

**FATORES DE RISCO PARA MUCOSITE ORAL EM PACIENTES SUBMETIDOS  
AO TRANSPLANTE DE CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOIÉTICAS**

**RISK FACTORS RELATED WITH ORAL MUCOSITIS IN PATIENTS SUBMITTED  
TO HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION**

Angela Maria Pita Tavares de Luna<sup>1</sup>  
Antonio Ernando Carlos Ferreira Junior<sup>2</sup>  
Nátalia Costa Bezerra Freire<sup>3</sup>  
Diana Maria de Almeida Lopes<sup>3</sup>  
Mariana Araújo Maciel<sup>1</sup>  
Paulo Goberlânio de Barros Silva<sup>2</sup>  
Fernando Barroso Duarte<sup>4</sup>  
Ana Paula Negreiros Nunes Alves<sup>5</sup>

**RESUMO**

**Objetivo:** Avaliar os parâmetros hematológicos, microbiológicos, esquema terapêutico e incidência de Mucosite Oral (MO) em pacientes submetidos ao transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH). **Material e Métodos:** Trata-se de um estudo observacional em que foram coletadas amostras de 15 pacientes para realização de sorologia para Epstein Baar (EBV), Citomegalovírus (CMV) e Herpes vírus (HSV) e hemograma. Após o transplante os pacientes foram avaliados para identificação de alterações da mucosa oral, como mucosite, infecções oportunistas e avaliação da dor, nos dias D+3, D+6, D+9 e D+10. Os testes de Friedman/Dunn, exato de Fisher e  $X^2$  foram usados para avaliação estatística ( $p < 0,05$ , SPSS). **Resultados:** 93,3% dos pacientes haviam passado por pelo menos um episódio de MO, sendo o grau 1 o mais prevalente (48,0%,  $n=36$ ) ( $p < 0,001$ ). Treze pacientes (86,7%) não apresentaram IgM reativa para HSV e em nenhum deles foi identificada IgM para EBV ou CMV. 93,3% dos pacientes eram IgG reagentes para EBV e CMV e três pacientes apresentavam candidíase. Houve aumento significativo de mucosite em pacientes com hematócrito  $< 30,0\%$  ( $p = 0,005$ ), plaquetas  $< 50.000/mm^3$  ( $p = 0,011$ ) e leucócitos  $< 2.000/mm^3$  ( $p = 0,145$ ). No entanto, apenas pacientes com  $< 2.000$  leucócitos ( $p = 0,044$ ) apresentaram MO em D+10 (100%), sendo 15,9 mais comuns nesses pacientes. **Conclusão:** os pacientes submetidos ao TCTH apresentam alta incidência de episódios de MO, mas sem associação com infecções fúngicas ou virais. A MO apresentou forte relação com leucopenia, sendo o grau 1 mais prevalente. Sugere-se que fatores hematológicos possam estar relacionados e

<sup>1</sup>Mestre. Departamento de Patologia e Medicina Legal, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, Ceará – Brasil.

<sup>2</sup> Professor Doutor. Departamento de Clínica Odontológica, Faculdade de Odontologia, Universidade Federal do Ceará; Centro Universitário Christus, Fortaleza, Ceará – Brasil

<sup>3</sup> Enfermeira do Departamento de Transplantes, Hospital Universitário Walter Cantídeo, Fortaleza, Ceará - Brasil.

<sup>4</sup> Professor Doutor. Departamento de Transplantes, Hospital Universitário Walter Cantídeo, Fortaleza, Ceará - Brasil.

<sup>5</sup> Professora Doutora. Departamento de Clínica Odontológica, Faculdade de Odontologia, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, Ceará – Brasil

predizer o aparecimento da mucosite oral, impactando em prevenções mais eficazes.

Palavras-chave: Transplante, Células Tronco, Mucosite, Leucopenia.

## ABSTRACT

**Aim:** To evaluate the hematological, microbiological parameters, therapeutic scheme and Oral Mucositis (OM) incidence in patients submitted to Hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). **Material and Methods:** This is an observational study in each blood samples were collected from 15 patients to perform Epstein Baar (EBV), Cytomegalovirus (CMV) and Herpes virus (HSV) serology, and hemogram. Dental and periodontal disease were too evaluated. After transplantation the patients were clinically evaluated for identification of oral mucosal changes, such as mucositis, opportunistic infections and pain assessment, on days D+3, D+6, D+9 and D+10. Friedman/Dunn, Fisher's exact and  $X^2$  tests were used for statistical evaluation ( $p < 0.05$ , SPSS). **Results:** 93.3% of the patients had gone through at least one episode of OM, and level one was the most prevalent, 48,0% ( $n=36$ ) and pain was higher in D+3 ( $p < 0.001$ ). Thirteen patients (86.7%) did not present reactive IgM to HSV and in none of them was identified IgM for EBV or CMV. 93.3% patients were IgG reagents for both EBV and CMV and three patients presented candidiasis. There was a significant increase in the number of patients with hematocrit  $< 30.0\%$  ( $p = 0.005$ ), platelets  $< 50,000/mm^3$  ( $p = 0.011$ ), and leukocytes  $< 2,000/mm^3$  ( $p = 0.145$ ). However, only patients with  $< 2,000$  leukocytes ( $p = 0.044$ ) presented MO in D+10 (100%), being 15.9 more common in these patients. **Conclusions:** patients submitted to HSCT present a high incidence of OM episodes, but no association with fungal or viral infections. OM showed a strong relationship with leukopenia, with grade 1 being the most prevalent. It is suggested that hematological factors may be related and predict the onset of oral mucositis, impacting more effective prevention.

**Keywords:** Transplantation. Stem cells. Oral mucositis. Leukopenia.

## INTRODUÇÃO

No Brasil, o câncer tornou-se um grande problema de saúde pública. As neoplasias hematológicas como leucemia, linfoma de Hodgkin e não Hodgkin, mieloma múltiplo e outras doenças mieloproliferativas são um grupo de neoplasias que acometem os precursores de células-tronco hematopoiéticas que podem afetar várias partes do corpo, como sangue, medula óssea, gânglios linfáticos, baço e fígado (1).

Atualmente, o transplante de medula óssea (TMO) tem sido o tratamento mais comumente escolhido para muitas doenças hematológicas. No entanto, para evitar a rejeição no transplante pelo sistema imunológico do hospedeiro, é necessário adotar o regime de condicionamento, com altas doses de quimioterápicos antineoplásicos, e/ou irradiação corporal total, cuja finalidade é erradicar a doença residual do paciente, bem como induzir imunossupressão que permite enxertar as células infundidas (2).

Essas drogas atuam no nível celular, atingindo, principalmente, as células que estão em processo de divisão. Eles interferem no crescimento e multiplicação causando inúmeros efeitos adversos de toxicidades hematológicas, como leucopenia, anemia, trombocitopenia e neutropenia febril (3) e toxicidade não hematológica, como a mucosite oral que apresenta potencial fonte de infecção para esses pacientes imunossuprimidos. (4).

A mucosite oral pode afetar até 100% dos indivíduos submetidos à quimioterapia prévia ao Transplante de Células-Tronco Hematopoéticas (TCTH) (5). O quadro inflamatório da mucosite oral gera dor, desconforto e prejuízos na fala, deglutição e alimentação. Lesões ulceradas podem levar à desidratação e desnutrição (6). Em casos mais graves podem ocorrer sangramento, infecção local e sistêmica, dor intensa, necessidade de nutrição parenteral e administração de analgésicos, prolongamento do tempo de internação e aumento da mortalidade (7).

A infecção representa uma importante complicação do TCTH e está associada a altas taxas de morbidade e mortalidade. A utilização de doadores alternativos, novos agentes imunossupressores e outras medidas relacionadas ao procedimento influenciam diretamente no tipo e intensidade da imunossupressão, modificando o risco de desenvolver infecção (8).

Estudos anteriores encontraram taxas superiores a 50% em relação ao número de pacientes que tiveram infecções pós-TMO, demonstrando como as infecções são comuns neste período (9-11). No intervalo entre o início do condicionamento e a recuperação dos granulócitos neutrófilos, a grande maioria dos pacientes encontra-se no ambiente hospitalar e apresenta como principais fatores de risco para o desenvolvimento da infecção: a presença de cateter venoso, mucosite e

neutropenia. Durante esta fase do transplante, as infecções mais frequentes são bacterianas, virais e fúngicas (8).

No período inicial de neutropenia, o paciente corre o risco de desenvolver bacteremias por *Enterobacteria*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Streptococcus* sp. do grupo viridans e *Staphylococcus* sp. coagulase negativa (11). As infecções virais associadas a defeitos na imunidade mediada por células incluem a família do vírus do herpes. Lesões herpéticas são propensas a ocorrer na mucosa bucal de pacientes gravemente imunossuprimidos duas a três semanas após a quimioterapia. (12-14).

A candidíase é um achado comum entre os pacientes que receberam radioterapia e quimioterapia para neoplasias de cabeça e pescoço e regimes mieloablativos, portanto, não é inesperado que esses microrganismos possam ser identificados em pacientes com mucosite. As medidas de prevenção e controle dessas infecções estão relacionadas principalmente ao monitoramento do ambiente e ao uso de antimicrobianos para profilaxia ou tratamento de infecção documentada (15).

Além disso, os pacientes apresentam neutropenia, sendo a primeira grande alteração observada com a quimioterapia, devido à meia-vida curta dos neutrófilos, que é de 6 a 10 horas. A trombocitopenia é a próxima alteração porque as plaquetas têm uma meia-vida de aproximadamente 7 a 10 dias e a última alteração óbvia é a anemia porque os eritrócitos têm uma meia-vida de 120 dias (16). Os pacientes devem ser constantemente monitorados para determinar a duração da mielossupressão e o tempo de recuperação (17).

## **OBJETIVO(S)**

O objetivo deste estudo é avaliar a incidência de mucosite oral em pacientes submetidos ao transplante de células-tronco hematopoéticas associada aos parâmetros hematológicos, microbiológicos e protocolo quimioterápico.

## **MATERIAIS E MÉTODOS**

- Desenho do estudo e abordagem ética

Este estudo foi longitudinal, observacional, transversal e quantitativo, com aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos com protocolo número 36765514.1.0000.5045 realizado no serviço de TMO do Hospital Universitário Walter Cantídio /UFC, no período de dezembro de 2014 a outubro de 2015, com 15 pacientes com neoplasias hematológicas indicadas para transplante.

- Protocolos de quimioterapia

Os pacientes internados receberam altas doses de quimioterapia de acordo com o protocolo do serviço baseado na doença a ser tratada. Nos pacientes com mieloma múltiplo (n=6), o protocolo utilizado foi o melfalano (200 mg/m<sup>2</sup>). Nos pacientes com Linfoma Hodgkin (n = 3) e Linfoma Não-Hodgkin (n = 2). Foram utilizados os seguintes protocolos BEAC: (carmustina 300mg/m<sup>2</sup>, etoposídeo 800mg/m<sup>2</sup>, citarabina 160mg/m<sup>2</sup>, ciclofosfamida 140mg/m<sup>2</sup>; mesna 168mg/m<sup>2</sup> ) ; BEAM ( carmustina 300mg/m<sup>2</sup>, etoposídeo 800mg/m<sup>2</sup>, citarabina 160mg/m<sup>2</sup>; melfalano 140mg/m<sup>2</sup> ) para Síndrome Mielodisplásica (n = 1), fludarabina; melfalano e carboplatina associada a etoposídeo foram usados em pacientes com Tumores de Células Germinativas (n = 1). No entanto, para a correlação dos resultados com o regime terapêutico, foram considerados os seguintes grupos: melfalano associado a outras drogas e não melfalano, pois no serviço onde foi realizada esta pesquisa, o melfalano é utilizado como principal medicamento no condicionamento.

Os pacientes receberam um protocolo de profilaxia para infecções bacterianas, fúngicas e virais. Como profilaxia bacteriana, sulfametoxazol e trimetoprima foram administrados desde o primeiro dia de internação até D-1 (um dia antes do transplante), um comprimido três vezes por semana, seguido de levofloxacina 500mg de D+1 (um dia pós transplante) até a enxertia . Na profilaxia antifúngica foi administrado fluconazol, 1 cápsula a cada 12 horas desde o período de internação até a enxertia. Aciclovir foi administrado como profilaxia antiviral na dose de 500mg a cada 12 horas a partir do 1º dia de internação. Após 48 horas do término do regime de condicionamento, todos os pacientes foram submetidos ao TCTH.

- Coleta de dados

A coleta de dados ocorreu em duas etapas: pré-transplante e pós-transplante. No período pré-transplante, os pacientes preencheram um prontuário com dados sociodemográficos e clínicos: sexo masculino e feminino, idade até 45 anos e acima de 45 anos, fatores de risco (uso de tabaco, álcool e drogas), escolaridade e atividade no mercado de trabalho.

A condição foi então avaliada usando o índice CPOD (18), visando mensurar a ocorrência de cárie dentária e doença periodontal, e o índice de placa visível, para avaliar a espessura da placa visível na região gengival do dente. A placa visível foi observada com um corante líquido ( fuscina ) aplicado com uma bola de algodão em todas as faces dentárias, que foram contadas e analisadas pela seguinte fórmula : número de faces coradas / número de faces totais x 100 ( expresso em %). Todos os pacientes foram submetidos à adequação oral antes do transplante.

Amostras contendo 5 ml de sangue foram coletadas de cada paciente para detecção quantitativa de anticorpos IgM/IgG contra citomegalovírus, HSV e EBV, por meio de imunoensaio de micropartículas por quimioluminescência (ARCHITECT /CMIA).

A segunda etapa da coleta de dados ocorreu durante o período de internação, quando os pacientes foram avaliados clinicamente no leito hospitalar sob luz artificial focalizada, espelho e gaze, para identificação de alterações na mucosa oral. O exame intra-oral foi realizado em quatro momentos: nos dias D+3, D+6, D+9 e D+10 e incluiu inspeção de mucosa, língua, palato e gengiva, além de coleta de sangue para hemograma.

O diagnóstico de mucosite oral (MO) baseou-se na presença de eritema, ulcerações e capacidade de aceitar a dieta, associado à queixa do paciente quanto à dor. A escala utilizada para graduar a MO foi a escala da OMS que estratifica a gravidade da doença em grau 0: sem sintomas, Grau 1: eritema sem ulceração, Grau 2: eritema com ulceração, alimentos sólidos, sem analgesia, Grau 3: lesões ulceradas, alimentação líquida, analgesia e Grau 4 : nutrição parenteral e analgesia contínua. A citologia esfoliativa foi realizada com auxílio de swab nos pacientes quando houve suspeita clínica de candidíase. O material coletado foi desenhado em

lâminas, fixado em solução de etanol/éter e corado por PAS (periodic acid- Schiff ) para pesquisa de fungos (19).

A presença e avaliação subjetiva da dor em relação à mucosa oral foi baseada em uma escala visual analógica (EVA). A escala é numerada de 0 a 10, em que zero significa ausência de dor e 10 dor máxima suportável. O paciente foi orientado a dar uma nota para seu grau de dor em relação à mucosa oral (20).

#### - Análise Estatística

Os escores de mucosite foram expressos em mediana (valores mínimo e máximo) e analisados pelo teste de Friedman seguido do pós-teste de Dunn. Os dados quantitativos foram apresentados como média e desvio padrão. Após a categorização, os dados foram expressos em frequência absoluta e percentual e analisados pelo teste exato de Fisher para encontrar fatores que se associassem significativamente à presença de episódios de mucosite em cada avaliação. Todas as análises foram realizadas no Statistical Packccage for the Social Sciences (SPSS) 20.0 for Windows considerando uma confiança de 95%.

## RESULTADOS

Entre os 15 pacientes, 53,3% eram do sexo masculino e 46,7% do sexo feminino. A idade predominante foi inferior a 45 anos. Os tipos de câncer hematológico mais frequentes foram Mieloma Múltiplo (40%), Linfoma Hodgkin (20%), Leucemia Mieolóide Aguda (13,3%), Linfoma Não-Hodgkin (13,3%), Tumor de Células Germinativas (6,7%) e SMD ( 6,7%).

Quanto aos protocolos de quimioterapia, a droga mais utilizada foi o melfalano (80,0%), seguido de fludarabina (20,0%), metotrexato, mitoxantrona, ciclofosfamida e mesna (13,3%), etoposídeo (40,0 % ) , citarabina (33,3%), carboplastina e carmustina (6,7%). Quanto ao tipo de transplante, 80,0% realizaram transplante autólogo e 20% alogênico, conforme tabela 1.

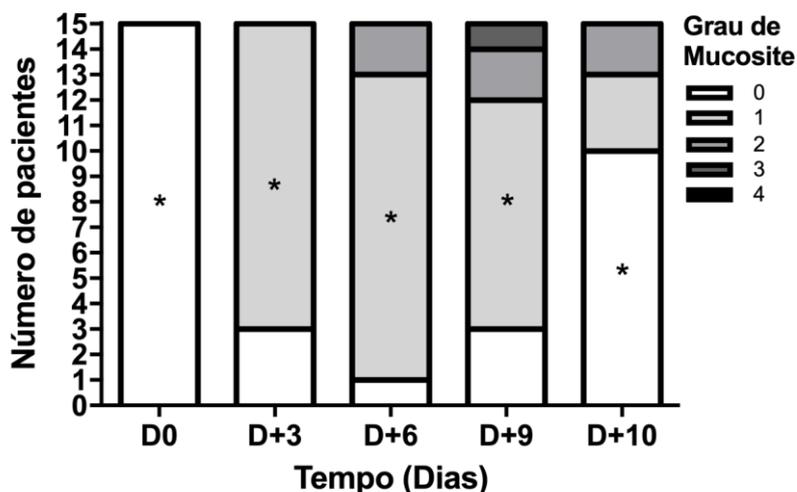
**Tabela 1:** Perfil diagnóstico e quimioterápico na frequência de pacientes submetidos ao transplante de células-tronco hematopoéticas e tipo de transplante.

	n	%

<b>Doença base</b>		
Leucemia Mielóide Aguda	2	13.3
Mieloma Múltiplo	6	40.0
Linfoma Hodgkin	3	20.0
Tumor de Células Germinativas	1	6.7
Linfoma Não-Hodgkin	2	13.3
Síndrome Mielodisplásica	1	6.7
<b>Protocolo de Tratamento</b>		
Melfalano	6	40.0
Melfalano e outros	6	40.0
Não-Melfalano	3	20.0
<b>Tipo de Transplante</b>		
Sangue periférico e autólogo	12	80.0
Sangue Periférico e Alogênico	3	20.0

A presença de mucosite foi avaliada por meio de alterações orais. Constatou-se que nenhum paciente apresentou mucosite no dia zero. No dia D+3, houve aumento significativo no número de pacientes com mucosite grau 1 (n=12; 80%), mantendo alta frequência em D+6 (n=12,80%) e D+9= 9, 60,0%), significativamente. Entretanto, no D10, 66,7% (n = 10) da amostra não apresentou mucosite oral (p<0,001) (Figura 1). Considerando todas as ocorrências de mucosite, o grau mais prevalente foi o Grau 1, observado em 48,0% (n = 36) dos episódios durante os 10 dias de avaliação, com mediana geral de 1 (0-3).

**Figura 1:** Perfil da mucosite oral em pacientes submetidos ao transplante de células-tronco hematopoéticas.



$X^2 = p < 0,05$ , teste exato de Fisher.

Ao avaliar a sensação de dor, em D0 todos os pacientes apresentaram EVA zero, com aumento significativo em D + 3 [Mediana = 0 (0-4)], D + 6 [Mediana = 0 (0-5)], D + 9 [Mediana = 0 (0-7)] e D + 10 [Mediana = 0 (0-5)] ( $p < 0,001$ ) com referência aos valores de 0D.

Os pacientes apresentaram média de  $1,17 \pm 0,75$  dentes cariados,  $13,5 \pm 10,5$  dentes perdidos,  $3,46 \pm 2,50$  dentes obturados e CPO -D médio de  $18,5 \pm 10,4$  (Intervalo = 2-32). O índice médio de placa foi de  $69,8 \pm 10,0\%$  (Intervalo = 50,0% - 76,8%).

Ao analisar a aceitação da dieta oral, em D+3, nove (60,0%) pacientes aceitaram totalmente e seis (40,0%) aceitaram parcialmente a dieta sugerida. Em D+6, seis (40,0%) dos pacientes não aceitaram a dieta, enquanto os restantes nove (60,0%) aceitaram totalmente a dieta. No nono dia de avaliação, um paciente (6,7%) não aceitou a dieta sugerida, cinco (33,3%) aceitaram parcialmente e nove (60,0%) aceitaram totalmente a dieta recomendada. No décimo dia de avaliação, um paciente (6,7%) não aceitou a dieta, seis (40,0%) aceitaram parcialmente e oito (53,3%) aceitaram totalmente. Houve um aumento significativo no número de pacientes que não aceitaram a dieta de D+3 (0,0%) para D+6 (40,0%) e uma redução significativa para D+9 (6,7%), com valores acima a D + 10 (6,7%) ( $p = 0,001$ ).

Em relação ao perfil sorológico, treze pacientes (86,7%) não apresentaram níveis reativos de IgM ao HSV e dois (13,3%) apresentaram níveis inconclusivos. A média de IgM para HSV detectada na amostra foi de  $0,2 \pm 9,4$  (0-1). Por outro lado, todos os pacientes apresentaram IgG reagentes para HSV, com média de  $21,9 \pm 9,8$  (Intervalo = 3,1 - 28,5).

Em nenhum dos pacientes foi identificada IgM para EBV e CMV. Entretanto, quatorze pacientes (93,3%) eram IgG reagentes tanto para EBV quanto para CMV, e apenas 1 (um), representando 6,7%, não apresentou IgG para ambas as sorologias. A média de IgG para EBV foi de  $428,7 \pm 366,1$  (Intervalo = 0,0 - 750,0) e para CMV,  $237,5 \pm 219,2$  (Intervalo = 0,0 - 500,0).

Apenas três pacientes (20%) apresentaram positividade para Candida na citologia esfoliativa .

De acordo com a tabela, 2 houve um aumento significativo no número de pacientes com hematócrito abaixo de 30,0% de D + 3 (46,2%) para D + 6 (90,0%), D + 9 (92,3%) e D + 10 (93,3%) (p < 0,05).

Em relação aos demais parâmetros, não foi encontrada diferença significativa no número de pacientes com valores de hemoglobina abaixo de 11,0 g/ dL (p = 0,292), glóbulos vermelhos abaixo de 3,5 milhões/mm<sup>3</sup> (p = 0,364) e glóbulos brancos abaixo 2.000 / mm<sup>3</sup> (p = 0,145) ao longo dos dias de avaliação, mas um aumento significativo no número de pacientes exibindo menos de 50.000 / mm<sup>3</sup> de D + 3 (46,2%) para D + 6 (90,0%), D + 9 (92,3%) e D + 10 (100,0%).

**Tabela 2:** Perfil hematológico de pacientes submetidos ao transplante de células-tronco hematopoéticas.

	<b>Dia 3</b>	<b>Dia 6</b>	<b>Dia 9</b>	<b>Dia 10</b>	<b>p-Valor</b>
<b>Hematócrito</b>					
< 30.0	6 (46.2%)	9* (90.0%)	12* (92.3%)	14* (93.3%)	<b>0.005</b>
≥ 30.0	7* (53.8%)	1 (10.0%)	1 (7.7%)	1 (6.7%)	
<b>Hemoglobina</b>					
< 11.0	10 (76.9%)	9 (100.0%)	12 (92.3%)	14 (93.3%)	0.292
≥ 11.0	3 (23.1%)	0 (0.0%)	1 (7.7%)	1 (6.7%)	
<b>Hemácias</b>					

< 3.5	8 (61.5%)	7 (70.0%)	11 (84.6%)	13 (86.7%)	0.364
≥ 3.5	5 (38.5%)	3 (30.0%)	2 (15.4%)	2 (13.3%)	
<b>Plaquetas</b>					
< 50,000	6 (46.2%)	9* (90.0%)	12* (92.3%)	15* (100.0%)	<b>0.001</b>
≥ 50,000	7* (53.8%)	1 (10.0%)	1 (7.7%)	0 (0.0%)	
<b>Leucócitos</b>					
< 2,000	10 (76.9%)	10 (100.0%)	10 (76.9%)	9 (60.0%)	0.145
≥ 2,000	3 (23.1%)	0 (0.0%)	3 (23.1%)	6 (40.0%)	

\* p < 0.05, teste do qui-quadrado / Exato de Fisher. Dados expressos em frequência absoluta e percentual.

#### - Fatores de risco associados à presença de mucosite oral

Na avaliação dos fatores de risco associados à presença de mucosite oral, não houve associação entre os parâmetros estudados (fatores sociodemográficos, índice gengival e CPOD, sorologia viral, presença de Candida, protocolo quimioterápico, dados hematológicos e tipo de transplante) com mucosite oral D+3, D+6 e D+9.

No entanto, uma associação significativa foi encontrada entre o número de pacientes com mucosite oral no dia 10 e o número de leucócitos circulantes. Todos os pacientes (100,0%) tinham menos de 2.000 leucócitos ( $p = 0,044$ ), e a frequência de mucosite foi 15,9 (IC 95% = 1,1 - 365,4) maior em pacientes com menos de 2.000 leucócitos circulando no décimo dia.

## DISCUSSÃO

Muitos estudos com o objetivo de compreender a patogênese da mucosite causada pelo tratamento do câncer têm sido desenvolvidos nos últimos anos. No entanto, um melhor entendimento da patogênese da mucosite oral e a determinação dos fatores de risco e gravidade da lesão permanecem incertos. Um estudo de Barrach (21) encontrou uma incidência de 100% de mucosite oral na primeira semana pós-procedimento variando de moderada a grave. Nossos resultados mostraram uma incidência de episódios de mucosite oral de 93,3% no total de

transplantes. Com predominância do grau 1 (80%) e grau 2 (13,3%). Esses dados são corroborados por Valgliano (22), que também obteve nota 1 (43%) e nota 2 (26%) de MO na amostra estudada.

No presente estudo, o fármaco mais utilizado nos protocolos de condicionamento foi o Melfalano, agente da classe alquilante que pode ser utilizado isoladamente ou em combinação com outros fármacos como carmustina, etoposídeo e citarabina (protocolo BEAM) em pacientes com Linfoma Hodgkin e Linfoma Não-Hodgkin. No estudo de Araujo (23), os alquilantes também foram os mais utilizados, estando presentes em 46,7% das prescrições e responsáveis por mucosite grave em 26,4% dos pacientes. No entanto, nossos resultados não mostraram associação do protocolo quimioterápico utilizado com a presença de mucosite oral em nenhum dos dias. Isso pode ser devido ao número de pacientes avaliados.

A microbiota oral alterada pode contribuir para o desenvolvimento de MO em pacientes sob terapia antineoplásica e candidatos a TCTH, sendo observadas infecções fúngicas em 15% a 56%, sendo a maioria causada por *Candida* (24).

Apesar disso, apenas três dos pacientes, representando 20% dos casos, apresentaram positividade para *Candida* e as lesões clínicas manifestaram-se como placas brancas intercaladas com áreas eritematosas localizadas na mucosa jugal e na língua. Não houve associação significativa entre candidíase e fator de risco para MO. Tal resultado pode estar associado ao uso profilático de 5.000.000 UI de nistatina, o que refletiu a baixa incidência de candidíase. Esses dados são corroborados por outros autores, que detectaram um percentual de 10% de candidíase oral em pacientes imunossuprimidos (25).

Infecções da família herpesvírus em tecidos bucais representam um achado frequente em pacientes submetidos ao TCTH (LUIZ, 2008). Além disso, a reativação do vírus HSV é muito comum em pacientes submetidos à quimioterapia (26). Adicionalmente, Faria (27) ao avaliar a soroprevalência do herpes vírus HSV-1, EBV e CMV com a presença e gravidade da mucosite oral em crianças com diagnóstico de LLA mostrando que, entre 92 pacientes, 65 (70,7%) apresentavam mucosite no

no 7º dia, dos quais 39 (60%) foram classificados como grau 1 e 26 (40%) como grau 2.

Dos 92 indivíduos testados, 59 (64,1%) tinham anticorpos para HSV-1, 57 (62%) para EBV, 75 (81,5%) para CMV-IgG e 21 (22,8%) para CMV-IgM. A presença de HSV-1 foi 4,10 vezes maior na mucosite grau 2 do que na grau 1. Eles sugerem que o HSV-1 pode ser um fator de risco para o agravamento da mucosite. Em nosso estudo, a sorologia da fração IgG para HSV, EBV e CMV foi negativa. Por outro lado, foi encontrada positividade da fração IgG para HSV (100%), EBV (93,3%) e CMV (93,3%). lesões orais indicativas de infecção por CMV, HSV e EBV não foram visualizadas clinicamente. Ressalta-se que o protocolo do serviço onde foi realizada esta pesquisa prevê a administração de aciclovir para todos os pacientes.

A maioria dos quimioterápicos exerce toxicidade sobre a formação do tecido hematopoiético, resultando na incapacidade da medula óssea de repor os elementos figurativos, do sangue circulante, levando a leucopenia, trombocitopenia e anemia. A mielossupressão não ocorre uniformemente na quimioterapia antineoplásica, variando de indivíduo para indivíduo e de droga para droga. Entre 7-14 dias após o início da quimioterapia, ocorre uma intensa diminuição da contagem celular, ou seja, esse período é conhecido como Nadir e representa o tempo decorrido entre a aplicação do medicamento e a ocorrência da menor contagem hematológica. O NADIR das drogas tem diferentes períodos e intensidades e o organismo do paciente apresenta manifestações variadas, inclusive no período de recuperação hematológica (28).

A primeira alteração sanguínea perceptível é a leucopenia, já que a vida média dos granulócitos é de apenas 6 horas. Assim, a toxicidade estomacal máxima é mais frequentemente observada no Nadir da contagem de leucócitos, uma vez que as células da mucosa bucal e os leucócitos apresentam essencialmente a mesma taxa de renovação. (16).

Os achados obtidos no presente estudo, de acordo com os dados apresentados na tabela 2, que descreve o perfil hematológico dos pacientes submetidos ao TCTH, mostram diminuição do número de leucócitos (<2.000) entre os dias D+3 e D+10. E quando a frequência de mucosite oral foi associada ao

número de leucócitos, verificou-se que 100% dos pacientes em D+10 apresentaram mucosite ( $p = 0,044$ ). Esse resultado é corroborado pelos achados de Suresh (29), em que níveis de leucócitos abaixo de  $3.000/\text{mm}^3$  aumentaram o risco de mucosite oral. Segundo Nascimento (25), a relação entre as variáveis hematológicas, quanto à presença ou ausência de mucosite grau 1 e 2, não apresentou diferença significativa com nenhum parâmetro do hemograma. Porém, nos casos de mucosite grau 3 e 4, houve significância estatística com o número de leucócitos e plaquetas, que apresentaram valores de  $1.000/\text{mm}^3$  e  $34.857/\text{mm}^3$ , respectivamente. No presente estudo, a maioria dos pacientes, apesar de relatar mucosite oral grau 1, apresentava leucócitos circulantes abaixo de  $2.000/\text{mm}^3$ , notando-se significância estatística.

As plaquetas com vida média de cinco a sete dias, constituem a segunda queda hematológica perceptível. A maioria dos pacientes deste estudo apresentou contagem de plaquetas inferior a 50.000 entre os dias D+3 e D+10, mas não foi encontrada associação significativa entre contagem de plaquetas e frequência de mucosite oral. Em contraste, a associação de microrganismo oral e fatores hematológicos com mucosite oral em crianças com leucemia linfoblástica aguda tratadas com quimioterapia diferiu na associação inversa entre contagem de plaquetas e mucosite (25).

Quanto às alterações das células precursoras de eritrócitos, elas só são perceptíveis quando o tratamento é mais prolongado, pois as hemácias têm aproximadamente 120 dias. Na presente pesquisa, não foi encontrada diferença significativa no número de pacientes para as variáveis hemoglobina, hematócrito e frequência de mucosite oral ao longo dos dias de avaliação (25).

A mucosite oral esteve fortemente associada à leucopenia, reforçando a importância da conduta preventiva do paciente transplantado para evitar que as alterações bucais interfiram no tratamento e na qualidade de vida dos pacientes.

## **CONCLUSÃO(ÕES)**

Os pacientes submetidos ao transplante de células-tronco hematopoéticas apresentaram alta incidência de episódios de mucosite oral, chegando a um percentual de 93,3%, porém sem associação com infecções bacterianas, fúngicas e

virais. A frequência de mucosite oral foi 15,9 maior em pacientes com menos de 2.000 leucócitos circulantes no décimo dia, sendo o grau 1 o mais prevalente. Não há associação entre a frequência de mucosite oral e o tipo de doença de base e o esquema terapêutico utilizado. Sugere-se que fatores hematológicos como hematócrito, plaquetas e leucócitos possam estar relacionados e predizer o aparecimento da mucosite oral, impactando em ferramentas preventivas mais eficazes

### REFERÊNCIAS

1. Lisana T. Tumores sólidos e malignidades hematológicas. Rev Bras Hematol Hemoter . 2006;28:1 -6.
2. Blazar BR, Murphy WJ, Abedi M. Avanços na biologia e terapia da doença do enxerto versus hospedeiro . Rev Nat Immunol . 2012;12: 443-58.
3. Andrade V, Sawada NO, Barichello E. Calidad de vida de pacientes con câncer hematológico em tratamento quimioterápico. Rev Esc Enferm USP. 2013;47:355 -61.
4. Scardina GA, Pisano T, Messina P. Revisão de literatura de mucosite oral. Estado de Nova York Dent J. 2010;7 6:34 -8.
5. Rubstein EB, Peterson DE, Schubert M, Keefe D, McGuire D, Epstein J, et al. Diretrizes de prática clínica para a prevenção e tratamento da mucosite gastrointestinal oral induzida pela terapia do câncer. Câncer. 2004;100: 2026-46.
6. Sandoval RL, Koga DH, Buloto LS, Suzuki R, Dib LL. Manejo da mucosite oral induzida por quimioterapia e radioterapia com laser de baixa energia: resultados iniciais do Hospital AC Camargo. J Appl Oral Sci. 2003;11: 337-41.
7. Campos, L, Simões A, Sá PH, Paula EC. Melhoria da qualidade de vida de um paciente oncológico por fototerapia a laser. Laser fotomed . 2009;27: 371-4.
8. Wingard JR, Vogelsang GB, Deeg HJ. Transplante de células-tronco: cuidados de suporte e complicações a longo prazo. Hematologia Sou Soc Hematol Educar Programa . 2002;1: 422-44.
9. Santos KB, Hallack Neto AE, Silva GA, Atalla A, Abreu MM, et al. Perfil de infecção de pacientes submetidos a transplante autólogo de medula óssea em uma instituição brasileira. Med J. 2012;130:10-6 .

10. Castro JR CG, Gregianin LJ, Brunetto AL. Análise clínica e epidemiológica do transplante de medula óssea em uma unidade de oncologia pediátrica. *J Pediatr* . 2003;79: 413-22.
11. Nucci M, Maiolino A. Infecção em receptores de transplante de medula óssea. *Medicina* . 2000;33: 278-93.
12. Epstein JB, Gorsky M, Hancock P, Peters N, Sherlock CH. Prevalência de disseminação e infecção do vírus herpes simplex na cavidade oral de pacientes soropositivos submetidos à radioterapia de cabeça e pescoço. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Radiol Fim* . 2002;94:712-6 .
13. Tovar S, Parlaescu J, Tovar M, Cionca L, Arduino PG. Infecção intraoral recorrente de HSV-1; Um estudo retrospectivo de 58 pacientes imunocompetentes da Europa Oriental. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* . 2011;16:163 -9.
14. Huber MA, Terezhalmay GT. O paciente de oncologia de radiação de cabeça e pescoço. *Quintessência Int*. 2003;34: 693-17.
15. Sonis ST. Mucosite: impacto, biologia e oportunidades terapêuticas da mucosite oral. *Onco oral* . 2009;45:1015-20 .
16. Ferdinandi DM, Ferreira AA. Agentes alquilantes: efeitos adversos e complicações hematológicas. *AC&T científicas*. 2009;1:1 -12.
17. Perez RR, Silva MAML, Varzim FLSB, Oliveira SB, Hucke ETS. Efeito do decanoato de nandrolona ( Deca-durabolin® ) sobre parâmetros hematológicos e proteína plasmática total de ratos (*Rattus rattus* ) com depressão da medula óssea induzida por vincristina (Oncovin®). *Ciência Rural*. 2005;2:35: 589-95.
18. Brasil. Projeto SB2000: Condições de Saúde Bucal da População Brasileira no ano 2000. 2001;1:25 -32.
19. Latti BR, Birajdar SB, Latti RG. Ácido Periódico Schiff-Diástase como chave na citologia esfoliativa em diabéticos: um estudo piloto. *J Oral Maxilofac Patol* . 2015;19: 188-91.
20. Jensen MP, Chen C, Brugger AM. Interpretação das classificações da escala analógica visual e escores de mudança: uma reanálise de dois ensaios clínicos de dor pós-operatória. *J Dor*. 2003;4:407 -14.
21. Barrach RH, Souza MP, Silva DPC, Lopez PS, Montovani JC. Alterações bucais em indivíduos submetidos a transplante de células-tronco hematopoiéticas. *Braz J Otorrinolaringol* . 2015;81: 141-7.

22. Vagliano L, Feraut C, Gobetto G, Trunfio A, Errico A, Campani V, et al. Incidência e gravidade da mucosite oral em pacientes submetidos a SCT hematopoiético - resultados de um estudo multicêntrico . Osso medula transplante . 2011;46:727 -32.
23. Lopes LD, Rodrigues AB, Brasil DRM, Moreira MMC, Amaral JG, Oliveira PP. Prevenção e tratamento da mucosite em ambulatório de oncologia: uma construção coletiva. Texto contexto enferm . 2016;25:1 -9.
24. Luiz AC, Eduardo FP, Bezinelli LM, Correa L. Mudanças bucais e cuidados orais no paciente transplantado de medula óssea. Rev Bras de hematol e hemoter . 2008;30:480 -7.
25. Nascimento PBL, Santos LCO, Carvalho CN, Alves CAL, Lima SM, Cabral MMS. Manifestações Bucais em Crianças e Adolescentes Hospitalizados Submetidos à Terapia Antineoplásica. Pesq Bras Odontopededeo Clin Integr . 2013;13: 279-85.
26. Kostler WJ, Hejna M, Wenzel C, Zielinski CC. Mucosite oral complicando quimioterapia e/ou radioterapia: opções de prevenção e tratamento. CA Câncer J Clin . 2001; 51: 290-315.
27. Faria ABS , Silva IH, de Godoy Almeida R, Silva SP, Carvalho AT, Leão JC. Soroprevalência do vírus do herpes associada à presença e gravidade da mucosite oral em crianças diagnosticadas com leucemia linfóide aguda. J Oral Pathol Med. 2014;43:298-303.
28. Xenocostas A, Yee A, Wong CJ, Sutton DM, Lipton JH, Kiss TL, et al. Necessidades de transfusão após transplante alogênico de medula: impacto do nível de Hb antes do transplante na transfusão e sobrevida precoce. Transfusão. 2003;43: 373-82.
29. Suresch AV, Varma PP, Sinha S, Deepika S, Raman R, Srinivasan M, et al. Sistema de pontuação de risco para predição de mucosite em pacientes com câncer de cabeça e pescoço recebendo quimiorradioterapia concomitante. J Câncer Res Ther . 2010;6: 448-51.