



Mestrado Integrado em Medicina

Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar
Universidade do Porto

**Mucosite oral nos doentes hemato-oncológicos submetidos a
quimioterapia intensiva – Estudo prospetivo**

Maria Tamara Neves Pereira

Maio de 2017

Estudante:

Maria Tamara Neves Pereira

Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto

Número de estudante: 201006628

Email: tamara.pereira1992@hotmail.com

Orientadores:

Rui Manuel Ferreira Henrique

Grau académico: Doutor

Título profissional: Professor Catedrático Convidado

Email: henrique@ipoporto.min-saude.pt; rmhenrique@icbas.up.pt

Sérgio Miguel Pereira Chacim

Título profissional: Assistente Hospitalar de Hematologia no Serviço de Onco-

Hematologia do Instituto Português de Oncologia do Porto

Email: sergio.chacim@ipoporto.min-saude.pt,schacim@gmail.com

AGRADECIMENTOS:

Ao Professor Rui Henrique, Diretor do Serviço de Anatomia Patológica do Instituto Português de Oncologia (IPO) do Porto, por todo o apoio e encorajamento dado durante todo o processo da elaboração da presente tese, mas sobretudo por ter sido uma inspiração durante todo o curso.

Ao Doutor Sérgio Chacim, Médico Hematologista no Serviço de Onco-Hematologia do IPO do Porto, por me ter acompanhado em todas as fases da elaboração do projeto, mostrando-se sempre disponível para me ajudar, não só a concluir os objetivos com sucesso, como também a compreender as metodologias subjacentes a uma investigação clínica.

Ao Engenheiro Luís Antunes, pela sua disponibilidade em ajudar-me na análise estatística dos resultados obtidos.

Ao amigo Pedro Tavares, por me ter ajudado a ultrapassar os maiores obstáculos que iam surgindo, sem nunca me deixar desistir.

Ao amigo Marco Meireles, pela incansável paciência e por me lembrar que eu estava à altura do desafio.

Ao amigo Ricardo Henriques, por se mostrar sempre disponível qualquer que fosse a minha hesitação.

À amiga Ana Coelho, por ter sido o meu suporte em todo o projeto e por me ajudar a encontrar sempre a melhor solução.

Aos meus melhores amigos, os maiores críticos que poderia ter, por existirem e tornarem tudo mais fácil e alcançável.

À minha mãe, por todo o incentivo, disponibilidade e espírito de sacrifício durante todos estes meses, sem nunca me deixar esquecer aquilo a que me propus desde o início.

LISTA DE ABREVIATURAS:

IMO - Índice de Mucosite Oral

IPO - Instituto Português de Oncologia

LA - Leucemia Aguda

LMA - Leucemia Mielóide Aguda

LLA - Leucemia Linfoblástica Aguda

LNH - Linfoma Não Hodgkin

MO - Mucosite oral

MGI - Mucosite gastrointestinal

MTX - Metotrexato

NCI-CTCAE - National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events

NPT - Nutrição parentérica

OMS - Organização Mundial de Saúde

QT - Quimioterapia

RT - Radioterapia

RTOG - Radiation Therapy Oncology Group

WHO - World Health Organization

WCCNR - Western Consortium for Cancer Nursing Research

RESUMO:

Introdução: A mucosite oral (MO) consiste em lesões inflamatórias e/ou ulcerativas na cavidade oral em doentes submetidos a quimioterapia (QT) ou radioterapia (RT). Trata-se da complicação não hematológica mais severa da terapêutica antineoplásica, afetando cerca de 40 a 80% dos pacientes submetidos a QT. Quando os agentes quimioterápicos são administrados em múltiplos ciclos, o risco de mucosite aumenta a cada ciclo.

Objetivos: O objetivo primário foi avaliar a incidência da MO nos vários ciclos consecutivos de QT para o mesmo doente e correlacionar este dado com as doses cumulativas de QT em doentes com Linfoma não-Hodgkin (LNH) e Leucemia Aguda (LA). O objetivo secundário consistiu na comparação da incidência de MO em doentes com diferentes diagnósticos hemato-oncológicos.

Materiais e Métodos: Foram analisados, prospetivamente e sequencialmente, os registos clínicos de doentes hemato-oncológicos, com indicação para QT de alta dose, admitidos no Instituto Português de Oncologia do Porto (IPO) desde Novembro de 2014 até Julho de 2016, no âmbito do ensaio clínico “*Decisão terapêutica nos doentes hemato-oncológicos com Mucosite: Tratamento Conservador vs Tratamento com dispositivos médicos classe I*”. Foram registadas as características demográficas, clínico-patológicas e calculadas as incidências de MO. Utilizaram-se os testes de *Mann-Whitney* e o teste do *Qui-quadrado*. Diferenças foram consideradas estatisticamente significativas quando $p < 0.05$.

Resultados: A dose cumulativa mediana no grupo que desenvolveu MO foi significativamente inferior à dose no grupo que não desenvolveu MO (3184,00 mg vs 42566,00 mg, $p=0,002$). A incidência da MO na fase de indução foi de 42,6%, enquanto que, na fase de não indução, foi de 31,4% ($p=0,322$). A incidência da MO nos doentes diagnosticados com LMA foi de 60,0%, 50,0% nos doentes com LNH e 47,1% nos doentes com LLA ($p=0,685$).

Conclusão: Nesta população amostral, a incidência da MO não aumentou com a dose cumulativa de QT administrada aos doentes, tendo-se verificado uma incidência superior de MO na fase de indução de QT.

PALAVRAS-CHAVE: mucosite oral – quimioterapia – doses cumulativas – incidência - doente hemato-oncológico

ABSTRACT:

Introduction: Oral mucositis (OM) consists on inflammatory and/or ulcerative damage of the oral cavity in patients undergoing chemotherapy (QT) or radiotherapy (RT). It is the most severe non-haematological complication of antineoplastic therapy, affecting between 40% to 80% of patients undergoing QT. When chemotherapeutic agents are given in multiple cycles, the risk of mucositis increases with each cycle.

Goals: The main goal was to assess the incidence of OM during consecutive QT cycles on the same patient and, then, to correlate these data with cumulative QT in patients with Non-Hodgkin's Lymphoma (NHL) and Acute Leukemia (LA). The secondary goal consisted on comparing the incidence of OM on patients with different hemato-oncological diagnoses and per grade.

Materials and Methods: Clinical records of hemato-oncology cancer patients, admitted to *Instituto Português de Oncologia do Porto (IPO)*, with indication for high dose QT, from November 2014 to July 2016 were enrolled, prospectively and sequentially based on the clinical trial "Decisão terapêutica nos doentes hemato-oncológicos com Mucosite: Tratamento Conservador vs Tratamento com dispositivos médicos classe I". The demographic, clinical-pathological characteristics were registered and the incidences of MO were also calculated. The Mann-Whitney tests and the Chi-square test were used. Differences will be considered statistically significant when $p < 0.05$.

Results: The median cumulative dose in the group that developed OM was significantly lower comparing to the dose in the group that did not develop OM (3184.00 mg vs 42566.00 mg, $p = 0.002$). The incidence of OM in the induction phase was 42.6%, whereas in the non-induction phase it was 31.4% ($p = 0.322$). The incidence of OM in patients diagnosed with AML was 60.0%, 50.0% in patients with NHL and 47.1% in patients with ALL ($p = 0.685$).

Conclusion: During this investigation, the incidence of OM did not increase with the cumulative QT administered to the patients, with a higher incidence of OM in the QT induction phase.

ÍNDICE

| | |
|--|-----------|
| Introdução | 9 |
| Materiais e Métodos | 11 |
| Análise Estatística..... | 12 |
| Seleção de Casos..... | 12 |
| Resultados | 13 |
| Discussão | 16 |
| Conclusão | 20 |
| Referências bibliográficas..... | 21 |
| Anexos..... | 23 |

ÍNDICE DE FIGURAS

| | |
|----------------------|-----------|
| Figura 1..... | 14 |
| Figura 2..... | 14 |
| Figura 3..... | 15 |

ÍNDICE DE TABELAS

| | |
|------------------------|-----------|
| Tabela I..... | 13 |
| Tabela II | 15 |
| Tabela III..... | 16 |

INTRODUÇÃO

O termo *mucosite* surgiu em 1980, visando descrever o desenvolvimento de lesões inflamatórias e/ou ulcerativas na cavidade oral e/ou trato gastrointestinal em doentes submetidos a quimioterapia (QT) ou radioterapia (RT). (1, 2)

A mucosite surge no contexto de doença infecciosa, iatrogenia e/ou imunodeficiência. Em doentes oncológicos, esta entidade clínica deriva, quer da imunodeficiência secundária à neoplasia, quer do contexto iatrogénico causado pela RT e/ou QT de alta dose. (1)

Apesar dos recentes avanços que ocorreram na última década, a mucosite oral (MO) e mucosite gastrointestinal (MGI) secundária a RT ou QT de alta dose continua a ser um assunto de primordial importância, na medida em que se trata da complicação não hematológica mais severa da terapêutica antineoplásica, afetando cerca de 40 a 80% dos pacientes submetidos a QT. (1, 2)

A MO é resultado de um processo patológico complexo para o qual contribuem fatores inerentes ao tratamento e ao paciente, entre os quais fatores específicos da cavidade oral e comorbilidades do doente. (2-4)

Qualquer agente quimioterápico pode potencialmente causar MO (5), sendo que a toxicidade de cada citostático depende da dose em que é administrado, do tempo de exposição do doente ao fármaco, bem como das suas propriedades intrínsecas. (3) Quando estes agentes são administrados em múltiplos ciclos, o risco de mucosite aumenta a cada ciclo. (3)

Do ponto de vista histopatológico, as lesões eritematosas da MO integram cinco fases, nomeadamente: estadio inflamatório ou vascular, iniciado pelo efeito direto da QT e/ou RT que estimula mediadores inflamatórios; estadio de maximização, mediado por fatores de crescimento; estadio de sinalização e amplificação; estadio de ulceração em que há disrupção da integridade da mucosa, causando placa eritematosa que pode progredir para ulceração (2-6). As úlceras orais podem constituir uma porta de entrada para infeções oportunistas, que podem causar bacteriemia e sépsis fatal em contextos de imunossupressão severa. (2, 4, 6) Por fim, o estadio de cura inclui a diminuição da inflamação, culminando na resolução das lesões. (2, 6)

A avaliação da mucosite na prática clínica permanece um desafio, uma vez que não existem critérios diagnósticos *standard* estabelecidos. (3) Desta forma recorre-se a escalas para o estadiamento da MO e/ou MGI, sendo as duas escalas mais utilizadas a

da *World Health Organization* (WHO) (Anexo I) e a escala do *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events version 4.03*. (NCI-CTCAE). (4)

A MO pode apresentar-se clinicamente sob a forma de eritema doloroso, ulceração, sangramento, disartria, disfagia e infeção, estando as manifestações clínicas dependentes do grau de mucosite. (1, 2) De acordo com a escala da WHO (Anexo I), a mucosite grau 3 associa-se a disfagia para sólidos e a mucosite grau 4 impossibilita a nutrição entérica. A dor associada a MO moderada e severa (MO grau 3-4) pode ser suficientemente debilitante ao ponto de causar deterioração do estado geral com perda ponderal, e necessidade de nutrição parentérica (NPT). (1, 2) Adicionalmente, pode originar a redução nas doses dos regimes de QT e/ou RT ou a sua descontinuação, o que condiciona um pior prognóstico, associado a possível diminuição da taxa de sobrevivência à neoplasia e a aumento de custos hospitalares por internamentos prolongados.(1, 2)

O diagnóstico da MO é tipicamente baseado na história e exame físico, uma vez que a relação temporal entre a administração de QT ou RT e a sintomatologia permite frequentemente documentar clinicamente esta condição, embora determinadas lesões orais possam surgir vários meses após a exposição inicial. (4)

A MO consiste na causa mais comum de morbilidade nos doentes oncológicos tratados com QT, sendo um importante determinante da má qualidade de vida destes doentes. (2, 3) Todavia, ainda não existe consenso sobre o protocolo mais eficiente para prevenir e tratar esta condição clínica. (2,8)

A hipótese subjacente a este trabalho é que um maior conhecimento relativamente à influência da QT de alta dose na MO em doentes hemato-oncológicos poderá permitir um tratamento mais eficaz destes doentes, sem necessidade de diminuição das doses de QT, associado a um potencial aumento da sua sobrevida. Sendo assim, este estudo foi o primeiro estudo prospetivo a ser realizado numa população portuguesa no âmbito da MO. O objetivo primário é avaliar a incidência da MO nos vários ciclos de QT para o mesmo doente e correlacionar este dado com as doses cumulativas de QT em doentes com Linfoma não-Hodgkin (LNH) e Leucemia Aguda (LA). O objetivo secundário consiste na comparação da incidência de MO em doentes com diferentes diagnósticos hemato-oncológicos.

Conforme descrito nas *guidelines* da NCCN de 2016, o esquema de QT da maioria dos doentes com LNH e LLA consiste em seis a oito ciclos do protocolo

RHCVAD.(12,13) O esquema de QT HCVAD consiste na instituição dos seguintes fármacos: ciclofosfamida, vincristina, doxorubicina, dexametasona, metotrexato e citarabina.(13,15) Os doentes com LMA são frequentemente submetidos a um esquema de QT de indução com um ciclo de citarabina e idarrubicina e a QT de consolidação é realizada com 4 ciclos de citarabina de alta dose. (16, 17)

MATERIAIS E MÉTODOS:

Este estudo consistiu numa sub-análise de um projeto de investigação clínica intitulado “*Decisão terapêutica nos doentes hemato-oncológicos com Mucosite: Tratamento Conservador vs Tratamento com dispositivos médicos classe I*”, a decorrer no IPO do Porto, tendo sido submetido e aprovado pela Comissão de Ética local, bem como pela Comissão Nacional de Proteção de Dados (processo 4844-714 e autorização nº 6961/2014). A amostra foi submetida a uma randomização estratificada, em que os doentes inicialmente foram estratificados segundo o tipo de doença hemato-oncológica e, posteriormente, submetidos a uma randomização de acordo com a estratégia profilática utilizada – abordagem conservadora ou tratamento com Caphosol®. Até à data, os estudos preliminares não mostraram diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos do estudo. O processo de randomização foi definido pelo programa informático DatInf Randlist® version 1.2. O ensaio clínico iniciou em Julho de 2014 e encerrou em Novembro de 2016.

Neste estudo em questão são analisados, prospetivamente e sequencialmente, os registos clínicos de 52 doentes hemato-oncológicos, com indicação para tratamento de QT de alta dose, admitidos no Instituto Português de Oncologia do Porto (IPO) desde Novembro de 2014 até Julho de 2016, que assinaram um consentimento informado de participação no estudo.

Os critérios de elegibilidade para a análise incluíram: doentes com idade ≥ 18 anos, com diagnóstico morfológico, por citometria de fluxo e/ou histológico, efectuado no IPO do Porto, de Leucemia Mielóide Aguda (LMA), Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) e Linfomas não-Hodgkin (LNH) (de Burkitt e de células do Manto), com indicação para tratamento de QT de alta dose, em 1ª e/ou 2ª linhas.

Os doentes admitidos no estudo foram sujeitos diariamente a auto-avaliação e avaliação por profissionais de saúde especializados, de acordo com as Escalas de avaliação de Mucosite (Anexo I). Adicionalmente, foram submetidos desde o primeiro

dia de QT, a medidas conservadoras, segundo as *guidelines* do *Mucositis Study Group of MASCC/ISSO* – “*Basic oral care and good clinical practices*” (9) (Anexo II). Foram registadas as seguintes características clínico-patológicas: idade no momento do diagnóstico, diagnóstico hemato-oncológico, hábitos tabágicos, presença de prótese dentária, realização de profilaxia (agentes antivíricos ou antifúngicos), esquema de QT utilizado, doses dos fármacos administrados em cada ciclo de QT e a presença de MO.

Análise Estatística

Realizou-se a análise descritiva das principais características demográficas e clínico-patológicas e avaliou-se a variação da incidência da MO com a dose cumulativa de QT em doentes com LNH e LA. A variável $\sum QT$ foi definida como sendo o somatório das doses cumulativas de todos os fármacos quimioterápicos administrados ao doente (em mg).

Utilizaram-se os testes de *Mann-Whitney* com o objetivo de comparar a distribuição de variáveis contínuas (doses cumulativas de QT) entre dois grupos e o teste do *Qui-quadrado* para testar a associação entre duas variáveis categóricas (incidência de MO por fase de QT e por diagnóstico hemato-oncológico). Os dados serão analisados de acordo com o programa SPSS Statistics for Windows, version 23.0. (Chicago: SPSS Inc). As diferenças foram consideradas estatisticamente significativas quando $p < 0.05$. Todos os dados foram tratados de acordo com o estabelecido na legislação portuguesa, de acordo com a Lei nº67/98 de 26 de Outubro, referente à proteção de dados pessoais.

Seleção de Casos

Para as análises da variação da incidência da MO com a dose cumulativa e com o diagnóstico hemato-oncológico, consideraram-se todas as avaliações por ciclo de QT efetuadas aos 52 doentes que integram a amostra, o que fez um total de 231 avaliações.

Para a análise da incidência da MO de acordo com a fase de QT foram consideradas duas fases, nomeadamente: indução e não indução, sendo que a última inclui as fases de aplasia e consolidação. A indução tem a finalidade de atingir a remissão completa, sendo o primeiro ciclo de QT a que o doente é submetido. A fase de aplasia terapêutica segue-se à fase de QT ativa, em que existe uma toxicidade

hematológica iatrogénica. A fase de consolidação consiste na realização dos ciclos de QT seguintes à fase da indução.

Foram contemplados 50 regimes de tratamento de indução, aos quais se sucederam 35 doentes em fase não indução (aplasia ou consolidação), totalizando assim 85 avaliações. A incidência da MO foi calculada para as fases de indução e não indução, sendo a ocorrência de MO contabilizada no máximo uma vez por fase, independentemente do grau de mucosite alcançado.

RESULTADOS:

A população em estudo compreendeu 52 doentes com LNH Burkitt, LNH do Manto, LLA e LMA. A Tabela I apresenta as principais características demográficas e clinico-patológicas desta população.

| Variável | | | | |
|--------------------|-----|------------|--------|-----------|
| <i>Sexo</i> | | | | |
| | M | n (%) | 30 | (58) |
| | F | n (%) | 22 | (42) |
| <i>Idade</i> | | Média (dp) | 51,038 | (19-75) |
| <i>Diagnóstico</i> | | | | |
| | LLA | n (%) | 17 | (33) |
| | LMA | n (%) | 25 | (48) |
| | LNH | n (%) | 10 | (19) |
| <i>Tabagismo</i> | | | | |
| | Sim | n (%) | 14 | (27) |
| | Não | n (%) | 38 | (73) |
| <i>Prótese</i> | | | | |
| | Sim | n (%) | 15 | (29) |
| | Não | n (%) | 37 | (71) |
| <i>Profilaxia</i> | | | | |
| Antifúngicos/ | Sim | n (%) | 43 | (83) |
| Antivíricos | Não | n (%) | 9 | (17) |

Tabela I: Principais características demográficas e clinico-patológicas da população amostral.

A figura 1 exibe a variação da incidência da MO com a dose cumulativa de QT administrada ao longo dos ciclos, tendo sido utilizada a variável Σ QT.

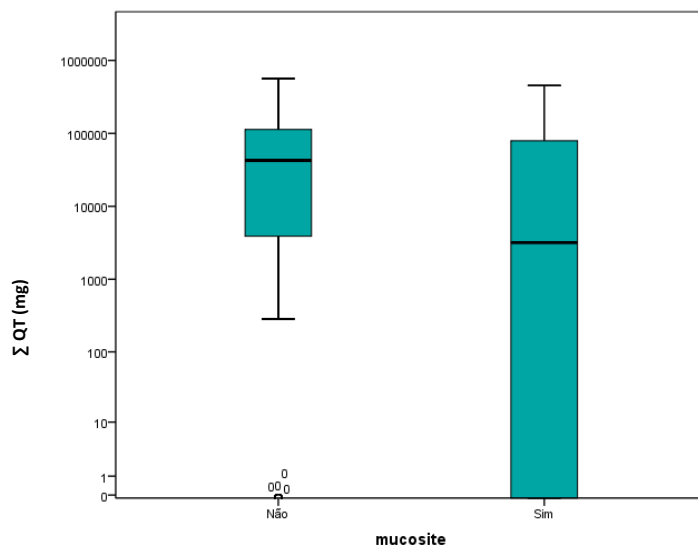


Figura 1: Distribuição da dose cumulativa de quimioterapia (QT) entre os doentes com e sem mucosite oral (MO), apresentada numa escala logarítmica. (N=231; p= 0,002)

A dose cumulativa mediana no grupo que desenvolveu qualquer grau de MO foi significativamente inferior à dose cumulativa no grupo que não desenvolveu MO (3184,00 mg vs 42566,00 mg, p=0,002).

A figura 2 apresenta a incidência da MO de acordo com a fase do regime de QT em questão: indução e não indução (aplasia ou consolidação).

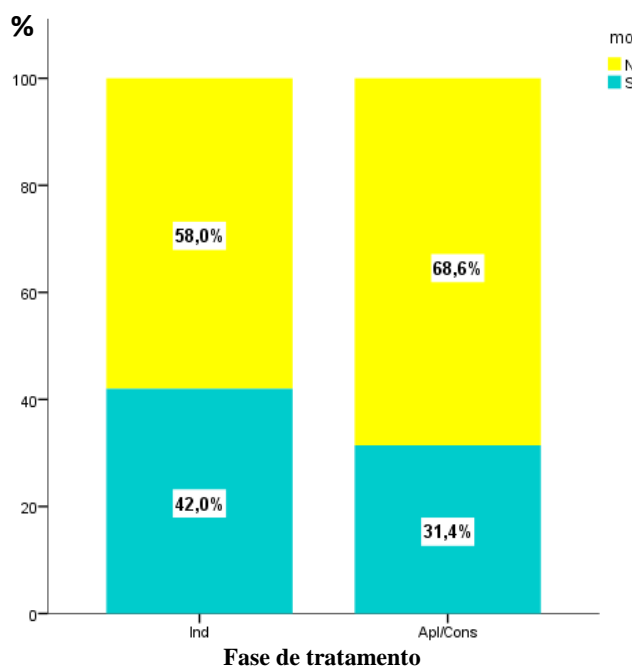


Figura 2: Incidência da mucosite oral (MO) segundo a fase do regime de quimioterapia (QT): fase de indução e fase de não indução (aplasia ou consolidação). (N= 85; p=0,322)

Embora a incidência da MO nos doentes submetidos à fase de indução tenha sido de 42,6%, enquanto que nos doentes na fase de aplasia ou consolidação foi de 31,4%, verificou-se que a ocorrência de mucosite não se encontra significativamente associada à fase de QT ($p=0,322$).

A Tabela II apresenta as frequências absolutas da MO de acordo com a fase do esquema de QT, agrupadas de acordo com a escala da WHO em grau 1-2 e grau 3-4 (Anexo I).

| | Grau 1-2 | Grau 3-4 | Totais |
|---------------------------------------|-----------|----------|-----------|
| Indução | 18 | 3 | 21 |
| Não indução (aplasia ou consolidação) | 10 | 1 | 11 |
| Totais | 28 | 4 | 32 |

Tabela II: Frequências absolutas da mucosite oral (MO) de acordo com o grau e com a fase do regime de quimioterapia (QT). (N=32)

A figura 3 traduz a variação da incidência da MO segundo o diagnóstico hemato-oncológico dos doentes, nomeadamente: Leucemia Mielóide Aguda (LMA), Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) e Linfoma não-Hodgkin (LNH).

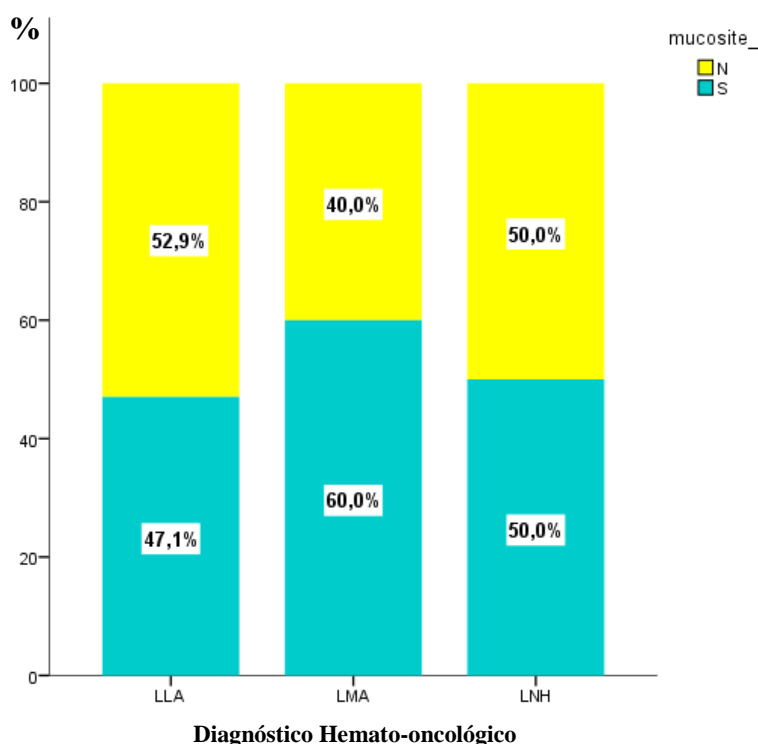


Figura 3: Incidência da mucosite oral (MO) de acordo com o diagnóstico hemato-oncológico: Leucemia Mielóide Aguda (LMA), Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) e Linfoma não-Hodgkin (LNH). (N= 231; $p=0,685$)

A incidência da MO nos doentes diagnosticados com LMA foi de 60,0%, 50,0% nos doentes com LNH e 47,1% nos doentes com LLA ($p=0,685$).

A Tabela III exhibe as frequências absolutas da MO agrupadas de acordo com a escala da WHO (Anexo I) em grau 1-2 e grau 3-4, relativamente ao diagnóstico hemato-oncológico. Nos 28 doentes que desenvolveram MO, 25 deles tiveram mucosite grau 1-2 e somente 3 doentes desenvolveram MO grau 3-4.

| | Mucosite grau 1-2 | Mucosite grau 3-4 | Totais |
|--------|-------------------|-------------------|--------|
| LMA | 13 | 2 | 15 |
| LLA | 8 | 0 | 8 |
| LNH | 4 | 1 | 5 |
| Totais | 25 | 3 | 28 |

Tabela III: Frequências absolutas da mucosite oral (MO) de acordo com o grau e com a fase do regime de quimioterapia (QT). (N=28)

DISCUSSÃO

O estudo intitulado “*Decisão terapêutica nos doentes hemato-oncológicos com Mucosite: Tratamento Conservador vs Tratamento com dispositivos médicos classe I*” corresponde a um projeto de investigação clínica longitudinal, prospetivo, aberto, randomizado e controlado, iniciado em Novembro de 2014, em que os doentes foram avaliados diariamente por profissionais de saúde. O projeto de investigação clínica é resultado unicamente da iniciativa do investigador, sem apoio financeiro ou constrangimentos da indústria farmacêutica. É de salientar o facto de, até então, não existirem projetos de avaliação prospetiva na população portuguesa no âmbito da mucosite oral, sendo escassos inclusive a nível internacional. Esta dissertação baseia-se numa sub-análise do estudo anteriormente referido e foi conduzido com o objetivo principal de avaliar se a incidência da MO aumenta com a dose cumulativa de QT administrada a doentes hemato-oncológicos. Foram calculadas as incidências da MO de acordo com os objetivos e avaliadas de forma comparativa.

No que diz respeito à variação da incidência da MO de acordo com o diagnóstico hemato-oncológico (figura 3), a incidência da MO nos doentes diagnosticados com LMA foi de 60,0%, 50,0% nos doentes com LNH e 47,1% nos doentes com LLA ($p=0,685$). Estes resultados diferem de outros estudos prévios que

demonstraram que a incidência de mucosite em doentes com LA é superior comparativamente a doentes com LNH, o que pode dever-se ao grau de imunossupressão subjacente. (1) Os valores obtidos podem ser explicados, provavelmente, pela reduzida população amostral do estudo que inclui apenas 52 doentes. Outra provável justificação para os resultados obtidos pode consistir no facto de, neste estudo, terem sido incluídos doentes com LNH de alto grau com esquemas de QT intensivos muito similares aos esquemas de QT da LA, o que poderá indiciar um viés de amostragem.

Relativamente à análise da incidência da MO segundo a fase do regime de QT: indução e não indução (aplasia ou consolidação) (figura 2), a incidência da MO na fase de indução foi de 42,6%, enquanto que na fase de não indução foi de 31,4%, verificando-se que a ocorrência de mucosite não se encontra significativamente associada à fase de QT ($p=0,322$).

A maior incidência de MO na fase de indução deve-se possivelmente a um contexto clínico de maior vulnerabilidade do doente oncológico nessa fase do tratamento de QT, caracterizado por alta carga tumoral, bem como pelo elevado nível de imunossupressão induzido pela QT. Nos doentes com LA e LNH, a primeira indução de QT é geralmente muito agressiva, visando erradicar eficazmente as células neoplásicas, causando desta forma internamentos hospitalares prolongados, o que aumenta o risco de infeção nestes doentes (1). É ainda de salientar que das 85 avaliações realizadas para a análise da incidência de MO por fase de QT, 50 ocorreram na fase de indução e somente 35 na fase de aplasia ou consolidação, ou seja, somente 35 doentes foram comparados quanto à incidência de MO na indução e posteriormente no período de não indução (aplasia ou consolidação). Os resultados obtidos (42,6% na fase de indução vs 31,4% na fase não indução) devem-se, provavelmente, à reduzida população amostral do estudo, pelo que, muito embora seja notória a maior incidência de MO na fase de indução, só o aumento da amostra possibilitaria avaliar a significância estatística destes valores.

A figura 1 traduz a distribuição da dose cumulativa de QT entre os doentes com e sem mucosite oral. Neste estudo, a dose cumulativa mediana no grupo que desenvolveu MO foi significativamente inferior à dose no grupo que não desenvolveu MO (3184,00 mg vs 42566,00 mg; $p=0,002$), o que nos mostra que a incidência da MO não aumenta com a dose cumulativa de QT nesta população amostral. Estes valores

contrastam com outros estudos que afirmam que quando os agentes quimioterápicos são administrados em múltiplos ciclos, o risco de mucosite aumenta a cada ciclo.(3)

Estes resultados relativos à dose cumulativa de QT, aliados aos valores de incidência de MO superiores na fase de indução (42,6% na fase de indução vs 31,4% na fase de não indução), conferem validade interna ao estudo, na medida em que a incidência da MO é maior para doses cumulativas mais baixas, que é o que caracteriza a fase de indução (primeira fase do regime de QT).

Os resultados representados na figura 1 (3184,00 mg vs 42566,00 mg; p=0,002) são divergentes comparativamente aos dados da literatura. Tal poderá dever-se a diversos motivos, uma vez que a MO é o resultado de um processo patológico complexo para o qual contribuem fatores inerentes ao tratamento e ao paciente. (3) Atualmente sabe-se que qualquer agente quimioterápico pode potencialmente causar MO (5), contudo o risco de desenvolvimento de MO está clássica e diretamente associado à modalidade, intensidade e à via de administração do regime de QT. (1, 4) A toxicidade de cada quimioterápico depende da dose em que é administrado, do tempo de exposição ao fármaco e das suas propriedades intrínsecas (3).

Neste estudo avaliou-se a variação da incidência da MO de acordo com a variável $\sum QT$, que traduz a administração dos fármacos de forma combinada, o que nos remete para a questão de possíveis interações farmacológicas relevantes. O uso da variável $\sum QT$ para a análise da incidência da MO diminui a fiabilidade do estudo, uma vez que não contempla o risco individual de cada classe de citostático provocar mucosite. No entanto, por outro lado, o uso desta variável aproxima o estudo da realidade, uma vez que são poucas as situações em que os fármacos são de facto administrados de forma isolada.

À luz de outros estudos, pacientes em QT com MTX e outros antimetabolitos são portadores de um risco de mucosite de 20-60%, estando os antimetabolitos e os agentes alquilantes associados a uma maior incidência e severidade de MO. (1, 6)

Face a esta informação, e sendo que o MTX está associado a risco superior de desenvolvimento de MO, bem como as doses elevadas de citarabina utilizadas, procedeu-se à avaliação da incidência de MO com o somatório das doses cumulativas apenas de MTX e citarabina, não tendo sido encontradas diferenças estatisticamente

significativas no que concerne à variação da incidência da MO comparativamente à variável Σ QT utilizada. Estes resultados sugerem a necessidade de novas avaliações no que diz respeito ao efeito da classe do agente antineoplásico na patogénese da MO.

Adicionalmente, o conhecimento mais recente defende que, além da modalidade terapêutica escolhida, parecem existir fatores de risco adicionais, entre os quais os polimorfismos genéticos, que podem condicionar a resposta farmacodinâmica de cada doente aos agentes antineoplásicos, podendo justificar diferenças significativas na severidade da mucosite entre pacientes tratados com o mesmo regime de QT (1, 3), o que pode contribuir para a compreensão dos resultados obtidos.

Outros fatores de risco que contribuem para a MO são as comorbilidades do doente, nomeadamente: malnutrição, neutropenia, infeções secundárias, trauma, tratamento crónico com corticoesteroides, tabagismo e consumo de álcool concomitantes à QT (2-4, 7). Dos factores de risco mencionados, o tabagismo foi o único avaliado no *screening* inicial dos doentes (73% fumadores vs 27% não fumadores, Tabela I), o que pode comprometer a interpretação dos resultados. O estado nutricional do doente assume um papel de primordial importância no estabelecimento da MO, pelo que todos os doentes devem ser avaliados quanto ao seu risco nutricional antes do início da QT (4). Contudo, este parâmetro não fazia parte do objectivo inicial do estudo, pelo que não é possível concluir sobre a sua potencial influência na presente situação.

Atualmente sabe-se que os doentes que não iniciam profilaxia precoce com medidas conservadoras desenvolvem mucosite mais cedo (1), o que torna a higiene oral a chave na prevenção e redução da lesão inicial na mucosite. Assim sendo, é aconselhável a realização de um exame completo à cavidade oral antes do início da QT, visando a redução da quantidade de microorganismos e, redução subsequente da probabilidade de infeções secundárias (2, 4). No caso presente, estes dados não estão disponíveis, atendendo aos objectivos inicialmente traçados. Atendendo ao papel crucial da higiene oral, os doentes foram avaliados quanto à presença de prótese dentária, sendo que 29% tinham prótese e 71% não (tabela I), e quanto à profilaxia com recurso a antifúngicos e/ou antivíricos, em que somente 83% da amostra foi submetida a profilaxia (tabela I). Por outro lado, apesar dos doentes terem sido submetidos a medidas conservadoras, segundo as *guidelines* “*Basic oral care and good clinical practices*” (9) (Anexo II), a forma como puseram em prática as medidas de higiene oral

não foi controlada, o que pode ter comprometido consideravelmente os resultados obtidos.

Por fim, relativamente às frequências absolutas de MO (tabela III), constata-se que nos 28 doentes que desenvolveram MO, 25 doentes tiveram MO grau 1-2 e somente 3 doentes desenvolveram MO grau 3-4. Segundo um estudo retrospectivo de Martinez *et al* a mucosite grau 1-2 ocorreu em 21.9% do total de hospitalizações destes doentes Hemato-oncológicos submetidos a QT intensiva, enquanto que a MO grau 3-4 ocorreu em apenas 4.1% do total das hospitalizações. (1)

No presente estudo, em que a incidência de MO foi considerada independentemente do grau de mucosite, teria sido pertinente fazer a análise isolada da MO grau 3 e grau 4, que corresponde à mucosite moderada a severa, com repercussões clínicas consideráveis e grande impacto na qualidade de vida do doente. Todavia, tal não foi exequível devido à reduzida população amostral.

CONCLUSÃO:

Nesta população amostral, a incidência da MO não aumentou com a dose cumulativa de QT administrada aos doentes, tendo-se verificado um maior número de casos de MO na fase inicial de QT (indução).

Dos 28 doentes que desenvolveram MO, 25 doentes tiveram MO grau 1-2 e somente 3 doentes desenvolveram MO grau 3-4 (moderada a severa).

Face aos resultados obtidos torna-se pertinente a realização de um novo estudo prospetivo com uma amostra mais representativa, que possibilite a identificação de significado estatístico para estas observações preliminares, bem como a análise isolada das incidências da MO grau 3 e grau 4.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Martinez JM PD, Chacim S et all. Mucositis care in acute leukemia and non-Hodgkin lymphoma patients undergoing high-dose chemotherapy. Support Care Cancer. 2014.
2. Campos MIC CC, Aarestrup FM et all. Oral mucositis in cancer treatment: Natural history, prevention and treatment (review). Molecular and Clinical Oncology. 2014;337-40.
3. Niscola P RC, Cupelli L et all. Mucositis in patient with hematologic malignancies: an overview. Haematologica/the hematology journal. 2007.
4. Peterson DE B-DC, Bensadoun RJ et all. Management of oral and gastrointestinal mucosal injury: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow up. Annals of Oncology. 2015;26:139-51.
5. MD RS. Chemotherapy-induced Oral Mucositis. Supportive Oncology ? . 2010.
6. Lalla RV SS, Peterson DE. Management of Oral Mucositis in Patients with Cancer. Dental Clinics of North America. 2008;52:1-61.
7. Dodd MJ MC, Shiba GH et all. Risk factors for chemotherapy-induced oral mucositis: dental appliances, oral hygiene, previous oral lesions and history of smoking. Cancer Invest. 1999;17:278-84.
8. Owlia F KS, Gholami N. Prevention and Management of Mucositis in Patients with Cancer: a Review Article. Iranian Journal of Cancer Prevention. 2012;5(4):216-20.
9. MASCC/ISOO Evidence-based clinical practice guidelines for mucositis secondary to cancer therapy. 2014.
10. Peterson DE LR. Oral Mucositis: the New Paradigms. Current opinion in oncology. 2010;22(4):318-22.
11. DJ H. Cancer treatment-induced mucositis pain: strategies for assessment and management. Therapeutics and Clinical Risk Management. 2006;2(3):251-8.
12. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology - Non Hodgkin's Lymphomas. National Comprehensive Cancer Network. 2016.
13. Thomas AD FS, O'Brien Susan et all. Chemoimmunotherapy with Hyper-CVAD plus Rituximab for the Treatment of Adult Burkitt and Burkitt-Type Lymphoma or Acute Lymphoblastic Leukemia. Cancer 2006;106:1569-80.
14. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology- Acute Lymphoblastic Leukemia. National Comprehensive Cancer Network. 2016.

15. Hoelzer D BRea. Acute lymphoblastic leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2016;27:69-82.
16. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology - Acute Myeloid Leukemia. National Comprehensive Cancer Network. 2016.
17. Fey MF BK. Acute myeloblastic leukaemias in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 24 2013:138-43.
18. McGuire D CM, Johnson J et al. The role of basic oral care and good clinical practice principles in the management of oral mucositis. *Supportive Care in Cancer*. 2006;6:541-7

ANEXOS

I- Escalas de Avaliação de Mucosite

| Grade | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
|-------|---|---|--|---|--|
| WHO | None | Soreness ±erythema | Erythema, ulcers, and patient can swallow solid food | Ulcers with extensive erythema and patient cannot swallow solid food | Mucositis to the extent that alimentation is not possible |
| RTOG | None | Erythema of the mucosa | Patchy reaction <1.5 cm, non-contiguous | Confluent reaction >1.5 cm, contiguous | Necrosis or deep ulceration, ± bleeding |
| WCCNR | Lesions: none Color: pink Bleeding: none | Lesions: 1-4 Color: slight red Bleeding: N/A | Lesions: >4 Color: moderate red Bleeding: spontaneous | Lesions: coalescing Color: very red Bleeding: spontaneous | NA |

Tabela IV: Comparação de escalas de avaliação de mucosite oral (MO). A escala de toxicidade oral da Organização Mundial de Saúde (OMS) avalia os componentes anatómicos, sintomáticos e funcionais da MO. A severidade da condição é graduada com recurso a uma escala de 0 (ausência de MO) a 4 (necessidade de nutrição parentérica). As escalas RTOG e WCCNR avaliam somente as alterações anatómicas associadas com a MO. Adaptado das escalas de *Worth Health Organization (WHO)*, *Radiation Therapy Oncology Group (RTOG)* e *Western Consortium for Cancer Nursing Research (WCCNR)* presentes nas *guidelines* da ESMO “*Management of Oral and Gastrointestinal Mucosal Injury*”. NA: Não aplicável.

| | LM | | BM | | Tongue | | | Floor of mouth | Soft palate |
|----------|-------|-------|-------|------|--------|---------|---------|----------------|-------------|
| | Lower | Upper | Right | Left | Dorsal | Lateral | Ventral | | |
| Atrophy | | | | | | | | | |
| Erythema | | | | | | | | | |
| Edema | | | | | | | | | |
| U/P | | | | | | | | | |

Tabela V: Índice de mucosite oral (IMO). O IMO considera a severidade da MO em termos de eritema, ulceração, atrofia e edema, graduando cada um destes parâmetros de 0 (nenhum) a 3 (severo). Este índice tem mostrado elevada consistência e validade clínica. Adaptado das *guidelines* da ESMO “*Management of Oral and Gastrointestinal Mucosal Injury*”.

Erythema

- | | |
|---|--|
| 0 | None (no change in the color of the mucosa) |
| 1 | mild/moderate (increase in the intensity of the color of the mucosa) |
| 2 | severe (mucosa the color of fresh blood) |

Ulceration/pseudomembrane formation

- | | |
|---|--|
| 0 | no lesions |
| 1 | cumulative surface area of lesion(s) in a single site less than 1 cm ² |
| 2 | cumulative surface area of lesion(s) in a single site greater than or equal to 1 cm ² and less than or equal to 3 cm ² |
| 3 | cumulative surface area of lesion(s) in a single site greater than 3 cm ² |

Tabela VI: Escala de Avaliação da Mucosite Oral. Esta escala tem provado ser altamente reprodutível, possibilitando uma avaliação objetiva da MO, sendo ainda um importante preditor de resultados em pacientes transplantados. O score estima a presença e as dimensões das ulcerações ou pseudomembranas e eritema nos lábios, bochechas, língua, pavimento da cavidade oral e palato. Adaptado das *guidelines* da ESMO “*Management of Oral and Gastrointestinal Mucosal Injury*”.

Anexo II

RECOMMENDATIONS IN FAVOR OF AN INTERVENTION (ie, strong evidence supports effectiveness in the treatment setting listed):

1. The panel recommends that 30 min of oral cryotherapy be used to prevent oral mucositis in patients receiving bolus 5-fluorouracil chemotherapy (II).
2. The panel recommends that recombinant human keratinocyte growth factor-1 (KGF-1/palifermin) be used to prevent oral mucositis (at a dose of 60 µg/kg per day for 3 days prior to conditioning treatment and for 3 days after transplant) in patients receiving high-dose chemotherapy and total body irradiation, followed by autologous stem cell transplantation, for a hematological malignancy (II).
3. The panel recommends that low-level laser therapy (wavelength at 650 nm, power of 40 mW, and each square centimeter treated with the required time to a tissue energy dose of 2 J/cm²), be used to prevent oral mucositis in patients receiving HSCT conditioned with high-dose chemotherapy, with or without total body irradiation (II).
4. The panel recommends that patient-controlled analgesia with morphine be used to treat pain due to oral mucositis in patients undergoing HSCT (II).
5. The panel recommends that benzylamine mouthwash be used to prevent oral mucositis in patients with head and neck cancer receiving moderate dose radiation therapy (up to 50 Gy), without concomitant chemotherapy (I).

SUGGESTIONS IN FAVOR OF AN INTERVENTION (ie, weaker evidence supports effectiveness in the treatment setting listed):

1. The panel suggests that oral care protocols be used to prevent oral mucositis in all age groups and across all cancer treatment modalities (III).
2. The panel suggests that oral cryotherapy be used to prevent oral mucositis in patients receiving high-dose melphalan, with or without total body irradiation, as conditioning for HSCT (III).
3. The panel suggests that low-level laser therapy (wavelength around 632.8 nm) be used to prevent oral mucositis in patients undergoing radiotherapy, without concomitant chemotherapy, for head and neck cancer (III).
4. The panel suggests that transdermal fentanyl may be effective to treat pain due to oral mucositis in patients receiving conventional or high-dose chemotherapy, with or without total body irradiation (III).
5. The panel suggests that 2% morphine mouthwash may be effective to treat pain due to oral mucositis in patients receiving chemoradiation for head and neck cancer (III).
6. The panel suggests that 0.5% doxepin mouthwash may be effective to treat pain due to oral mucositis (IV).
7. The panel suggests that systemic zinc supplements administered orally may be of benefit to prevent oral mucositis in oral cancer patients receiving radiation therapy or chemoradiation (III).

RECOMMENDATIONS AGAINST AN INTERVENTION (ie, strong evidence indicates lack of effectiveness in the treatment setting listed):

1. The panel recommends that PTA (polymyxin, tobramycin, amphotericin B) and BCoG (bacitracin, clotrimazole, gentamicin) antimicrobial lozenges and PTA paste not be used to prevent oral mucositis in patients receiving radiation therapy for head and neck cancer (II).
2. The panel recommends that berylan antimicrobial mouthwash not be used to prevent oral mucositis in patients receiving high-dose chemotherapy, with or without total body irradiation, for HSCT (II), or in patients receiving radiation therapy or concomitant chemoradiation for head and neck cancer (II).
3. The panel recommends that sucralfate mouthwash not be used to prevent oral mucositis in patients receiving chemotherapy for cancer (I), or in patients receiving radiation therapy (I) or concomitant chemoradiation (II) for head and neck cancer.
4. The panel recommends that sucralfate mouthwash not be used to treat oral mucositis in patients receiving chemotherapy for cancer (I), or in patients receiving radiation therapy (II) for head and neck cancer.
5. The panel recommends that intravenous glutamine not be used to prevent oral mucositis in patients receiving high-dose chemotherapy, with or without total body irradiation, for HSCT (II).

SUGGESTIONS AGAINST AN INTERVENTION (ie, weaker evidence indicates lack of effectiveness in the treatment setting listed):

1. The panel suggests that chlorhexidine mouthwash not be used to prevent oral mucositis in patients receiving radiation therapy for head and neck cancer (III).
 2. The panel suggests that granulocyte-macrophage-colony-stimulating factor mouthwash not be used to prevent oral mucositis in patients receiving high-dose chemotherapy, for autologous or allogeneic stem cell transplantation (II).
 3. The panel suggests that misoprostol mouthwash not be used to prevent oral mucositis in patients receiving radiation therapy for head and neck cancer (III).
 4. The panel suggests that systemic pentoxifylline, administered orally, not be used to prevent oral mucositis in patients undergoing bone marrow transplantation (III).
 5. The panel suggests that systemic pilocarpine, administered orally, not be used to prevent oral mucositis in patients receiving radiation therapy for head and neck cancer (III), or in patients receiving high-dose chemotherapy, with or without total body irradiation, for HSCT (II).
-

Tabela VII: Orientações para a abordagem clínica dos doentes com mucosite oral (MO). Adaptado do Mucositis Study Group of MASCC/ISSO – “Basic oral care and good clinical practices”. MASCC/ISSO: Multinational Association of Supportive Care in Cancer and Internacional Society of Oral Oncology; nm: nanómetros; mW: miliwatt.