

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE ODONTOLOGIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA
NÍVEL DOUTORADO
ÁREA DE CONCENTRAÇÃO PATOLOGIA BUCAL**

**ANÁLISE DE FATORES DE RISCO ASSOCIADOS À MUCOSITE BUCAL
EM PACIENTES SUBMETIDOS A TRANSPLANTE DE CÉLULAS
PROGENITORAS HEMATOPOIÉTICAS E EM PACIENTES
ONCOLÓGICOS PEDIÁTRICOS**

MARINA CURRA

Porto Alegre
2016

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE ODONTOLOGIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA
NÍVEL DOUTORADO
ÁREA DE CONCENTRAÇÃO PATOLOGIA BUCAL

Linha de pesquisa: Diagnóstico de afecções bucais

Tese:

**ANÁLISE DE FATORES DE RISCO ASSOCIADOS À MUCOSITE BUCAL
EM PACIENTES SUBMETIDOS A TRANSPLANTE DE CÉLULAS
PROGENITORAS HEMATOPOIÉTICAS E EM PACIENTES
ONCOLÓGICOS PEDIÁTRICOS**

por

MARINA CURRA

Orientadora: Profa. Dra. Manoela Domingues Martins
Co-orientador: Prof. Dr. Lauro José Gregianin

Porto Alegre
2016

MARINA CURRA

**ANÁLISE DE FATORES DE RISCO ASSOCIADOS À MUCOSITE BUCAL
EM PACIENTES SUBMETIDOS A TRANSPLANTE DE CÉLULAS
PROGENITORAS HEMATOPOIÉTICAS E EM PACIENTES
ONCOLÓGICOS PEDIÁTRICOS**

Tese apresentada ao programa de Pós-Graduação em Odontologia, nível Doutorado, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, como pré-requisito final para a obtenção do título de Doutor em Odontologia – Área de concentração em Patologia Bucal.

Orientadora: Profa. Dra. Manoela Domingues Martins
Co-orientador: Prof. Dr. Lauro José Gregianin

Porto Alegre
2016

CIP - Catalogação na Publicação

Curra, Marina

Análise de fatores de risco associados à mucosite bucal em pacientes submetidos a transplante de células progenitoras hematopoiéticas e em pacientes oncológicos pediátricos / Marina Curra. -- 2016.

90 f.

Orientadora: Manoela Domingues Martins.

Coorientador: Lauro José Gregianin.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Odontologia, Programa de Pós-Graduação em Odontologia, Porto Alegre, BR-RS, 2016.

1. Mucosite bucal. 2. Fatores de risco. 3. Saúde bucal. 4. Transplante de células progenitoras hematopoiéticas. 5. Oncopediatria. I. Domingues Martins, Manoela, orient. II. Gregianin, Lauro José, coorient. III. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

DEDICATÓRIA

Dedico essa tese àqueles que estão sempre ao meu lado, acreditando em mim e nos meus sonhos, colaborando com o meu crescimento.

Ao meu amor, **Glauco Luís Konzen**, meu companheiro de vida, por todo carinho, dedicação, confiança, amor em cada momento de construção deste novo desafio.

À minha família, **Alexandre, Nair, Bruna e Vinícius**, o melhor de mim, pelo amor, compreensão e incentivo em mais essa etapa.

À minha orientadora, amiga, **Manoela Domingues Martins**, por construir comigo cada detalhe deste momento com tanta dedicação e amor.

Vocês são grandes exemplos em minha vida, me deram todas as condições e oportunidades para concretizar esse sonho. Amo vocês!

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, quero agradecer a todos os pacientes e familiares, que, apesar de estarem vivendo um momento de tantas incertezas, aceitaram participar destes estudos clínicos. Sem dúvidas, cresci e aprendi muito com cada um deles.

Ao **Glauco Luís Konzen**, meu agradecimento infinito, por ter estado ao meu lado todos os dias dessa jornada sendo meu maior incentivador. À ele, que não só acreditou em mim, como “vestiu a camisa” e me ajudou em inúmeras etapas. Por ser meu ponto de equilíbrio e me passar confiança. E principalmente, agradeço a todo carinho e conforto que o Glauco e o Baco transmitiram durante essa trajetória, tornando-a mais prazerosa e alegre. Me proporcionam o amor que faz a diferença.

À minha família, meu porto seguro. Uma nova etapa em minha vida, e, mais uma vez, foram a principal torcida. Ao meu pai, **Alexandre Curra**, muito obrigada por toda confiança, por não medir esforços para me fazer feliz, e por desde cedo ter me ensinado o “tudo que fizeres, faça bem feito”. À minha mãe **Nair Picolli Curra**, que faz dos meus sonhos os sonhos dela, sempre me mostrando que o melhor caminho é o caminho do amor. À minha irmã **Bruna Curra**, muito obrigada por ser parte de mim, me entender em todos os momentos, dando cor às minhas apresentações e entusiasmo aos meus dias. À Bruna e ao **Andres**, obrigada por todo apoio e por todas as grandes ideias. Ao meu irmão **Vinícius Curra**, muito obrigada por mesmo longe estar sempre comigo, me ajudando a construir cada passo do caminho com mais leveza e alegria. Ao Vinícius e à **Pauline**, obrigada por sempre me incentivarem.

A todos os meus amigos/amigas, por dividirem as alegrias e apreensões deste período tornando-o ainda mais prazeroso.

À **família Domingues-Martins**, por sempre me receber com tanto carinho me fazendo sentir, por muitas vezes, um membro “Domingues-Martins”. À minha orientadora e grande amiga, **Manoela Domingues Martins**, muito obrigada por ter tornado esse momento tão gratificante, não medindo esforços para concretização deste sonho. Obrigada pelo exemplo de professora, pesquisadora, cirurgiã-dentista, mulher, mãe...de ser humano que és. Te admiro muito, e tenho certeza que a cumplicidade e amor que desenvolvemos a partir da vida acadêmica, foi o que tornou esse momento tão leve e prazeroso. Ao **Marco Antonio Trevizani Martins**, meu muito obrigada por me introduzir ao mundo da Odontologia Hospitalar. Agradeço pelo exemplo profissional de dedicação e respeito aos pacientes, sempre aliados a um grande sorriso no rosto. Obrigada pela parceria, amizade, bom humor e carinho de sempre. À **Isabela** e ao **Gabriel Domingues Martins**, agradeço por dividirem os pais de vocês comigo, não se importando pelas inúmeras tardes/noites em que passamos trabalhando no lar de vocês. Obrigada pelas contribuições acadêmicas, pelas críticas e pelos momentos felizes de descontração em meio a tanto trabalho.

Ao **Lauro José Gregianin**, que durante essa trajetória passou a ser meu co-orientador. Sempre com muito bom humor e paciência, foi essencial na condução de cada detalhe deste trabalho aliando a Medicina à Odontologia.

Aos professores que não mediram esforços para realização deste trabalho. **Maria Beatriz Cardoso Ferreira**, agradeço não só todo o conhecimento compartilhado, mas todas as reuniões que foram eliminando a ansiedade desta fase. **Eduardo José Gaio**, agradeço toda a disponibilidade e ajuda nesse trabalho, que o tornaram mais interessante significativamente.

Sou muito grata às minhas irmãs patológicas **Vivian Petersen Wagner**, **Liana Weber** e **Isadora Klein**. Muito mais do que compartilhar conhecimento, compartilho com

elas projetos de vida, alegrias e angustias. Além de tornarem o período de Doutorado mais prazeroso, é essencial saber que tenho amigas com quem posso dividir todas de conquistas a preocupações, em quem posso confiar.

Ao grupo de “**Manoeletes**”, vocês fazem a expressão trabalho em grupo ter sentido. Obrigada pela oportunidade de trabalhar com pessoas que somam no dia-à-dia, trazendo leveza, entusiasmo, conhecimento e principalmente amor para tarefas que nem sempre são fáceis. Em especial, à **Camila** e à **Tuany**, que muito contribuíram para finalização destes trabalhos. E à **Chris**, que, através do seu jeito meigo e incentivador, sempre me deu força para superar os desafios.

Aos **Professores da Patologia**, obrigada por todo o conhecimento transmitido e oportunidades oferecidas. Tornaram a trajetória mais interessante e proveitosa. Estendo o agradecimento aos **técnicos e colegas da Patologia**, com quem dividi a rotina do pós-graduação e através de muitas discussões aliadas a momentos de descontração construí conhecimentos e relações de muito valor.

A todos os profissionais do **3º Leste e do 5º Sul do Hospital de Clínicas de Porto Alegre**, muito obrigada pelo auxílio durante o desenvolvimento destes projetos, por todo o aprendizado que me proporcionaram e pela alegria da convivência.

Ao **Instituto de Câncer Infantil**, meu agradecimento por acreditarem em nosso estudo e oportunizarem a concretização deste, trabalhando em conjunto para seu aprimoramento.

A todos os **profissionais do Hospital de Clínicas de Porto Alegre**, com quem muito aprendi, seja lidando com animais, pipetando ou montando lâminas, foram essenciais na minha formação de pesquisadora.

Ao Programa de Pós-Graduação em Odontologia da Faculdade de Odontologia da UFRGS e à **UFRGS** por tornar possível a realização do curso de Pós-Graduação.

À **CAPES, Fundação de Incentivo à Pesquisa do HCPA (FIPE/GPPG) e CNPq** pelo apoio financeiro ao longo do doutorado.

***“Só fazemos melhor aquilo que
repetidamente insistimos em melhorar. A
busca da excelência não deve ser um
objetivo, e sim um hábito”
Aristóteles***

RESUMO

CURRA, Marina. Análise de fatores de risco associados à mucosite bucal em pacientes submetidos a transplante de células progenitoras hematopoiéticas e em pacientes oncológicos pediátricos. 2016. Tese (Pós Graduação em Odontologia com ênfase em Patologia Bucal) – Faculdade de Odontologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2016.

A mucosite bucal (MB) é uma complicação comum no tratamento do câncer e o desenvolvimento de intervenções efetivas para sua prevenção e tratamento são vistos como prioridade nos cuidados de suporte ao paciente oncológico. O objetivo do presente estudo foi investigar fatores de risco relacionados à incidência de mucosite bucal em pacientes submetidos a transplante de células progenitoras hematopoiéticas (TCPH) e em pacientes oncológicos pediátricos. Foram realizados dois estudos: o primeiro analisando a relação entre a incidência de mucosite bucal e o estado de saúde bucal, neutropenia, leucopenia e níveis de IL-1 β em pacientes submetidos ao TCPH; e, o segundo, avaliando a incidência de mucosite bucal em pacientes oncopediátricos submetidos a diferentes protocolos quimioterápicos e sua relação com toxicidade hematológica, hepática e renal. Estudo 1: Foram avaliados 54 pacientes submetidos ao TCPH coletados dados demográficos e de à história médica foram coletados. Todos os pacientes foram avaliados quanto a saúde bucal através da análise do índice de placa (IP), índice gengival (IG), número de dentes cariados, perdidos e obturados (CPOD) e exame da mucosa bucal. Todos os pacientes receberam tratamento dentário e orientações de higiene bucal prévio bem como, fotobiomodulação (FBM) com laser de diodo InGaAlP como protocolo preventivo para mucosite bucal. Os pacientes foram avaliados diariamente desde o condicionamento ate o final do transplante. Avaliações de mucosite bucal, níveis de neutrófilos e leucócitos e análise de IL-1 β foram realizados nos períodos de condicionamento, D+3 e D+8. Os pacientes que apresentaram gengivite severa anterior ao condicionamento para o transplante e que apresentaram neutropenia grave e leucopenia mostraram associação com o desenvolvimento OM. Os pacientes com mucosite bucal apresentaram níveis mais baixos de IL-1 β . Estudo 2: Foram acompanhados 172 ciclos de quimioterapia realizados em 40 pacientes pediátricos. Dados de toxicidade hematológica (níveis de plaquetas, leucócitos, neutrófilos e hemoglobina), hepática (níveis de bilirrubina, TGO, TGP) e renal (creatinina e uréia) nos períodos D1, D5, D10 e D15 foram coletados. Avaliação do grau de mucosite bucal foi realizado diariamente a partir de D1 até D15. Os pacientes que desenvolveram mucosite receberam FBM 3 vezes por semana como tratamento. Os resultados mostraram que a mucosite bucal em pacientes oncológicos pediátricos tem relação com o tipo de protocolo quimioterápico utilizado, com a diminuição nos níveis de plaquetas, leucócitos e hemoglobina bem como, com o aumento dos níveis de bilirrubina. Os níveis de plaquetas e de bilirrubina podem ser considerados como fatores de risco para prever o desenvolvimento de mucosite bucal. Conclui-se que ambos os trabalhos vieram a contribuir para a elucidação de fatores envolvidos no desenvolvimento de mucosite bucal em pacientes submetidos ao TCPH e em pacientes oncopediátricos.

Palavras-chave: Mucosite bucal. Fatores de risco. Saúde bucal. Transplante de células progenitoras hematopoiéticas. Oncopediatria. Protocolos quimioterápicos.

ABSTRACT

CURRA, Marina. **Analysis of risk factors associated with oral mucositis in patients undergoing to hematopoietic stem cell transplantation and pediatric oncology patients.** 2016. Tese (Pós Graduação em Odontologia com ênfase em Patologia Bucal) – Faculdade de Odontologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2016.

Oral mucositis (OM) is a common complication in cancer treatment. The development of effective interventions for prevention and treatment are seen as priority in supportive care cancer patients. The aim of this study was to investigate risk factors related to the incidence of oral mucositis in patients undergoing to hematopoietic stem cells transplantation (HSCT) and in pediatric oncology patients. Two studies were performed: the first analyzing the relationship between oral mucositis incidence with oral health status, neutropenia, leukopenia, and IL-1 β levels in patients undergoing to HPCT; and the second, evaluating the incidence of oral mucositis in pediatric oncological patients undergoing to different chemotherapy protocols and their relationship with toxicity haematological, of liver and of kidney. Study 1: A total of 54 patients undergoing to HSCT were collected demographic data and medical history. All patients were evaluated for the oral health through plaque index (PI), gingival index (GI), number of decayed, missing and filled (DMF) and oral mucosa examination. All patients received prior dental and oral hygiene as well as photobiomodulation (PBM) InGaAlP diode laser as a preventive protocol for oral mucositis. Patients were evaluated daily from the conditioning until the end of transplantation. Reviews of oral mucositis, neutrophil and leukocytes levels and IL-1 β analysis were performed in periods of conditioning, D+3 and D+8. Patients with previous severe gingivitis to conditioning for transplantation and who had severe neutropenia and leukopenia showed association with OM development. The oral mucositis patients had lower levels of IL-1 β . Study 2: We analyzed a total of 172 cycles of chemotherapy conducted in 40 oncological pediatric patients. Haematological toxicity data (levels of platelets, leukocytes, neutrophils, and hemoglobin), liver (bilirubin, GOT, GPT) and renal (creatinine and urea) in the periods D1, D5, D10 and D15 were collected. oral mucositis grade evaluation was performed daily from D1 to D15. Patients who developed oral mucositis received three times a week PBM as treatment. The results showed that oral mucositis in pediatric oncology patients is related to the type of chemotherapy protocol used with the decrease in the levels of platelets, leucocytes and hemoglobin as well as with the increase of the bilirubin level. The levels of platelets and bilirubin may be considered as risk factors to predict the development of oral mucositis. We conclude that both studies contributed to the elucidation of factors involved in the development of oral mucositis in patients undergoing HSCT and pediatric oncology patients.

Keywords: Oral mucositis. Risk factors. Oral health. Hematopoietic stem cells transplantation. Pediatric oncology. Chemotherapy protocols.

LISTA DE TABELAS

Lista de tabelas da revisão da literatura

- Tabela 1.** Agentes quimioterápicos indicados nas principais neoplasias e sua toxicidade bucal 24
- Tabela 2.** Escalas utilizadas para avaliação de mucosite bucal de acordo com sua severidade 27

Lista de tabelas do artigo 1

- Table 1.** Patient distribution according to demographic characteristics, diagnosis, type of HSCT, conditioning regimen and oral health outcomes. 48
- Table 2.** Autologous patient's distribution according to oral mucositis score and period of evaluation. 49
- Table 3.** Allogeneic patient's distribution according to oral mucositis score and period of evaluation. 49
- Table 4.** Mean level of IL-1 β in patients with and without oral mucositis during conditioning, D+3 and D+8. 51

Lista de tabelas do artigo 2

- Tabela 1.** Classificação dos efeitos adversos de acordo com os critérios do NCI (versão 5.0) 65
- Tabela 2.** Protocolo de tratamento de acordo com quimioterápicos utilizados e número de ciclos em foram utilizados. 66
- Tabela 3.** Distribuição dos graus de mucosite bucal desenvolvidos de acordo com cada protocolo quimioterápico em todos os ciclos de tratamento. 68

Tabela 4. Medianas de fatores referentes aos graus de plaquetas ao longo de D1, D5, D10 e D15 de acordo com o grau de mucosite bucal	70
Tabela 5. Medianas de fatores referentes aos graus de leucócitos ao longo de D1, D5, D10 e D15 de acordo com o grau de mucosite bucal	70
Tabela 6. Medianas de fatores referentes aos graus de neutrófilos ao longo de D1, D5, D10 e D15 de acordo com o grau de mucosite bucal	70
Tabela 7. Medianas de fatores referentes aos graus de hemoglobina ao longo de D1, D5, D10 e D15 de acordo com o grau de mucosite bucal	71
Tabela 8. Medianas de fatores referentes aos graus de bilirrubina ao longo de D1, D5, D10 e D15 de acordo com o grau de mucosite bucal	71
Tabela 9. Medianas de fatores referentes aos graus de TGO ao longo de D1, D5, D10 e D15 de acordo com o grau de mucosite bucal	72
Tabela 10. Medianas de fatores referentes aos graus de TGP ao longo de D1, D5, D10 e D15 de acordo com o grau de mucosite bucal	72
Tabela 11. Medianas de fatores referentes aos graus de creatinina ao longo de D1, D5, D10 e D15 de acordo com o grau de mucosite bucal	73
Tabela 12. Medianas de fatores referentes aos graus de uréia ao longo de D1, D5, D10 e D15 de acordo com o grau de mucosite bucal	73

LISTA DE FIGURAS

Lista de figuras da revisão da literatura

- Figura 1.** Esquema de Almeida et al., 2004 demonstrando a ação dos quimioterápicos durante o ciclo celular 25
- Figura 2.** Aspecto clínico da mucosite bucal de acordo com a classificação da OMS 28
- Figura 3.** Esquema de Sonis et al., 2004 ilustrando as 05 fases da patobiologia da mucosite bucal 30

Lista de figuras do artigo 1

- Figure 1.** Flowchart showing subject enrollment and follow-up. 46
- Figure 2.** Oral mucositis scores in allogeneic and autologous since conditioning to the final of treatment. 49
- Figure 3.** Analysis of mucositis in Day +8 (percentage) and gingivitis in patients submitted to HSCT ($p=0.01$, Fischer's exact test). 50

Lista de figuras do artigo 2

- Figura 1.** Gráfico demonstrando a divisão dos graus de mucosite bucal de acordo com o protocolo quimioterápico utilizado durante os 172 ciclos. 67
- Figure 2.** Média do grau de mucosite bucal desenvolvida nos ciclos de quimioterapia ao longo dos dias de acordo com cada protocolo 69
- Figure 3.** Curva de ROC demonstrando a sensibilidade e especificidade de marcadores de mielossupressão, toxicidade hepática e renal para predizer o risco de fazer mucosite bucal. 74
- Figure 4.** Curva de ROC demonstrando a sensibilidade e especificidade de marcadores de mielossupressão, toxicidade hepática e renal para predizer o risco de não fazer MB. 74

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Lista de abreviaturas da revisão de literatura

TCPH	Transplante de células progenitoras hematopoiéticas
cGy	centigray
5-FU	5-fluorouracil
MTX	Metrotexato
CCS	Ciclo-celular específicos
CCNS	Ciclo-celular não específicos
OMS	Organização Mundial da Saúde
NCI	National Cancer Institute
RTOG	Radiation Therapy Oncology Group
CTC	Common Toxicity Criteria
ROS	Reactive oxygen species
NF- κ B	Nuclear fator of kappa B
TNF- α	Citocina pró inflamatória – Fator de necrose tumoral α
IL-1 β	Citocina pró inflamatória - Interleucina 1 β
IL-6	Citocina pró inflamatória - Interleucina 6
SNPs	Polimorfismos de nucleotídeo único
FBM	Fotobiomodulação
nm	Nanômetros
MASCC/ISOO	Mucositis Study Group of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer and International Society of Oral Oncology
KGF/palifermina	Fator de crescimento de queratinócitos humanos recombinante
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária

Lista de abreviaturas do artigo 1

OM	Mucosite bucal
----	----------------

HSCT	Hematopoietic stem cell transplantation
PI	Plaque index
GI	Gingival index
DMFT	Decayed, missing and filled teeth
PBM	Photobiomodulation
WHO	World Health Organization
MM	Multiple myeloma
NHL	Non-Hodgkin's lymphoma
AML	Acute myeloid leukemia
BEAM	Carmustine, etoposide, cytarabine, melphalan
BuCy	Bussulfan and cyclophosphamide
RT	Radiotherapy
CT	Chemotherapy
MTX	Methotrexate
GVHD	Graft versus host disease

Lista de abreviaturas do artigo 2

MB	Mucosite bucal
QT	Quimioterapia
TGO	Transaminase glutâmica oxalacética
TGP	Transaminase glutâmica pirúvica
MTX	Metrotexato
OMS	Organização Mundial de Saúde
FBM	Fotobiomodulação
NCI	National Cancer Institute
TCPH	Transplante de células progenitoras hematopoiéticas

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	19
2. REVISÃO DE LITERATURA	22
2.1 Quimioterapia.....	22
2.2 Aspectos clínicos da mucosite bucal	26
2.3 Patobiologia da mucosite bucal	29
2.4 Fatores de risco relacionados à mucosite bucal	31
2.5 Prevenção e tratamento da mucosite bucal	34
OBJETIVOS	40
ARTIGO CIENTÍFICO 1	41
ARTIGO CIENTÍFICO 2	61
CONSIDERAÇÕES FINAIS	82
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	84

1. INTRODUÇÃO

O câncer constitui uma das principais causas de morte nos países desenvolvidos junto com as enfermidades cardiovasculares. Espera-se nas próximas décadas um aumento no número de casos de câncer, portanto é necessário uma melhora nas abordagens diagnósticas e terapêuticas desta doença (FERLAY, *et al.*, 2010). Segundo a OMS (WHO - IARC) houveram 14,1 milhões de casos novos de câncer e 8,2 milhões de mortes e 32,6 milhões de pessoas vivendo com câncer em todo o mundo, em 2012 (<http://globocan.iarc.fr/Default.aspx>). No Brasil, o câncer tem sido considerado um problema de saúde pública sendo que a estimativa para o ano de 2014 (válida também para o ano de 2015) aponta para a ocorrência de aproximadamente 600 mil casos novos de câncer, incluindo os casos de pele não melanoma, reforçando a magnitude do problema do câncer no país. Estima-se que destes casos em torno de 3% acometam crianças, sendo portanto mais comum em adultos (<http://www.inca.gov.br/estimativa/2016/index.asp?ID=2>).

Dentre as principais formas de tratamento para o câncer estão cirurgia, radioterapia, quimioterapia e transplante de células progenitoras hematopoiéticas (TCPH) (TEIXEIRA, *et al.*, 2016; NIEDERWIESER, *et al.*, 2016; WOO, *et al.*, 1997; STORB, 1994). Quando não são observadas metástases, a cirurgia pode levar à remoção de tumores de forma eficaz. Contudo, muitas vezes a radioterapia é usada em conjunto com a cirurgia a fim de aumentar a eficiência do tratamento. Mesmo de forma isolada, a radioterapia pode, além de diminuir tumores grandes, diminuir a recorrência e a incidência de metástase. Através dessas medidas, um terço dos pacientes conseguem ficar livres de doença (LIU, *et al.*, 2016; NIEDERWIESER, *et al.*, 2016; CHABNER, *et al.*, 1995). Nos demais casos, se faz necessária uma abordagem sistêmica, utilizando quimioterapia. Outra modalidade de tratamento utilizada, principalmente para tumores hematológicos, é a realização do TCPH. Para realização deste é necessário regime de condicionamento que consiste em quimioterapia e/ou radioterapia (TEIXEIRA, *et al.*, 2016; NIEDERWIESER, *et al.*, 2016; STORB, 1994).

A quimioterapia utilizada tanto para o condicionamento do TCPH como tratamento antineoplásico, atua de forma não-seletiva. Isto porque, os quimioterápicos atuam em células com alto perfil proliferativo tumorais ou não tumorais (LALLA, *et al.*, 2014; VERA-LLONCH, *et al.*, 2007; SONIS, 2004). Esses fármacos exibem, de modo geral, estreitas

janelas terapêuticas, e, portanto as diferenças entre as doses que produzem o efeito antitumoral e as que causam toxicidade são bastante pequenas. Assim sendo, a quimioterapia tem sido associada a uma série de efeitos adversos dentre eles: vômitos, diarreia, dermatites, mielossupressão, hepatotoxicidade, e mucosite bucal (CSORDAS, *et al.*, 2014; LIU, *et al.*, 2014; TULSYAN, *et al.*, 2014). O aprimoramento da quimioterapia está relacionado ao aumento da distância entre as curvas 'dose x resposta' e 'dose x toxicidade'.

Os mecanismos exatos através dos quais as drogas quimioterápicas citotóxicas provocam a mucosite não foram completamente elucidados. SONIS (1998) e SONIS (2004) foram os primeiros a estudar a patobiologia da mucosite. SONIS (2004) descreveu a mucosite cinco fases, que são: iniciação, resposta ao dano primário, fase de amplificação, fase de ulceração e por fim, reparação. Na mucosite induzida pela radioterapia observam-se os primeiros sintomas logo na terceira ou quarta semana, quando as doses atingem 200 cGy (centigray). As lesões de mucosite, quando ligadas à radioterapia tendem a surgir voltadas para o local onde o feixe de radiação é recebido, essas lesões permanecem no decorrer do tratamento e reparam após a conclusão completa do tratamento radioterápico. Na quimioterapia, observam-se os primeiros sintomas entre 5 e 10 dias, sendo o décimo dia o pico da mucosite e logo em seguida inicia o processo de reparação, que deve estar completo entre o 14° e 21° dia após o início do tratamento. Quando a mucosite está associada à quimioterapia as superfícies bucais envolvidas são preferencialmente as não-ceratinizadas (mucosa jugal, palato mole, assoalho bucal e superfície ventro-lateral da língua) (NEVILLE, *et al.*, 2009; NEVILLE, *et al.*, 2004).

A ocorrência de mucosite bucal não é um evento uniforme, apresentando uma incidência que pode variar de 15 a 100%; contudo é predominante em pacientes submetidos a radioterapia de cabeça e pescoço, quimioterapia de altas doses e em pacientes submetidos a TCPH (KWON, 2016; SURESH, *et al.*, 2016). Dentre esses pacientes 70 a 100% desenvolvem esta complicação (CHAVELI-LÓPEZ, BAGÁN-SEBASTIÁN, 2016; HOHLOCH, *et al.*, 2016; FLIEDNER *et al.*, 2007). Entretanto, nos pacientes que recebem quimioterapia mieloblástica agressiva para leucemias, linfomas e radioterapia para tumores da cabeça e pescoço, esta toxicidade acomete cerca de 30 a 50% (LALLA, *et al.*, 2014; VERA-LLONCH, *et al.*, 2007). Nos pacientes submetidos a tratamento para tumores sólidos, mais de 40% desenvolvem mucosite bucal, principalmente quando o protocolo inclui 5-fluorouracil (5-FU), metrotexato (MTX),

cisplatina em altas doses, ciclofosfamida e doxorrubicina (WANG, *et al.*, 2016; HUANG, *et al.*, 2016; SCULLY & EPSTEIN, 1996; SCULLY *et al.*, 2006).

Clinicamente, a mucosite bucal se manifesta como eritema ou ulcerações em vários graus de intensidade, que podem ser exacerbadas por fatores locais, e essas lesões podem ser acompanhadas, ou não, de desconforto bucal (SILVA, *et al.*, 2015; OLIVEIRA *et al.*, 2006; NOVIKOFF, 2005). Em graus severos, a mucosite pode levar à modificação do tratamento antineoplásico ou até mesmo a necessidade da interrupção do mesmo, promovendo, assim, uma redução da qualidade de vida e/ou sobrevida do paciente (SONIS, 2004; ELTING *et al.*, 2003). Estudos prévios mostram que se a mucosite ulcerativa ocorre durante a terapia antineoplásica, uma média de 5,8 dias adicionais de uso de narcóticos e 1,9 dias adicionais de nutrição parenteral são necessários. Além disto, a mucosite bucal tem sido associada ao aumento de infecções sistêmicas e fadiga, o que faz com que o paciente necessite de cuidados de suporte adicionais pela equipe de enfermagem, médica e dentistas especialistas em oncologia. O custo total destes cuidados em pacientes com mucosite grau 3 e 4 pode ser superior a US\$42,749 por paciente. Para quimioterapia sem transplante, se ocorrer mucosite grau 3 e 4, 35% dos pacientes receberão a dose do quimioterápico com atraso, 60% reduzirão a dose e 30% terão sua quimioterapia suspensa (ELTING *et al.*, 2003; SONIS *et al.*, 2001). BEZINELLI *et al.* (2015) realizaram recentemente um estudo semelhante no Brasil, demonstrando que o acompanhamento da equipe odontológica pode reduzir de US\$ 10.557,74 a US\$ 16.297,13 por paciente.

Fatores responsáveis por aumentar o risco de incidência de mucosite bucal vem sendo amplamente estudados. Dentre eles, estão: tipo de tratamento a que o paciente é submetido (SURESH, *et al.*, 2016; WOHLSCHLAEGER, *et al.*, 2004); saúde bucal prévia ao tratamento antineoplásico (SURESH, *et al.*, 2016; KHAW, *et al.*, 2014; SABATER-RECOLONS, *et al.*, 2006); idade do paciente (DEVAJARU, *et al.*, 2009; PICO, *et al.*, 1998); marcadores de imunidade local como mediadores inflamatórios e de imunossupressão (SURESH, *et al.*, 2016; PATUSI *et al.*, 2014; AL-DASOOQI, *et al.*, 2013), variação na expressão de genes relacionados ao metabolismo de fármacos (MARTINS, WAGNER, LINDEN, 2013; LEE, MCLEOD, 2011).

Diante disto, o conhecimento da patobiologia e dos fatores de risco para mucosite bucal se faz necessário para o desenvolvimento de intervenções efetivas durante o suporte ao paciente oncológico.

2 REVISÃO DA LITERATURA

A seguir, será apresentada uma revisão de literatura abordando aspectos relacionados à mucosite bucal. Primeiramente será descrita a relação dos diferentes grupos quimioterápicos com a incidência de mucosite bucal. Posteriormente, serão abordados os aspectos clínicos, patobiologia, fatores de risco, formas de prevenção e tratamento da mucosite bucal.

2.1 Quimioterapia

A quimioterapia (QT) é a principal modalidade para o tratamento do câncer (CSORDAS, *et al.*, 2014; ALMEIDA, *et al.*, 2004). O objetivo primário da quimioterapia é destruir as células neoplásicas, preservando as normais. Entretanto, a maioria dos agentes quimioterápicos atua de forma não-específica, lesando tanto células malignas quanto normais, particularmente as células de rápido crescimento, como as gastrointestinais, capilares e as do sistema imunológico. Isto explica a maior parte dos efeitos adversos da quimioterapia: náuseas, perda de cabelo e susceptibilidade maior às infecções (KWON, 2016; CSORDAS, *et al.*, 2014; LALLA, *et al.*, 2014; LIU, *et al.*, 2014; TOHKIN, 2010; VERA-LLONCH *et al.*, 2007; ROBIEN, *et al.*, 2004; SONIS, 2004; <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/druginfo>). A fim de que os benefícios sejam confrontados com a toxicidade, procura-se um índice terapêutico favorável, procurando atingir o maior número de morte celular possível (CHABNER, *et al.*, 1995). Teoricamente, em tumores com peso estimado de 1 grama (cerca de 10^9 células), cada ciclo de QT elimina cerca de 99% das células; sendo portanto necessários múltiplos ciclos para exterminar todas as células tumorais. Entretanto, em tumores maiores, com peso estimado de 100 g (10^{11} células), mesmo com a eficiência do agente antineoplásico de 99,9%, ainda permaneceriam células neoplásicas residuais em quantidade suficiente para superar o efeito do tratamento. Com os protocolos quimioterápicos atuais, observa-se uma melhora significativa na expectativa de vida dessa população (ALMEIDA *et al.*, 2005; CHABNER, *et al.*, 1995).

O mecanismo de ação dos quimioterápicos podem ser de duas formas: sobre as células que se encontram em determinadas fase do ciclo celular (fármacos ciclo-celular específicos - CCS) (RAJSKI, WILLIAMS, 1998) ou exterminando as células tumorais independente de estarem atravessando o ciclo celular ou em repouso na fase G da mitose

(fármacos ciclo-celular não específicos – CCNS) (SPENCE, JONHSTON, 2001) (Figura 1). Um dos grupos de fármacos CCS são os agentes antimetabólitos, que agem bloqueando bioquimicamente a síntese de DNA (restritos a fase S). As subclasses que compõem esse grupo são os análogos do ácido fólico (ex. MTX), os análogos das pirimidinas (ex. 5-FU e citarabina) e os análogos das purinas (ex. fludarabina). Quimioterápicos deste grupo são frequentemente associados ao desenvolvimento de mucosite bucal (KWON, 2016; CSORDAS, *et al.*, 2014; ALMEIDA *et al.*, 2005; RAJSKI, WILLIAMS, 1998).

Dentre os fármacos CCNS estão os agentes alquilantes, os produtos naturais e os complexos derivados da platina. Os agentes alquilantes são capazes de formar ligações interfilamentosas com o DNA, sendo essas as mais citotóxicas, uma vez que a alquilação do DNA exige mecanismos mais complexos de reparação e pode até inibir sua replicação; nesta classe ressaltam-se os quimioterápicos ciclofosfamida, ifosfamida, melfalan e bussulfan. Este grupo também comumente causa mucosite bucal. Outro grupo de fármacos CCNS são os produtos naturais, estes apresentam 3 mecanismos de ação: formação de ligações com os grupos fosfolipídeos da membrana celular alterando sua fluidez e transporte de íons; formação de radicais livres do oxigênio e da semiquinona através de redução enzimática; formação de ligações interfilamentosas com o DNA levando ao bloqueio da síntese de DNA e RNA. Algumas subclasses que compõem este grupo são os alcalóides da vinca (vincristina), epipodofilotoxinas (etoposide), análogos da camptotecina (irinotecan) e antibióticos (doxorubicina, daunorrubicina) (ALMEIDA *et al.*, 2005; RAJSKI, WILLIAMS, 1998).

Sabe-se que a toxicidade do quimioterápico está relacionada com a forma de ação, com a dose, além de interações entre as drogas recomendadas em um protocolo (SURESH *et al.*, 2010). O risco para mucosite bucal é maior em pacientes que apresentam neoplasias hematológicas do que tumores sólidos devido ao perfil de toxicidade das drogas indicadas neste grupo de neoplasias (PICCO, 1998).

Os protocolos de tratamentos quimioterápicos consideram em geral a origem/tipo do tumor, disseminação da neoplasia, o volume tumoral e características laboratoriais com implicância prognóstica. A tabela 1 cita os principais agentes quimioterápicos indicados no tratamento das neoplasias mais frequentes e a intensidade da toxicidade bucal esperada.

Embora existam na literatura muitos trabalhos evidenciando o alto risco de mucosite bucal associado a protocolos de transplante de células progenitoras

hematopoiéticas e protocolos utilizando 5-FU e MTX em altas doses; ainda não se tem estudos suficientes para mapear a toxicidade bucal gerada por muitos protocolos quimioterápicos durante o tratamento de neoplasias.

Tabela 1: Agentes quimioterápicos indicados nas principais neoplasias e sua toxicidade bucal

Neoplasia	Quimioterápicos	Grupo Farmacológico	Toxicidade bucal
Leucemias	vincristina	Alcalóides da vinca	Não reportada
	metotrexato	Análogos do ácido fólico	Alta (altas doses)
	ciclofosfamida	Agente alquilante	Alta
	carmustina	Agente alquilante	Alta
	doxorrubicina	Antibióticos	Não reportada
	daunorrubicina	Antibióticos	Não reportada
	citarabina	Análogo das pirimidinas	Alta
	etoposide	epipodofilotoxinas	Baixa
Linfomas	Doxorrubicina	Antibióticos	Não reportada
	ciclofosfamida	Agente alquilante	Alta
	ifosfamida	Agente alquilante	Alta
	vincristina	Alcalóides da vinca	Não reportada
	citarabina	Análogo das pirimidinas	Alta
	bleomicina	Antibiótico natural	Não reportada
Sarcomas	cisplatina	Complexos derivados de platina	Baixa
	ciclofosfamida	Agente alquilante	Alta
	doxorrubicina	Antibióticos	Não reportada
	metotrexato	Análogos do ácido fólico	Alta
	vincristina	Alcalóides da vinca	Não reportada
Neuroblastomas	ciclofosfamida	Agente alquilante	Alta
	doxorrubicina	Antibióticos	Não reportada

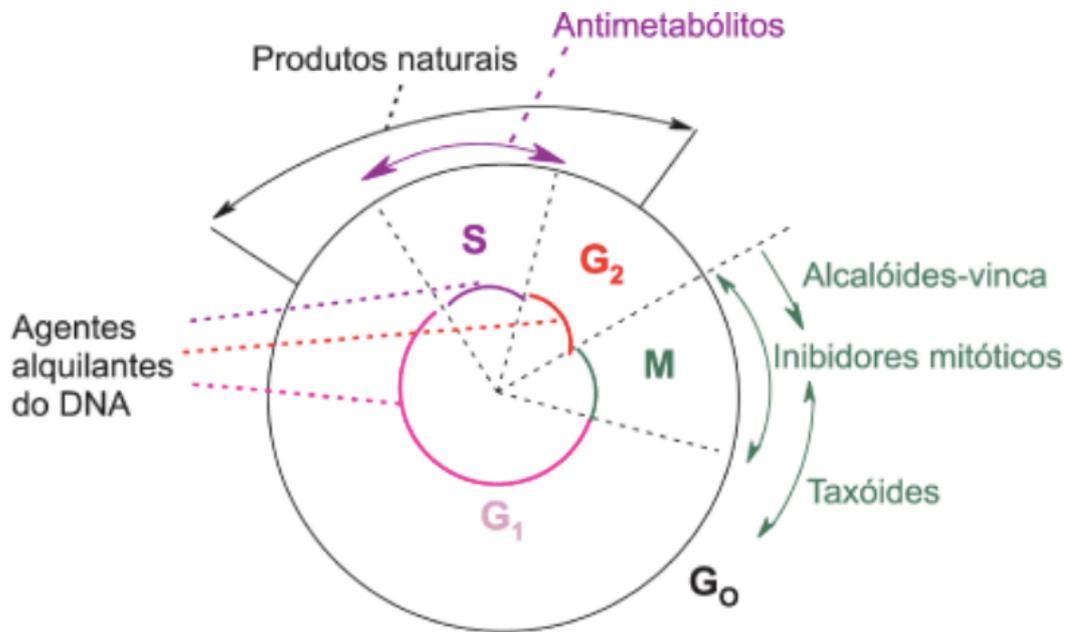


Figura 1: Esquema de Almeida et al., 2004 demonstrando a ação dos quimioterápicos durante o ciclo celular.

2.2 Aspectos clínicos da mucosite bucal

Clinicamente, a mucosite bucal se manifesta como eritema ou ulcerações em vários graus de intensidade, que podem ser exacerbadas por fatores locais, e essas lesões podem ser acompanhadas ou não de desconforto bucal (SILVA, *et al.*, 2015; RABER-DURLACHER, ELAD, BARASCH, 2010; OLIVEIRA *et al.*, 2006; NOVIKOFF, 2005). Diversas escalas para avaliação das manifestações clínicas da mucosite oral são descritas na literatura, sendo as mais utilizadas a da Organização Mundial da Saúde (OMS), a do National Cancer Institute (NCI) e a do Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) (Tabela 2).

O RTOG desenvolveu uma escala para avaliação da mucosite bucal desenvolvida a partir do tratamento radioterápico. Esta classificação é baseada em alterações anatômicas (tamanho e características da ulceração) da mucosa bucal. Já, as escalas desenvolvidas pelo NCI e OMS, consideram aspectos clínicos e nutricionais dos pacientes. O NCI criou os Critérios Comuns de Toxicidade (CTC, do inglês *Common Toxicity Criteria*) para ajudar no reconhecimento e classificação da gravidade dos efeitos adversos causados por tratamentos quimioterápicos. Segundo essa escala, a mucosite bucal é dividida de grau 0 a 5.

O sistema de graduação mais utilizado para a avaliação clínica da mucosite bucal é o da OMS. Esta considera critérios objetivos e subjetivos, envolvendo aspectos clínicos bucais além do estado nutricional do paciente (PARULEKAR, *et al.*, 1998). Esta escala é considerada de fácil aplicabilidade, e de acordo com esta classificação, a mucosite varia de grau 0 a 4 (Figura 2).

Conforme o grau, a mucosite bucal pode ocasionar modificações negativas da qualidade de vida do paciente durante o tratamento, visto que pode comprometer a deglutição, a ingestão de alimentos e a capacidade de comunicação do paciente (VAYNE-BOSSERT, *et al.*, 2010; RYAN, LIN, ATAYEE, 2009; LOGAN, *et al.*, 2007). Devido à neutropenia causada pelo regime antineoplásico associada à quebra da barreira mucosa, a mucosite bucal pode predispor o indivíduo à infecção sistêmica e até o óbito (SONIS, *et al.*, 2001; BELLM, *et al.*, 2000; RUESCHER, *et al.*, 1998). A mucosite bucal também pode resultar em aumento do tempo de permanência do paciente internado no hospital, necessidades de cuidados especiais, incluindo infusão intravenosa de barbitúricos, outros fármacos, nutrição parenteral o que juntos levam a um custo econômico mais elevado (BEZINELI, *et al.*, 2015; BEZINELI, *et al.*, 2014).

Tabela 2: Escalas utilizadas para avaliação de mucosite bucal de acordo com sua severidade.

Grau mucosite	OMS	NCI	RTOG
0	Sem alterações	Sem alterações	Sem alterações
1	Inflamação e eritema	Úlceras indolores, eritema, dor leve na ausência de lesões	Irritação, pode sentir dor ligeira, não necessitando de analgésico
2	Eritema e ulceração	Eritema doloroso, edema ou úlceras, alimentação possível	Mucosite irregular, pode produzir secreção de serosa e sangue; dor moderada exigindo analgesia
3	Ulceração – paciente não consegue ingerir sólidos	Eritema doloroso, edema, ou úlceras que requerem hidratação	Úlcera confluentes, mucosite fibrinosa, dor intensa que exige narcótico
4	Ulceração – não é possível se alimentar pela boca	Ulceração grave ou com necessidade de suporte nutricional parenteral ou enteral ou intubação profilática	Ulceração, hemorragia e necrose
5	-	Morte relacionada à toxicidade	-

MUCOSITE BUCAL - OMS

GRAU 1



GRAU 2



GRAU 3



GRAU 4



Figura 2: Aspecto clínico da mucosite bucal de acordo com a classificação da OMS.

2.3 Patobiologia da Mucosite Bucal

SONIS (1998) e SONIS (2004) foram os primeiros a estudar a patobiologia da mucosite, no primeiro trabalho SONIS (1998) classificou a mucosite em quatro fases: inflamatória/vascular, epitelial, ulcerativa/microbiológica e cicatrizadora, já no segundo trabalho SONIS (2004) descreveu a mucosite cinco fases, que são: iniciação, resposta ao dano primário, fase de amplificação, fase de ulceração e por fim, cura (Figura 3). Nesta classificação os autores levam em consideração o papel dos radicais livres, endotélio e mesênquima na patobiologia desta doença que não anteriormente relatados.

A fase de iniciação ocorre logo após a administração da quimioterapia ou radioterapia. Estes tratamentos antineoplásicos agem no DNA das células da camada basal do epitélio e alteram seu funcionamento normal. Ao mesmo tempo aparecem os radicais livres derivados do oxigênio (ROS, do inglês “reactive oxygen species”), desencadeando o processo de desenvolvimento da mucosite, através de diminuição da renovação celular, alteração no epitélio e nos vasos sanguíneos (SONIS, 2004). Na fase de resposta ao dano primário ocorre a ativação dos fatores de transcrição (NF- κ B, do inglês “nuclear fator of kappa B”) e de citocinas pró-inflamatórias (TNF- α , IL-1 β e IL-6), estes estimulam enzimas que produzem a apoptose e acabam por bloquear o mecanismo de crescimento e diferenciação celular. O dano gerado ao tecido conjuntivo e ao endotélio reduz a oxigenação epitelial resultando na morte de células epiteliais (SONIS, 2004).

Na fase de amplificação de sinal ocorre a ativação de fatores de transcrição que guiam a regulação ascendente dos genes e modulam a resposta ao dano. Inicia então a produção de citocinas pró-inflamatórias, essas causam agressões adicionais ao tecido e geram um *feedback* positivo das citocinas inflamatórias que amplificam o dano iniciado pela radiação ou agente quimioterápico (LOGAN, *et al.*, 2007; SONIS, 2004). A fase ulcerativa da mucosite é bastante significativa do ponto de vista clínico. A perda da integridade da mucosa resulta em lesões dolorosas e propensas a colonização bacteriana superficial. No caso de pacientes neutropênicos, a ruptura da mucosa serve como porta de entrada para numerosos microorganismos da cavidade bucal e que muitas vezes podem levar a bacteremia e sepse. Além disso, com a penetração das bactérias na submucosa, ocorre ativação de intenso infiltrado inflamatório, composto por macrófagos, plasmócitos e linfócitos, que por sua vez potencializa a lesão tecidual (SURESH *et al.*, 2016; SONIS, 2004). A fase de cura na maioria dos casos ocorre de forma espontânea e

cerca de 2 a 3 semanas após o término da radioterapia ou por três semanas após administração de quimioterapia (KWON, 2016; SONIS, 2004).

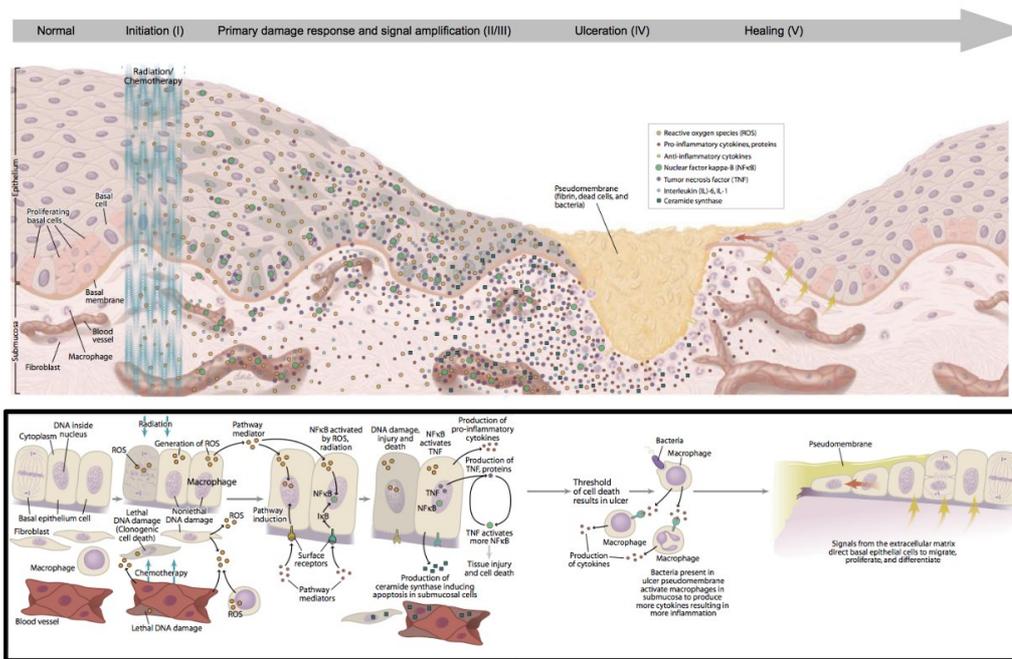


Figura 3: Esquema de Sonis et al., 2004 ilustrando as 05 fases da patobiologia da mucosite bucal

2.4 Fatores de risco relacionados à mucosite bucal

Além do conhecimento da fisiopatologia da mucosite bucal, é importante entender que sua incidência e grau de severidade pode sofrer alterações quando associada a fatores de risco. Alguns desses fatores já estão bem relatados na literatura, outros ainda precisam ser mais estudados. Dentre estes fatores podemos citar o tipo de quimioterápico utilizado, conforme foi discutido no tópico 2.1, alguns grupos são de alto risco para toxicidade bucal.

Além da natureza do tratamento (tipo de quimioterápico, dose, frequência e dose de radiação), a mucosite bucal pode variar de acordo com diagnóstico primário e estágio da doença no momento do diagnóstico (SURESH, *et al.*, 2016; WOHLSCHLAEGER, *et al.*, 2004). No entanto, a manifestação da mucosite pode variar entre indivíduos submetidos ao mesmo protocolo radio ou quimioterápico. Alguns autores descrevem essa variação associando-a a fatores como higiene bucal; sugerindo que quando satisfatória pode, além de prevenir, acelerar a cicatrização de mucosite bucal. Fatores como doença periodontal crônica e xerostomia pré tratamento oncológico podem contribuir significativamente para o desenvolvimento de mucosite bucal (SURESH, *et al.*, 2016; BONAN, *et al.*, 2005; MENDONÇA, *et al.*, 2005; WOHLSCHLAEGER, *et al.*, 2004; PICO, *et al.*, 1998). PICO *et al.* (1998) realizaram uma revisão demonstrando que a condição bucal pré TCPH parece aumentar a incidência de mucosite bucal. No estudo de RECOLONS *et al.*, (2006) pacientes com gengivas saudáveis apresentaram mucosite em 46,2% dos casos; pacientes com inflamação leve, em 60,0%; pacientes com inflamação moderada, 69,2%; e pacientes com inflamação grave, apresentaram 100% de mucosite bucal. Recentemente, KHAW *et al.* (2014) investigaram a experiência de doença periodontal e gravidade de mucosite bucal induzida por radiação; encontraram uma tendência para uma maior proporção de pacientes com doença periodontal nos grupos que desenvolveram mucosite bucal.

Outro fator relacionado a incidência de mucosite bucal é a idade do paciente. Enquanto alguns autores associam maior incidência de mucosite a pacientes mais velhos devido a menor capacidade de cicatrização (DEVAJARU, *et al.*, 2009); alguns autores defendem que pacientes mais jovens apresentam um risco maior à incidência de mucosite devido à uma taxa mitótica epitelial mais rápida (PICO, *et al.*, 1998). Embora haja discussão sobre o assunto, é importante lembrar que a incidência de mucosite bucal está relacionada com o agente antineoplásico de escolha, e este com o diagnóstico e

estadiamento; logo, existem tumores mais associados a pacientes pediátricos e outros a pacientes adultos, com tratamentos que apresentam diferentes comportamentos.

Estudos recentes têm demonstrado a correlação entre mucosite bucal e marcadores de imunidade local. Dentre estes marcadores estão estado nutricional do paciente (refletido por níveis de albumina), histórico de consumo de tabaco, e taxas de leucócitos (SURESH, *et al.*, 2016). Alguns autores evidenciam que taxa de leucócitos abaixo de 3.000/uL aumenta o risco de ocorrência de mucosite. Isso pode ser explicado, principalmente, pela contagem de neutrófilos, que uma vez reduzida, diminui a capacidade de resposta inflamatória adequada para os efeitos citotóxicos da quimioterapia na mucosa bucal. Contudo, alguns autores (PATUSI *et al.*, 2014; BUELTZINGSLOEWEN *et al.*, 2006) correlacionam a mucosite bucal como efeito indireto do tratamento antineoplásico, assim como o aumento da susceptibilidade de infecções secundárias, o que ocorre concomitante ao período de Nadir (período que representa as menores contagens de plaquetas e de células brancas do sangue). Sendo assim, são necessários mais estudos que analisem se a mielossupressão é um fator de risco para mucosite bucal ou se existe apenas uma associação.

Além desses fatores, alguns autores tem associado a variação na incidência de mucosite bucal à variação na expressão de genes relacionados ao metabolismo de fármacos (MARTINS, WAGNER, LINDEN, 2013; LEE, MCLEOD, 2011). Estudos sobre farmacogenética em oncologia têm focado na linha dos polimorfismos gênicos envolvidos no metabolismo dos quimioterápicos que são mais utilizados na prática clínica e que mostram maior quantidade e severidade de efeitos adversos (MARTINS, WAGNER, LINDEN, 2013). O polimorfismo genético é definido como a ocorrência de múltiplos alelos num *locus*, no qual pelo menos dois alelos aparecem com frequências superiores a 1%. Diversos polimorfismos em genes que regulam os processos de metabolismo e transporte de fármacos estão sendo relatados como marcadores para prever a eficácia de tratamento (TOHKIN, 2010; CORACIN, 2009; MATTIA, TOFFOLI, 2009). Estes estudos têm objetivado aperfeiçoar o tratamento antineoplásico diminuindo as suas complicações após a identificação de polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) em genes que regulam enzimas metabolizadoras, transportadoras ou receptoras de diferentes quimioterápicos que são identificadas a partir da avaliação do perfil genético de cada indivíduo (CSORDAS, *et al.*, 2014; GONZÁLES *et al.*, 2008; ABRAHAM *et al.*, 2006; REIS, 2006). Nosso grupo está pesquisando os polimorfismos relacionados com mucosite bucal em genes responsáveis pelo metabolismo e transporte de neoplásicos

através de uma proposta translacional com abordagem multidisciplinar que realizará a transferência de novos conhecimentos adquiridos a partir da pesquisa gênica para a área clínica, na busca do manejo mais eficaz e seguro de drogas quimioterápicas.

2.5 Prevenção e tratamento da mucosite bucal

O controle da mucosite bucal está se tornando cada vez mais importante e o desenvolvimento de intervenções efetivas são vistos como de alta prioridade nos protocolos de suporte ao paciente oncológico. Os tratamentos para mucosite bucal, de modo geral, são apenas paliativos, visando refrear os sintomas e controlar possíveis quadros infecciosos e/ou hemorrágicos. Por muito tempo, atuou-se principalmente no tratamento da mucosite bucal. Hoje, devido a uma série de estudos na área, os protocolos estão voltados para a prevenção da mucosite bucal. Dentro disso, os guidelines tem importância fundamental na atualização das principais condutas frente a esta complicação.

Esforços são voltados à busca continuada por novas terapias para mucosite (LEBORGNE, *et al.*, 1998; TOCHNER, *et al.*, 1990). Ao falarmos de tratamento para mucosite bucal, os mais comuns são: antimicrobianos tópicos, citocinas para estimulação da medula, vitaminas, fatores de crescimento, bochechos com corticóides e colutórios não alcoólicos, aminoácidos suplementares, crioterapia, fitoterápicos como a camomila, e mais recentemente, tratamento com luz laser (LALLA, *et al.*, 2014; CURRA, *et al.*, 2013; CHOR, *et al.*, 2010; LOPES, *et al.*, 2010; ZANIN, *et al.*, 2010; ANTUNES, *et al.*, 2007; SHUBERT, *et al.*, 2007; EDUARDO, *et al.*, 2009; KHOURI, *et al.*, 2009; KEEFE, *et al.*, 2006).

Dentre os tratamentos utilizados, o uso da medicina baseada em plantas (fitoterapia) tem sido proposto no tratamento da dor e na promoção do reparo tecidual. Estudos recentes descrevem a composição do extrato preparado a partir de rizomas ou flores, e as ações que estas substâncias possam ter isoladamente. Como é o caso dos flavonóides, que parecem interferir nas propriedades funcionais em células de mamíferos, como por exemplo: mastócito, basófilo, linfócito, músculo liso e plaquetas. Alguns autores crêem que, com base nestas interferências, estes compostos possam apresentar atividades antiinflamatórias, antialérgicas, antivirais e anticarcinogênicas.

Os fitoterápicos tem tido ampla aceitação, uma vez que estão relacionados ao reparo acelerado e não oferecem toxicidade ou interação com outras medicações. Nosso grupo tem pesquisado diferentes fitoterápicos relacionando-os a resposta da mucosite bucal. Um dos fitoterápicos estudados é a camomila, uma planta medicinal conhecida há milênios que possui ação antiinflamatória, antimicrobiana e possui propriedades cicatriciais no tratamento de lesões ulceradas. Os principais constituintes das flores da

camomila incluem diversos compostos fenólicos, primeiramente os flavonóides, aspergenina, quercetina, patuletina e seus glicosídeos. Os componentes principais do óleo essencial extraído das flores são o alfa-bisabol dos terpenóides, seus óxidos e azulenos, incluindo o camazuleno (ZANOLI, *et al.*, 2000; KYOKONG, *et al.*, 2002; GLOWANIA, *et al.*, 1987; JAKOVLEV, *et al.*, 1983; JAKOVLEV, *et al.*, 1979). Sendo assim nosso grupo pode observar como a camomila agiu clinicamente acelerando o reparo da mucosite bucal (PAVESI, *et al.*, 2010). Além disso, pudemos estudar o porquê deste reparo acelerado, analisando fatores pró-inflamatórios relacionados com a severidade de mucosite bucal, e corroborando o efeito anti-inflamatório da camomila por reduzir níveis de IL-1B e TNF- α (CURRA, *et al.*, 2013).

Além da camomila, estudiosos tem demonstrado o efeito cicatricial da curcumina. (ELAD, *et al.*, 2013; LÜER, *et al.*, 2011; RAJASEKARAN, 2011; RAMSEWAK, DeWITT, NAIR, 2000). A curcumina é o componente mais ativo e abundante da *Curcuma longa* L. As propriedades anti-inflamatória e antitumoral da curcumina despertaram para o interesse na investigação dos mecanismos moleculares associados a estas atividades biológicas (RAJASEKARAN, 2011). Estudos têm demonstrado que fenóis e grupos metóxi são os responsáveis pelas propriedades biológicas da curcumina, já que este é um composto polifenólico e estes são essenciais para a inibição de prostaglandinas e leucotrienos (LI, *et al.*, 2011; MAHESHWARI, *et al.*, 2006; RAMSEWAK, DeWITT, NAIR, 2000; AHSAN, *et al.*, 1999). Outra ação antiinflamatória da curcumina se dá pela inibição do fator de transcrição kappa B (NF- κ B), que regula a liberação das citocinas pró-inflamatórias (LÜER, *et al.*, 2011). Pesquisas tem demonstrado o efeito anti-inflamatório da curcumina na mucosite; contudo os estudos que associam a relação da curcumina com a mucosite bucal são escassos (LÜER, *et al.*, 2014; ELAD, *et al.*, 2013). Nosso grupo vem estudando o efeito da curcumina no reparo da mucosite bucal quimioinduzida em hamster através de análise clínica e histológica. Além disso iremos analisar como é o reparo da mucosite através do estudo de fatores de reepitelização pela via mTOR.

Outro fitoterápico que vem sido estudado é o própolis. Foi demonstrado por BENKOVIC *et al.* (2008) e ORSOLIC *et al.* (2007) em experimentos com modelo animal que, por meio dos seus flavonóides, o própolis possui propriedades radioprotetoras. Segundo esses autores, os flavonóides além de potentes antioxidantes, são dotados de atividades anti-inflamatórias e antifúngicas; e dessa forma podem contribuir para o controle da mucosite.

Apesar do surgimento constante de novas terapias para o controle da severidade da mucosite bucal, o ideal é impedir que a manifestação desta. Atualmente, a fotobiomodulação (FBM) tem demonstrado efetividade não só no reparo acelerado destas lesões, mas também na prevenção. A FBM tem sido amplamente utilizada em vários processos patológicos, dentre os quais a cicatrização de feridas e condições inflamatórias. Basicamente, a fototerapia trata-se de um tratamento alternativo, não invasivo e auxiliar na aceleração de processos cicatriciais, modulação celular e analgesia. Estes efeitos podem estar relacionados com a ação do laser aumentando o metabolismo celular, o potencial regenerativo dos tecidos, a neovascularização e a formação de tecido cicatricial (CRIVELLO, 2010; MARQUES, *et al.*, 2004; PEREIRA, *et al.*, 2002; ALMEIDA-LOPES, *et al.*, 2001; KARU, *et al.* 1989).

A terapia com FBM é baseada na utilização de irradiações de luzes capazes de influenciar no comportamento celular, a luz é absorvida por moléculas do tecido alvo (cromóforos ou fotoreceptores) que possuam afinidade por determinado comprimento de onda. A absorção de luz da energia luminosa ocorre em nível atômico, os elétrons captam a energia luminosa e partem para um estado excitado de energia, esta energia é utilizada pelas células nas suas funções metabólicas e a energia luminosa é transformada em outro tipo de energia, a qual a célula é capaz de reconhecer e responder (CRIVELLO, 2010; KARU 1987). Após as reações primárias, de fotorecepção, é desencadeada uma cascata de reações secundárias que ocorrem na ausência de luz, amplificando as reações primárias. Existem diversas teorias, que não estão completamente elucidadas, para explicar essas reações na ausência de luz (CRIVELLO, 2010). Entre essas teorias está a Teoria de Karu 1987, que utiliza a cadeia respiratória, a nível mitocondrial, para explicar essas reações secundárias. Segundo KARU (1987), após a absorção de luz do laser de baixa potência pelos componentes celulares da cadeia respiratória nas mitocôndrias, ocorrem diversas reações bioquímicas em toda célula que traduzem o estímulo sofrido e sinalizam ao núcleo, propiciando a resposta biológica (CRIVELLO, 2010; KARU, 1997).

A FBM, também conhecida como lasers de baixa intensidade ou baixa potência, é utilizada em terapias, ao contrário dos de alta intensidade, que são usados com finalidade de corte ou cirúrgica. Os lasers de baixa potência mais utilizados são os de Hélio-Neônio e o laser de Diodo, que emitem luz na faixa do visível (vermelho) e na faixa do infravermelho, respectivamente. A onde emitida na faixa do vermelho apresenta um comprimento entre 630 e 690 nanômetros (nm), e o infravermelho está situado na faixa de 760 e 850 nm, sendo o mais utilizado o de 830 nm (ALMEIDA-LOPES, 2012;

CRIVELLO, 2010). O laser vermelho apresenta finalidade de reparação de tecidos mais superficiais, pois seu comprimento de onda não permite uma permeabilidade da luz nos tecidos profundos. Já o laser infravermelho é utilizado quando há a necessidade de influenciar tecidos mais profundos, ou quando se espera efeito analgésico (CRIVELLO, 2010).

Pesquisadores têm realizado estudos para avaliar os efeitos da FBM, isoladamente ou em combinação com outras terapêuticas para tratamento e prevenção da mucosite bucal. Resultados apresentam não somente a diminuição da intensidade da dor, como a diminuição da severidade da mucosite, sem apresentar efeitos colaterais (CHOR, *et al.*, 2010; EDUARDO, *et al.*, 2009; KHOURI, *et al.*, 2009; ZANIN, *et al.*, 2010; ANTUNES, *et al.*, 2007; CRUZ, *et al.*, 2007; JAGUAR, *et al.*, 2007; SCHUBERT, *et al.*, 2007; ARUN MAIYA, *et al.*, 2006; SANDOVAL, *et al.*, 2003; MIGLIORATI, *et al.*, 2001; BENSADOUN, *et al.*, 1999; COWEN, *et al.*, 1997; BARASCH, *et al.*, 1995). Em junho de 2011, foi publicado um estudo de Revisão Sistemática em que BJORDAL *et al.* (2011) mostram a validade da FBM, aplicado com doses de 1 a 6 J por ponto, mostrando que o FBM foi estatisticamente eficaz na prevenção da mucosite bucal, promovendo redução da severidade, dor e tempo de duração das lesões.

Nosso grupos vem trabalhando com FBM em mucosite bucal. Recentemente observamos a ação do laser na patobiologia da mucosite através do modelo animal. Analisamos protocolos preventivo, terapêutico e combinado, confirmando que a FBM diminui a severidade da mucosite bucal por ativar o fator de transcrição NF-kB (CURRA, *et al.*, 2015).

O Mucositis Study Group of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer and International Society of Oral Oncology (MASCC/ISOO) publicou diretrizes de prática clínica para controle da mucosite bucal (LALLA, *et al.*, 2014). Este grupo de estudiosos apresenta grande influência no controle dos efeitos adversos da terapia antineoplásica e é amplamente seguido pelos profissionais do mundo inteiro. Este guideline publicado em 2014 recomenda: (1) 30 minutos de crioterapia oral para prevenção de mucosite em pacientes submetidos à quimioterapia com 5-fluouracil; (2) uso de fator de crescimento de queratinócitos humanos recombinados (KGF-1/palifermina) para prevenção de mucosite em pacientes recebendo altas doses de quimioterapia ou radioterapia de todo corpo submetidos a TCPH; (3) FBM (comprimento de onda a 650 nm, potência de 40 mW, e cada centímetro quadrado tratado com o tempo necessário de dose de energia para um tecido de 2 J/cm²) para prevenção de mucosite em pacientes

recebendo condicionamento para TCPH com altas doses de quimioterapia, com ou sem irradiação de todo corpo; (4) controle da analgesia com morfina para tratar a dor relacionada à mucosite em pacientes submetidos a TCPH; (5) e uso de enxaguatório com benzidamina para prevenir a mucosite em pacientes com câncer de cabeça e pescoço recebendo doses moderadas de radiação (acima de 50 Gy) sem quimioterapia concomitante. Além disso, é sugerido que seja realizado um cuidado bucal básico, com escovação dentária, uso de fio dental e enxaguatórios bucais para prevenção de mucosite em todos os pacientes com risco de desenvolvê-la.

Neste guideline, além da FBM, é sugerido o uso de crioterapia quando for realizada quimioterapia com o antineoplásico 5-FU. A crioterapia bucal consiste na aplicação de gelo à mucosa durante a administração de agentes quimioterápicos. Este tratamento provoca vasoconstrição local e diminuição do fluxo sanguíneo para a mucosa bucal, resultando em diminuição da exposição da mucosa oral à fármacos citotóxicos. Em contraste com outras estratégias e agentes, crioterapia bucal é um método que apresenta fácil aplicação e baixo custo (WANG, *et al.*, 2015; KARAGOZOGLU, FILIZ ULUSOY, 2005). Existem evidências que, não só para o 5-FU, mas para outros protocolos que incluem quimioterápicos como melfalan e etoposide, a crioterapia pode diminuir a incidência e severidade da mucosite bucal (WANG, *et al.*, 2015; KANUGA, 2013; WORTHINGTON, *et al.*, 2011). A escolha desta técnica deve compreender não só o tipo de quimioterápico que está sendo utilizado, mas também o tempo de infusão. Protocolos em que o quimioterápico é infundido por um longo período faz com que a crioterapia não seja exequível. Sendo assim, a crioterapia bucal proporciona profilaxia facilmente realizável e com bons resultados, desde que empregada corretamente.

Outra forma de prevenção da mucosite bucal relatada no guideline é o cloridrato de benzidamina. Este é uma solução alcoólica composta por agente anti-inflamatório não esteroide, de uso tópico que possui propriedades analgésicas, anestésicas e antibacterianas. Estudos recentes demonstram que a benzidamina possui capacidade de redução da mucosite em função da diminuição da produção de TNF- α , fator importante na patobiologia da mucosite bucal. Vários estudos clínicos sugerem que a benzidamina, aplicada topicamente, é eficaz na diminuição da severidade de condições inflamatórias, como a mucosite bucal induzida pelo tratamento antineoplásico (radio ou quimioterapia). A benzidamina contribui não apenas para retardar a progressão da mucosite, mas, também, reduz a intensidade da dor e, portanto, é mais eficiente no controle da mucosite induzida por radiação; sendo o único agente tópico que demonstra essa característica

(NICOLATOU-GALITIS, *et al.*, 2013; RODRÍGUEZ-CABALLERO, *et al.*, 2012; EILERS & MILLION 2011; SONIS, 2011; ROOPASHRI, *et al.*, 2011; ROSENTHAL, *et al.*, 2009; RUBENSTEIN, *et al.* 2004; EPSTEIN, *et al.* 2001).

Também usados como método preventivo, estão os fatores de crescimento, como o fator de crescimento de queratinócitos humanos recombinante (KGF, a palifermina). Recentemente a palifermina recebeu autorização da ANIVSA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária) para ser utilizada no Brasil (RESOLUÇÃO DA DIRETORIA COLEGIADA - RDC Nº 64, DE 17 DE OUTUBRO DE 2014); no entanto, devido ao seu alto custo, dificilmente é utilizada. A ação da palifermina está no fato de proteger a mucosa de altas doses de quimioterapia. Muitos autores tem demonstrado que a palifermina administrada em caráter preventivo está associado redução do grau de severidade de mucosite bucal apresentando melhor qualidade de vida (LUCCHESI, *et al.*, 2016; NGUYEN, *et al.*, 2015; LAURITANO, *et al.*, 2014; FINCH, *et al.*, 2013; VADHANRAJ, *et al.*, 2013).

Embora existam muitos grupos trabalhando com tratamentos e prevenção de mucosite bucal, devemos continuar mantendo o foco nos fatores associados ao desenvolvimento dessa lesão, a fim de oferecer protocolos cada vez mais efetivos no controle da sua incidência e gravidade.

OBJETIVOS

ARTIGO 1

Geral

Analisar a incidência e severidade de mucosite bucal em pacientes submetidos a TCPH e que receberam cuidados bucais e FBM como protocolo preventivo de mucosite bucal.

Específicos

Analisar a incidência de mucosite bucal e sua relação com o estado de saúde bucal em pacientes submetidos ao TCPH e que receberam cuidados bucais e FBM como protocolo preventivo de mucosite bucal.

Analisar o desenvolvimento e severidade de mucosite bucal com níveis de leucócitos e neutrófilos em pacientes submetidos ao TCPH e que receberam cuidados bucais e FBM como protocolo preventivo de mucosite bucal.

Analisar a incidência e severidade de mucosite bucal e sua associação com níveis de IL-1 β com o desenvolvimento da OM em pacientes submetidos ao TCPH e que receberam cuidados bucais e FBM como protocolo preventivo de mucosite bucal.

ARTIGO 2

Geral

Analisar a incidência e severidade de mucosite bucal em pacientes oncopediátricos.

Específicos

Analisar a incidência de mucosite bucal e sua relação com o protocolo quimioterápico utilizado em pacientes oncopediátricos.

Analisar a incidência de mucosite bucal e sua relação com o toxicidade hematológica (nível de plaquetas, leucócitos, neutrófilos e hemoglobina) em pacientes oncopediátricos.

Analisar a incidência de mucosite bucal e sua relação com toxicidade hepática (níveis de bilirrubina, TGO e TGP) e renal (níveis de creatinina e ureia) em pacientes oncopediátricos.

ARTIGO CIENTÍFICO 1*

A prospective study of incidence of oral mucositis and its association with gingivitis, neutropenia, leukopenia and IL-1 β serum level in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation submitted to preventive oral mucositis protocol

Este trabalho de tese está escrito em forma de artigo e seguiu as normas da revista Support Care Cancer. Fator de impacto atual 2.36. Qualis Capes- A1- Odontologia

Abstract

Objectives: The aim of the present study was to analyze the incidence of oral mucositis (OM) and the relationship between oral health status, neutropenia, leukopenia and IL-1 β levels with the development of OM in patients submitted to hematopoietic stem cell transplantation (HSCT).

Methods: This prospective cohort single-center study included 54 consecutive patients submitted to HSCT. Data regarding demographics and medical history were collected. Oral health measurements including plaque index (PI), gingival index (GI) and number of decayed, missing and filled teeth (DMFT) and oral mucosal surfaces examination were performed. Previous to HSCT, all patients received dental treatment and photobiomodulation (PBM) with InGaAlP diode laser as OM preventive protocol. Patients were daily assessed during HSCT. OM scores (World Health Organization - WHO scale), neutrophils and leukocytes count and IL-1 β analysis were performed on conditioning, D+3, D+8. Possible associations OM with oral health measurements neutrophils and leukocytes count and IL-1 β were analyzed using conditional Fisher's exact test.

Results: Oral mucositis was observed in 34 patients (62.9%) classified as: Grade 1: 13 (24.1%) patients; Grade 2: 14 (25.9%) patients; Grade 3: 3(5.5%), Grade 4: 4 (7.4%). Allogeneic HSCT patient's exhibited higher grade of OM compared to autologous. On D+3, association between the severe OM and severe gingivitis ($p=0.01$), neutropenia ($p=0.03$) and leukopenia ($p=0.04$) were observed. Patients with OM showed significant association with lower levels of IL-1 β , it was observed at conditioning ($p=0.048$), D+3 ($p=0.01$) and D+8 ($p=0.005$).

Conclusions: Patients submitted to HSCT with severe gingivitis previous to chemotherapy and that presented severe neutropenia and leukopenia exhibited association with OM development. Further investigation will be necessary to better understand the exact role that IL-1 β plays in the context of mucositis pathobiology.

Key-words: oral mucositis, hematopoietic stem cell transplantation, oral status, neutropenia, leukopenia, IL-1 β

Introduction

Patients undergoing to hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) can present several side effects [1,2]. One of the most common and painful is oral mucositis (OM). This complication develops in approximately 75% to 100% of patients submitted to HSCT [3-7]. Clinical manifestation of oral mucositis varies from erythematous, erosive and/or ulcerative lesions with mild to severe pain [8,9]. Severe mucositis can lead to significant impairment of quality of life, prolongation of hospital stay, increases in re-admission rates, compromises the patient's nutritional status as well as discontinuation of cancer therapy and occasionally death [10-12].

The pathobiology of OM is not fully understood and encompasses a multifactorial cascade of biological events explained by a sequence of five stages: initiation, upregulation/activation, signal amplification, ulceration, and healing. It is thought to involve direct and indirect mechanisms. Direct mucosal injury by radiotherapy (RT) and chemotherapy (CT), while indirect damage results from the release of inflammatory mediators, therapy induced neutropenia, oral microbiome and environment. Although several aspects of OM development have been defined, accumulating data demonstrate that there are more complexity than was originally described.

The most described risk factors of developing OM are the potential aggressiveness of antineoplastic agent, the therapeutic regimen, duration of treatment, dose intensity and use of others drugs concomitant or previous treatment [1,13,14]. High incidence of severe oral toxicity is observed in patients with multiple myeloma (MM), non-Hodgkin's lymphoma (NHL), acute myeloid leukemia (AML) who underwent high-dose dose melphalan, BEAM (carmustine, etoposide, cytarabine and melphalan), and BuCy (bussulfan plus cyclophosphamide) conditioning regimens, respectively and autologous ou allogeneic HSCT [4,6,15]. Usually, the combined treatment radiotherapy (RT) and chemotherapy (CT) may increase the severity of OM [16]. Lower doses of CT in prolonged or repetitive administration have been associated with an increased risk for OM when comparing to bolus infusions.

The intensity and prevalence of OM can also vary depending on indirect factors as defects of certain metabolic enzymes or impaired renal or hepatic function that delayed elimination of antineoplastic agents, malnutrition, degree of immunosuppression, oral hygiene status, xerostomia and genetic polymorphisms [17-20].

Nowadays, it has been described that preventive protocol using photobiomodulation

(PBM) is an important tool to reduce the incidence and severity of OM in patients receiving high doses of CT or chemoradiotherapy before HSCT [21,22]. However, some patients still presenting OM and risk factors associated to this condition need to be evaluated. Other important aspect is the hypothesis that OM pathogenesis is partly related to a microbial interaction with the oral tissues [23-25]. In this way, control of plaque and periodontal diseases previously to chemotherapy could influence OM development. Here, we aimed to analyze the incidence of OM and the relationship between some risk factors as oral health status, neutropenia, leukopenia and IL-1 β serum levels with the development of OM in patients submitted to HSCT that received oral care before CT and PBM as a preventive protocol for OM.

Patients and methods

The present prospective cohort study received approval from the Human Research Ethics Committee (HCPA protocol 12-0173). All participants signed a statement of informed consent prior to any clinical procedure.

Fifty-four consecutive patients older than 13 years old submitted to HSCT were enrolled in the study between June 2012 and October 2013. Exclusion criteria included patients that received antibiotic prophylaxis before any medical/dental procedures, recent periodontal therapy (within the previous 6 months), children and edentulous.

Figure 1 displays the study flowchart. Upon enrollment, demographics and medical history were assessed through interview during initial consultation. Oral health measurements including plaque index (PI), gingival index (GI) and number of decayed, missing and filled teeth (DMFT) (WHO, 1997) and oral mucosal surfaces examination were performed.

Full-mouth periodontal and dental variables were assessed by 02 examiners (JJCMCB e MC). The plaque and gingival index were recorded by assigning a score from 0–3 to each surface and calculating the full-mouth mean score. PI, which is a measure for oral hygiene (Løe 1963) were scored on a scale of 0 to 3 (no plaque, plaque seen after probe on, moderate visible plaque, and abundance of plaque). GI, a measure for gingival inflammation (Silness & Løe, 1966) was classified as: grade 0 (no alteration), grade 1 (mild inflammation, erythema and edema without bleeding on palpation), grade 2 (moderate inflammation, redness, edema and shiny surface with bleeding on palpation) and grade 3 (severe inflammation, intense redness and edema with spontaneous bleeding). An analysis of all measurements was performed and the 75th percentile was considered the

cut-off point.

After the measurement of the above indexes all the patients received oral care previous to chemotherapy that consist of: (1) restoration of carious lesions that do not need endodontic treatment; (2) corrections of ill-fitting restorations and/or prosthesis; (3) extractions of teeth with poor prognosis (periodontal involvement, the need for endodontic treatment, residual roots or major coronary destructions); (4) full-mouth non-surgical periodontal treatment (i.e. scaling and root planning); (5) oral hygiene instructions (tooth brushing with soft brushes, rinsing with chlorhexidine digluconate (0.2%).

Chemotherapy conditioning to HSCT were initiated from 3 (D-3) to 7 (D-7) days before of stem cells infusion. The HSCT occurred in day 0 (D0). The entire patients were evaluated every day during all cancer treatment. As recommended by oral mucositis guideline [26] photobiomodulation (PBM) as a preventive and treatment for oral mucositis measure were used. All patients received PBM daily, from the beginning of conditioning to D+15 for autologous transplant and D+21 for allogenic transplant. PBM was applied using a continuous wave diode laser (InGaAlP; MM Optics, São Carlos, SP, Brazil) with a wavelength of 660 nm (visible-red). The irradiation parameters were, as follows: spot size of 0.04cm², power output of 40 mW, energy density of 6 J/cm², 6-s exposure time per point, and 0.24 J of total energy per point.

OM was clinically examined by dentist and described on conditioning (D3 or D-7), D+3, D+8, D+15 and D+21 according the World Health Organization (WHO) scale (grade 0 = no mucositis; grade I = erythema without lesions; grade II = ulcers, but able to eat; grade III = painful ulcers but able to consume liquid food (nutrition), with analgesia for support; grade IV = requires parenteral or enteral support and continuous analgesia). In the same periods of analysis, blood samples were obtained for absolute neutrophils and leukocytes count and IL-1B analysis. The mean and standard deviation of neutrophils and leukocytes count were analyzed in each period. Neutropenia was classified as: severe (<500cells/mm³), moderate (500 to >1000 cells/mm³) or low (≥1000 to <1500 cells/mm³). Leukopenia was classified as: severe (≤200cells/mm³), moderate (<200 to >500 cells/mm³) or low (≥500 cells/mm³).

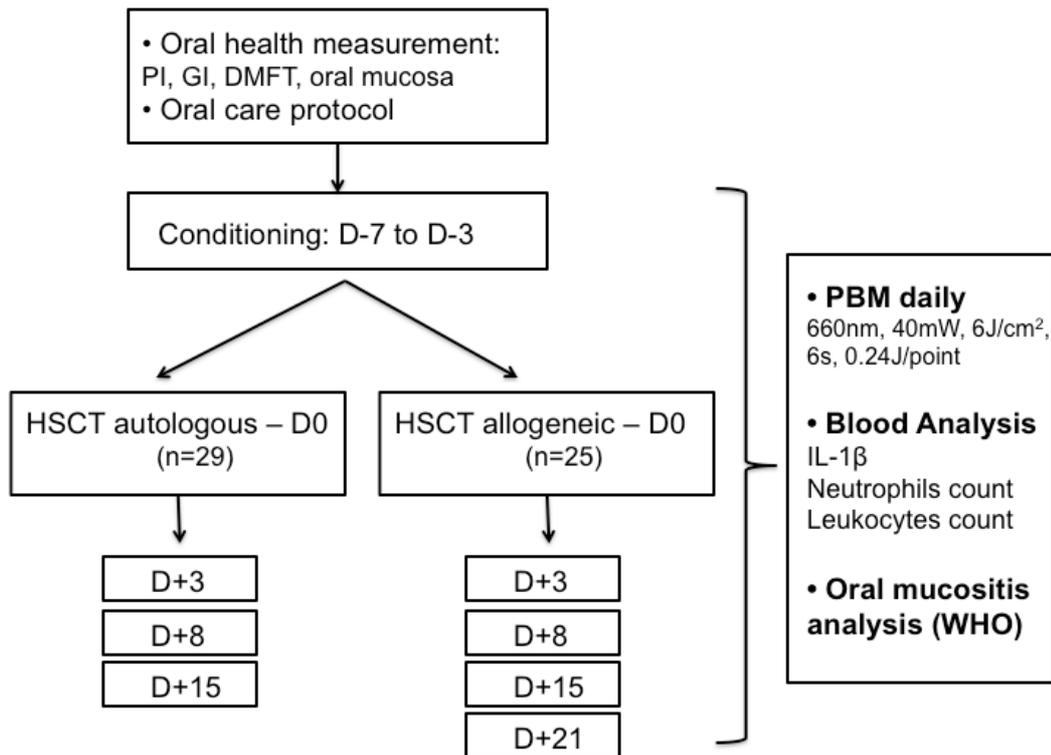


Figure 1: Flowchart showing subject enrollment and all the evaluations performed.

Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA)

Levels of IL-1 β were quantified by ELISA using commercial kits (Kit DuoSet for determination of human IL-1 β , ELISA, DV-201, R&D) in accordance with the manufacturer's instructions.

The reading of the reaction was performed in a microplate reader (iMark Microplate Absorbance Reader With Microplate Manager Software, BioRad Laboratories, Hercules, CA, USA) at 620 nm (A620nm). The experiment was done in duplicate samples. A five-parameter curve was constructed for quantification of IL-1 β .

Statistical Analysis

Basic statistical univariate analyses were carried out using Stata software (Version 10.1, Stata Corporation, College Station, Texas USA). Possible associations of cases (patients with oral mucositis) or controls (patients without oral mucositis) with gingivitis were analyzed using conditional Fisher's exact test. The $P < 0.05$ values compared the presence and absence of characteristics were considered as indicating statistically

significant differences.

Results

Patient characteristics and oral assessment outcomes

As shown in Table 1, the 54 patients who underwent HSCT in this study were distributed in the range of 13 to 71 years old (39.7 ± 13.5). The male gender accounted for 29 cases (53.7%) and the female for 25 cases (46.3%). About 87% were Caucasian. The most frequent diseases were multiple myeloma (31.5%) and acute myeloid leukemia (18.5%). Among the patients that were submitted to autologous HSCT, 58.6% presented multiple myeloma and 36% of allogeneic transplantation had the diagnosis of acute myeloid leukemia. The most common conditioning regimens used were melphalan (33.4%), busulfan plus cyclophosphamide (BuCy- 22.2%) and carmustine, etoposide, cytarabine and melphalan (BEAM- 22.2%).

Oral assessment outcomes of the overall population showed DMFT of 15.9 ± 7.2 , mean of PI (0.31) and GI (0.25). PI was higher in allogeneic HSCT (PI=0.45) and GI was higher in autologous HSCT (GI=0.27) (Table 1).

Oral mucositis was observed in 34 patients (62.9%) classified as: Grade 1: 13 (24.1%) patients; Grade 2: 14 (25.9%) patients; Grade 3: 3(5.5%), Grade 4: 4 (7.4%) (Table 1).

Table 2 and 3 demonstrates the patient's distribution according to OM grading and period of evaluation in autologous and allogeneic HSCT, respectively. Our results demonstrate that on D+8, patients submitted to allogeneic HSCT exhibited higher grade of mucositis compared to patients submitted to autologous HSCT (Figure 2).

Table 1. Patient distribution according to demographic characteristics, diagnosis, type of HSCT, conditioning regimen and oral health outcomes.

Variable	Absolute frequency (n°)	Relative frequency (%)
Number of patients	54	100
Gender		
Male	29	53.7
Female	25	46.3
Age (mean ± SD)	39.7 ± 13.5	
Ethnic		
Caucasian	47	87.0
Non Caucasian	7	13.0
Smoking Status		
Yes	5	9.3
No	49	90.7
Alcohol consumption		
Yes	4	7.4
No	50	92.6
Diagnosis		
Multiple myeloma	17	31.5
Acute myeloid leukemia	10	18.5
Non-Hodgkin lymphoma	08	14.8
Hodgkin lymphoma	07	13.0
Acute lymphoblastic leukemia	06	11.1
Chronic myeloid leukemia	02	3.7
Myelodysplastic syndrome	02	3.7
Outros	02	3.7
Donor type		
Autologous	29	53.7
Allogeneic	25	46.3
Conditioning regimen		
Melphalan	18	33.4
BuCy*	12	22.2
BEAM**	12	22.2
Cyclophosphamide + TBI [#]	08	14.8
Fludarabine + Melphalan	04	7.4
DMFT (mean ± SD)	15.9 ± 7.2	
Periodontal Diseases		
No gingivitis/low	40	74.1
Severe gingivitis	14	25.9
Oral Mucositis Scores		
Grade 0	20	37.1
Grade 1 and 2	27	50
Grade 3 and 4	7	12.9

*BuCy -Busulfan + Cyclophosphamide

**BEAM- carmustine+etoposide+cytarabine+melphalan

[#] TBI- total body irradiation

Table 2. Autologous patient's distribution according to oral mucositis score and period of evaluation.

	G0	G1	G2	G3	G4
Conditioning	26	3	0	0	0
D+3	17	8	4	0	0
D+8	18	5	4	2	0
D+15	28	0	1	0	0

Table 3. Allogeneic patient's distribution according to oral mucositis score and period of evaluation.

	G0	G1	G2	G3	G4
Conditioning	22	3	0	0	0
D+3	15	7	2	1	0
D+8	10	2	8	1	4
D+21	20	2	1	1	1

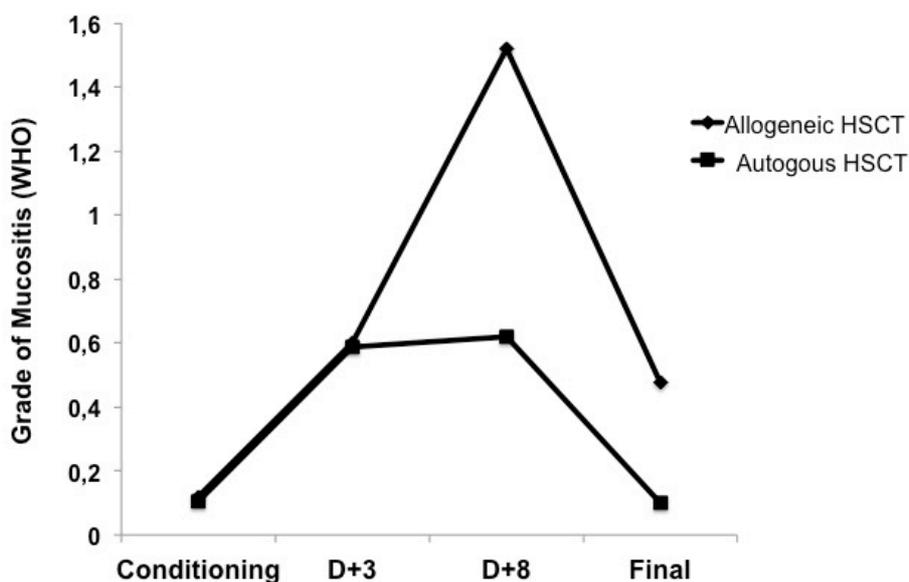


Figure 2. Oral mucositis scores in allogeneic and autologous since conditioning to the final of treatment.

Severe Mucositis is associated with Severe Gingivitis

OM is an inflammatory condition that may be associated with deregulation of inflammatory responses as periodontal disease [26]. In the present study among the 54 patients, 40 (74.1%) exhibited no/low gingivitis and 14 (25.9%) presented severe gingivitis.

However, we observed an association between the occurrence of severe mucositis and severe gingivitis ($p=0.01$, Fischer's exact test) (Figure 3). It indicates that patients who experience severe mucositis during the post-HSCT period presented severe gingivitis at the initial exam.

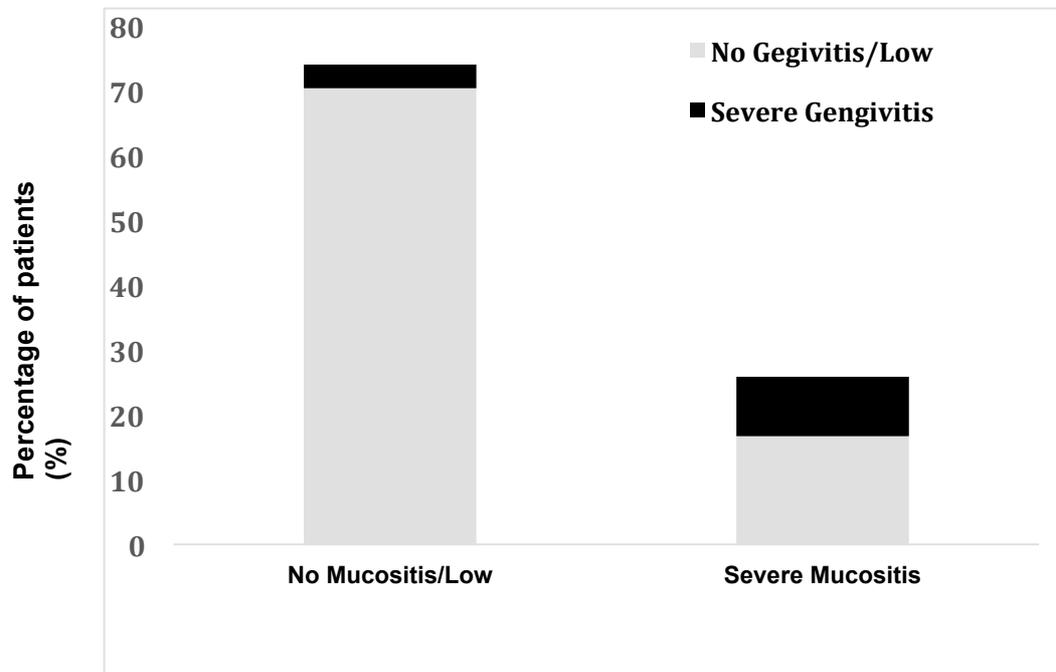


Figure 3. Analysis of mucositis in Day +8 (percentage) and gingivitis in patients submitted to HSCT ($p=0.01$, Fischer's exact test).

Oral Mucositis development is associated with neutropenia and leukopenia

Usually, patients submitted to HSCT received conditioning chemotherapy protocol that lead to NADIR after 7-12 days, which represents the “lowest point” of platelets and white bloods cells [27]. In our patients, the means of neutrophils on conditioning period was 4,861.56 cell/mm³ and presented a significant reduction on D+3 (433.62 cell/mm³) and D+8 (130.90 cell/mm³). At D+3 we observed that patients with OM presented lower neutrophils count (417.13 cells/mm³) than patients without OM (813.93 cells/mm³). A significant association among presence of OM and severe neutropenia was observed ($p=0.03$). On D+8 all patients showed severe neutropenia indicating the NADIR period.

Other important finding was the difference in neutrophils cells number observed between autologous and allogeneic HSCT. Patients submitted to allogeneic HSCT showed lowest level of neutrophils on D+3 ($p=0.01$) and D+8 ($p<0.001$).

Similar results were observed on leukocytes analysis. Leukocytes on conditioning period were $6,947.46\text{cell}/\text{mm}^3$ and a significant reduction was detected on D+3 ($546.98\text{cell}/\text{mm}^3$) and D+8 ($126.71\text{cell}/\text{mm}^3$). At D+3 we observed that patients with OM showed lower leukocytes count ($292.85\text{cells}/\text{mm}^3$) than patients without OM ($801.11\text{cell}/\text{mm}^3$). A significant association among presence of OM and severe leukopenia was observed ($p=0.04$). On D+8 all patients showed severe leukopenia indicating the NADIR period.

Patients submitted to allogeneic HSCT had a significant lower level of leukocytes than those recipients included in the autologous program on Day +3 ($p=0.01$) and D+8 ($p<0.01$).

Oral Mucositis development is associated with reduction in IL-1 β levels

Changes in levels of pro-inflammatory cytokines in serum and their association with non-hematological side effects of HSCT have been described [28]. Here, we evaluated IL-1 β mean level of all patients on conditioning period, D+3 and D+8. Analyzing in separate patients with and without OM we observed that the group without OM presented similar high mean of IL-1 β during the period analyzed (conditioning, D+3 and D+8) (Huynh-Feldt, test, $p=0.57$). Patients with OM showed significant reduction of IL-1 β since the condition through D+8 (Table 4). An important association between OM and lower levels of IL-1 β was observed at conditioning ($p=0.048$), D+3 ($p=0.01$) and D+8 ($p=0.005$). These results indicate that patients with OM exhibited lower IL-1 β levels.

Table 4: Mean level of IL-1 β (pg/dL) in patients with and without oral mucositis during conditioning, D+3 and D+8.

	Conditioning	D+3	D+8	p value
OM Absence	6.3	6.2	6.05	0.86
OM Presence	2.4	0.55	0.15	0.57
p value	0.048	0.01	0.005	

Discussion

OM is a very common debilitating adverse effect related to toxicity and myelosuppression stemming from cancer treatment, such as CT, head and neck RT or conditioning to HSCT. Clinical manifestations of OM include signs and symptoms of an inflammatory process, ranging from mild erythema, edema and soreness to extreme pain and ulceration [8,9]. Severe OM (WHO scale, grade 3 and 4) can negatively influence daily activities such as speaking, eating and swallowing, as well patient's prognosis and have important economic impact, resulting from costs associated with management of the symptoms and prolonging hospitalization [10-12,29,30]. The knowledge of pathobiology and risk factors to OM are necessary to progress in its treatment and prevention. Therefore, the aim of the present study was to analyze the relationship between oral health status previous to HSCT, neutrophils and leukocytes counts, and IL-1 β levels with the development of OM in patients submitted to allogeneic and autologous HSCT. We performed a prospective cohort study and evaluated 54 patients undergoing to HSCT submitted to oral care and PBM protocols. Our main results indicate a lower incidence and severity of OM compared to the literature. Also, our findings showed that the development of OM, specially the severe grade, were associated with presence of severe gingivitis prior to HSCT, severe immunosuppression (neutropenia and leukopenia) and lower levels of IL-1 β at D+3 after HSCT.

The incidence and severity of OM in patients undergoing HSCT depends of several factors as HSCT type (allogeneic or autologous), conditioning regimen and the use of methotrexate (MTX) for prophylaxis of graft versus host disease (GVHD) [1,13,14]. In general, 75% to 100% of patients submitted to HSCT showed some degree of OM of which, 50 to 75% are classified as OM grade 3 or 4 [4-7]. In the present study, in agreement with literature, allogeneic HSCT patient's exhibited higher grade of mucositis compared to autologous [31]. However, OM was observed in 34 patients (62.9%) and only 7 patients (12.9%) presented severe OM. This important reduction in the incidence and severity of OM was expected based in fact that; all patients received oral care previous to chemotherapy and daily PBM as a preventive and treatment protocol for OM. Since 2010 our service used these protocols as a routine in all patients submitted to HSCT based in positive effects described in literature [32-35]. According to Sabater-Recolons et al 2006 [35] the maintenance of healthy oral cavity during oncological treatment, associated with absence or less intensive plaque or gingival inflammation, is a factor that would condition a

lower and less serious incidence of mucositis. In parallel, several clinical studies have shown the positive effect of PBM to prevent and reduce OM severity [36-39]. Based on these studies, MASCC/ISOO (Multinational Association of Supportive Care) clinical practice guideline recommends PBM to prevent OM in patients receiving high doses of CT or chemoradiotherapy before HSCT. Also, some studies demonstrate an economic value to PBM based in fact that this tool reduce costs that result in US\$ 5000 per oral mucositis case prevented [10,12,40]. This cost could be explained in general by the fact that patients with severe OM need treat pain and fungal/bacterial infections and, at sometimes, needs gastrostomy feeding tubes and prolonged hospitalization.

Despite the reduction in OM with the oral care and PBM protocols used, our study describes interestingly findings regarding OM and periodontal diseases. We observed an important association between the occurrence of OM and gingivitis indicating that patients who experience severe mucositis during the HSCT period presented severe gingivitis before chemotherapy. OM represents an inflammatory response of mucosal lining to chemotherapy and/or radiotherapy damage. While, periodontal diseases are also inflammatory responses related with bacterial challenge and represents a local barrier damage due to open sores in the mucosa and consequent infiltration by pathogens, bacterial endotoxins, and proinflammatory cytokines [25]. Therefore, it is lawful to assume that OM and periodontal diseases may be correlated as they represent a dysregulation of the inflammatory response. In case of HSCT, patients experience an important immunosuppressive condition induced by CT and the presence of some degree of periodontal diseases previously or during the CT can act as source of microorganism and stimuli to mucosal breakdown leading to oral mucositis [18,19,25]. Recently, Khaw et al (2014) investigated periodontal diseases experience and severity of radiation-induced OM. These authors demonstrated that patients with healthy gingival status presented mucositis in 46.2% of cases; patients with slight inflammation, in 60.0%; patients with moderate inflammation, 69.2%; and patients with severe inflammation, presented 100% mucositis. These results are in accordance with our study, establishing that healthy gingival status during conditioning is associated with a lower severity of OM and support that gingivitis may aggravate oral mucosa inflammation status.

The pathogenesis of oral mucositis is not fully understood, yet it is thought to comprise direct and indirect mechanisms that lead to a series of dynamic interactions among molecular and cellular events involving all elements of the mucosa (epithelium and connective tissue) [41,42]. Some indirect stomatotoxic effects have been postulated to

contribute to the development of oral mucositis like release of inflammatory mediators, loss of protective salivary constituents, and therapy induced immunosuppression. Regarding immunosuppression, some studies appointed that leukopenia and neutropenia promote reduction in humoral and cellular immune defenses and play a significant role in various infectious complications and could aggravate diverse inflammatory processes like oral mucositis [43]. In the present study, we observed at D+3 a significant association among presence of OM and severe neutropenia and severe leukopenia. Patients that presented lower levels of both cells exhibited OM. In addition, patients submitted to allogeneic HSCT showed significant lower level of neutrophils and leukocytes when compared to autologous at D+3 and D+8. These findings indicated that lower levels of neutrophils and leukocytes count could be risk factors for developing oral mucositis and should be monitored. The relationship between the neutrophil and leukocytes count and the occurrence of mucositis is not completely understood however, it is well known that healing of mucositis is associated with neutrophil recovery [2,44,45]. Although some investigators have failed to find a link between OM and neutropenia [10]. Rapoport et al. (2011) [46] noted that persistence of neutropenia was a risk factor and severity of OM. McCann et al. found that severe OM duration was positively correlated with time to neutrophil engraftment. Various studies showed ambivalent results of neutrophil recovery using granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF, filgrastim) or granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF, molgramostim) either given systemically or orally in reducing oral mucositis. More studies are necessary to improve the knowledge on the relation of neutropenia and leukopenia and OM.

Other important aspect related to oral mucositis pathobiology is the involvement of some cytokines such as IL-1 β , TNF- α , and IL-6 during the five overlapping phases described for this disease [41,42]. Local tissue levels of IL-1 β have been shown to increase markedly in animal models of induced oral mucositis [47]. However, previous studies about proinflammatory cytokines synthesis during mucositis in humans and using serum blood are scarce [26,47]. Here, we analyzed the serum level of IL-1 β at the beginning of conditioning chemotherapy, on D+3 and D+8 in HSCT patients. We observed that patients without OM presented higher and constant IL-1 β levels than those presenting OM. Patients with OM revealed lower levels of IL-1 β at the beginning of conditioning and decrease gradually until D+8. These results were very striking and unexpected since clinical evidence from patients undergoing chemotherapy suggests that increases in cytokines levels occur prior to the development of clinical manifestation such as ulceration

[26,47-49]. IL-1 β is a multifunctional cytokine that has an affect on a wide variety of cell types as well as interacting with many other cytokines. This cytokine was found to be critical in the initial phase of OM [41,49] however; it is also described that it could exhibit a protective effect on oral mucosa against radiation by increasing mucosal cell proliferation [50]. Thus, higher levels of IL-1 β in serum could indicate a protective factor to OM development by stimulation of epithelial proliferation [51]. Other aspect that could be considered to justify the cytokine profile in our study could be the influence of some single nucleotide polymorphism (SNP) of IL-1 β resulting in different expression of this protein.

In conclusion, our analysis of prospectively collected data has provided important insights into the scope of OM risk factors in the setting of HSCT. It should be emphasized that patients submitted to HSCT with severe gingivitis previous to chemotherapy and that presented severe neutropenia and leukopenia exhibited higher grade of OM. Further investigation will be necessary to better understand the exact role that IL-1 β plays in the context of mucositis pathobiology and validate the cytokine analysis using larger patient cohorts.

References

1. Legert KG, Remberger M, Ringdén O, Heimdahl A, Dahllof G. (2014) Reduced intensity conditioning and oral care measures prevent oral mucositis and reduces days of hospitalization in allogeneic stem cell transplantation recipients. *Support Care Cancer* 22(8): 2133-2140
2. Woo SB, Lee SJ, Schubert MM. (1997) Graft-vs. host disease. *Crit Rev Oral Biol Med* 8(2): 201-216
3. Sonis ST. (2004) A biological approach to mucositis. *J Support Oncol* 2: 21-32
4. Castagna L, Magagnoli M, Balzarotti M, Sarina B, Siracuso L, Nozza A, et al. (2007) Tandem High-Dose Chemotherapy and Autologous Stem Cell Transplantation in Refractory/Relapsed Hodgkin's Lymphoma: A Monocenter Prospective Study. *American Journal of Hematology* 82: 122–127
5. Vera-Illonch M, Oster G, Ford CM, Lu J, Sonis S. (2007) Oral mucositis and outcomes of autologous hematopoietic stem-cell transplantation following high-dose melphalan conditioning for multiple myeloma. *J Support Oncol* 5: 231-235
6. Blijlevens N, Schwenkglenks M, Bacon P, D'Addio A, Einsele H, Maertens J, et al. (2008) Prospective Oral Mucositis Audit: Oral Mucositis in Patients Receiving High-

- Dose Melphalan or BEAM Conditioning Chemotherapy—European Blood and Marrow Transplantation Mucositis Advisory Group. *J Clin Oncol* 26:1519-1525
7. Chaudhry HM, Bruce AJ, Wolf RC, Litzow MR, Hogan WJ, Patnaik MS, et al. (2016) The Incidence and Severity of Oral Mucositis among Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation Patients: A Systematic Review. *Biol Blood Marrow Transplant* 22(4): 605-616
 8. Scully C, Sonis S, Diz PD. (2006) Oral mucositis. *Oral Dis* 12: 229-241
 9. Chaveli-López B. (2014) Oral toxicity produced by chemotherapy: A systematic review. *J Clin Exo Dent* 6(1): e81-90
 10. Elting LS, Cooksley C, Chambers M, Cantor SB, Manzullo E, Rubenstein EB. (2003) The burdens of cancer therapy. Clinical and economic outcomes of chemotherapy-induced mucositis. *Cancer* 98:1531-1539
 11. Sonis ST, Oster G, Fuchs H, Bellm L, Bradford WZ, Edelsberg J et al. (2001) Oral mucositis and the clinical and economic outcomes of hematopoietic stem-cell transplantation. *J Clin Oncol* 19: 2201-2205
 12. Bezineli LM, de Paula Eduardo F, da Graça Lopes RM, Biazevic MG, de Paula Eduardo C, Correa L, et al. (2014) Cost-effectiveness of the introduction of specialized oral care with laser therapy in hematopoietic stem cell transplantation. *Hematol Oncol* 32(1): 31-39
 13. Vagliano L, Feraut C, Gobetto G, Trunfio A, Errico A, Campani V, et al. (2011) Incidence and severity of oral mucositis in patients undergoing haematopoietic SCT-results of a multicentre study. *Bone Marrow Transplant* 46(5): 727-732
 14. Stiff P. (2001) Mucositis associated with stem cell transplantation: current status and innovative approaches to management. *Bone Marrow Transplant* 27(2): S3-S11
 15. Fang J, Zhang R, Wang H, Hong M, Wu Q, Nie D, et al. (2016) Idarubicin-intensified BuCy conditioning regimen improved survival in high-risk acute myeloid, but not lymphocytic leukemia patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a retrospective comparative study. *Leuk Res* 46: 61-68
 16. Storb R. (1994) Preparative regimens for patients with leukemias and severe aplastic anemia (overview): biological basis, experimental animal studies and clinical trials at the Fred Hutchinson Cancer Research Center. *Bone Marrow Transplant* 14: S1-S3

17. Suresh AV, Varma PP, Sinha S, Deepika S, Raman R, Srinivasan M, et al. (2016) Risk-scoring system for predicting mucositis in patients of head and neck cancer receiving concurrent chemoradio- therapy [rssm-hn]. *J Cancer Res Ther* 6(4): 448-451
18. Pico JL, Avila-Garavito A, Naccache P. (1998) Mucositis: its occurrence, consequences, and treatment in oncology setting. *Oncologist* 3(6): 446-451
19. Khaw A, Liberal S, Logan R, Keefe D, Bartold M. (2014) Influence of periodontitis on the experience of oral mucositis in cancer patients undergoing head and neck radiotherapy: a pilot study. *Support Care Cancer*
20. Lee SY, Mcleod H. (2011) Pharmacogenetic tests in cancer chemotherapy: what physicians should know for clinical application. *J Pathol* 223: 15–27
21. Schubert MM, Eduardo FP, Guthrie KA, Franquin JC, Bensadoun RJ, Migliorati CA et al. (2007) A phase III randomized double-blind placebo-controlled clinical trial to determine the efficacy of low level laser therapy for the prevention of oral mucositis in patients undergoing hematopoietic cell transplantation. *Support Care Cancer* 15:1145-1154
22. Migliorati C, Massumoto C, Eduardo FP et al. (2001) Low-energy therapy in oral mucositis. *J. Oral Laser Appl* 1:97–101
23. Sonis ST. (1998) Mucositis as a biological process: a new hypothesis for the development of chemotherapy-induced stomatotoxicity. *Oral Oncol* 34(1): 39-43
24. Cheng KK, Molassiotis A, Chang AM, Wai WC, Cheung SS. (2001) Evaluation of an oral care protocol intervention in the prevention of chemotherapy-induced oral mucositis in paediatric cancer patients. *Eur J Cancer* 37(16): 2056-2063
25. Laheji AM, de Soet JJ, von dem Borne PA, Kuijper EJ, Kraneveld EA, van Loveren C, et al. (2012) Oral bacteria and yeasts in relationship to oral ulcerations in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Support Care Cancer* 20(12): 3231-3240
26. Lalla RV, Bowen J, Barasch A, Elting L, Epstein J, Keefe DM, et al. (2014) MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy. *Cancer* 120(10): 1453-1461.
27. Patussi C, Sassi LM, Munhoz EC, Zanicotti RT, Schussel JL. (2014). Clinical assessment of oral mucositis and candidiasis compare to chemotherapeutic nadir in transplanted patients. *Braz Oral Res* 28:1-7.

28. Legert KG, Tsilingaridis G, Remberger M, Ringdén O, Heimdahl A, Yucel-Lindberg T, et al. (2014) The relationship between oral mucositis and levels of pro-inflammatory cytokines in serum and in gingival crevicular fluid in allogeneic stem cell recipients. *Support Care Cancer* 23(6):1749-1757
29. McGuire DB, Fulton JS, Park J, Brown CG, Correa ME, Eilers J, et al. (2013) Systematic review of basic oral care for the management of oral mucositis in cancer patients. *Support Care cancer* 21(11): 3165-31
30. Scardina GA, Pisano T, Messina P. (2010) Oral mucositis. Review of literature. *NY State Dent J* 76(1): 34-38
31. McCan S, Schwenkglenks M, Bacon P, Einsele H, D'Addio A, Maertens J, et al. (2009) The Prospective Oral Mucositis Audit: relationship of severe oral mucositis with clinical and medical resource use outcomes in patients receiving high-dose melphalan or BEAM-conditioning chemotherapy and autologous SCT. *Bone Marrow Transplant* 43(2):141-147
32. Yamagata K, Onizawa K, Yanagawa T et al. (2006) A prospective study to evaluate a new dental management protocol before haematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 38: 237-242
33. Barker D, Donachie M A. (2005) The need for dental treatment in a group of patients undergoing treatment for malignancies other than of the head and neck. *Eur J Prosthodont Restor Dent* 13: 182-185
34. Hernández-Fernández A, Oñate-Sánchez RE, Cabrerizo-Merino MC, de Arriba-de-la-Fuente F, Heras FI, García VV. (2012) Influence of oral health on mucositis in patients undergoing hematopoietic progenitor cell transplantation (HPCT). *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 17(1): e94-e101
35. Sabater Recolons MM, López JL, Campillo MERR, Küstner EC, Vidal JMC. (2006) Buccodental health and oral mucositis. Clinical study in patients with hematological diseases. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 11:E497-E502
36. Ferreira B, da Motta Silveira FM, de Orange FA. (2016) Low-level laser therapy prevents severe oral mucositis in patients submitted to hematopoietic stem cell transplantation: a randomized clinical trial. *Support care Cancer* 24(3):1035-42.
37. Soto M, Lalla RV, Gouveia RV, Zecchin VG, Seber A, Lopes NN. (2015) Pilot study on the efficacy of combined intraoral and extraoral low-level laser therapy for prevention of oral mucositis in pediatric patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Photomed Laer Surg* 33(11):540-546

38. Silva LC, Sacono NT, Freire Mdo C, Costa LR, Batista AC, Silva GB. (2015) The Impact of Low-Level Laser Therapy on Oral Mucositis and Quality of Life in Patients Undergoing Hematopoietic Stem Cell Transplantation Using the Oral Health Impact Profile and the Functional Assessment of Cancer Therapy-Bone Marrow Transplantation Questionnaires. *Photomed Laer Surg* 33(7):357-363
39. De Paula Eduardo F, Bezineli LM, da Graça Lopes RM, Nascimento Sobrinho JJ, Hamerschlak N, Correa L. (2015) Efficacy of cryotherapy associated with laser therapy for decreasing severity of melphalan-induced oral mucositis during hematological stem-cell transplantation: a prospective clinical study. *Hematol Oncol* 33(3): 152-158
40. Antunes HS, Schluckebier LF, Herchenhorn D, Small IA, Araujo CM, Viegas CM, et al. (2016) Cost-effectiveness of low-level laser therapy (LLLT) in head and neck cancer patients receiving concurrent chemoradiation. *Oral Oncol* 52: 85-90
41. Sonis ST. (2004) A biological approach to mucositis. *J Support Oncol* 2: 21-32
42. Al-Dasooqi N, Sonis ST, Bowen JM, Bateman E, Blijlevens N, Gibson RJ, et al. (2013) Emerging evidence on the pathobiology of mucositis. *Support Care Cancer* 21(11): 3233-3241
43. Cheng KK, Lee V, Li CH, Yuen HL, Epstein JB. (2012) Oral mucositis in pediatric and adolescent patients undergoing chemotherapy: the impact of symptoms on quality of life. *Support Care Cancer* 20(10):2335-2342
44. Lieschke GJ, Ramenghi U, O'Connor MP, Sheridan W, Szer J, Morstyn G. (1992) Studies of oral neutrophil levels in patients receiving G-CSF after autologous marrow transplantation. *Br J Haematol* 82(3): 589-595
45. Lockhart KA. (1979) Behavioral assessment of human preference. *Behav Anal.* 2(2):20-28
46. Rapoport BL. (2011) Management of the cancer patient with infection and neutropenia. *Semin Oncol* 38(3):424-430.
47. Curra M, Martins MAT, Lauxen IS, Pellicoli ACA, Sant'Ana Filho M, Pavesi VC, et al. (2013) Effect of topical chamomile on immunohistochemical levels of IL-1beta and TNF-alpha in 5-fluorouracil-induced oral mucositis in hamsters. *Cancer Chemother Pharmacol* 71(2), 293–299
48. Morales-Rojas T1, Viera N, Morón-Medina A, Alvarez CJ, Alvarez A. (2011) Proinflammatory cytokines during the initial phase of oral mucositis in patients with acute lymphoblastic leukaemia. *Int J Paediatr Dent* 22(3): 191-196

49. Logan RM, Stringer AM, Bowen JM, Gibson RJ, Sonis ST, Keefe DM. (2008) Serum levels of NFkappaB and pro-inflammatory cytokines following administration of mucotoxic drugs. *Cancer Biol Ther* 7:1139-1145
50. Won JH, Ji JE, Ahn KH, Kim SK, Choi JM, Ha HC, et al. (2006) Effect of rice cell-derived human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor on 5-fluorouracil-induced mucositis in hamsters. *Biol Pharm Bull* 36(3):425-431
51. Fukata M, Chen A, Klepper A, Krishnareddy S, Vamadevan AS, Thomas LS, et al. (2006) Cox-2 is regulated by Toll-like receptor-4 (TLR4) signaling: Role in proliferation and apoptosis in the intestine. *Gastroenterology* 131(3):862-877.

ARTIGO CIENTÍFICO 2*

Avaliação prospectiva da mucosite bucal em pacientes oncopediátricos submetidos a diferentes protocolos quimioterápicos e sua relação com toxicidade hematológica, hepática e renal

Este trabalho da tese será submetido para a revista *Pediatric Blood & Cancer*.

Fator de impacto atual 2.63. Qualis Capes- A1- Odontologia

RESUMO

Objetivo: Investigar a relação entre incidência de mucosite bucal (MB) em pacientes oncopediátricos submetidos a diferentes protocolos quimioterápicos e sua relação com toxicidade hematológica, hepática e renal.

Metodologia: Foram incluídos 40 pacientes pediátricos submetidos a tratamento quimioterápico; destes, acompanhados 172 ciclos de quimioterapia (QT). Foram realizadas análises clínicas do grau de mucosite diariamente desde a infusão do quimioterápico (D+1) até quinze dias de tratamento (D+15), além de coleta das informações do quadro hematológico (níveis de plaquetas, leucócitos, neutrófilos e hemoglobina), hepático (transaminase glutâmica oxalacética (TGO), transaminase glutâmica pirúvica (TGP) e bilirrubina) e renal (creatinina e uréia) ao longo de todos os ciclos de QT do tratamento oncológico. Quando diagnosticada mucosite bucal, os pacientes receberam fotobiomodulação (FBM) como tratamento.

Resultados: Alta incidência de mucosite bucal foi observada nos protocolos que utilizaram doxorubicina (91,83%), metotrexato (MTX) em altas doses (86,66%), MTX em baixas doses (80%) e MTX, ciclofosfamida e doxorubicina (87,5%). Dentre os protocolos, o MTX, ciclofosfamida e doxorubicina foi o que desenvolveu maior índice de mucosite bucal severa (50%) e apresentou diferença significativa ($p < 0,01$) com todos os outros protocolos entre D8 e D12. Na avaliação dos marcadores de toxicidade hematológica, hepática e renal pode-se observar que os pacientes que apresentavam mucosite bucal exibiam menores valores de plaquetas em D1, D5, D10 e D15; menores valores de leucócitos em D1; menores valores de hemoglobina em D10 e D15; maiores valores de bilirrubina em D5, D10 e D15.

Conclusão: A mucosite bucal em pacientes oncopediátricos está relacionada com o tipo de protocolo quimioterápico utilizado, com a diminuição nos níveis de plaquetas, leucócitos, hemoglobina bem como, com o aumento dos níveis de bilirrubina. Os níveis de plaquetas e de bilirrubina podem ser considerados como fatores de risco para predizer o desenvolvimento de mucosite bucal.

Palavras chave: mucosite bucal, protocolo quimioterápico, quimioterapia, plaquetas, leucócitos, neutrófilos, hemoglobina, bilirrubina

INTRODUÇÃO

O câncer infantil é raro correspondendo a 2-3% dos tumores malignos. No Brasil costuma atingir uma a cada 6000 crianças. Neste grupo, as células neoplásicas têm origem de células embrionárias primitivas que crescem e se multiplicam rapidamente sendo os tipos mais comuns leucemias, seguidos de tumores do sistema nervoso central, linfomas, tumores sólidos abdominais (Tumor de Wilms e neuroblastoma), osteossarcoma e rabdomyossarcoma^{1,2}.

A quimioterapia (QT) é o principal elemento do tratamento para o câncer infantil que tem como mecanismo fundamental a inibição não-seletiva da proliferação celular isto porque, a maior parte dos alvos moleculares sobre os quais os quimioterápicos atuam estão também presentes em células não-tumorais³⁻⁵. Sabe-se que a toxicidade do quimioterápico está relacionada com a forma de ação, com a dose, além de interações entre as drogas dentro de um protocolo⁶. Esses fármacos exibem, de modo geral, estreitas janelas terapêuticas, e, portanto as diferenças entre as doses que produzem o efeito antitumoral e as que causam toxicidade são bastante pequenas. Assim sendo, a QT tem sido associada a uma série de efeitos adversos que podem levar à modificação ou interrupção do tratamento quimioterápico resultando na redução de qualidade de vida e/ou a sobrevida do paciente. Estes efeitos adversos incluem toxicidade hematológica, hepática e renal, vômito, diarreia, dermatites, e mucosite bucal (MB)⁷⁻⁹.

A MB é uma reação inflamatória tóxica que se manifesta clinicamente como eritema ou ulcerações em vários graus de intensidade podendo causar dor leve a severa. Estas lesões geralmente levam a diminuição significativa da qualidade de vida, uma vez que podem prolongar o tempo de internação hospitalar, influenciar no estado nutricional do paciente e aumentar a prescrição de opióides¹⁰.

Fatores responsáveis por aumentar o risco de incidência e severidade de MB vem sendo estudados. Dentre estes fatores a toxicidade hematológica (diminuição dos níveis de plaquetas, leucócitos, neutrófilos e hemoglobina)^{6,11,12} tem sido pouco avaliada. Outro fator de risco para MB que tem sido apontado na literatura é o tipo de tratamento a que o paciente é submetido^{6,13}. Sabe-se que existem grupos e doses de drogas que oferecem maior risco para ocorrência de MB; contudo são escassos os estudos na literatura que associam a incidência de MB com o protocolo de tratamento utilizado especialmente no grupo pediátrico.

Sendo assim, o objetivo do presente estudo foi avaliar a incidência de MB em

pacientes oncopediátricos submetidos a diferentes protocolos quimioterápicos e sua relação com toxicidade hematológica, hepática e renal.

METODOLOGIA

Este é um estudo prospectivo de coorte que recebeu aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (protocolo 14-0581). Todos os responsáveis pelos pacientes assinaram um termo de consentimento e crianças com possibilidade cognitiva para tal assentiram o mesmo termo antes de iniciarem as avaliações clínicas.

Pacientes

Quarenta pacientes internados no Serviço de Oncologia Pediátrica foram avaliados neste estudo entre maio de 2015 e março de 2016. Foram incluídos pacientes de 0 a 18 anos de idade que receberam diagnóstico de neoplasias da infância, submetidos a tratamento envolvendo apenas quimioterapia, sendo casos novos, e não recidivas da doença.

Todos os pacientes que concordaram em participar da pesquisa receberam adequação bucal prévia no início do tratamento. Foram coletados dados sobre o paciente (idade, gênero), sobre a neoplasia (diagnóstico anatomopatológico e o tratamento quimioterápico submetido) e sobre o quadro clínico do paciente durante o tratamento.

Avaliações clínicas

Foram realizadas análises clínicas do grau de mucosite e coleta das informações do quadro hematológico (níveis de plaquetas, leucócitos, neutrófilos e hemoglobina), hepático (transaminase glutâmica oxalacética (TGO), transaminase glutâmica pirúvica (TGP) e bilirrubina) e renal (creatinina e uréia) de todos os pacientes ao longo de todos os ciclos de quimioterapia do tratamento oncológico.

A mucosite bucal foi avaliada diariamente desde a infusão do quimioterápico (D+1) até quinze dias de tratamento (D+15). A classificação de mucosite utilizada neste estudo foi a descrita pela Organização Mundial de Saúde (OMS) a qual considera critérios objetivos e subjetivos, envolvendo o estado físico e nutricional do paciente, assim como o aspecto clínico da boca. De acordo com esta classificação a mucosite varia do grau 0 ao grau 4 conforme descrito a seguir: 0 – ausência de alterações na mucosa; 1 – inflamação

e eritema; 2 – eritema e ulceração (o paciente consegue engolir sólidos); 3 – ulceração (o paciente pode apenas ingerir líquidos) e 4 – não é possível se alimentar pela boca. Os pacientes que desenvolveram mucosite bucal durante o acompanhamento receberam tratamento com fotobiomodulação (FBM), sendo laser de diodo (InGaAlP), spot 0,04cm², 660nm, 100mW de potência, 6,0 J/cm² por 3 segundos por ponto, totalizando 0,24J por ponto, 3 vezes por semana até melhora da lesão.

Os dados do quadro hematológico, hepático e renal foram coletados dos prontuários médicos no D+1 (início da quimioterapia), D+5 (início da imunossupressão), D+10 (pico da imunossupressão) e D+15. A análise da maior parte desses exames foi realizada de acordo com a classificação do Instituto Nacional de Câncer dos Estados Unidos – NCI (do inglês, *National Cancer Institute*) (Tabela 1). Os valores de ureia não estão citados nesta classificação, foram utilizados valores até o limite de normalidade (48mg/dL) como grau 0 e acima de 48mg/dL como grau 1.

Tabela 1: Classificação dos efeitos adversos de acordo com os critérios do NCI (versão 5.0)

Efeito Adverso	Grau 0	Grau 1	Grau 2	Grau 3	Grau 4
Mielossupressão					
Plaquetas	≥ 200 - 450x10 ³ /mm ³	≥75 - < 200 x10 ³ /mm ³	≥ 50 - < 75 x10 ³ /mm ³	≥10 - < 50x10 ³ /mm ³	<10 x10 ³ /mm ³
Neutrófilos	≥ 2 - 6 x10 ³ /mm ³	≥ 1,5 - < 2 x10 ³ /mm ³	≥ 1 - < 1,5 x10 ³ /mm ³	≥0,5 - < 1x10 ³ /mm ³	< 500/mm ³
Leucócitos	≥ 4 - 14 x10 ³ /mm ³	≥ 3 - < 4 x10 ³ /mm ³	≥ 2 - < 3 x10 ³ /mm ³	≥1 - < 2 x10 ³ /mm ³	< 1 x10 ³ /mm ³
Hemoglobina	≥ 13 - 10,6 g/dl	≥ 10 - < 10,6 g/dl	≥ 8 - < 10 g/dl	≥ 6,5 - < 8 g/dl	< 6,5g/dl
Toxicidade hepática					
Bilirrubina	< 1 mg/dl	>1-1,5 mg/dl	> 1,5-3,0 mg/dl	> 3,0 -10,0 mg/dl	> 10,0 mg/dl
TGO	< 40 U/L	>40 - 120 U/L	>120 - 200 U/L	>200 - 800 U/L	>800 U/L
TGP	< 41 U/L	>41 - 123 U/L	>123 - 205 U/L	>205 - 820 U/L	>820 U/L
Toxicidade renal					
Creatinina	0.31-0.47	> 0.47-0.7	> 0.7-1.41	>1.41-2.82	>2.82

RESULTADOS

Pacientes e protocolos quimioterápicos

Foram avaliados 40 pacientes de 0 a 17 anos de idade (8,67 ± 4), sendo 24 (60%) do gênero feminino e 16 (40%) do gênero masculino. O diagnóstico mais frequente foi de leucemia, em 18 pacientes (45%), seguido de osteossarcoma (n=08, 20%) e linfoma

(n=07, 17,5%), rabdomyossarcoma (n=03, 7,5%), tumores neurais (n=02, 5%), hepatocarcinoma (n=01, 2,5%) e sarcoma de Ewing (n=01, 2,5%).

Os pacientes foram submetidos a 172 ciclos de quimioterapia. Para fins de melhor organização dos dados e análise estatística, os protocolos foram agrupados em 8 diferentes tipos, baseando-se nos grupos de drogas utilizadas. O nome do protocolo foi dado baseado na droga mais estomatotóxica (Tabela 2). O protocolo mais utilizado nos ciclos foi a doxorrubicina (protocolo 1), seguido de MTX em altas doses (protocolo 2); MTX em baixas doses (protocolo 3); MTX, ciclofosfamida e doxorrubicina (protocolo 4); ciclofosfamida e doxorrubicina (protocolo 5). Observamos a distribuição dos protocolos por ciclos na Tabela 2.

Tabela 2: Protocolo de tratamento de acordo com quimioterápicos utilizados e número de ciclos em foram utilizados.

Protocolo	Quimioterápicos	Ciclos
1	Doxorrubicina	49 (28,48%)
2	MTX altas doses	45 (26,16%)
3	MTX baixas doses	20 (11,62%)
4	MTX + ciclofosfamida + doxorrubicina	16 (9,3%)
5	Ciclofosfamida + doxorrubicina	15 (8,72%)
6	Citarabina e/ou etoposide e/ou carboplatina	12 (6,97%)
7	Ciclofosfamida	10 (5,81%)
8	MTX + ciclofosfamida	05 (2,9%)

* Altas doses: acima de 5g/m²

** Baixas doses: abaixo de 5g/m²

Mucosite bucal está relacionada ao tipo de protocolo quimioterápico utilizado

A mucosite bucal é uma toxicidade bucal observada frequentemente em pacientes submetidos ao tratamento antineoplásico. A incidência desse efeito adverso é bastante variada de acordo com o protocolo quimioterápico a que o paciente é submetido^{4,14}.

No presente estudo, dos 172 ciclos avaliados em 143 (83,14%) foi observada mucosite bucal, sendo classificada como: Grau 1: 62 (36,04%) ciclos; Grau 2: 56 (32,55%) ciclos; Grau 3: 19 (11,05%) ciclos; Grau 4: 6 (3,5%) ciclos. Essa distribuição

pode ser observada na Figura 1.

Na Tabela 3 está demonstrada que a alta incidência de mucosite bucal foi observada nos protocolos que utilizaram doxorrubicina (91,83%), MTX em altas doses (86,66%), MTX em baixas doses (80%) e MTX, ciclofosfamida e doxorrubicina (87,5%). Dentre os protocolos, o MTX, ciclofosfamida e doxorrubicina foi o que desenvolveu maior índice de mucosite bucal severa (50%), seguido de doxorrubicina (20,4%). Nos ciclos em que foram utilizados protocolos baseados no uso de MTX em baixas doses, citarabina e/ou etoposide e/ou carboplatina e ciclofosfamida, não foi observada mucosite bucal severa.

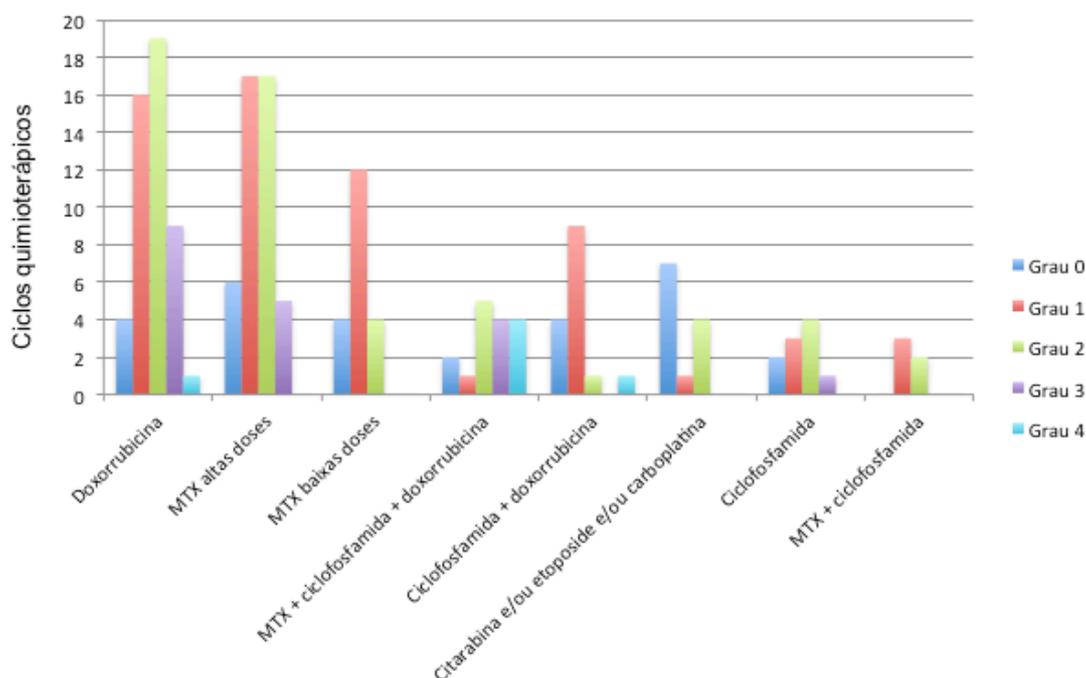


Figura 1: Gráfico demonstrando a divisão dos graus de mucosite bucal de acordo com o protocolo quimioterápico utilizado durante os 172 ciclos.

Tabela 3: Distribuição dos graus de mucosite bucal desenvolvidos de acordo com cada protocolo quimioterápico em todos os ciclos de tratamento.

Protocolo	Grau 0	Grau 1 e 2	Grau 3 e 4	TOTAL
Doxorrubicina	4 (8,18%)	35 (71,42%)	10 (20,4%)	49 (100%)
MTX altas doses	6 (13,33%)	34 (75,55%)	5 (11,12%)	45 (100%)
MTX baixa dose	4 (20%)	16 (80%)	0 (0%)	20 (100%)
MTX + ciclofosfamida + doxorrubicina	2 (12,5%)	6 (37,5%)	8 (50%)	16 (100%)
Ciclofosfamida + doxorrubicina	4 (26,66%)	10 (66,66%)	1 (6,68%)	15 (100%)
Citarabina e/ou etoposide e/ou carboplatina	7 (58,34%)	5 (41,66%)	0 (0%)	12 (100%)
Ciclofosfamida	2 (20%)	7 (70%)	1 (10%)	10 (100%)
MTX + ciclofosfamida	0 (0%)	5 (100%)	0 (0%)	5 (100%)

Na Figura 2 está demonstrado o grau de mucosite bucal desenvolvida nos ciclos ao longo dos dias de acordo com cada protocolo quimioterápico. Foi observada comparação positiva entre o grau de mucosite bucal ao longo dos ciclos com o protocolo quimioterápico utilizado ($p < 0,001$, GEE - Equações de Estimativas Generalizadas). O teste de Bonferroni foi utilizado nas comparações par a par para pós teste GEE. A principal diferença foi detectada com o protocolo que utiliza ciclofosfamida, MTX e doxorrubicina (protocolo 4) onde os pacientes desenvolveram graus mais severos de MB em comparação aos protocolos: doxorrubicina (protocolo 1/ $p < 0,001$); MTX em altas doses (protocolo 2/ $p = 0,001$); MTX em baixas doses (protocolo 3/ $p < 0,001$); ciclofosfamida e doxorrubicina (protocolo 5/ $p < 0,001$); citarabina e/ou etoposide e/ou carboplastina (protocolo 6/ $p < 0,001$); ciclofosfamida (protocolo 7/ $p = 0,015$) e MTX e ciclofosfamida (protocolo 8/ $p < 0,001$). Essas diferenças foram encontradas entre os períodos D8 e D12.

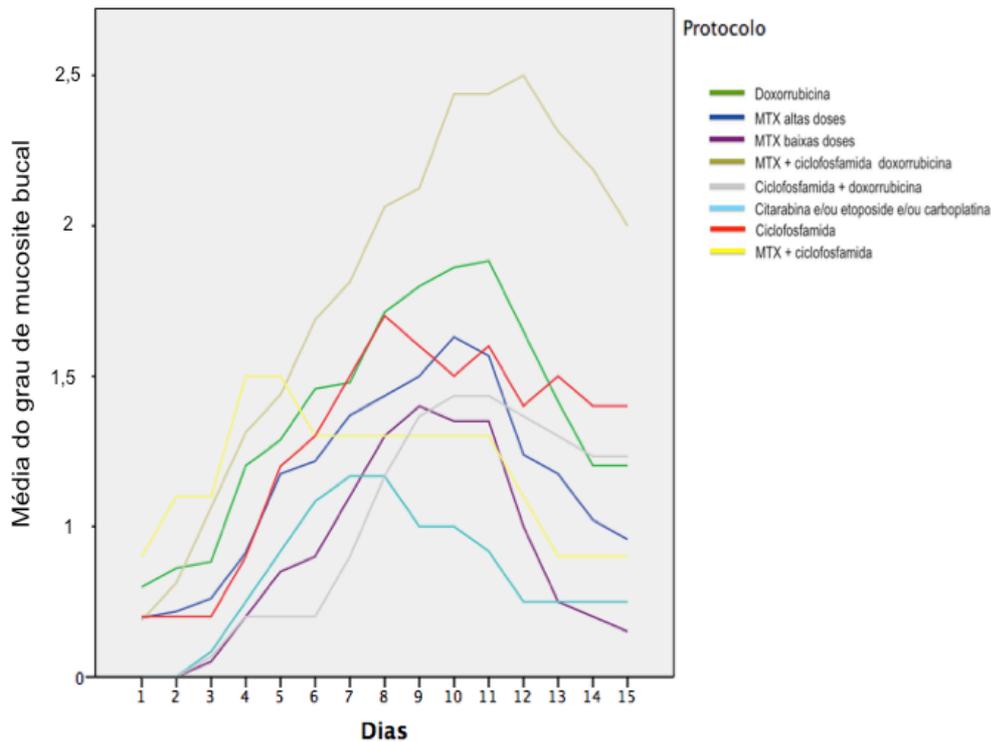


Figura 2: Média do grau de mucosite bucal desenvolvida nos ciclos de quimioterapia ao longo dos dias de acordo com cada protocolo

Mucosite bucal está associada à mielossupressão

A mucosite bucal, assim como a diminuição dos marcadores de mielossupressão podem ser caracterizados como efeitos adversos do tratamento quimioterápico^{6,11}. Neste estudo realizamos o Teste de Kruskal-wallis para análise da associação entre o grau de mucosite bucal com níveis de plaquetas (Tabela 4), leucócitos (Tabela 5), neutrófilos (Tabela 6) e hemoglobina (Tabela 7) ao logo do tratamento.

A análise dos níveis de plaquetas demonstrou associação positiva com a severidade de mucosite bucal nos períodos D1, D5, D10 e D15. Pode-se observar nestes períodos que os pacientes que apresentavam mucosite bucal exibiam menores valores de plaquetas ($p=0,013$; $p=0,008$; $p=0,007$; $p=0,01$).

Os níveis de leucócitos mostraram associação positiva com os graus de mucosite bucal. Pacientes com valores menores de leucócitos em D1 desenvolveram graus mais severos de mucosite bucal ($p=0,02$).

A avaliação dos níveis de neutrófilos não mostrou nenhuma associação significativa com mucosite bucal.

A análise da taxa de hemoglobina mostrou comparação significativa com a severidade de mucosite bucal. Indivíduos com menores níveis de hemoglobina apresentaram maior severidade de mucosite em D10 ($p=0,013$) e D15 ($p=0,018$).

Tabela 4: Medianas de fatores referentes aos graus de plaquetas ao longo de D1, D5, D10 e D15 de acordo com o grau de mucosite bucal

Mucosite bucal	D1	D5	D10	D15
Grau 0	255×10^3 ^a	198×10^3 ^a	148×10^3 ^a	108×10^3
Grau 1 e 2	$174,5 \times 10^3$ ^b	158×10^3 ^b	113×10^3 ^a	123×10^3 ^a
Grau 3 e 4	-	89×10^3	59×10^3 ^b	32×10^3 ^b
p	0,013	0,008	0,007	0,016

* Realizado teste de Kruskal-wallis, significância de 95%

Tabela 5: Medianas de fatores referentes aos graus de leucócitos ao longo de D1, D5, D10 e D15 de acordo com o grau de mucosite bucal

Mucosite bucal	D1	D5	D10	D15
Grau 0	$4,6 \times 10^3$ ^a	$3,5 \times 10^3$	$2,84 \times 10^3$	$2,94 \times 10^3$
Grau 1 e 2	$3,05 \times 10^3$ ^b	$3,31 \times 10^3$	$1,6 \times 10^3$	$2,32 \times 10^3$
Grau 3 e 4	-	$1,41 \times 10^3$	$1,67 \times 10^3$	$0,73 \times 10^3$
p	0,02	0,346	0,123	0,08

* Realizado teste de Kruskal-wallis, significância de 95%

Tabela 6: Medianas de fatores referentes aos graus de neutrófilos ao longo de D1, D5, D10 e D15 de acordo com o grau de mucosite bucal

Mucosite bucal	D1	D5	D10	D15
Grau 0	$1,88 \times 10^3$	$1,82 \times 10^3$	$1,07 \times 10^3$ ^a	$1,31 \times 10^3$
Grau 1 e 2	$1,27 \times 10^3$	$1,94 \times 10^3$	$1,2 \times 10^3$ ^a	$0,88 \times 10^3$
Grau 3 e 4	-	$2,07 \times 10^3$	$0,75 \times 10^3$ ^b	$0,44 \times 10^3$
p	0,13	0,76	0,76	0,08

* Realizado teste de Kruskal-wallis, significância de 95%

Tabela 7: Medianas de fatores referentes aos graus de hemoglobina ao longo de D1, D5, D10 e D15 de acordo com o grau de mucosite bucal

Mucosite bucal	D1	D5	D10	D15
Grau 0	9,8	9,7	9,4 ^a	9,4 ^a
Grau 1 e 2	9,1	8,8	9,2 ^a	9,05 ^a
Grau 3 e 4	-	7,7	8,2 ^b	8,2 ^b
p	0,09	0,19	0,013	0,018

* Realizado teste de Kruskal-wallis, significância de 95%

Níveis aumentados de bilirrubina estão associados com a severidade de mucosite bucal

Outro efeito adverso do tratamento quimioterápico é a elevação de enzimas hepáticas como bilirrubina, TGO e TGP. O aumento destas enzimas pode estar relacionado com dificuldade de metabolizar o quimioterápico^{15,16}, e dessa forma pode-se observar um grau mais severo de mucosite bucal. Neste estudo foi relacionado o grau de mucosite bucal com níveis de bilirrubina (Tabela 8), TGO (Tabela 9) e TGP (Tabela 10).

Níveis aumentados de bilirrubina estiveram associados com a severidade de mucosite bucal em D5 (p=0,003), D10 (p=0,02) e D15 (p=0,02). Em todos esses períodos, pacientes com mucosite bucal severa apresentaram níveis elevados de bilirrubina.

As enzimas TGO e TGP não apresentaram nenhuma comparação com mucosite bucal durante os períodos analisados.

Tabela 8: Medianas de fatores referentes aos graus de bilirrubina ao longo de D1, D5, D10 e D15 de acordo com o grau de mucosite bucal

Mucosite bucal	D1	D5	D10	D15
Grau 0	0,3	0,4 ^a	0,4	0,3 ^a
Grau 1 e 2	0,3	0,8	0,3 ^a	0,35 ^a
Grau 3 e 4	-	1,2 ^b	0,9 ^b	0,7 ^b
p	0,92	0,003	0,02	0,02

* Realizado teste de Kruskal-wallis, significância de 95%

Tabela 9: Medianas de fatores referentes aos graus de TGO ao longo de D1, D5, D10 e D15 de acordo com o grau de mucosite bucal

Mucosite bucal	D1	D5	D10	D15
Grau 0	30	50	34	28
Grau 1 e 2	39	41	37	26
Grau 3 e 4	-	23	35	20
p	0,64	0,06	0,6	0,77

* Realizado teste de Kruskal-wallis, significância de 95%

Tabela 10: Medianas de fatores referentes aos graus de TGP ao longo de D1, D5, D10 e D15 de acordo com o grau de mucosite bucal

Mucosite bucal	D1	D5	D10	D15
Grau 0	35	78,5	52	40
Grau 1 e 2	92	95	70	35
Grau 3 e 4	-	33	45	32
p	0,19	0,12	0,66	0,85

* Realizado teste de Kruskal-wallis, significância de 95%

Associação entre mucosite bucal e níveis elevados de creatinina

A elevação nos níveis de marcadores renais como creatinina e uréia pode estar associado com dificuldade de excretar quimioterápicos e assim influenciar na severidade de mucosite bucal^{16,17}. No presente estudo relacionamos grau de mucosite bucal com níveis de creatinina (Tabela 11) e uréia (Tabela 12).

Em relação aos níveis de creatinina foi observada comparação positiva com mucosite bucal em D15 (0,004), quando pacientes com mucosite bucal apresentavam níveis mais altos de creatinina. Porém a análise de uréia não demonstrou associação significativa.

Tabela 11: Medianas de fatores referentes aos graus de creatinina ao longo de D1, D5, D10 e D15 de acordo com o grau de mucosite bucal

Mucosite bucal	D1	D5	D10	D15
Grau 0	0,36	0,35	0,36	0,39 ^a
Grau 1 e 2	0,36	0,36	0,37	0,3 ^b
Grau 3 e 4	-	0,28	0,34	0,31 ^b
p	0,3	0,2	0,87	0,004

* Realizado teste de Kruskal-wallis, significância de 95%

Tabela 12: Medianas de fatores referentes aos graus de uréia ao longo de D1, D5, D10 e D15 de acordo com o grau de mucosite bucal

Mucosite bucal	D1	D5	D10	D15
Grau 0	20	19,5	26	21
Grau 1 e 2	20	23	20	15
Grau 3 e 4	-	19,5	21	16
p	0,2	0,2	0,2	0,08

* Realizado teste de Kruskal-wallis, significância de 95%

Curva de ROC

Marcadores de mielossupressão, toxicidade hepática e toxicidade renal frequentemente apresentam seus valores alterados pelo efeito do tratamento quimioterápico, assim como a mucosite bucal^{4-6,11,15-17}. Neste estudo pudemos estabelecer associações entre alguns destes marcadores e mucosite bucal. A fim de analisar a sensibilidade e especificidade destas associações foi realizada uma curva de ROC para avaliar fatores que possam predizer o risco de fazer mucosite bucal (Figura 3), e predizer o risco de não fazer mucosite bucal (Figura 4).

Na figura 3 observamos que níveis de plaquetas alterados apresentam um risco de 79% de fazer mucosite bucal. Já, na figura 4 observamos que níveis de bilirrubina alterados podem predizer (66%) o risco de não ter mucosite bucal.

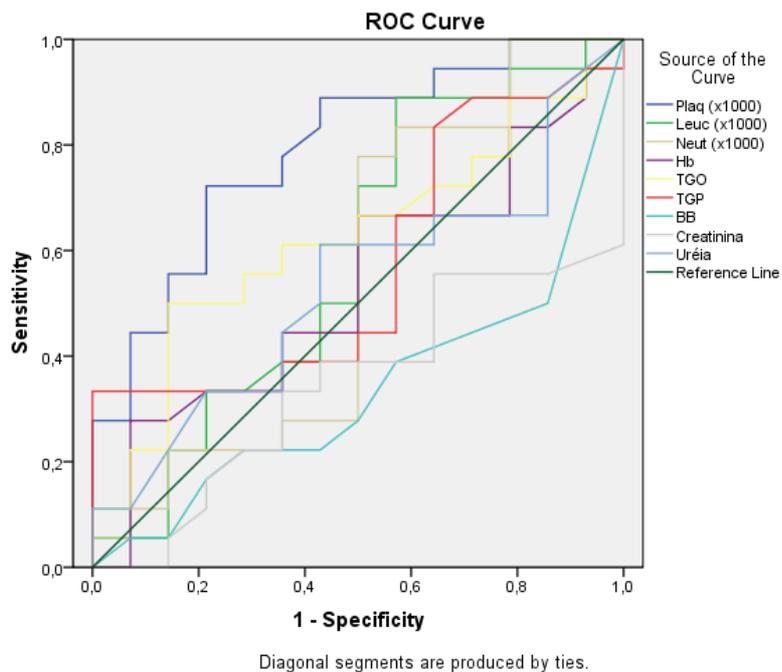


Figura 3: Curva de ROC demonstrando a sensibilidade e especificidade de marcadores de mielossupressão, toxicidade hepática e renal para predizer o risco de fazer MB.

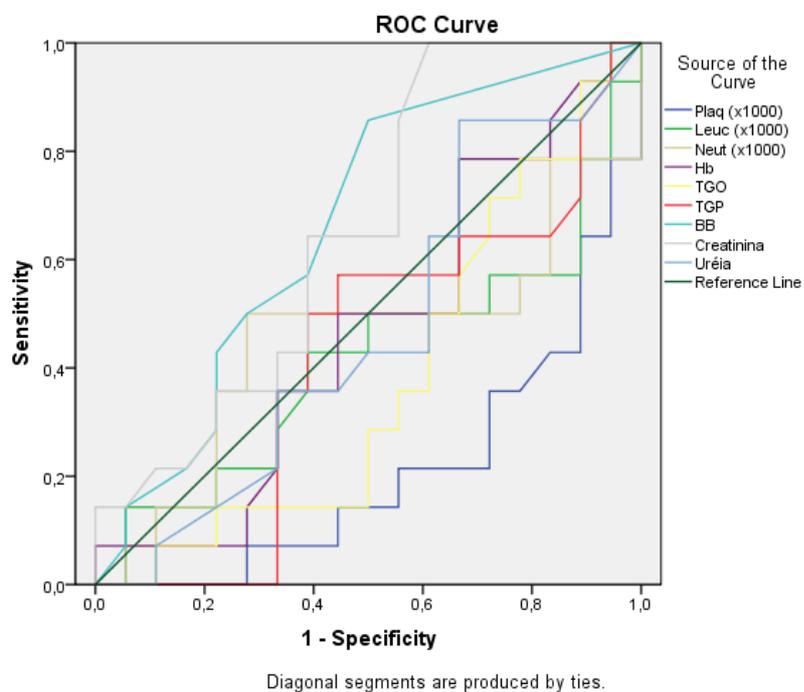


Figura 4: Curva de ROC demonstrando a sensibilidade e especificidade de marcadores de mielossupressão, toxicidade hepática e renal para predizer o risco de não fazer MB.

DISCUSSÃO

A MB é um efeito adverso debilitante e doloroso relacionado com a toxicidade decorrente do tratamento antineoplásico como QT, RT para cabeça e pescoço e condicionamento para TCPH. Clinicamente, a MB se manifesta por lesões que podem variar de eritema ocasionando desconforto ou dor leve, à lesões ulceradas que causam dor extrema e podem prejudicar fala, nutrição e até mesmo o prognóstico do paciente^{14,18-21}. O entendimento da patobiologia e dos fatores de risco para ocorrência de MB são imprescindíveis para atuar na sua prevenção e tratamento. Sendo assim, o objetivo deste estudo foi analisar a relação entre incidência e severidade de mucosite bucal em pacientes submetidos a diferentes protocolos quimioterápicos e sua relação com toxicidade hematológica, hepática e renal em pacientes pediátricos recebendo quimioterapia como tratamento antineoplásico. Foi realizado um estudo prospectivo de coorte no qual foram avaliados 40 pacientes submetidos a 172 ciclos de quimioterapia divididos em 8 diferentes protocolos. Os principais resultados indicam uma maior incidência de MB em pacientes recebendo protocolos baseados no uso de MTX e doxorrubicina, e maior gravidade de MB em pacientes recebendo o tratamento conjugado com MTX, ciclofosfamida e doxorrubicina. Além disso, nossos resultados mostraram que o desenvolvimento de MB está associado a menores níveis de plaquetas e com níveis aumentados de bilirrubina.

A incidência e severidade de MB em pacientes pediátricos submetidos a protocolos quimioterápicos não é um evento uniforme; contudo, sabe-se que agentes antimetabólitos são frequentemente associados ao seu desenvolvimento^{6,9,22,23}. A toxicidade do quimioterápico está relacionada com a forma de ação e dose, além de interações entre as drogas recomendadas em um mesmo protocolo^{6,22,24-26}. No presente estudo foram avaliados 172 ciclos avaliados e pode-se observar o desenvolvimento de MB em 83,14%, sendo 14,55% em graus severos. Estes dados estão acima dos valores encontrados por Miron et al. (2014)¹⁵ que avaliou toxicidades geradas em crianças, com diferentes diagnósticos, submetidas ao tratamento quimioterápico, demonstrando que 63,5% destas desenvolveram MB porém, estes autores apresentam a mucosite sem indicar os tipos e doses de medicamentos utilizados dificultando a comparação dos resultados.

Outros autores reportaram a incidência de MB relacionada a protocolos para o tratamento de leucemias e linfomas^{3,5} e para tumores sólidos^{25,26} em populações adultas.

Foram descritos, respectivamente, 30 a 50% e 40% de incidência de MB, dados inferiores aos encontrados no nosso estudo. Esses resultados eram esperados visto que tem sido descrito que pacientes mais jovens apresentam um risco maior de desenvolver MB devido à uma maior taxa mitótica epitelial²⁴.

A análise da ocorrência de MB de acordo com o protocolo quimioterápico utilizado mostrou maior incidência em pacientes que receberam doxorrubicina (91,83%), MTX em altas (86,66%) e baixas (80%) doses e a combinação de MTX, ciclofosfamida e doxorrubicina (87,5%). Na literatura são escassos os estudos que analisem a toxicidade bucal comparando com os protocolos quimioterápicos utilizados em pacientes pediátricos. O Grupo Europeu de Osteossarcoma²⁷ estudou um protocolo específico em 533 pacientes com osteossarcoma composto por doxorrubicina e cisplatina e observaram que 67% desenvolveram algum grau de mucosite bucal, sendo a mucosite severa diagnosticada em 43% dos pacientes. No presente estudo observamos uma maior incidência de MB nos pacientes que utilizaram doxorrubicina (91,83% dos ciclos). Porém, em nossos resultados identificamos um menor percentual de MB severa (20,4% dos ciclos). Isso pode estar relacionado ao fato de todos os nossos pacientes receberem avaliações bucais diárias e frente à identificação de um quadro inicial de MB, a FBM foi empregada como tratamento diminuindo a manifestação severa da doença. A FBM é conhecida por diminuir a severidade da MB acelerando o reparo tecidual^{5,20,28}. O guideline publicado pela *Mucositis Study Group of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer and International Society of Oral Oncology (MASCC/ISOO)*⁵ dentre as práticas clínicas para o controle da MB, define FBM para prevenção de mucosite em pacientes recebendo condicionamento para transplante de células progenitoras hematopoiéticas (TCPH) com altas doses de quimioterapia, com ou sem irradiação de todo corpo.

Ao avaliarmos a severidade de MB gerada por cada protocolo, observamos que o protocolo baseado no uso de MTX, ciclofosfamida e doxorrubicina desenvolveu maior toxicidade estomatológica, sendo observada MB severa em 50% dos ciclos. Este protocolo é utilizado para o tratamento de linfoma não Hodgkin (protocolo COMRAP), leucemia (interfase, HR2). O alto risco para incidência de MB associado a protocolos de TCPH e protocolos utilizando 5-FU e MTX em altas doses está bem evidenciado na literatura; contudo até o presente momento nenhum estudo mapeou a toxicidade bucal gerada por protocolos quimioterápicos utilizados no tratamento de neoplasias da infância.

Além dos protocolos quimioterápicos, outros fatores de risco para a MB foram identificados no presente estudo dentre eles alterações nos níveis de plaquetas,

leucócitos, hemoglobina e bilirrubina. Tem sido descrito na literatura a quimioterapia promove redução da função da medula óssea^{15,16}. Em paralelo, escassos estudos tem demonstrado a relação entre o desenvolvimento de MB e os neutropenia^{6,29-32}, leucopenia^{6,31} e plaquetopenia³³. No presente estudo foi observada uma associação positiva entre presença de MB e menores valores de plaquetas em D1, D5, D10 e D15. Bem como, foi demonstrado pela curva de ROC que a avaliação de plaquetas tem boa sensibilidade e especificidade para predizer o desenvolvimento de mucosite. Semelhante aos nossos resultados, recentemente, Mendonça et al. (2015)³³ demonstraram em uma população pediátrica em tratamento para leucemia significativa associação entre severidade de MB e baixos níveis de plaquetas. Com base nos nossos resultados podemos inferir que baixos níveis de plaquetas podem ser considerados fator de risco para incidência de MB.

Outro importante aspecto hematológico que vem sendo discutido na literatura é a relação entre a contagens de leucócitos e neutrófilo com a MB. Redução da resposta imunológica mediada por leucócitos, especialmente os neutrófilos, tem sido associadas com complicações bucais como a mucosite^{31,34-36}. Neste sentido, alguns estudo como os realizados por Rapoport et al. (2011)³⁴, McCann et al. (2009)³⁵ e Matsukawa et al. (2016)³⁶ demonstraram que a duração e severidade de MB está correlacionada com a recuperação de neutrófilos. De acordo com Suresh et al. (2010)⁶, níveis de leucócitos abaixo 3.000/uL aumentam o risco de ocorrência de MB em pacientes recebendo quimioradioterapia. Esses dados corroboram os achados do presente estudo que demonstraram associação significativa entre presença de MB e níveis mais baixos de leucócitos. Em D1, pacientes com MB apresentavam mediana de nível de leucócitos em torno de 3.000/uL, enquanto que em pacientes sem MB, esse valor foi significativamente maior (4.600/uL).

Outros achados interessantes obtidos no presente estudo foram a associação entre baixos níveis de hemoglobina e altos níveis de bilirrubina (hepatotoxicidade) com a severidade de MB. Além disso, foi demonstrado pela curva de ROC que a avaliação de bilirrubina tem boa sensibilidade e especificidade para predizer o risco de desenvolvimento de mucosite. Dados como estes não foram reportados previamente na literatura porém, sabe-se que muitos agentes quimioterápicos causam destruição temporária de elementos da medula óssea incluindo as hemácias. Porém, regimes terapêuticos para o tratamento de doenças malignas hematológicas e tumores sólidos, frequentemente estão associados a um aumento da toxicidade hepática e renal¹⁵⁻¹⁷.

Acredita-se que o aumento nos níveis de bilirrubina pode ser resultado de uma maior destruição de hemácias (hemólise). Além disso, os quimioterápicos podem danificar as células hepáticas e promover menor metabolização dos medicamentos que por sua vez, não sendo eliminados permanecem na corrente sanguínea e podem resultar em maior MB¹⁶.

Baseado nas análises realizadas neste estudo pode-se concluir que a MB em pacientes oncológicos pediátricos está relacionada ao tipo de protocolo utilizado, com a diminuição nos níveis de plaquetas, leucócitos, hemoglobina bem como, com o aumento de bilirrubina. Os níveis de plaquetas e de bilirrubina podem ser considerados como fatores de risco para prever o desenvolvimento de mucosite.

REFERÊNCIAS

1. Silva JKO, Moreira Filho DC, Mahayru N, Ferraz RO, Frisentino RS. Câncer Infantil: Monitoramento da Informação através dos Registros de Câncer de Base Populacional. *Revista Brasileira de Cancerologia* 2012; 58(4): 681-686
2. <http://www.inca.gov.br/estimativa/2016/index.asp?ID=2> acessado em junho de 2016.
3. Vera-Llonch M, Oster G, Ford CM, Lu J, Sonis S. Oral mucositis and outcomes of autologous hematopoietic stem-cell transplantation following high-dose melphalan conditioning for multiple myeloma. *J Support Oncol.* 2007;5:231-235
4. Sonis ST. A biological approach to mucositis. *J Support Oncol.* 2004; 2:21-32.
5. Lalla RV, Bowen J, Barasch A, Elting LS, Epstein JB, Keefe DM, McGuire DB, et al. MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy. *Cancer.* 2014; v. 120, nº.10, p. 1453–1461.
6. Suresh AV, Varma PP, Sinha S, Deepika S, Raman R, Srinivasan M, et al. Risk-scoring system for predicting mucositis in patients of head and neck cancer receiving concurrent chemoradiotherapy. *J Cancer Res Ther.* 2010; 6(4): 448-451.
7. Tulsyan S, Agarwal G, Ial P, Mittal B. Significant role of CYP450 genetic variants in cyclophosphamide based breast cancer treatment outcomes: a multi-analytical

- strategy. *Clinica Chimica Acta*. 2014; v.434, p.21–28
8. Liu X, Yang Y, Feng X, Shen H, Liu J, Liu X, Niu Y. Early versus late distant metastasis and adjuvant chemotherapy alone versus both radiotherapy and chemotherapy in molecular apocrine breast cancer. *Oncotarget*. 2016
 9. Csordas LK, Lautner-Csorba O, Semsei AF, Harnos A, Hegyi M, Erdelyi DJ, et al. Associations of novel genetic variations in the folate-related and ARID5B genes with the pharmacokinetics and toxicity of high-dose methotrexate in paediatric acute lymphoblastic leukaemia. *British Journal of Haematology*. 2014
 10. Raber-Durlacher JE, Elad S, Barasch A. Oral mucositis. *Oral Oncol*. 2010; 46(6): 452-456
 11. Patussi C, Sassi LM, Munhoz EC, Cotti RTS, Schussel JL. Clinical assessment of oral mucositis and candidiasis compare to chemotherapeutic nadir in transplanted patients. *Braz Oral Res*. 2014, 28(1):1-7
 12. Al-Dasooqi N, Sonis ST, Bowen JM, Bateman E, Blijlevens N, Gibson RJ, et al. Emerging evidence on the pathobiology of mucositis. *Support Care Cancer*. 2013; v.21, n°.11, p.3233-3241.
 13. Wohlschlaeger MSN. Prevention and treatment of mucositis: a guide for nurses. *J Pediatr Oncol Nurs*. 2004; 21(5):281-287
 14. Elting LS, Cooksley C, Chambers M, Cantor SB, Manzullo E, Rubenstein EB. The burdens of cancer therapy. Clinical and economic outcomes of chemotherapy-induced mucositis. *Cancer* 2003; 98:1531-1539
 15. Miron I, Moisa SM, Lucaci L, Arsenescu-Georgescu C, Miron L, Ciubara A, Burleal M. Chemotherapy-related toxicity in childhood neoplasia. *JBUON* 2014; 19(4):1070-1075
 16. Silva RS, Ávila FF, Soares MBO. Perfil hematológico e bioquímico sérico de pacientes submetidas à quimioterapia antineoplásica. 2013; 2(2):32-45
 17. Fisch S, Liao R, Hsiao LL, Lu T. Early Detection of Drug-Induced Renal Hemodynamic Dysfunction Using Sonographic Technology in Rats. *J Vis Exp*. 2016; (109): 52409
 18. Chaveli-López B. (2014) Oral toxicity produced by chemotherapy: A systematic review. *J Clin Exo Dent* 6(1): e81-90

19. Sonis ST, Oster G, Fuchs H, Bellm L, Bradford WZ, Edelsberg J et al. Oral mucositis and the clinical and economic outcomes of hematopoietic stem-cell transplantation. *J Clin Oncol* 2001; 19: 2201-2205
20. Bezineli LM, de Paula Eduardo F, da Graça Lopes RM, Biazevic MG, de Paula Eduardo C, Correa L, et al. Cost-effectiveness of the introduction of specialized oral care with laser therapy in hematopoietic stem cell transplantation. *Hematol Oncol* 2014; 32(1): 31-39
21. McGuire DB, Fulton JS, Park J, Brown CG, Correa ME, Eilers J, et al. Systematic review of basic oral care for the management of oral mucositis in cancer patients. *Support Care cancer* 2013; 21(11): 3165-31
22. Kwon Y. Mechanism-based management for mucositis: option for treating side effects without compromising the efficacy of cancer therapy. *OncoTargets and Therapy*. 2016; 9: 2007-2016
23. Almeida VL, Leitão A, Reina LCB, Montanari CA, Donnici CL, Lopes MTP. Câncer e agentes antineoplásicos ciclo-celular específicos e ciclo-celular não específicos que interagem com o dna: uma introdução. *Quim. Nova*, 2005; 28(1): 118-129
24. Pico JL, Avila-Garavito A, Naccache P. Mucositis: its occurrence, consequences, and treatment in oncology setting. *Oncologist*. 1998; 3(6): 446-451
25. Wang HM, Lin CY, Hsieh CH, Hsu CL, Fan KH, Chang JT, et al. Induction chemotherapy with dose-modified docetaxel, cisplatin, and 5-fluorouracil in Asian patients with borderline resectable or unresectable head and neck cancer. *J Formos Med Assoc*. 2016; 16: 30015-30018
26. Scully C, Sonis S, Diz PD. Oral mucositis. *Oral Dis*. 2006; 12:229-241
27. MCTiernan A, Jinks RC, Sydes MR, Uscinska B, Hook JM, van Glabbeke M, et al. Presence of chemotherapy-induced toxicity predicts improved survival in patients with localized extremity osteosarcoma treated with doxorubicin and cisplatin: A report from the European Osteosarcoma Intergroup. *Eur J Cancer* 2012; 48(5): 703-712
28. MIGLIORATI, C. et al. Systematic review of laser and other light therapy for the management of oral mucositis in cancer patients. *Supportive care in cancer.*, v. 21, no. 1, p. 333-341
29. Unpublished. Curra M, Baldin JJCM, Martins MAT, Carvalho ALH, Gaio EJ, Rosing CK, et al. A prospective study of incidence of oral mucositis and its association with

- gingivitis, neutropenia, leukopenia and IL-1 β serum level in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation submitted to preventive oral mucositis protocol. Support Care Cancer 2016.
30. Lieschke GJ, Ramenghi U, O'Connor MP, Sheridan W, Szer J, Morstyn G. Studies of oral neutrophil levels in patients receiving G-CSF after autologous marrow transplantation. Br J Haematol 1992; 82(3): 589-595
 31. Cheng KK, Lee V, Li CH, Yuen HL, Epstein JB. Oral mucositis in pediatric and adolescent patients undergoing chemotherapy: the impact of symptoms on quality of life. Support Care Cancer 2012; 20(10):2335-2342
 32. Rapoport BL. Management of the cancer patient with infection and neutropenia. Semin Oncol 2011; 38(3):424-430
 33. Mendonça RMH, Araújo M, Levy CE, Morari J, Silva RA, Yunes JA, et al. Oral Mucositis in Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia Patients: Evaluation of Microbiological and Hematological Factors. Pediatric Hematology and Oncology 2015; 32(5): 322-330.
 34. Rapoport BL. Management of the cancer patient with infection and neutropenia. Semin Oncol 2011; 38(3):424-430.
 35. McCan S, Schwenkglenks M, Bacon P, Einsele H, D'Addio A, Maertens J, et al. The Prospective Oral Mucositis Audit: relationship of severe oral mucositis with clinical and medical resource use outcomes in patients receiving high-dose melphalan or BEAM-conditioning chemotherapy and autologous SCT. Bone Marrow Transplant 2009; 43(2):141-147
 36. Matsukawa T, Hashimoto D, Sugita J, Nakazawa S, Matsushita T, Kashiwazaki H, et al. Reduced-dose methotrexate in combination with tacrolimus was associated with rapid engraftment and recovery from oral mucositis without affecting the incidence of GVHD. International Journal of Hematology 2016; 104(1): 117-124

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Tendo em vista todas as complicações que a mucosite bucal pode causar interferindo na qualidade e por vezes, na sobrevivência do paciente sabemos que o conhecimento da patobiologia e dos seus fatores de risco se faz necessário para o desenvolvimento de intervenções efetivas durante o suporte ao paciente oncológico.

A patobiologia da mucosite bucal está bem descrita na literatura, orientando dessa forma os momentos em que se deve atuar preventivamente. Contudo, poucos estudos tem descrito a influência de fatores de risco sobre a incidência e gravidade da mucosite bucal. Neste sentido, os trabalhos apresentados nesta tese vieram a contribuir para a elucidação de fatores envolvidos no desenvolvimento da mucosite bucal em pacientes submetidos ao transplante de células progenitoras hematopoiéticas e em pacientes oncopediátricos. No que tange aos pacientes submetidos ao transplante de células progenitoras hematopoiéticas, está bem reportado na literatura a prevalência da mucosite bucal e as comorbidades associadas à esta durante o tratamento. Assim sendo, medidas preventivas são descritas como prioridade para estes pacientes. Porém, mesmo os pacientes que recebem o tratamento preventivo seguem desenvolvendo a doença e pouco foi descrito sobre os fatores que estão associados a mucosite nestes pacientes. Baseando-se nos resultados do artigo 1 pudemos demonstrar que neutropenia e leucopenia são fatores de risco importantes para o agravamento da mucosite bucal em pacientes submetidos ao transplante de células progenitoras hematopoiéticas que receberam tratamento preventivo para MB. Desta forma, medidas para tentar minimizar esses fatores se fazem necessárias.

No que tange aos pacientes oncopediátricos, procurou-se estabelecer os fatores de risco para mucosite bucal principalmente a partir da análise dos diferentes protocolos terapêuticos. Neste segundo estudo pode-se constatar que pacientes, sem medidas preventivas para mucosite bucal, desenvolveram a mucosite bucal principalmente associada a protocolos baseados no uso de MTX e doxorrubicina; e o agravamento das lesões de mucosite bucal esteve associado ao uso concomitante de MTX, doxorrubicina e ciclofosfamida. Além disso, foi demonstrada associação entre incidência de mucosite bucal com a diminuição nos níveis de plaquetas, leucócitos, hemoglobina bem como, com o aumento de bilirrubina. Baseando-se nos resultados do segundo artigo, sugere-se que seja empregado protocolo preventivo para mucosite bucal em pacientes pediátricos recebendo MTX, doxorrubicina e ciclofosfamida; também sugere-se que níveis de

plaquetas e bilirrubinas sejam monitorados a fim de predizer se os pacientes que irão necessitar de prevenção para MB visto que se mostraram fatores de risco importantes para essa condição.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABRAHAM, J.; EARL, H.M.; PHAROAH, P.D.; CALDAS, C. Pharmacogenetics of cancer chemotherapy. **Biochimica et Biophysica Acta** 2006: 168-183.

AL-DASOOQI, N.; SONIS, S.T.; BOWEN, J.M.; BATEMAN, E.; BLIJLEVENS, N.; GIBSON, R.J.; et al. Emerging evidence on the pathobiology of mucositis. **Support Care Cancer**. 2013; v.21, nº.11, p.3233-3241.

ALMEIDA, V.L.; LEITÃO, A.; REINA, L.C.B.; MONTANARI, C.A.; DONNICI, C.L.; LOPES, M.T.P. Câncer e agentes antineoplásicos ciclo-celular específicos e ciclo-celular não específicos que interagem com o dna: uma introdução. **Quim. Nova**, v. 28, n. 1, p.118-129, 2005.

ANTUNES, H.S. et al. Low-power laser in the prevention of induced oral mucositis in bone marrow transplantation patients: a randomized trial. **Blood**, v. 109, p. 2250-5, 2007.

BELLM, L.A. et al. Defining clinically meaningful outcomes in the evaluation of new treatments for oral mucositis: Oral mucositis patient provider advisory board. **Cancer Invest.**, v.20, p.793-800, 2002.

BENKOVIC, V.; KOPJAR, N.; KNEZEVIC, A.H.; DIKIV, D.; BASIC, I.; RAMIC, S.; VICULIN, T.; KNEZEVIC, F.; ORSOLIC, N. Evaluation of Radioprotective Effects of Propolis and Quercetin on Human White Blood Cells in Vitro. **Biol. Pharm. Bull.** 2008; v.31, p. 1778-1785.

BEZINELI, L.M. et al. Quality of life related to oral mucositis of patients undergoing haematopoietic stem cell transplantation and receiving specialised oral care with low-level laser therapy: a prospective observational study. **Eur J Cancer Care**. 2015.

BEZINELLI, L.M. et al. Cost-effectiveness of the introduction of specialized oral care with laser therapy in hematopoietic stem cell transplantation. **Hematol Oncol**. 2014; v. 32, p. 31-39.

BONAN, P.R.F.; LOPES, M.A.; ALVES, F.A.; ALMEIDA, O.P. Clinical, biological, histological features and treatment of oral mucositis induced by radiation therapy: a literature review. **Rev Bras Cancerol**. 2005; v.51, nº. 3, p. 235-422.

BULTZINGSLOWEN, I.; BRENNAN, M.T.; SPIJKERVET, F.K.; LOGAN, R.; STRINGER, A.; RABER-DURLACHER, J.E.; et al. Growth factors and cytokines in the prevention and treatment of oral and gastrointestinal mucositis. **Support Care Cancer**. 2006 Jun;14(6):519-27. Epub 2006 Apr 21.

CHABNER, B. A.; CALABRESI, P. Em *As Bases Farmacológicas da Terapêutica*; Goodman. **Graw Hill**: Rio de Janeiro, 1995, p. 903-949.

CHAVELI-LÓPEZ, B.; BAGÁN-SEBASTIÁN, J.V. Treatment of oral mucositis due to chemotherapy. **J Clin Exp Dent**. 2016; v.8, nº.2, p. e201-209.

CHOR, A. et al. Low-power laser to prevent oral mucositis in autologous hematopoietic stem cell transplantation. **Eur J Haematol**. 2010; v. 84, p. 178-179.

CORACIN FL. Estudo do polimorfismo c677t do gene da metilenotetrahidrofolato redutase (MTHFR) em pacientes com mucosite do trato gastrointestinal após transplante alogênico de medula óssea. Tese apresentada à Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo, para obtenção do título de Doutor pelo Programa de Pós-graduação Odontologia. São Paulo 2009.

CSORDAS LK, LAUTNER-CSORBA O, SEMSEI AF, HAR-NOS A, HEGYI M, ERDELYI DJ, et al. Associations of novel genetic variations in the folate-related and ARID5B genes with the pharmacokinetics and toxicity of high-dose methotrexate in paediatric acute lymphoblastic leukaemia. **British Journal of Haematology**. 2014.

CURRA, M, MARTINS MAT, LAUXEN IS, PELLICOLI ACA, SANT'ANA FILHO M, PAVESI VC, CARRARD VC, MARTINS MD. Effect of topical chamomile on immunohistochemical levels of IL-1 β and TNF- α in 5-fluorouracil-induced oral mucositis in hamsters. **Cancer Chemotherapy and Pharmacology**. 2012; v.71, p. 293 - 299.

DEVAJARU, C.J.; LOKANATHA, D.; BAPSY, P.P.; SURESH, A.V.; VISWANATH, G; SANDHYA, B. Risk Scoring for Predicting Mucositis in Indian Patients with Esophageal Carcinoma Receiving Concurrent Chemoradiotherapy. **Gastrointestinal Cancer Research**. 2009; v.3, p.4-6.

EDUARDO, deP.F. Severity of oral mucositis in patients undergoing hematopoietic cell transplantation and an oral laser phototherapy protocol: a survey of 30 patients. **Photomed Laser Surg**. 2009; v.27, p.137-144.

EILERS, J E MILLION R. Clinical update: prevention and management of oral mucositis in patients with cancer. **Seminars in Oncology Nursing**. 2011; v. 27, nº.4, p. E1-E16.

ELTING, L.S.; COOKSLEY, C.; CHAMBERS, M.; CANTOR, S.B.; MANZULLO, E.; RUBENSTEIN, E.B. The burdens of cancer therapy. Clinical and economic outcomes of chemotherapy-induced mucositis. **Cancer**. 2003; v. 98, p. 1531-1539.

EPSTEIN, J.B; GORSKY, M.; CALDWELL, J.; Fluconazole mouthrinses for oral candidiasis in postirradiation, transplant, and other patients. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Radiol Endod**. 2002; v.93, p. 671-675.

FERLAY, J.; SHIN, H.R.; BRAY, F.; FORMAN, D.; MATHERS, C.; PARKIN, D.M. [Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008](#). **Int J Cancer**. 2010; 127:2893-917.

FINCH, P.W.; MARK CROSS, L.J.; MC AULEY, D.F.; FARREL, C.L. Palifermin for the protection and regeneration of epithelial tissues following injury: new findings in basic research and pre-clinical models. **J Cell Mol Med**. 2013; v.17, nº 9, p. 1065-1087.

FLIEDNER, M.; BAGUET, B.; BLANKART, J.; DAVIES, M.; HENRIQUES, E.; LEATHER, A.; et al. Palifermin for patients with haematological malignancies: shifting nursing practice from symptom relief to prevention of oral mucositis. **Eur J Oncol Nurs**. 2007; 11 (Suppl 1):S19-S26.

FONTELONGA, A. Mucosite. Saúde na internet. 2001 [acesso 2015 Aug 29]. Disponível em: <http://www.mni.pt/guia/index.php?file=guia-artigo&cod=57>.

GONZÁLES DM, CABRERA SJ, HURLÉ AD. Farmacogenética em oncologia: **Medicina Clínica**. 2008; v.131, n.5, p.184-195.

HOFFMANN, T. Oral Mucositis: A Challenging Complication of Radiotherapy, Chemotherapy and Radiochemotherapy. Part 1 pathogenesis and prophylaxis of mucositis. **Head Neck**. 2003; P.1057-1070.

HOHLOCH, K.; ZEYNALOVA, S.; CHAPUY, B.; PFREUNDSCHUH, M.; LOEFFLER, M.; ZIEPERT, M.; et al. Modified BEAM with triple autologous stem cell transplantation for patients with relapsed aggressive non-Hodgkin lymphoma. **Ann Hematol**. 2016; v.95, n.º.7, p.1121-1128.

HUANG, J.; ZHAO, Y.; XU, Y.; ZHU, Y.; HUANG, J.; LIU, Y.; et al. Comparative effectiveness and safety between oxaliplatin-based and cisplatin-based therapy in advanced gastric cancer: A meta-analysis of randomized controlled trials. **Oncotarget**. 2016.

KANUGA, S. Cryotherapy and keratinocyte growth factor may be beneficial in preventing oral mucositis in patients with cancer, and sucralfate is effective in reducing its severity. **Journal of the American Dental Association**. 2013; v. 144, p.928–929.

KARAGOZOGLU, S.; FILIZ ULUSOY, M. Chemotherapy: the effect of oral cryotherapy on the development of mucositis. **Journal of clinical nursing**. 2005; v. 14, p. 754–765.

KEEFE, D.M.; PETERSON, D.E.; SCHUBERT, M.M. Developing evidence-based guidelines for management of alimentary mucositis: process and pitfalls. **Support Care Cancer**. 2006; v. 14, p. 492-498.

KHOURI, V.Y. et al. Use of therapeutic laser for prevention and treatment of oral mucositis. **Braz Dent J**. 2009; v. 20, p. 215-220.

KWON, Y. Mechanism-based management for mucositis: option for treating side effects without compromising the efficacy of cancer therapy. **OncoTargets and Therapy**. 2016; v. 9, p. 2007-2016.

LALLA RV, BOWEN J, BARASCH A, ELTING LS, EPSTEIN JB, KEEFE DM, MCGUIRE DB, et al. MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy. **Cancer**. 2014; v. 120, n.º.10, p. 1453–1461.

LAURITANO, D.; PETRUZZI, M.; DI STASIO, S.; LUCCHESI, A. Clinical effectiveness of palifermin in prevention and treatment of oral mucositis in children with acute lymphoblastic leukemia: a case-control study. **Int J Oral Sci.** 2014; v.6, nº1, p. 27-30.

LEE SY, MCLEOD H. Pharmacogenetic tests in cancer chemotherapy: what physicians should know for clinical application. **J Pathol** 2011; v. 223, p.15–27.

LIU X, YANG Y, FENG X, SHEN H, LIU J, LIU X, NIU Y. Early versus late distant metastasis and adjuvant chemotherapy alone versus both radiotherapy and chemotherapy in molecular apocrine breast cancer. **Oncotarget.** 2016.

LIU Y, YIN Y, SHENG C, LU X, WANG F, LIN Z, TIAN H, XU A, ZHANG J. Association of ABCC2 224C.T Polymorphism with High-Dose Methotrexate Plasma Concentrations and Toxicities in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. **Plosone** 2014; 9(1): e82681-7.

LOGAN, R.M. et al. The role of pro-inflammatory cytokines in cancer treatment-induced alimentary tract mucositis: pathobiology, animal models and cytotoxic drugs. **Cancer Treat Rev.** 2007; v. 33, p. 448-460.

LOGAN, R.M.; STRINGER, A.M.; BOWEN, J.M.; GIBSON, R.J.; SONIS, S.T.; KEEFE, D.M.K. Is the pathobiology of chemotherapy-induced alimentary tract mucositis influenced by the type of mucotoxic drug administered? **Cancer Chemother Pharmacol.** 2009; v. 63, p.239-251.

LOPES, N.N. et al. Effects of low-level laser therapy on collagen expression and neutrophil infiltrate in 5-fluorouracil-induced oral mucositis in hamsters. **Lasers Surg Med.** 2010; v. 42, p. 546-552.

LUCCHESI, A.; MATARESE, G.; GHISLANZONI, L.H.; GASTALDI, G.; MANUELLI, M.; GHERLONE, E. Efficacy and effects of palifermin for the treatment of oral mucositis in patients affected by acute lymphoblastic leukemia. **Leukemia & Lymphoma.** 2016; v. 57, nº 4, p. 820-827.

MARTINS, C.M.; WAGNER, S.C.; LINDEN, R. Individualização Farmacocinética das Doses de 5-Fluoruracil no Câncer Colorretal. **Revista Brasileira de Cancerologia** 2013; v.59, nº.2, 271-280.

MATTIA E, TOFFOLI G. C677T and A1298C MTHFR polymorphisms, a challenge for antifolate and fluoropyrimidine-based therapy personalisation. **Eur J Cancer.** 2009; v.45, nº.8, p.1333-1351.

MENDONÇA, E.F.; SILVA, C.L.S.; SILVA, J.B.; PALMEIRA, C.M.; SILVA, G.B.L. Oral complications of chemotherapy and radiotherapy in cancer treatment. **Rev ABO Nac.** 2005; v.13, nº.3, p.151-157.

NGUYEN, D.T.; SHAYANI, S.; PALMER, J.; DAGIS, A.; FORMAN, S.J.; EPSTEIN, J., et al. Palifermin for prevention of oral mucositis in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a

- single-institution retrospective evaluation. **Support Care Cancer**. 2015; v. 23, nº 11, p. 3141-3147.
- NICOLATOU-GALITIS, O.; SARRI, T.; BOEWN, J.; PALMA, M.D.; KOULOULIAS, V.E.; NISCOLA, P.; RIESENBECK, D.; STOKMAN, M.; TISSING, W.; YEOH, E.; ELAD, S.; LALLA, R.V. Systematic review of anti-inflammatory agents for the management of oral mucositis in cancer patients. **Support Care Cancer**. 2013; v. 21 p. 3179-3189.
- NIEDERWIESER, D.; BALDOMERO, H.; SZER, J.; GRATWOHL, M.; ALJURF, M.; ATSUTA, Y.; et al. Hematopoietic stem cell transplantation activity worldwide in 2012 and a SWOT analysis of the Worldwide Network for Blood and Marrow Transplantation Group including the global survey. **Bone Marrow Transplant**. 2016; v.51, nº.6, p.778-785.
- NOVIKOFF, S. Pacientes oncológicos. In: Varellis MLZ. O paciente com necessidades especiais na odontologia – manual prático. 1. ed. São Paulo: **Livraria e Editora Santos**. 2005; p. 461-470
- OLIVEIRA, J.A.P.; DIB, L.L.; SOARES, A.L. Atuação odontológica em pacientes oncológicos – suporte e reabilitação. Atualização clínica em odontologia – estomatologia, pacientes especiais e laser. 1. ed. São Paulo: **Editores Artes Médicas**. 2006; p.275-308
- PARALEUKAR, W.; et al. Scoring oral mucositis. **Oral Oncol**. 1998; v. 34, nº. 1, p. 63-71.
- PATUSSI, C.; SASSI, L.M.; MUNHOZ, E.C COTTI, R.T.S.; SCHUSSEL, J.L. Clinical assessment of oral mucositis and candidiasis compare to chemotherapeutic nadir in transplanted patients. **Braz Oral Res**. 2014, v.28, nº.1, p.1-7.
- PICO, J.L.; AVILA-GARAVITO, A.; NACCACHE, P. Mucositis: its occurrence, consequences, and treatment in oncology setting. **Oncologist**. 1998; v.3, nº.6, p.446-451.
- RABER-DURLACHER, J.E.; ELAD, S.; BARASCH, A. Oral mucositis. **Oral Oncol**. 2010; v. 46, nº. 6, p. 452-456.
- RAJSKI, S.; WILLIAMS, R.M. DNA Cross-Linking Agents as Antitumor Drugs. **Chem Rev**. 1998; v.98, n.8, p.2723-2796.
- RECOLONS, M.D.M.S.; LÓPEZ, J.L.; CAMPILLO, M.E.R.R.; KUSTNER, E.C.; VIDAL, J.M.C. Buccodental health and oral mucositis. Clinical study in patients with hematological diseases. **Med Oral Patol Oral Cir Bucal**.2006; v.11, p.E497-502.
- REIS M. Farmacogenética aplicada ao câncer. Quimioterapia individualizada e especificidade molecular. **Medicina**. 2006; v. 39, nº.4, p.515-521.
- ROBIEN, K.; SCHUBERT, M.M.; BRUEMMER, B.; et al. Predictors of Oral Mucositis in Patients Receiving Hematopoietic Cell Transplants for Chronic Myelogenous Leukemia. **Journal of Clinical**

Oncology. 2004; v. 22, n°.7, p. 1268-1275.

RODRÍGUEZ-CABALLERO, A.; TORRES-LAGARES, D.; ROBLES-GARCÍA, M.; PACHÓN-IBÁÑEZ, J.; GONZÁLEZ-PADILLA, D.; GUTIÉRREZ-PÉREZ J.L. Cancer treatment-induced oral mucositis: a critical review. **Int. J. Oral and Maxillofacial Surg.** 2012; v. 41, n°.2, p. 225-238.

ROOPASHRI G.; JAYANTHI K.; GURUPRASAD R. Efficacy of benzydamine hydrochloride, chlorhexidine, and povidone iodine in the treatment of oral mucositis among patients undergoing radiotherapy in head and neck malignancies: A drug trail. **Contemporary Clinical Dentistry.** 2011; v. 2, n°.1, p. 8-12.

ROSENTHAL, D. I.; TROTTI, A. Strategies for Managing Radiation-Induced Mucositis in Head and Neck Cancer. **Semin Radiat Oncol.** 2009; v.19, p.29-34.

RUBENSTEIN, E.B.; PETERSON, D.E.; SCHUBERT, M.; KEEFE, D.; McGUIRE, D.; EPSTEIN, J.; ELTING, L.S; FOX, P.C.; COOKSLEY, C.; SONIS, S.T; Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Treatment of Cancer Therapy-Induced Oral and Gastrointestinal Mucositis. **Cancer.** 2004; v.100, suppl. 9, p. 2026-2046.

RUESCHER, T.J. et al. The impact of mucositis in alpha-hemolytic streptococcal infection in patients undergoing autologous bone marrow transplantation for hematologic malignancies. **Cancer,** 1998; v.82, n.11, p.2275-2328.

RYAN, A.J.; LIN, F.; ATAYEE R.S. Ketamine mouthwash for mucositis pain. **J Palliat Med.** 2009; v.12, no. 11, p. 989-991.

SABATER-RECOLONS, M.M.; LÓPEZ, J.L.; CAMPILLO, MERR.; KÜSTNER, E.C.; VIDAL, J.M.C. Buccodental health and oral mucositis. Clinical study in patients with hematological diseases. **Med Oral Patol Oral Cir Bucal.** 2006; v.11, p.E497-E502.

SANDOVAL, R.L.; KOGA, D.H.; BULOTO, L.S.; SUZUKI, R.; DIB L.L. Management of chemo- and radiotherapy induced oral mucositis with low energy *laser*: initial results of A. C. Camargo Hospital. **J Appl Oral Sci.** 2003; 11: 337-341.

SCHUBERT, M.M. et al. A phase III randomized double-blind placebo-controlled clinical trial to determine the efficacy of low level laser therapy for the prevention of oral mucositis in patients undergoing hematopoietic cell transplantation. **Support Care Cancer.** 2007; v. 15 p. 1145-1150.

SCULLY, C.; EPSTEIN, J.B. Oral health care for the cancer patient. **Eur J Cancer B Oral Oncol.** 1996; v. 32, p. 281-292.

SCULLY, C.; SONIS, S.; DIZ, P.D. Oral mucositis. **Oral Dis.** 2006; v.12, p.229-241.

SILVA, L.C.; SACONO, N.T.; FREIRE, M.C.; COSTA, L.R.; BATISTA, A.C.; SILVA, G.B. The Impact of Low-Level Laser Therapy on Oral Mucositis and Quality of Life in Patients Undergoing Hematopoietic Stem Cell Transplantation Using the Oral Health Impact Profile and the Functional Assessment of Cancer Therapy-Bone Marrow Transplantation Questionnaires. **Photomed Laser Surg.** 2015; v. 33, n°.7, p.357-363.

SONIS, S.T. Mucositis as a biological process: a new hypothesis for the development of chemotherapy-induced stomatotoxicity. **Oral Oncology**, v. 34, p. 39-43, 1998.

SONIS, S.T. et al. Oral mucositis and the clinical and economic outcomes of hematopoietic stem-cell transplantation. **J Clin Oncol.** 2001; v. 19, n.8,p. 2201-2205.

SONIS, S.T. Pathobiology of mucositis. **Semin Oncol Nurs.** 2004; v. 20, p. 11-15.

SONIS, S.T. Oral Mucositis. **Anti-Cancer Drugs.** 2011; v. 22, p. 607–612.

SPENCE, R.A.; JONHSTON, PG. Oncology, ed. **Oxford University Press**: Oxford. 2001; p. 121-132.

STORB, R. Preparative regimens for patients with leukemias and severe aplastic anemia (overview): biological basis, experimental animal studies and clinical trials at the Fred Hutchinson Cancer Research Center. **Bone Marrow Transplant.** 1994; 14 Suppl:S1-S3.

SURESH, A.V.; VARMA, P.P.; SINHA, S.; DEEPIKA, S.; RAMAN, R.; SRINIVASAN, M.; et al. Risk-scoring system for predicting mucositis in patients of head and neck cancer receiving concurrent chemoradio-therapy [rasm-hn]. **J Cancer Res Ther.** 2010; v.6, n°.4, 448-451.

TEIXEIRA, J.F.; MAIA-LEMO, P.D.; CYPRIANO, M.D.; PISANI, L.P. The influence of antineoplastic treatment on the weight of survivors of childhood cancer. **J Pediatr.** 2016; v. 401, p. 1-8.

TOHKIN, M.; ISHIGURO, A.; KANIWA, N.; SAITO, Y.; KURISE, K.; HASEGAWA, R. Prediction of Severe Adverse Drug Reactions Using Pharmacogenetic Biomarkers. **Drug Metab. Pharmacokinet.** 2010; v.25, n°.2, p.122-133.

TULSYAN, S.; AGARWAL, G.; LAL, P.; MITTAL, B. Significant role of CYP450 genetic variants in cyclophosphamide based breast cancer treatment outcomes: a multi-analytical strategy. **Clinica Chimica Acta.** 2014; v.434, p.21–28.

VADHAN-RAJ, S.; GOLDBERG, J.D.; PERALES, M.A.; BERGER, D.P.; VAN DEN BRINK, M.R. Clinical applications of palifermin: amelioration of oral mucositis and other potential indications. **J Cell Mol Med.** 2013; v.17, n°11, p. 1371-1384.

VAYNE-BROSSERT, et al. Effect of topical morphine (mouthwash) on oral pain due to chemotherapy- and/or radiotherapy-induced mucositis: a randomized double-blinded study. **J Palliat Med.**2010; v. 13, no. 2, p. 125-128.

VERA-LLONCH, M.; OSTER, G.; FORD, C.M.; LU, J.; SONIS, S. Oral mucositis and outcomes of autologous hematopoietic stem-cell transplantation following high-dose melphalan conditioning for multiple myeloma. **J Support Oncol.** 2007; v. 5, p.231-235.

WANG, L.; GU, Z.; ZHAI, R.; ZHAO, S.; LUO, L.; LI, D. Efficacy of Oral Cryotherapy on Oral Mucositis Prevention in Patients with Hematological Malignancies Undergoing Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. **PLoS ONE.** 2015; v.10, n°.5, p. e0128763.

WANG, L.; H.U.J.; SUN, Y.; HUANG, H.; CHEN, J.; LI, J. Does High-Dose Cytarabine Cause More Fungal Infection in Patients With Acute Myeloid Leukemia Undergoing Consolidation Therapy: A Multicenter, Prospective, Observational Study in China. **Medicine (Baltimore).** 2016; v.95, n°.4, p. e2560.

WANG, H.M.; LIN, C.Y.; HSIEH, C.H.; HSU, C.L.; FAN, K.H.; CHANG, J.T.; et al. Induction chemotherapy with dose-modified docetaxel, cisplatin, and 5-fluorouracil in Asian patients with borderline resectable or unresectable head and neck cancer. **J Formos Med Assoc.** 2016; v.16, p. 30015-30018.

WILKES, J.D. Prevention and treatment of oral mucositis following cancer chemotherapy. **Semin Oncol.** 1998; v.25, p.538-551.

WOHLSCHLAEGER, M.S.N. Prevention and treatment of mucositis: a guide for nurses. **J Pediatr Oncol Nurs.** 2004; v.21, n°.5, p.281-287.

WORTHINGTON, H.V.; CLARKSON, J.E.; BRYAN, G.; FURNESS, S.; GLENNY, A.M.; LITTLEWOOD, A., et al. Interventions for preventing oral mucositis for patients with cancer receiving treatment. **The Cochrane database of systematic reviews.** 2011: Cd000978.

ZANIN, T. et al. Use of 660-nm diode laser in the prevention and treatment of human oral mucositis induced by radiotherapy and chemotherapy. **Photomed Laser Surg.** 2010; v. 28, p. 233-237.

<http://globocan.iarc.fr/Default.aspx> acessado em junho de 2016.

<http://www.inca.gov.br/estimativa/2016/index.asp?ID=2> acessado em junho de 2016.