://doi.org/10.1111/odi.12028>
- Mendes, K. D. S., Silveira, R. C. de C. P., & Galvão, C. M. (2008). Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. *Texto & contexto enfermagem*, 17(4), 758–764. <https://doi.org/10.1590/s0104-07072008000400018>
- Mester, A., Irimie, A., Oprita, L., Dima, D., Petrushev, B., Lucaciu, O., Campian, R. S., & Tanase, A. (2018). Oral manifestations in stem cell transplantation for acute myeloid leukemia. *Medical hypotheses*, 121, 191–194. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2018.06.015>
- Margaix-Muñoz, M., Bagán, J. V., Jiménez, Y., Sarrión, M. G., & Poveda-Roda, R. (2015). Graft-versus-host disease affecting oral cavity. A review. *Journal of clinical and experimental dentistry*, 7(1), e138–e145. <https://doi.org/10.4317/jced.51975>
- Nappalli, D., & Lingappa, A. (2015). Oral manifestations in transplant patients. *Dental research journal*, 12(3), 199–208.
- Passeri, L. A., Bértolo, M. B., & Abuabara, A. (2011). Osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bisfosfonatos. *Revista Brasileira De Reumatologia*, 51(4), 404–407.
- Paulo, S., Abrantes, A. M., Laranjo, M., Carvalho, L., Serra, A., Botelho, M. F., & Ferreira, M. M. (2014). Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: specificities. *Oncology reviews*, 8(2), 254. <https://doi.org/10.4081/oncol.2014.254>
- Petti, S., Polimeni, A., Berloco, P. B., & Scully, C. (2013). Orofacial diseases in solid organ and hematopoietic stem cell transplant recipients. *Oral diseases*, 19(1), 18–36. <https://doi.org/10.1111/j.1601-0825.2012.01925.x>
- Ruggiero, S. L., Dodson, T. B., Aghaloo, T., Carlson, E. R., Ward, B. B., & Kademani, D. (2022). American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons' Position Paper on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws-2022 Update. *Journal of oral and maxillofacial surgery*, 80(5), 920–943. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2022.02.008>
- Santos, P. S. D. S., Granzotto, F. C. N., Antunes, H. S., de Lima, E. M., Varanda, R. F., Maccari, K., Bezinelli, L. M., Melo, W. R., Junior, L. A. V. S., De Macedo, L. D., & Eduardo, F. P. (2023). Dentistry consensus on HSCT - Part III: Special topics - Dentistry on HSCT. *Hematology, transfusion and cell therapy*, 45(3), 379–386. <https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.04.004>
- Scaraficci, A. C., Fernandes, P. M., Abreu Alves, F., Filho, J. S., & Jaguar, G. C. (2022). Oral manifestations of graft-versus-host disease in patients submitted to allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: the experience of a Brazilian Cancer Center. *Supportive care in cancer*, 30(1), 567–573. <https://doi.org/10.1007/s00520-021-06349-9>
- Scordo, M., Shah, G. L., Peled, J. U., Preston, E. V., Buchan, M. L., Epstein, J. B., Barasch, A., & Giralt, S. A. (2018). Unlocking the Complex Flavors of Dysgeusia after Hematopoietic Cell Transplantation. *Biology of blood and marrow transplantation*, 24(3), 425–432. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2017.10.022>
- Silva, T. D. B. (2017). *Avaliação da mucosa oral dos pacientes submetidos ao transplante de células tronco hematopoiéticas na vigilância de risco de neoplasias secundárias*. [Dissertação de Mestrado, Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva, INCA].
- Souza, M. T., Silva, M. D. & Carvalho, R. (2010). Integrative review: what is it? How to do it?. *Einstein*.8(1):102–6. <https://doi.org/10.1590/S1679-45082010RW1134>
- Yarom, N., Shapiro, C. L., Peterson, D. E., Van Poznak, C. H., Bohlke, K., Ruggiero, S. L., Migliorati, C. A., Khan, A., Morrison, A., Anderson, H., Murphy, B. A., Alston-Johnson, D., Mendes, R. A., Beadle, B. M., Jensen, S. B., & Saunders, D. P. (2019). Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw: MASCC/ISOO/ASCO Clinical Practice Guideline. *Journal of clinical oncology*, 37(25), 2270–2290. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.01186>