

# Avaliação dos fatores de risco para mucosite oral em um grupo de pacientes sob terapia de transplante de medula

Artigo Original

Artigo recebido em 09/10/06 e aprovado em 12/12/06

*Oral mucositis: evaluation of risk factor for a group of patients under medula transplantation*

Leonardo da Silva<sup>1</sup>, Ivo Bussoloti filho<sup>2</sup>

1) Otorrinolaringologista, Professor Assistente da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de SP

2) Otorrinolaringologista, Professor Adjunto da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de SP

Instituição: Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de SP

Endereço de Correspondência: Rua Dr. Cesário Mota jr 112, 4º. Andar, CEP 01221-020, São Paulo.

## RESUMO

O transplante de medula óssea (TMO) é um procedimento no qual são utilizadas medicações extremamente agressivas ao paciente. Uma das complicações do TMO que determina grande morbidade podendo influenciar de forma decisiva no prognóstico do procedimento é a mucosite oral. **Objetivo:** identificar dos fatores de risco associados ao surgimento da mucosite oral precoce em pacientes submetidos a transplante de medula óssea (TMO) na Santa Casa de São Paulo. **Material e métodos:** Avaliamos retrospectivamente 56 prontuários de pacientes com idades entre 3 e 59 anos submetidos a TMO entre os anos de 1993 e 2000. Foram coletados desses prontuários os dados relacionados em trabalhos realizados em outras instituições como sendo fatores de risco para o surgimento de mucosite oral durante o TMO. Os parâmetros analisados foram: idade, sexo, diagnóstico, cultura de orofaringe para fungos e bactérias, fonte do transplante, antibioticoterapia, esquema quimioterápico, avaliação odontológica pré-transplante, uso de prótese dentária, realização de procedimento odontológico previamente ao transplante e medicações tópicas. A partir desses dados foi realizada avaliação estatística. **Resultados:** 83,9% dos pacientes apresentaram mucosite oral, não havendo diferença de incidência entre as faixas etárias e sexos. Dos demais parâmetros analisados, mostram relação estatisticamente significativa com o surgimento de mucosite oral o uso de metotrexate e o transplante alogênico. **Conclusão:** os fatores de risco para o desenvolvimento de mucosite oral precoce nos pacientes submetidos a TMO foram o uso de metotrexate e o transplante alogênico.

**Descritores:** mucosite, transplante, fator de risco.

## ABSTRACT

The bone marrow transplantation is a procedure where aggressive medications are used. One of complications that determine the morbidity to the patients is the oral mucositis. **Objective:** to identify the risk factors associated with the appearance of early oral mucositis in patients undergoing bone marrow transplant (BMT) in Santa Casa Hospital in São Paulo. **Material and method:** we retrospectively reviewed medical records of 56 patients between 3 and 59 years of age who had undergone BMT between the years 1993 and 2000. From these records were extracted the information reported in the work of other institutions, which indicate a risk of emergence of oral mucositis during the BMT. The parameters analyzed were age, sex, diagnostic, oropharynx culture for fungus and bacteria, source of the transplant, antibiotic treatment, chemotherapy, pre-transplant odontological evaluation, use of dentures, odontological treatment prior to transplant and topical medication. The statistical analysis was based on these data. **Results:** 83,9% of the patients presented with oral mucositis, with age and sex having no impact on frequency. Of the other parameters analyzed, the use of methotrexate and allogeneic transplant had a statistically significant relation with the development of oral mucositis. **Conclusion:** the risk factors for the development of early oral mucositis in patients undergoing BMT were the use of methotrexate and allogeneic transplant.

**Keywords:** mucositis, transplantation, risk factor.

## INTRODUÇÃO

O transplante de medula óssea (TMO) é um procedimento no qual são utilizadas medicações extremamente agressivas ao paciente, entretanto, devido a sua grande eficácia, tem sido cada vez mais indicada para entidades como leucemias, linfomas, mucopolissacaridoses, e anemia aplásica<sup>1</sup>.

Uma das complicações do TMO que determina grande morbidade podendo influenciar de forma decisiva no prognóstico do procedimento é a mucosite oral<sup>2</sup>. CRAWFORD<sup>3</sup>, em 1994, definiu o termo mucosite como uma lesão da mucosa com subsequente inflamação.

Existem vários índices para graduação da mucosite oral. A mais difundida é a da Organização Mundial de Saúde que descrevemos a seguir: Grau 0 - sem mucosite; Grau 1 - enantema, irritação e dor; Grau 2 - enantema; Grau 3 - úlceras; Grau 4: impossível a alimentação<sup>4</sup>.

Além de causar dor, enantema e ulceração em diferentes graus, a mucosite oral pode ser a porta de entrada para infecções sistêmicas, um alto risco para os pacientes já imunodeprimidos<sup>5</sup>.

Provavelmente vários fatores associam-se no desencadeamento das complicações orais, tais como os efeitos colaterais da QT e/ou radioterapia, episódios de infecção pela mielossupressão, infecções oportunistas secundárias aos esquemas de antibioticoterapia, doenças dentárias não controladas previamente ao transplante e doença do enxerto contra o hospedeiro (GVHD)<sup>2</sup>.

Previamente ao TMO, o paciente deve ser submetido a esquemas de condicionamento, a fim de erradicar as células malignas e destruir o seu sistema imune. A destruição do sistema imune do receptor tem como objetivo evitar a rejeição nos casos de TMO alogênico.

Os diferentes esquemas de condicionamento quimioterápico podem levar a diferentes graus de toxicidade para a mucosa oral<sup>6</sup>.

Infelizmente a toxicidade dos esquemas de condicionamento não é específica para o sistema hemopoiético, resultando em evidente dano aos demais tecidos com alta taxa de renovação celular como a mucosa oral.

As manifestações orais do TMO podem ser decorrentes do regime imunossupressivo preparatório, das infecções oportunistas ou do GVHD<sup>7</sup>. Algumas afecções, como as leucemias, poderiam determinar alterações orais já na fase pré-transplante<sup>8</sup>.

Nosso objetivo com este estudo é a identificação dos fatores de risco para o desencadeamento de mucosite oral precoce (até 10<sup>o</sup>. dia de TMO) nos pacientes submetidos a transplante de medula óssea na Santa Casa de São Paulo entre os anos de 1993 e 2000.

## CASUÍSTICA E MÉTODO

Avaliamos retrospectivamente 56 prontuários de pacientes submetidos a TMO no serviço da Unidade de Transplante de

Medula Óssea na Santa Casa de São Paulo.

Após revisão de trabalhos de outras instituições sobre manifestações orais precoces no TMO<sup>5,9,10,11,12,13</sup>, relacionamos os fatores que poderiam estar associados ao seu desenvolvimento e coletamos tais informações dos prontuários.

Foram selecionadas as seguintes variáveis: sexo, idade, diagnóstico da doença de base, fonte do transplante, utilização de radioterapia, cultura de orofaringe para fungos e bactérias, quimioterapia, antibioticoterapia, acompanhamento odontológico, uso de prótese dentária e uso profilático de medicação tópica oral.

Organizamos um protocolo inicial que foi testado em 8 prontuários para que fosse avaliada sua aplicabilidade. Ficou estabelecido que, em função do tamanho da nossa amostra e para que a análise estatística não fosse prejudicada, para cada variável estudada foram criados 4 grupos. Assim, por exemplo, a partir da variável diagnóstico da doença de base, para a qual encontramos inicialmente 11 afecções, realizamos a reclassificação em 4 grupos de diagnóstico (Figuras 1 e 2).



**Figura 1-** Paciente com mucosite oral difusa na fase de condicionamento.



**Figura 2-** Paciente no 23º dia pós TMO com áreas de erosão nas faces ventral e lateral da língua.

Dos 67 prontuários encontrados, 10 foram excluídos ao longo do desenvolvimento do trabalho por não apresentarem as informações necessárias para preenchimento de um mínimo estipulado de 50% do protocolo, ou por óbito do paciente no período de interesse para nossa avaliação. Um caso foi excluído por suspeita clínica de doença do enxerto versus hospedeiro (GVHD) agudo oral (Figura 3), entretanto sem confirmação histopatológica. Desta forma, foram preenchidos e analisados 56 protocolos de pacientes submetidos a TMO.

Os pacientes foram divididos quanto a idade em 3 grupos:

- Grupo I – 0 a 20 anos
- Grupo II – 21 a 40 anos
- Grupo III – 41 a 60 anos



**Figura 3-** Paciente com doença do enxerto versus hospedeiros (GVHD).

A taxa de mucosite foi calculada para cada grupo etário. A amostra também foi dividida em relação ao sexo, sendo calculada a frequência de mucosite em cada grupo.

O período de nossa aval-

iação foi de 16 dias, começando no 5º. dia antes do TMO e terminando no 10º. dia após a infusão das células primordiais no receptor.

Os diagnósticos das doenças de base foram inicialmente divididos em: LMA, LMC, LLA, meduloblastoma, neuroblastoma, MM, linfoma não-Hodgkin, doença de Hodgkin, anemia aplásica, tumor de testículo, mielofibrose (Tabela 1). Estes diagnósticos foram subdivididos em 4 grupos. Essa subdivisão foi orientada pelo grupo do TMO tendo como base:

**a)** Um único grupo para LMC por representar o maior número de pacientes da amostra e esquema terapêutico único.

**b)** Um grupo para leucemias agudas (LMA e LLA) por similaridades nas faixas etárias mais freqüentemente acometidas, e na fisiopatologia das afecções.

**c)** Um grupo constituído por linfomas e mielomas com similaridades nos esquemas de condicionamento.

**d)** Um grupo heterogêneo denominado "outros", composto por afecções menos freqüentes em nossa amostra.

Dessa forma os 4 grupos ficaram constituídos da seguinte forma:

**I)** LMA e LLA

**II)** LMC

**III)** Linfomas e MM

**IV)** Outros – neuroblastoma, anemia aplásica, meduloblastoma, tumor de testículo, mielofibrose (Tabela 2).

**Tabela 1 - Grupos de diagnósticos em relação ao número total de pacientes e a freqüência de mucosite oral.**

Diagnóstico	No. de pacientes (%)	Mucosite (%) P=0,0149
LMC	23 (41)	22 (95,7)
LMA e LLA	13 (23,3)	13 (100)
Linfomas e mielomas	13 (23,3)	8 (61,6)
Outros ( neuroblastoma, anemia aplásica, meduloblastoma, mielofibrose, tumor de testículo )	7 (12,5)	4 (57,1)
Total	56 (100)	47 (83,9)

**Tabela 2 - Resultado das culturas de orofaringe coletadas no dia de internação.**

Bactéria	No. de culturas positivas
Neisseria sp	33
Estreptococos gama	24
Streptococcus sp	14
Staphylococcus aureus	8
Enterococcus sp	7
Enterobacter sp	3
Estreptococos alfa grupo d	3
Staphylococcus epidermidis	3
Pseudomonas sp	1
Total	96

Os casos também foram classificados em relação ao tipo de transplante recebido, se alogênico ou autólogo, comparando-se a freqüência do surgimento da mucosite oral em cada grupo.

Dos 56 casos avaliados, apenas 5 pacientes foram submetidos à radioterapia.

Os pacientes foram submetidos à cultura de orofaringe

para fungos e bactérias no dia da internação por coleta através de "swab". As culturas positivas foram inicialmente divididas em 9 espécies de bactérias (Tabela 3). Posteriormente subdividimos os 10 grupos iniciais, sendo 9 de resultados positivos e um de cultura negativa em 2 categorias, uma de bactérias freqüentemente presentes na boca e outra de bactérias incomuns na boca. Foram consideradas como parte da biota oral normal: Neisseria sp, Streptococcus sp, estreptococos gama hemolítico, estreptococos alfa hemolítico do grupo d, Staphylococcus aureus e Staphylococcus epidermidis. Foi considerada biota incomum na boca: Pseudomonas sp, Enterobacter sp e Enterococcus sp. Desde que o paciente apresentasse pelo menos uma bactéria não habitual ele foi considerado como pertencente a este grupo.

Avaliamos também os antibióticos empregados desde o 5º. Prévio a infusão de células primordiais até o dia 0, dia da infusão das células primordiais do TMO.

Os antibióticos utilizados foram: cefalosporinas de primeira, segunda, terceira e quarta gerações, sulfametoxazol associado a trimetropima, vancomicina, aminopenicilina e fluorquinolona (Tabela 4). Após a coleta e tabulação dos dados, reduzimos os 8 grupos de antibióticos iniciais a 2 categorias: beta-lactâmicos (cefalosporinas e aminopenicilinas) e não beta-lactâmicos (sulfametoxazol com trimetropima, vancomicina e fluorquinolona). Os casos onde houve associação entre antibióticos beta e não beta-lactâmicos foram incluídos no segundo grupo. Seis pacientes não foram submetidos a antibioticoterapia neste período.

**Tabela 3 - Antibióticos utilizados até dia 0 do TMO.**

Antibiótico	No. de vezes utilizado
Sulfametoxazol/trimetropima	36
Aminopenicilina	12
Cefalosporina de 4a. geração	12
Cefalosporina de 1a. geração	6
Cefalosporina de 3a. geração	3
Fluorquinolona	3
Vancomicina	1
Cefalosporina de 2a. geração	1
Total	74

**Nota:** Seis pacientes não foram submetidos à profilaxia com antibiótico.

**Tabela 4 - Número de vezes que cada quimioterápico foi utilizado e a freqüência de mucosite oral.**

Quimioterápico	No. de vezes utilizado	Mucosite (%)	p
Ciclosporina	37	35 (94,6)	0,0379
Ciclofosfamida	29	28 (96,6)	0,0476
Doxorrubicina	2	2 (100)	1
Vincristina	2	2 (100)	1
Bussulfan	21	20 (95,2)	0,2369
Metotrexate	33	33 (100)	0,0011
Etoposido	5	3 (60)	0,1125
Ifosfamida	2	0 (0)	0,0136
BCNU	2	2 (100)	1
Melfalan	5	3 (60)	0,1125

Os quimioterápicos utilizados nos esquemas de tratamento foram: ciclosporina, ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina, bussulfan, metotrexate, etoposido, ifosfamida, carmustina, melfalan. As medicações foram analisadas de forma independente (Tabela 5).

A avaliação do serviço de odontologia antes do TMO também foi verificada. Os pacientes que foram consultados e tiveram orientação odontológica e de higienização antes do transplante foram comparados em relação à presença de mucosite oral com os pacientes que não receberam a mesma avaliação. Da mesma forma comparamos procedimentos odontológicos, como restaurações ou extrações dentárias, realizados na fase pré-transplante em relação ao surgimento de mucosite oral na fase do TMO. Ainda com relação às condições orais, comparamos os pacientes que faziam uso de próteses dentárias fixas ou móveis com pacientes sem prótese em relação ao surgimento de mucosite oral (Tabela 6).

O uso das medicações tópicas profiláticas como a nistatina e o chlorhexidine foi observado e avaliado quanto à possível associação com o surgimento da mucosite oral.

**Tabela 5 - Relação entre assistência odontológica e freqüência de mucosite oral**

Variável	No. de pacientes	Mucosite (%)	P
Avaliação odontológica	23	21 (91,3)	1
Procedimento odontológico	19	18 (94,7)	0,6348
Uso de prótese dentária	14	11 (78,6)	0,3495

**Tabela 6 - Resultado da análise multivariada entre uso do metotrexate e a fonte do transplante.**

		Mucosite			
		Não	Sim		
Metotrexate	Transplante	n	%	n	%
Não	Alogênico	2	16,7	10	83,3
	Autólogo	5	45,5	6	54,5
Sim	Alogênico	0	0,0	31	100,0
	Autólogo	0	0,0	2	100,0

### Análise estatística

A análise multivariada para o estudo dos fatores associados à presença de mucosite foi feita por meio da comparação dos grupos de pacientes (com e sem mucosite) com relação às variáveis quantitativas, pelo teste de Wilcoxon para amostras independentes, e com relação às variáveis qualitativas pelo teste exato de Fisher. O programa utilizado foi o SAS (*Statistical Analysis System*).

A análise multivariada para o estudo dos fatores associados à presença de mucosite foi feita em duas etapas. Na primeira etapa, utilizou-se análise discriminante, associada ao método stepwise, com um nível de significância de entrada igual a 0.10 e de saída igual a 0.05 para a seleção das variáveis explicativas. Na segunda etapa, ajustou-se um modelo linear para dados categorizados, considerando-se as variáveis selecionadas na primeira etapa como explicativas e mucosite como variável dependente.

## RESULTADOS

Concluimos a avaliação de 56 prontuários de pacientes com idades entre 3 e 59 anos. Dos 56 pacientes, 47 apre-

sentaram mucosite oral correspondendo a taxa de 83,9%. O grupo I (n=13), composto por pacientes com idades variando entre 0 e 20 anos apresentou taxa de mucosite oral de 84,62%. O grupo II (n=33) formado por pacientes com idades entre 21 e 40 anos apresentou taxa de 84,85% de mucosite. Por fim, o grupo III (n=10) com pacientes com idades entre 41 e 60 anos em que todos pacientes apresentaram mucosite oral. Não houve significância estatística para as diferenças apresentadas ( $p=0,5435$ ) (Tabela 7).

**Tabela 7 - Diagnósticos em relação ao número total de pacientes.**

Diagnóstico	No. de pacientes	(%)
LMC	23	41
LMA	7	12,5
LLA	6	10,8
Mieloma múltiplo	6	10,8
Linfoma não-Hodgkin	4	7,2
Aplasia de medula óssea	3	5,4
Doença de Hodgkin	3	5,4
Meduloblastoma	1	1,7
Tumor de testículo	1	1,7
Neuroblastoma	1	1,7
Mielofibrose	1	1,7
Total	56	100

Vinte e três pacientes (41%) são do sexo feminino e 33 (59%) do sexo masculino. O sexo masculino apresentou mucosite em 87,9% (n=29) dos TMO enquanto o feminino em 87% (n=20). Não houve predisposição para o desenvolvimento da mucosite oral quando analisados os sexos separadamente.

**Quanto ao diagnóstico, a casuística foi agrupada em quatro categorias:**

- I) LMA e LLA – 13 pacientes
- II) LMC – 23 pacientes
- III) LINFOMAS e MIELOMAS – 13 pacientes
- IV) OUTROS – 7 pacientes

A radioterapia foi pouco utilizada em nossa casuística. A ICT foi empregada em apenas 5 indivíduos. Um paciente foi submetido a radioterapia somente no crânio. Todos os 6 apresentaram mucosite oral, porém como o grupo é reduzido a análise estatística não mostrou-se confiável.

Com relação aos "swabs" de orofaringe coletados no dia da internação e encaminhados para cultura de bactérias, os pacientes foram divididos em 2 grupos.

I) Cultura negativa ou cultura positiva para biota normal – *Neisseria* sp, *Streptococcus* sp, estreptococos gama hemolítico, estreptococos alfa hemolítico, *Staphylococcus aureus* e *Staphylococcus epidermidis* - 44 pacientes

II) Cultura positiva para biota oral não habitual – *Pseudomonas* sp, *enterobacter* e *enterococo* – 12 pacientes

Dos 56 casos estudados, 84% (n=37) que apresentavam biota oral normal na internação tiveram mucosite oral contra 100% (n=12) dos pacientes com bactérias não habituais. A diferença não se mostrou estatisticamente significativa ( $p=0,3257$ ).

Os swabs de orofaringe encaminhados para cultura de

fungos mostraram:

I) Cultura negativa para fungo – 49 pacientes

II) Cultura positiva para fungo – *Candida* spp. – 7 pacientes

Todos os pacientes com cultura positiva para *Candida* sp (n=7) na internação tiveram mucosite oral em relação a 85,7% (n=42) dos pacientes com cultura negativa.

Não houve relação estatisticamente significativa entre as duas variáveis.

Quanto ao tipo de transplante os pacientes foram divididos em 2 grupos:

I) Alogênico – 43 pacientes

II) Autólogo – 13 pacientes

O TMO alogênico esteve relacionado com mucosite oral em 95,3% (n=41) dos casos em relação aos 61,5% (n=8) dos transplantes autólogos, determinando uma associação estatisticamente significativa (p=0,005).

Realizamos a classificação dos pacientes quanto a antibioticoterapia empregada até o dia do TMO em 3 grupos:

I) Não submetidos a antibioticoterapia – 6 pacientes.

II) Submetidos a tratamento com antibióticos beta-lactâmicos – cefalosporinas de primeira, segunda, terceira e quarta gerações e aminopenicilinas – 12 pacientes.

III) Submetidos a tratamento com antibióticos não beta-lactâmicos – sulfametoxazol/trimetoprima, vancomicina e fluorquinolona – 38 pacientes.

Os pacientes submetidos a tratamento com antibióticos não beta-lactâmicos tiveram mucosite oral com frequência de 92,1% (n=35), contra 83,3% (n=10) dos tratados com antibióticos beta-lactâmicos e 66,7% (n=4) dos pacientes que não foram submetidos a antibioticoterapia. Não houve associação estatisticamente significativa entre mucosite oral e o antibiótico utilizado até o dia do transplante.

Trinta e sete pacientes foram submetidos a tratamento com ciclosporina. Deste total, 94,6% (n=35) apresentaram mucosite oral. Dos 19 pacientes que não fizeram uso da medicação, 73,7% (n=19) também apresentaram mucosite oral. Quanto ao grupo que não apresentou mucosite 26,3% (n=5) não usaram a droga contra 5,4% (n=2) que usaram. Não houve associação estatisticamente significativa entre o uso de ciclosporina e o surgimento de mucosite oral.

Dos 56 pacientes, 51,7% (n=29) foram submetidos a tratamento com ciclofosfamida. Dos 29 pacientes, 96,6% (n=28) apresentaram mucosite oral. Dos 27 indivíduos que não usaram a droga, 77,8% (n=21) fizeram mucosite oral. Não houve associação estatisticamente significativa entre as variáveis.

A doxorubicina, vincristina, ifosfamida e BCNU foram empregadas em apenas 2 pacientes cada, não permitindo uma análise estatística confiável.

O bussulfan foi administrado em 21 indivíduos sendo que 95,2% (n=20) apresentaram mucosite oral. Dos 35 pacientes que não utilizaram a droga, 82,9% (n=29) apresentaram mucosite oral.

Não houve associação estatisticamente significativa entre o uso de bussulfan e o surgimento de mucosite oral.

O metotrexate foi empregado em 33 pacientes e todos apresentaram mucosite oral.

Dos 23 que não receberam a medicação, 69,6% (n=16) apresentaram mucosite. Houve relação estatisticamente significativa entre o uso de metotrexate e o surgimento da mucosite oral (p=0,001).

O etoposido e o melfalan foram empregados em 5 pacientes não permitindo uma análise estatística confiável.

A avaliação e orientação odontológica pré-TMO foi feita em 23 pacientes sendo que 91,3% (n=21) apresentaram mucosite oral contra 88,9% (n=24) dos que não foram orientados pelo dentista. Não houve associação estatisticamente significativa entre a avaliação odontológica pré-TMO e o surgimento de mucosite oral (p=1).

Dezenove pacientes foram submetidos a procedimento odontológico antes do dia 0 do TMO. Destes, 94,7% (n=18) apresentaram mucosite oral. Dos 28 que não foram submetidos a tratamento odontológico, 85,7% (n=24) não apresentaram mucosite oral. Não houve associação estatisticamente significativa entre a realização de procedimentos orais e o surgimento de mucosite oral (p=0,6348).

Dos 56 pacientes, 14 faziam uso de prótese dentária sendo que 78,6% (n=11) apresentaram mucosite oral. Por outro lado, dos 42 pacientes que não faziam uso de prótese dentária 90,5% (n=38) também apresentaram mucosite. Desta forma não encontramos associação entre o uso de prótese dentária e o surgimento da mucosite oral (p=0,3495).

A nistatina suspensão para solução oral foi empregada em 46,4% (n=26) dos pacientes. Destes, 88,5% (n=23) apresentaram mucosite em relação a 86,7% (n=26) dos que não usaram a medicação e não apresentaram mucosite oral. Não houve associação estatisticamente significativa entre a utilização de nistatina e a mucosite oral (p=1).

O chlorhexidine tópico foi utilizado por 62,5% (n=35) dos indivíduos sob a forma de bochechos. Destes, 88,6% (n=31) apresentaram mucosite. Dos 21 pacientes que não usaram a medicação, 85,7% (n=18) não apresentaram mucosite oral. Não houve associação entre o uso de chlorhexidine tópico e o desenvolvimento de mucosite oral (p=1).

## Análise Estatística Multivariada

As variáveis selecionadas para entrarem na análise multivariada dos fatores preditivos de mucosite oral foram: diagnóstico (grupos 1, 2, 3 ou 4), tipo de transplante (alogênico ou autólogo), ciclosporina (não ou sim), ciclofosfamida (não ou sim) e metotrexate (não ou sim).

As variáveis selecionadas como principais fatores preditivos de mucosite pelo método “stepwise” foram: metotrexate (não ou sim) e tipo de transplante (alogênico ou autólogo).

A proporção de mucosite não é a mesma para as quatro categorias formadas pela combinação das variáveis metotrexate e tipo de transplante (p=0,0012).

Por outro lado, a proporção de pacientes com mucosite não é estatisticamente diferente entre os pacientes que não foram medicados com metotrexate e realizaram transplante alogênico, que foram medicados com metotrexate e realizaram transplante alogênico e que foram medicados com metotrexate e realizaram transplante autólogo ( $p=0,3271$ ).

## DISCUSSÃO

A prevalência de mucosite em nosso estudo foi de 87,5%, com variações de 61,5% nos TMOs autólogos a 95,3% nos TMOs alogênicos. Esses valores são semelhantes aos encontrados em vários trabalhos revisados na literatura.

O início da mucosite oral variou do dia 0 ao dia 8 após o transplante com média de 4,3 dias. Nenhum paciente apresentou melhora do quadro até o último dia de avaliação. Espera-se assim que o surgimento da mucosite oral relacionada aos fatores estudados ocorra entre o dia 0 e o dia +8. Fora deste intervalo deve-se pensar em diagnósticos diferenciais como, por exemplo, o GVHD agudo.

Na literatura, os menores índices de mucosite oral observados estão pouco abaixo de 70% nos TMOs autólogos e singênicos, e de 70% nos alogênicos<sup>2</sup>. COCCHI et al.<sup>14</sup>, em 1994, determinaram valor de 85% para TMOs autólogos. SETO et al.<sup>13</sup>, em 1985, encontraram 97% de mucosite oral nos TMOs alogênicos. As variações nos valores apresentados provavelmente refletem diferenças nos protocolos de atendimento entre os serviços, bem como a sensibilidade e o treinamento do examinador para este diagnóstico.

Em nossa amostra não houve predisposição para o desenvolvimento da mucosite oral quando analisados os sexos separadamente. Vinte e três pacientes (41%) do sexo feminino tiveram mucosite com frequência de 87% ( $n=20$ ). Já os 33 indivíduos do sexo masculino (59%) apresentaram mucosite oral em 87,9% ( $n=29$ ) das vezes. Os dados obtidos coincidem com os achados da literatura<sup>12,15,16,17</sup>.

Nos parece lógico que pacientes com idade mais avançada apresentem maiores taxas de mucosite oral, quer por condições locais de trofismo da mucosa, quer por condições sistêmicas como por exemplo às associadas a menor oxigenação dos tecidos. Entretanto, os dados na literatura são divergentes a este respeito. Para alguns autores a idade avançada é um fator determinante de maior incidência de mucosite<sup>12</sup>, enquanto outros mostram maior incidência em jovens<sup>17</sup>. Em nossa avaliação parece que há uma tendência aos pacientes do grupo III ( $n=10$ ; idades entre 41 e 60 anos) apresentarem maior predisposição, uma vez que todos eles apresentaram mucosite. O tamanho da amostra, entretanto, não permitiu que obtivéssemos uma relação estatisticamente significativa entre as variáveis.

Os diferentes diagnósticos encontrados em nossa análise poderiam refletir diferenças na idade dos pacientes, nas drogas utilizadas e mesmo na evolução do quadro. Os dados na literatura são controversos sobre o assunto<sup>15,18</sup>. Assim, optamos por incluir esta variável no estudo, associando-a

com o surgimento da mucosite oral. Quando comparamos o grupo I (LLA e LMA) com o III (linfomas e mielomas) observamos uma grande diferença. Todos os 11 pacientes (100%) do grupo I apresentaram mucosite oral em relação a apenas 57,1% ( $n=4$ ) do grupo III. Não houve correlação estatisticamente significativa entre estas variáveis.

Na literatura há divergência de opiniões sobre a influência do tipo de TMO em relação ao surgimento de mucosite oral. Para alguns autores os TMOs autólogos e singênicos (CARL & HIGBY, 1985<sup>2</sup>) apresentam menores taxas de mucosite quando comparados aos alogênicos<sup>13</sup>. Já WOO et al.<sup>5</sup>, em 1993, não observaram diferença em estudo semelhante. Em nossa avaliação o TMO alogênico esteve relacionado com mucosite oral em 95,3% ( $n=41$ ) dos casos contra 61,5% ( $n=8$ ) dos transplantes autólogos ( $p=0,005$ ).

Na revisão da literatura, a opinião de que a radioterapia contribui de diversas formas para a instalação de mucosite oral é unânime. Para BROWN et al.<sup>19</sup>, em 1975, ela promove alteração da biota oral; para BAUM et al.<sup>20</sup>, em 1985, xerostomia; para KEENE<sup>21</sup>, em 1981, alteração qualitativa e quantitativa da biota oral e mucosite oral. Além disso, alguns autores têm identificado na ICT um fator de mau prognóstico no que diz respeito ao surgimento e a severidade da mucosite oral<sup>22,23,5</sup>. A radioterapia foi pouco empregada na nossa casuística. A ICT foi utilizada em apenas 5 indivíduos. Um paciente foi submetido à radioterapia somente no crânio. Entretanto, todos os 6 pacientes (100%) apresentaram mucosite oral, porém, como o grupo é reduzido a análise estatística não mostrou-se confiável.

Há dúvida na literatura sobre o papel das bactérias na associação com a mucosite oral. SETO et al., em 1985, não observaram relação entre mucosite e os agentes isolados, ao contrário de WAHLIN & HOLM<sup>24</sup>, em 1988, e McGAW & BELCH<sup>25</sup>, em 1985. Em nossa avaliação, dos 56 casos estudados, 84% ( $n=37$ ) dos que apresentavam biota oral normal na internação tiveram mucosite oral em relação a 100% ( $n=12$ ) dos pacientes com biota não habitual. Quanto à análise para fungos, todos os pacientes ( $n=7$ ) com cultura positiva para *Candida sp* na internação tiveram mucosite oral em relação a 85,7% ( $n=42$ ) dos pacientes com cultura negativa para fungo. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os

A ciclosporina foi utilizada em 37 casos, a ciclofosfamida em 29 e o bussulfan em 21, não havendo relação com o desencadeamento de mucosite oral e o uso destas drogas. A doxorubicina, vincristina, ifosfamida, BCNU, etoposido e o melfalan foram utilizados poucas vezes, não permitindo estabelecer uma relação de causa e efeito com o surgimento da mucosite oral em virtude do tamanho da amostra. O metotrexate foi administrado a 33 pacientes e todos apresentaram mucosite oral. Dos 23 que não receberam a medicação, apenas 69,6% ( $n=16$ ) apresentaram mucosite ( $p=0,001$ ).

Quanto ao uso de antibióticos, os pacientes submetidos a tratamento com antibióticos não beta-lactâmicos tiveram mucosite oral com frequência de 92,1% (n=35), em relação aos 83,3% (n=10) dos tratados com antibióticos beta-lactâmicos e 66,7% (n=4) dos pacientes que não foram submetidos a antibioticoterapia. Não houve associação estatisticamente significativa entre mucosite oral e o tipo de antibiótico utilizado até o dia do transplante.

A avaliação e orientação odontológica pré-TMO foi realizada em 23 pacientes, dos quais 91,3% (n=21) apresentaram mucosite oral em relação a 88,9% (n=24) dos que não foram orientados pelo dentista. Não houve associação estatisticamente significativa entre a avaliação e seguimento odontológico pré-TMO e o surgimento de mucosite oral nessa amostra.

A presença de dentes deve ser analisada cuidadosamente. Sabe-se que a boca é fonte freqüente de microrganismos potencialmente fatais em pacientes imunossuprimidos. Além disso, a origem mais freqüente das infecções orais em pacientes recebendo esquema citotóxico é o periodonto. Desta forma, seria razoável pensarmos que pacientes edentados apresentassem menores índices de complicações orais. Por outro lado, o uso de próteses dentárias totais ou parciais pode levar a pequenos traumas que seriam assintomáticos em pessoas saudáveis, porém, nos pacientes em preparação para TMO poderiam atuar como porta de entrada para microorganismos presentes na boca. A mastigação sem a prótese também poderia traumatizar os tecidos orais. Para BERGMANN<sup>26</sup>, em 1988, não houve diferença na incidência de septicemia em pacientes com ou sem dentes.

Dos 56 casos estudados, 14 faziam uso de prótese dentária (total ou parcial) dos quais 78,6% (n=11) apresentaram mucosite oral. Por outro lado, dos 42 pacientes que não faziam uso de prótese dentária 90,5% (n=38) também apresentaram mucosite. Os pacientes que faziam uso de prótese apresentaram menos complicações orais, entretanto a diferença não foi estatisticamente significativa.

É difícil a comparação entre trabalhos sobre o uso de medicações orais tópicas. Muitos autores preconizam doses de tratamento diferentes, como, por exemplo, da nistatina usada na concentração de 100.000UI<sup>18</sup> a 500.000UI<sup>27</sup>. Este fator associado com as diferenças de protocolos de higiene dental traz uma grande variação nos dados da literatura.

A nistatina suspensão para solução oral foi empregada em 46,4% (n=26) dos pacientes. Destes, 88,5% (n=23) apresentaram mucosite contra 86,7% (n=26) dos que não usaram

a medicação e não apresentaram mucosite oral.

O uso de chlorhexidine tópico foi feito por 62,5% (n=35) dos indivíduos sob a forma de bochechos. Destes, 88,6% (n=31) apresentaram mucosite. Dos 21 pacientes que não usaram a medicação, 85,7% (n=18) não apresentaram mucosite oral.

O uso de medicações tópicas não mostrou proteção, nem associação com mucosite oral. Desta forma, talvez o uso destas drogas deva ser revisto, face aos efeitos colaterais indesejáveis.

Devido a complexa natureza do cuidado com a mucosa oral no paciente transplantado, muitos estudos randomizados não podem ser realizados. Entretanto, a experiência mostra que os princípios do cuidado oral devem concentrar-se nas medidas preventivas. Um seguimento contínuo deve ser realizado a fim de se reduzir a quantidade de bactérias na boca e orofaringe através de métodos químicos e físicos, além de controlar a acidez e a atividade bacteriana. Tanto a dieta como a higiene oral devem oferecer o menor trauma físico e químico à mucosa<sup>2</sup>.

A análise estatística multivariada reforça a idéia da participação do TMO alogênico e uso de MTX na gênese da mucosite oral. Os pacientes submetidos a TMO alogênico e tratamento com MTX (n=31) apresentaram os índices mais altos de mucosite oral (100%). Por outro lado, apenas 54,5% dos 11 pacientes submetidos a TMO autólogo e sem tratamento com MTX apresentaram mucosite oral, sendo os índices mais baixos encontrados. Dos 12 pacientes que foram submetidos a TMO alogênico e não utilizaram MTX, uma grande parcela (83,3%) apresentou mucosite oral, sugerindo que esse tipo de transplante, mesmo quando não associado ao uso do MTX, teria alguma influência na gênese do quadro oral.

## CONCLUSÕES

Os fatores associados ao desenvolvimento de mucosite oral precoce em 56 pacientes submetidos a transplantes de medula óssea na Santa Casa de São Paulo entre os anos de 1993 e 2000 foram o uso de metotrexate e o transplante alogênico. Estes pacientes devem ser considerados de risco para o desenvolvimento da mucosite oral. A análise multivariada evidencia que os menores índices de mucosite, baseado nas variáveis estudadas, estão presentes nos pacientes que receberam TMO autólogo e não foram submetidos a tratamento com metotrexate.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- FERRETTI,G.A.; ASH,R.C.; BROWN,A.T.; LARGENT,B.M.; KAPLAN,A.; LILLICH,T.T. – Chlorhexidine for prophylaxis against oral infections and associated complications in patients receiving bone marrow transplants. *JADA*, 114:461-7, 1987.
- 2- CARL,W. & HIGBY,D.J. – Oral manifestations of bone marrow transplantation. *Am. J. Clin.Oncol.*, 8:81-7, 1985.
- 3- CRAWFORD,J.M. – Trato Gastrointestinal, In: Cotran,R.S.; Kumar,V.; Robbins,S.L., Schoen,F.J., Robbins Patologia Estrutural e Funcional, quinta edição, Philadelphia, W.B. Saunders Company, 1994, 672-83.
- 4- PARULEKAR,W; MACKENZIE,R; BJARNASON,G; JORDAN,RC – Scoring oral mucositis. *Oral Oncol.*, 34:63-71, 1998.
- 5- WOO,S.B.; SONIS,S.T.; MONOPOLI,M.M.; SONIS,A.L. – A longitudinal study of oral ulcerative mucositis in bone marrow transplant recipients. *Cancer*, 72:1612-17, 1993.
- 6- SONIS,S.T. & COSTELLO,K.A. – A data base for mucositis induced by cancer chemotherapy. *Oral Oncol.*, 31b: 258-60, 1995.
- 7- CARL,W. – Bone marrow transplants and oral complications. *Quintessence Int.*, 10:1001-9,1984.
- 8- SILVA,L. – Manifestações orais das leucemias. São Paulo, 1998. (Tese – Mestrado – Santa Casa de São Paulo).
- 9- THOMAS,E.D.; BLUME,K.G.; FORMAN,S.J. – Hematopoietic Cell Transplantation, Segunda edição, Massachusetts, Blackwell Science, 1999, 1260.
- 10- WINGARD,J.R.; NIEHAUS,C.S.; PETERSON,D.E.; JONES,R.J.; PIANTADOSI,S.; LEVIN,L.S.; SARAL,R.; SANTOS,G.W. – Oral mucositis after bone marrow transplantation: a marker of treatment toxicity and predictor of hepatic veno-occlusive disease. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.*, 72:419-24, 1991.
- 11- EPSTEIN,J.B.; SCHUBERT,M.M. – Oral mucositis in myelosuppressive cancer therapy. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.*, 88:273-6, 1999.
- 12- GUGGENHEIMER,J.; VERBIN,R.S.; APPEL,B.N.; SCHMUTZ,J. – Clinicopathologic effects of cancer chemotherapeutic agents on human buccal mucosa. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.*, 44:58-63, 1977.
- 13- SETO,B.G.; KIM,M.; WOLINSKY,L.; MITO,R.S.; CHAMPLIN,R. – Oral mucositis in patients undergoing bone marrow transplantation. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.*, 60:493-7, 1985.
- 14- COCCHI, F.; ARMANINO,R.; DEL BONO,P.; GANDOLFO,A.M.; MANGIANTE,S; PANNACCIULLI,F.; TURCHETTI,S. – Patologie orali nel trapianto autologo di midollo osseo (ABMT): prevenzione e terapia locale. *Minerva Stomatol.*, 43:7-15, 1994.
- 15- DREIZEN,S. – Chemotherapy-induced oral mucositis in adult leukemia. *Postgrad. Med.*, 69: 103-12, 1981.
- 16- DREIZEN,S. – Stomatotoxic manifestations of cancer chemotherapy. *J. Prosthet. Dent.*, 40:650-5, 1987.
- 17- MATTSSON,T.; HEIMDAHL,A.; DAHLLOF,G.; NISSON,BO; LONNQVIST,B.; RINGDEN,O. – Variables predicting oral mucosal lesions in allogenic bone marrow recipients. *Head & Neck*, 13:224-9, 1991.
- 18- BARRETT,A.P. – A long-term prospective clinical study of oral complications during conventional chemotherapy for acute leukemia. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.*, 63:313-6, 1987.
- 19- BROWN,L.R.; DREIZEN,S.; HANDLER,S.; JOHNSTON,D.A. – Effect of radiation-induced xerostomia on human oral microflora. *J. Dent. Res.*, 54:740-50, 1975.
- 20- BAUM,B.J.; BODNER,L.; FOX,P.C.; IZUTSU,K.T.; PIZZO,P.A.; WRIGHT,W.E. – Therapy-induced dysfunction of salivary glands: implications for oral health. *Special Care in dentistry*, 5:274-7, 1985.
- 21- KEENE,H.J. – Dental caries and *Streptococcus mutans* prevalence in cancer patients with irradiation-induced xerostomia: 1-13 years after radiotherapy. *Caries Res.*, 15:416-27, 1981.
- 22-HEIMDAHL,A.; MATTSSON,T.; DAHLLOF,G.; LÖNNQUIST,B.; RINGDEN,O. – The oral cavity as a port of entry for early infections in patients treated with bone marrow transplantation. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.*, 68:711-6, 1989.
- 23- BOROWSKI,B.; BENHAMOU,E.; PICO,J.L.; LAPLANCHE,A.; MARGAINAUD,J.P.; HAYAT,M. – Prevention of oral mucositis in patients treated with high-dose chemotherapy and bone marrow transplantation: a randomised controlled trial comparing two protocols of dental care. *Oral Oncol.,eur. J. Cancer*, 30B:93-7, 1994.
- 24- WAHLIN,Y.B.; HOLM,A. – Changes in the oral microflora in patients with acute leukemia and related disorders during the period of induction therapy. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.*, 65:411-7, 1988.
- 25- McGAW,W.T. & BELCH,A. – Oral complications of acute leukemia: prophylactic impact of a chlorhexidine mouth rinse regimen. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.*, 60:275-80, 1985.
- 26- BERGMANN,O.J. – Oral infections and septicemia in immunocompromised patients with hematologic malignancies. *J. Clin. Microbiol.*, 26:2105-9, 1988.
- 27- DeGREGORIO,M.W.; LEE,W.M.F.; RIES,C.A. – Candida infections in patients with acute leukemia: ineffectiveness of nystatin prophylaxis and relationship between oropharyngeal and systemic candidiasis. *Cancer*,50:2780-4, 1982.