

Revisão / Review

## Alterações bucais e cuidados orais no paciente transplantado de medula óssea

### Oral alterations and oral care in bone marrow transplant patients

Ana C. Luiz<sup>1</sup>Fernanda P. Eduardo<sup>1</sup>Letícia M. Bezinelli<sup>1</sup>Luciana Correa<sup>2</sup>

Os cuidados gerais relativos ao paciente submetido ao transplante de medula óssea (TMO) incluem avaliações odontológicas rotineiras, as quais devem estar inseridas em um contexto multiprofissional. A cavidade oral constitui um sítio propício a infecções com grande potencial de desenvolvimento de bacteremia, sendo que lesões infecciosas devem ser previamente tratadas e controladas pelo cirurgião-dentista. O objetivo desta revisão é discutir questões em destaque na literatura nacional e internacional referentes aos quadros inflamatórios e infecciosos orais de importância para o paciente transplantado de medula óssea, tanto os predisponentes a complicações durante o transplante, quanto os que ocorrem durante e após a terapia mielossupressora. Destaca-se na literatura a doença periodontal avançada, a qual constitui um quadro infeccioso crônico que deve ser evitado ou controlado durante o TMO, principalmente devido à presença de *S. viridans*. Os fatores de risco para mucosite oral (OM), doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH) e xerostomia ainda não estão definidos, principalmente para OM e DECH. São citadas na literatura alternativas promissoras de tratamento para OM, tais como crioterapia, administração de fatores de crescimento e laserterapia. O risco aumentado de cárie é controverso e, dentre as lesões fúngicas e virais, destacam-se as infecções orais e de orofaringe por *Candida* e pela família de herpesvírus, de importância clínica considerável. Em pacientes pediátricos são relevantes as alterações craniofaciais e dentárias, decorrentes principalmente da radioterapia. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter.* 2008; **30**(6):480-487.

**Palavras-chave:** Alterações bucais; cuidados orais; cavidade oral; transplante de medula óssea.

### Introdução

O estado de saúde bucal do paciente submetido ao transplante de medula óssea (TMO) tem sido considerado nos últimos anos como um fator que interfere diretamente no grau de morbidade durante o tratamento.<sup>1,2</sup> Os fatores de risco de origem na cavidade bucal com potencial de gerar complicações durante a terapia mioablativa ainda não es-

tão suficientemente esclarecidos.<sup>2</sup> É sabido, contudo, que os efeitos da quimioterapia e radioterapia sobre a mucosa oral e os tecidos dentais podem causar intenso desconforto ao paciente, interferindo em seu estado sistêmico, principalmente nutricional, aumentando o risco de infecções.<sup>3</sup>

O objetivo desta revisão é discutir questões controversas ou em destaque na literatura nacional e internacional referentes aos quadros inflamatórios orais de importân-

<sup>1</sup>Cirurgião-dentista do Hospital Israelita Albert Einstein – São Paulo-SP.

<sup>1</sup>Cirurgião-dentista do Hospital Israelita Albert Einstein – São Paulo-SP.

<sup>1</sup>Cirurgião-dentista do Hospital Israelita Albert Einstein – São Paulo-SP.

<sup>2</sup>Professora da Disciplina de Patologia Geral, Faculdade de Odontologia, Universidade de São Paulo (USP) – São Paulo-SP.

Hospital Israelita Albert Einstein – São Paulo-SP.

**Correspondência:** Ana Cláudia Luiz

Faculdade de Odontologia – USP

Departamento de Estomatologia – Disciplina de Patologia Bucal

Av. Prof. Lineu Prestes, 2227

05508-000 – São Paulo-SP – Brasil

Tel.: (+55 11) 3085-2188; Fax: (+55 11) 3085-6907

Email: [anaclaudialuiz@usp.br](mailto:anaclaudialuiz@usp.br)

cia para o paciente submetido ao TMO. Discutiremos os fatores predisponentes a complicações durante o transplante e os que ocorrem durante e após a terapia mielossupressora.

### **Lesões na cavidade oral com risco potencial de infecção no período pré-transplante**

É consenso entre os órgãos internacionais de tratamento do câncer de que focos infecciosos na cavidade oral são fontes potenciais de infecções sistêmicas;<sup>4</sup> dentre estes, destacam-se a doença periodontal avançada e a lesão periapical de natureza endodôntica.

#### *Doença periodontal avançada*

A doença periodontal (DP) é o resultado de um processo interativo entre o biofilme dental (placa bacteriana) e os tecidos periodontais. A instalação e a progressão da DP envolvem um conjunto de eventos imunopatológicos e inflamatórios, com a participação dos fatores modificadores locais, sistêmicos, ambientais e genéticos.

A doença periodontal avançada (DPA) é considerada uma infecção crônica que potencialmente pode provocar sepse grave durante períodos de neutropenia. A presença no sangue de patógenos originários da cavidade oral ou do sulco gengival tem sido correlacionada a sepse grave em pacientes submetidos ao TMO.<sup>5</sup>

Os fatores de risco relacionados à sepse grave e DPA incluem grande número de patógenos no sulco gengival e perda da integridade da mucosa e do tecido ósseo nessas condições, o que favorece a bacteremia, principalmente por *S. sanguis*, *S. mitis*, *S. oralis*, *S. viridans*, *P. intermedia*, *F. nucleatum*, *Enterococos*, *Actinomicetes*, *Lactobacilos* e *Neisseria sp.*<sup>6</sup> Dentre esses microorganismos, o *S. viridans* apresenta uma incidência de 9% a 28,6%, com 17,5% dos pacientes em TMO sujeitos a bacteremia quando há administração profilática de ciprofloxacina associado ou não a ampicilina;<sup>7</sup> a evolução para choque séptico, contudo, pode ser ocasional. Graber *et al.*<sup>7</sup> encontraram uma alta incidência de *S. viridans* no sangue de 19 pacientes durante o período pós-transplante (entre os dias 0 e +6), os quais apresentavam condições bucais insatisfatórias (5 desses com perda significativa de suporte ósseo devido a DPA); um desses pacientes desenvolveu choque séptico.

Diante desse risco, é recomendável a extração dos dentes acometidos por DPA sete a dez dias antes do período de aplasia pós-condicionamento.<sup>7</sup> São considerados fatores de risco bolsas periodontais maiores que 6 mm e as que envolvem as regiões de furca dental.<sup>1</sup> Se for necessária a extração dentária durante o regime mieloablativo, é recomendável a transfusão de plaquetas quando houver contagem menor que 50.000/mm, para evitar sangramentos excessivos.<sup>8</sup> Como medida preventiva, é obrigatória a remoção de cálculos supra e subgengivais e da placa bacteriana por intermédio da

profilaxia dentária antes do início do tratamento mielossupressor.<sup>1</sup>

#### *Lesão periapical de natureza endodôntica*

A lesão periapical de natureza endodôntica consiste na perda óssea na região do periápice dental devido principalmente a processos inflamatórios de origem no tecido pulpar e que evoluem para abscessos, celulites ou lesões granulomatosas.<sup>10</sup>

Em pacientes com terapia mielossupressora são infrequentes as complicações agudas pulpares.<sup>9</sup> Contudo, as lesões sintomáticas periapicais de natureza endodôntica constituem um potencial sítio de infecção e, portanto, devem ser tratadas antes do início da terapia mielossupressora.<sup>1</sup> Na vigência de pulpite aguda com dor, a realização do tratamento endodôntico ou da extração dentária é recomendável, mas a avaliação do estado imunológico do paciente é fundamental para a determinação do momento oportuno para realização dos procedimentos necessários.<sup>1</sup>

As lesões periapicais assintomáticas frequentemente constituem achados radiográficos sem sinais clínicos ou sintomas. Em um dente tratado endodônticamente, quando existir lesão periapical e esta não provocar sintomatologia, a indicação terapêutica é a não intervenção antes do TMO e somente o acompanhamento.<sup>9</sup> Peters *et al.*<sup>10</sup> analisaram 23 pacientes submetidos ao TMO que exibiam lesão periapical assintomática, 14 deles sem receber intervenção periapical e 9 tratados com apicectomia, retratamento endodôntico ou extração sete dias antes do TMO. Os autores observaram que nenhum dos pacientes do estudo exibiram complicações orais, bacteremia associada a flora bucal ou diferenças na intensidade ou na permanência da febre.

O retratamento endodôntico muitas vezes depende de intervenções restauradoras maiores, como uma reabilitação protética parcial ou total, as quais devem ser realizadas após a completa recuperação do paciente.<sup>10</sup>

### **Alterações na cavidade oral decorrentes da terapia imunossupressora para TMO**

#### *Mucosite oral*

A mucosite oral (OM) se caracteriza clinicamente por lesões eritematosas e ulcerativas que acometem o vermelhão dos lábios e a mucosa oral. Essa alteração foi descrita inicialmente por Sonis<sup>11</sup> como um processo biológico complexo subdividido em quatro fases. Mais recentemente, Sonis *et al.*<sup>12</sup> estabeleceram cinco diferentes fases que, apesar de descritas linearmente, acontecem de forma bastante rápida e simultaneamente: iniciação, super-regulação e geração de mensageiros, sinalização e amplificação, ulceração e reparação.

A incidência da OM está condicionada diretamente ao regime quimioterápico associado ou não a irradiação corpórea total (*total body irradiation - TBI*): 75% a 85% para pacientes com neoplasias malignas de origem hematológica subme-

tidos a transplante de medula óssea.<sup>4,13</sup> Surge na primeira semana de quimioterapia e regride espontaneamente após 21 dias; a OM induzida por radioterapia tem um pico na segunda semana e pode persistir por até sete semanas após o término da terapia.<sup>13</sup>

Nos pacientes submetidos ao TMO, a OM é considerada fator de alta morbidade, principalmente pela sintomatologia dolorosa e pelas dificuldades de mastigação e deglutição que acarreta.<sup>13,14,15</sup>

Os fatores de risco para a OM ainda são controversos na literatura. Considerando os fatores de risco em função da dose de quimioterápicos não por peso corpóreo, mas por área da superfície corpórea, Blijlevens *et al.*<sup>16</sup> verificaram que o gênero feminino foi um preditor de mucosite significante; os mesmos autores não verificaram a mesma tendência ao relacionar a idade avançada como fator de risco, mas verificaram que fatores associados a senilidade, tais como estado nutricional e função renal, são determinantes na incidência da OM.<sup>16</sup> Há indícios de que a redução da taxa microbiana na flora bucal pode reduzir a severidade das lesões, mas não sua incidência.<sup>17</sup> A combinação de agentes quimioterápicos em altas doses (etoposide, melfalan, carmustine, citarabine etc.) é reconhecidamente um fator de risco.<sup>16</sup>

A prevenção e o tratamento da OM ainda são bastante controversos. Vários estudos têm demonstrado a eficácia da administração de fator de crescimento para queratinócitos-1 (Palifermin®), com indicação principalmente para pacientes submetidos a TMO.<sup>18</sup> Há ainda recomendações para a utilização de crioterapia em pacientes com regime de condicionamento com altas doses de melfalan,<sup>2</sup> e a aplicação de laser de baixa potência em institutos equipados com essa tecnologia.<sup>2,4</sup> O uso do laser em baixa intensidade tem demonstrado resultados promissores na redução da severidade da OM, principalmente pelo seu efeito analgésico.<sup>14,19</sup> Segundo a Multinational Association of Supportive Care in Cancer and the International Society for Oral Oncology, não é recomendável a utilização de antibióticos tipo lozengue, sulfacrato, fator estimulador de colônias de granulócitos e macrófagos e glutamina para prevenção ou cura da OM, uma vez que ainda não existem evidências de sua eficiência.<sup>2</sup>

Como cuidados básicos orais, além dos métodos preventivos cotidianos de manutenção da saúde oral, é recomendado uso de escova dental com cerdas macias e troca constante da mesma, com o intuito de se evitar bacteremia e contaminação das lesões ulceradas; além disso, o uso de fio dental deve ser incentivado. A aplicação de anestésicos tópicos para minimizar a dor decorrente da OM também é recomendada.<sup>2</sup> Bochechos com clorexedina não são indicados como agentes de prevenção da OM.<sup>1,2</sup>

#### *Alterações nas glândulas salivares e xerostomia*

Xerostomia é a sensação subjetiva de boca seca, a qual não é necessariamente relacionada a uma significativa redução do fluxo salivar.<sup>20</sup>

A xerostomia é evidente quando a saliva torna-se viscosa, pegajosa e escassa em função da alteração de seus componentes. A modificação do fluxo e da composição salivar acarreta desconforto oral, dor e aumento do risco de cáries e de outras infecções, bem como dificuldades de fala e disfagia.<sup>20</sup> A radioterapia tem um efeito mais prolongado sobre as glândulas salivares, aumentando a frequência de alterações degenerativas nas células parenquimatosas, com indução de apoptose e de necrose, bem como quadro de sialoadenite. Essas alterações teciduais geram um decréscimo do fluxo salivar, mudanças na composição eletrolítica e de imunoglobulinas da saliva, bem como alterações do pH salivar.<sup>21</sup>

Na terapia mieloablativa para TMO em adultos, observa-se que o fluxo salivar e os níveis de *S. mutans* na saliva diminuem depois do condicionamento citorredutivo pré-TMO e após a terapia antibiótica profilática pós-TMO.<sup>22</sup> Estudos têm demonstrado uma redução paulatina do fluxo salivar desde o período final do pré-condicionamento (D-6) até cerca do D+5 pós-TMO,<sup>23,24</sup> havendo uma completa restituição do fluxo salivar entre dois e cinco meses pós-TMO.<sup>24</sup> A persistência de xerostomia é frequente quando há associação de TBI<sup>24</sup> e, em crianças, muitas vezes esse quadro é irreversível após o término do tratamento, o que predispõe o paciente à cárie e a outras infecções.<sup>25</sup> Ainda nos pacientes pediátricos, observa-se a sensação subjetiva de xerostomia sem haver alteração significativa do fluxo salivar após o TMO, fato considerado um efeito colateral importante.<sup>25</sup>

As alterações nas glândulas salivares podem ser secundárias ao aparecimento de doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH), sendo observada redução do fluxo salivar no nível de 55%-90%, bem como alteração bioquímica da saliva.<sup>26</sup> A hipótese para essa alteração de composição envolve a destruição do parênquima glandular pelos linfócitos T (CD8+ e CD4+), bem como a transdução dos componentes séricos para a cavidade oral em decorrência da destruição da mucosa oral.<sup>26</sup> São observadas ainda nas glândulas salivares a infiltração de linfócitos T na região periductal e uma produção aberrante de citocinas, especialmente IL-2, IL-6, TNF- $\alpha$  e IGF.<sup>26</sup> A presença de infiltrado linfocitário pode persistir após o tratamento para DECH.

Como medida paliativa para a xerostomia é recomendada a utilização de bochechos, géis ou pastas fluoretadas, bem como solução de clorexedina a 0,12% não alcoólica, para evitar a cárie rampante e a desmineralização dental.<sup>1,25</sup> A utilização de estimulantes colinérgicos, como a pilocarpina, também é recomendada, a qual estimula o fluxo salivar e repõe os níveis de proteínas totais e de sódio na saliva de pacientes que desenvolveram DECH.<sup>27</sup> A estimulação salivar por intermédio de gomas de mascar e tabletes só é eficiente quando há integridade do parênquima glandular.<sup>20</sup> Quando há notadamente hipofunção glandular por destruição de seu parênquima, podem ser utilizados substitutos dos componentes salivares (Glandosane®, Saliva Orthana®, Biotene® Oral

Balance®, Salivan®, Bioextra® etc) ou bochechos para lubrificação da mucosa, incluindo solução salina ou de bicarbonato de sódio.<sup>20</sup>

#### *Doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH)*

Estima-se que cerca de 30% a 80% dos pacientes com DECH pós-TMO exibam lesões na cavidade oral de sintomatologia significativa;<sup>28</sup> a incidência de DECH oral na forma aguda é estimada em 35%-60% e, na forma crônica, em 72%-83%.<sup>29</sup>

As lesões orais indicativas de DECH exibem aspecto eritematoso e liquenóide e estão localizadas principalmente na mucosa jugal e labial e na língua.<sup>30</sup> São constantemente acompanhadas de dor e podem ser confundidas com outras lesões auto-imunes, como eritema multiforme, pênfigo vulgar e líquen plano.<sup>28</sup> As lesões ulceradas exibem bordas eritematosas e difusas, com superfície serofibrinosa,<sup>30</sup> e podem dificultar a ingestão de alimentos. Relatos têm associado presença de mucocelos (coleções de muco e saliva na lâmina própria derivadas de ruptura do ducto salivar) a DECH crônica em adultos e crianças, sendo essa relação parcialmente explicada pela patogenia da DECH sobre o parênquima das glândulas salivares menores. Há ainda associação da DECH com o granuloma piogênico (lesão reativa granulomatosa caracterizada por proliferação vascular e fibroblástica), cuja origem ainda é desconhecida, mas acredita-se que esteja relacionada à terapia com ciclosporina-A em função de seu efeito proliferativo sobre fibroblastos.<sup>31</sup> Nesse caso, desenvolvem-se na língua lesões granulomatosas avermelhadas, ulcerativas e firmes, associadas a lesões reticulares esbranquiçadas. O diagnóstico de granuloma piogênico é confirmado por biópsia e exame anatomopatológico. Frequentemente, as lesões bucais são acompanhadas de infecções fúngicas ou virais, sendo mandatório o controle rigoroso dessas infecções por intermédio de citologia exfoliativa e cultura.

Histopatologicamente, nas lesões orais indicativas de DECH observam-se hiperqueratose, degeneração da camada basal do epitélio, infiltração linfocitária subepitelial, fibrose na lâmina própria e atrofia das glândulas salivares menores.<sup>32</sup> Apesar da semelhança histológica para com o líquen plano, estudos imunistoquímicos têm evidenciado populações celulares distintas entre a DECH crônica e o líquen plano oral.<sup>33</sup>

O exame bucal e a biópsia de lábio têm sido propostos como testes de *screening* importantes para diagnóstico da DECH após três meses do TMO, principalmente pelo seu alto valor preditivo (aproximadamente 100%),<sup>34</sup> valor esse também confirmado em crianças.<sup>34</sup> A biópsia de lábio visa verificar a presença de infiltrado linfocítico, fibrose intersticial e atrofia acinar nas glândulas salivares menores, bem como infiltrado linfocítico e degeneração da camada basal do epitélio da mucosa labial; achados histológicos desse tipo são mais frequentes nas glândulas salivares do que na mucosa labial em pacientes com DECH crônica.<sup>35</sup>

Apesar de não haver estudos específicos sobre a efetividade da terapia sistêmica sobre as lesões orais da DECH, sabe-se que uma grande porcentagem dos pacientes com envolvimento oral responde ao tratamento sistêmico e não necessita de terapia local;<sup>29</sup> esta, quando instituída, visa a reparação de úlceras e o controle da dor e da sensibilidade.<sup>29</sup> O tratamento das lesões orais da DECH envolve primeiramente cuidados de higiene oral, tais como escovação dentária, uso de fio dental e de enxaguatórios isotônicos, bem como controle da xerostomia.<sup>29</sup> O tratamento tópico da mucosa é o mesmo para os casos agudos e crônicos de DECH<sup>29</sup> e deve ser feito através da associação de corticosteróides tópicos, agentes antimicrobianos em veículo não-alcóólico e anestésicos tópicos; para controle da dor, analgésicos sistêmicos podem ser utilizados. Os agentes mais comumente utilizados são betametasona, dexametasona, clobetasol, beclometasona e triancinolona.<sup>29</sup> Lesões orais mais resistentes têm sido tratadas com radiação ultravioleta associado ou não ao psoralen. Tacrolimus<sup>36</sup> e laserterapia<sup>37</sup> também têm sido aplicados nas lesões orais e demonstrado resultados satisfatórios. O acompanhamento estomatológico deve ser rigoroso e frequente, com controle de cárie e doença periodontal, bem como monitoração rigorosa da qualidade da higiene bucal.

#### *Alterações dos tecidos dentais e alterações craniofaciais*

As alterações dentais provocadas pelo regime mieloablativo são observadas no período pós-TMO, principalmente após seis meses do transplante.<sup>38</sup> O desenvolvimento dentário em crianças submetidas a quimioterapia e a TBI para TMO pode ser comprometido de forma significativa. As alterações de desenvolvimento dentário são mais observadas em crianças com menos de 6 anos submetidas previamente a tratamento radioterápico intenso. São observados rizogênese alterada (raízes dentais curtas ou em forma de "V" ou ausência de formação radicular), fechamento apical precoce em 1º e 2º molar, hipoplasia de esmalte, amelogênese imperfeita, microdontia, alargamento da cavidade pulpar e agenesia de terceiro molar.<sup>39,40</sup> A erupção dental parece não ser afetada pelo regime mieloablativo ou pelas alterações dentais.<sup>40</sup> Microscopicamente, observa-se que as linhas incrementais no esmalte e na dentina são menos espaçadas, bem como os túbulos dentinários exibem morfologia irregular.<sup>41</sup>

Acredita-se que os danos maiores para a dentição sejam derivados da radiação intensa, que provocaria a morte de odontoblastos e ameloblastos, prejudicando a formação dental. Os danos oriundos da quimioterapia seletiva para células tumorais residem em efeito deletério sobre as células embrionárias dentárias nas fases de proliferação.<sup>41</sup> Com relação às drogas imunossupressoras, acredita-se que seu efeito seja transitório e que os odontoblastos sejam as células mais afetadas.<sup>41</sup> A doxorubicina, em concentrações subterapêuticas, provoca diminuição da taxa de proliferação de células fibro-

blásticas pulpare e gengivais, bem como diminuição do tecido mineralizado em cultura de células pulpare.<sup>42</sup> A ciclofosfamida provoca alterações na dentinogênese em modelos experimentais, tais como aumento das linhas incrementais dentinárias, perda da homogeneidade da linha amelodentinária e reabsorções externas.<sup>43</sup>

As alterações dentais são influenciadas também pelas alterações de desenvolvimento craniofacial decorrente principalmente da radioterapia.<sup>41</sup> A diminuição da secreção de hormônios de crescimento pela alteração do eixo hipotálamico-pituitário leva a disfunções de crescimento da face; ao mesmo tempo, a ausência de raízes dentais derivada de alterações na rizogênese prejudica o crescimento do terço inferior da face.<sup>41</sup> A radioterapia antes dos 5 anos provoca redução no crescimento mandibular, sendo a mandíbula cinco vezes mais sensível à radioterapia do que a maxila.<sup>41</sup>

As alterações minerais dentárias, associadas à retração gengival pós-TMO, podem predispor ao aparecimento da hipersensibilidade dentinária; nesses casos está indicada a utilização de pastas dentais dessensibilizantes, bem como aplicação de gel fluoretado.<sup>38</sup> Os procedimentos restauradores das alterações dentárias pós-TMO devem ser realizados somente quando houver quadro imunológico satisfatório e sem a presença de DECH.<sup>35</sup> O tratamento ortodôntico para correção das alterações oclusais deve incluir aplicação de forças ortodônticas mais leves, para evitar reabsorções radiculares e delineamento de plano de tratamento menos demorado.<sup>44</sup> É recomendável remoção do aparelho ortodôntico previamente ao tratamento químico e radioterápico, bem como iniciar o tratamento ortodôntico somente dois anos após o TMO.<sup>45</sup>

#### *Alteração da microbiota oral e cárie dentária*

Alterações da população estreptocócica da cavidade oral durante radio e quimioterapia têm sido largamente investigadas na literatura. Há tendência de haver um decréscimo da população total de bactérias aeróbicas e anaeróbicas na cavidade oral em sete dias pós-TMO.<sup>46</sup> A proporção entre *S. sanguis* e *S. mitis* também parece modificar, mantendo-se essa modificação mesmo após regime antibiótico intenso.<sup>46</sup> Essas bactérias fazem parte do grupo *S. viridans*, responsável por 4% a 29% das septicemias observadas em pacientes em TMO.<sup>46,47</sup> Os fatores de risco de bacteremia provocado por *S. viridans* incluem idade avançada, endoscopia, intubação, exodontias e resistência a penicilina.<sup>47</sup>

Diante das alterações de microbiota e dos componentes salivares citados anteriormente, a possibilidade de haver alto risco de cárie era considerada em pacientes no período pós-TMO. Contudo, trabalhos recentes têm demonstrado que não há aumento significativo da incidência de cárie em crianças no período pós-transplante.<sup>25,40</sup>

Os altos índices de bactérias cariogênicas podem ser controlados com géis fluoretados e com bochechos de

clorexedine em solução aquosa.<sup>25,46</sup> A escovação com cerdas macias também é recomendada, assim como o uso de fio dental.<sup>45</sup>

#### *Infecções fúngicas e virais*

As infecções fúngicas orais têm sido observadas em 15% a 56% dos pacientes no TMO, sendo que 1/3 desses pacientes vão a óbito. As infecções mais comuns são por *Candida*, sendo a orofaringe um sítio propício para a sua colonização. Tem sido postulado que as candidíases sistêmicas em pacientes submetidos ao TMO são em sua maioria derivadas da orofaringe.<sup>48</sup> *Candida albicans* é considerada a mais patogênica dentre todas as espécies de *Candida* e frequentemente está associada a candidíase oral com as mais variadas formas clínicas (pseudomembranosa, hiperplásica crônica, eritematosa e queilite angular).<sup>48</sup> Muitas vezes é diagnosticada sua presença em cultura sem haver sinais clínicos de infecção.<sup>48</sup> Os fatores de risco para a candidíase oral são OM, neutropenia grave e persistente, uso de antibiótico de amplo espectro e de esteróides, DECH e xerostomia.<sup>49</sup> Os transplantes autólogos parecem oferecer menor risco de candidíase do que os alogênicos, e os maiores riscos de mortalidade pela infecção estão entre os pacientes que desenvolveram mucosite ulcerativa e foram submetidos a TBI.<sup>48</sup>

O diagnóstico precoce da candidíase oral muitas vezes é dificultado pela presença de outras lesões bucais, principalmente OM. Assim, a profilaxia sistêmica com fluconazol e anfotericina B ainda é bastante utilizada nos estados de neutropenia.<sup>48</sup> Vale dizer que o fluconazol pode predispor ao aparecimento da *C. glabrata* ao final da terapia antifúngica, originária de sítios bucais.<sup>50</sup> Quanto à aplicação tópica de nistatina, esta tem sido questionada, uma vez que bochechos somente com clorexidina parecem ser mais eficientes no controle da população fúngica oral do que a nistatina sozinha ou a combinação dos dois antimicrobianos.<sup>48</sup>

As infecções da família dos herpesvírus nos tecidos bucais são um achado rotineiro em pacientes submetidos a TMO, principalmente as lesões recrudescentes do herpesvírus humano do tipo 1 (HVH-1). Nos pacientes imunocomprometidos, essas lesões geralmente são mais dolorosas, extensas e de reparação mais demorada em comparação aos indivíduos saudáveis.<sup>51</sup> O grau de mortalidade dos pacientes parece não estar diretamente ligado à presença dessas infecções virais na cavidade oral.<sup>52</sup> Para o tratamento das lesões, pode ser feita aplicação tópica e/ou intravenosa de aciclovir.<sup>52</sup> O herpesvírus humano do tipo 6 (HVH-6) também tem importância clínica, sendo fortemente relacionado à incidência de DECH em pacientes submetidos a TMO. Relatos têm demonstrado a presença do DNA desse vírus em saliva e nos tecidos da cavidade oral.<sup>53</sup>

O citomegalovírus (CMV), da família herpesvírus, pode manifestar-se também em cavidade oral. Após infecção primária, que geralmente ocorre na infância ou adolescência, o vírus fica latente em glândulas salivares e pode ser reativado

durante o período de imunossupressão.<sup>54</sup> Em pacientes imunocomprometidos, a infecção por CMV está associada ao aumento da morbidade e mortalidade.<sup>54</sup> As lesões orais por CMV não apresentam características clínicas específicas, com tendência à formação de úlceras irregulares e profundas e superfície recoberta por pseudomembrana.<sup>55</sup> O diagnóstico pode ser obtido através de biópsia e análise imunoistoquímica específica para CMV. Ganciclovir é a droga de escolha para o tratamento das infecções por CMV,<sup>54</sup> em casos de resistência a esta droga, derivadas principalmente de terapias preventivas para esse vírus, drogas que inibem a DNA polimerase do vírus (Foscarnet e Cidofovir) têm sido usadas.<sup>55</sup>

## Conclusão

Observou-se, pela revisão de literatura, que a doença periodontal avançada constitui um fator de morbidade relevante para o paciente em TMO, devido principalmente ao risco de bacteremia por *S. viridans*. Como fatores complicadores da terapia antineoplásica destacam-se a OM e a DECH, cujo cuidado e prevenção devem ser orientados também por especialista na área odontológica. Destacam-se as terapias alternativas para OM, tais como crioterapia, administração de fatores de crescimento e laserterapia. A literatura também é enfática em destacar as alterações craniofaciais e dentárias em crianças submetidas a TMO, bem como em questionar aumento da cariogenicidade nesses pacientes. As infecções da orofaringe por *Candida* e herpesvírus são de importância clínica considerável e devem ter acompanhamento odontológico.

Diante dessas evidências, é de grande importância a participação do cirurgião-dentista nas equipes multidisciplinares de atendimento ao paciente onco-hematológico para que o diagnóstico precoce e tratamento adequado de complicações bucais sejam realizados.

## Abstract

*General care in bone marrow transplant (BMT) patients includes routine dental evaluations, which must be included in a multi-professional context. The oral cavity is a site that favors infections with high potential for consequent bacteremia and so infectious lesions must be treated or controlled by the dentist. The aim of this review is to discuss key questions in national and international literature with reference to oral inflammatory conditions of BMT patients, both those with predisposition to complications during the transplant and those that emerge during and after myelosuppression therapy. The literature emphasizes advanced periodontal disease, which is a chronic infectious condition that must be avoided or controlled during BMT, particularly because of the presence of *S. viridans*. The risk factors for oral mucositis, graft-versus-host disease (GVHD) and xerostomia have not yet been defined, particularly for oral mucositis and GVHD. Promising alternatives in the treatment of oral mucositis, including*

*cryotherapy, administration of growth factors and laser therapy, are emphatically mentioned. In children, craniofacial and dental alterations, particularly resulting from radiotherapy are relevant. The increased risk of caries is controversial, and among fungal and viral lesions, oral and oropharyngeal infections by *Candida* and the herpes virus are identified as being of considerable clinical importance. Rev. Bras. Hematol. Hemoter. 2008;30(6):480-487.*

**Key words:** Oral complications; oral care; oral cavity; bone marrow transplantation.

## Referências Bibliográficas

1. Barker GJ. Current practices in the oral management of the patient undergoing chemotherapy or bone marrow transplantation. *Support Care Cancer*. 1999;7(1):17-20.
2. Keefe DM, Schubert MM, Elting LS, Sonis ST, Epstein JB, Raber-Durlacher JE *et al*. Mucositis Study Section of the Multinational Association for Supportive Care in Cancer and the International Society for Oral Oncology. Updated clinical practice guidelines for the prevention and treatment of mucositis. *Cancer*. 2007;109(5):820-31.
3. McGuire DB. Barriers and strategies in implementation of oral care standards for cancer patients. *Support Care Cancer*. 2003;11(7):435-41.
4. Rubenstein EB, Peterson DE, Schubert M, Keefe D, McGuire D, Epstein J *et al*; Mucositis Study Section of the Multinational Association for Supportive Care in Cancer; International Society for Oral Oncology. Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of cancer therapy-induced oral and gastrointestinal mucositis. *Cancer*. 2004;100(9 Suppl):2026-46.
5. Akintoye SO, Brennan MT, Graber CJ, McKinney BE, Rams TE, Barrett AJ *et al*. A retrospective investigation of advanced periodontal disease as a risk factor for septicemia in hematopoietic stem cell and bone marrow transplant recipients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2002;94(5):581-8.
6. Forner L, Larsen T, Kilian M, Holmstrup P. Incidence of bacteremia after chewing, tooth brushing and scaling in individuals with periodontal inflammation. *J Clin Periodontol*. 2006;33(6):401-7.
7. Graber CJ, de Almeida KN, Atkinson JC, Javaheeri D, Fukuda CD, Gill VJ *et al*. Dental health and viridans streptococcal bacteremia in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant*. 2001;27(5):537-42.
8. Morimoto Y, Niwa H, Imai Y, Kirita T. Dental management prior to hematopoietic stem cell transplantation. *Spec Care Dentist*. 2004;24(6):287-92.
9. Peterson DE. Oral toxicity of chemotherapeutic agents. *Semin Oncol*. 1992;19(5):478-91.
10. Peters E, Monopoli M, Woo SB, Sonis S. Assessment of the need for treatment of postendodontic asymptomatic periapical radiolucencies in bone marrow transplant recipients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1993;76(1):45-8.
11. Sonis ST. Mucositis as a biological process: a new hypothesis for the development of chemotherapy-induced stomatotoxicity. *Oral Oncol*. 1998;34(1):39-43.
12. Sonis ST, Elting LS, Keefe D, Peterson DE, Schubert M, Hauer-Jensen M *et al*; Mucositis Study Section of the Multinational Association for Supportive Care in Cancer; International Society for Oral Oncology. Perspectives on cancer therapy-induced mucosal injury: pathogenesis, measurement, epidemiology, and consequences for patients. *Cancer*. 2004;100(9 Suppl):1995-2025.

13. Scully C, Sonis S, Diz PD. Oral mucositis. *Oral Dis.* 2006; 12(3): 229-41.
14. Nes AG, Posso MB. Patients with moderate chemotherapy-induced mucositis: pain therapy using low intensity lasers. *Int Nurs Rev.* 2005;52(1):68-72.
15. Silverman S Jr. Diagnosis and management of oral mucositis. *J Support Oncol.* 2007;5(2 Suppl 1):13-21.
16. Blijlevens N, Schwenkglenks M, Bacon P, D'Addio A, Einsele H, Maertens J *et al.* European Blood and Marrow Transplantation Mucositis Advisory Group. Prospective oral mucositis audit: oral mucositis in patients receiving high-dose melphalan or BEAM conditioning chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2008; 26 (9):1519-25.
17. Napeñas JJ, Brennan MT, Bahrani-Mougeot FK, Fox PC, Lockhart PB. Relationship between mucositis and changes in oral microflora during cancer chemotherapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2007;103(1):48-59.
18. McDonnell AM, Lenz KL.. Palifermin: role in the prevention of chemotherapy- and radiation-induced mucositis. *Ann Pharmacother.* 2007;41(1):86-94.
19. Schubert MM, Eduardo FP, Guthrie KA, Franquin JC, Bensadoun RJ, Migliorati CA *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; 15(10):1145-54.
20. Nieuw Amerongen AV, Veerman EC. Current therapies for xerostomia and salivary gland hypofunction associated with cancer therapies. *Support Care Cancer.* 2003;11(4):226-31.
21. Konings AW, Coppes RP, Vissink A. On the mechanism of salivary gland radiosensitivity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005; 62(4): 1187-94.
22. Jones LR, Toth BB, Keene HJ. Effects of total body irradiation on salivary gland function and caries-associated oral microflora in bone marrow transplant patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1992;73(6):670-6.
23. Elad S, Ackerstein A, Bitan M, Shapira MY, Resnick I, Gesundheit B *et al.* A prospective, double-blind phase II study evaluating the safety and efficacy of a topical histamine gel for the prophylaxis of oral mucositis in patients post hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2006;37 (8):757-62.
24. Chaushu G, Itzkovitz-Chaushu S, Yefenof E, Slavin S, Or R, Garfunkel AA. A longitudinal follow-up of salivary secretion in bone marrow transplant patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1995;79(2):164-9.
25. Dahllöf G, Bågesund M, Ringdén O. Impact of conditioning regimens on salivary function, caries-associated microorganisms and dental caries in children after bone marrow transplantation. A 4-year longitudinal study. A 4-year longitudinal study. *Bone Marrow Transplant.* 1997;20(6):479-83.
26. Nagler RM, Nagler A. Salivary gland involvement in graft-versus-host disease: the underlying mechanism and implicated treatment. *Isr Med Assoc J.* 2004;6(3):167-72.
27. Agha-Hosseini F, Mirzai-Dizgah I, Ghavamzadeh L, Ghavamzadeh A, Tohidast-Acrad Z. Effect of pilocarpine hydrochloride on unstimulated whole saliva flow rate and composition in patients with chronic graft-versus-host disease (cGVHD). *Bone Marrow Transplant.* 2007;39(7):431-4.
28. Schubert MM, Sullivan KM, Morton TH, Izutsu KT, Peterson DE, Flournoy N *et al.* Oral manifestations of chronic graft-v-host disease. *Arch Intern Med.* 1984;144(8):1591-5.
29. Schubert MM, Correa ME. Oral graft-versus-host disease. *Dent Clin North Am.* 2008;52(1):79-109.
30. Pereira CM, de Almeida OP, Corrêa ME, Costa FF, de Souza CA, Barjas-Castro ML. Detection of human herpesvirus 6 in patients with oral chronic graft-vs-host disease following allogeneic progenitor cell transplantation. *Oral Dis.* 2007;13(3):329-34.
31. Kanda Y, Arai C, Chizuka A, Suguro M, Hamaki T, Yamamoto R *et al.* Pyogenic granuloma of the tongue early after allogeneic bone marrow transplantation for multiple myeloma. *Leuk Lymphoma.* 2000;37(3-4):445-9.
32. Shulman HM, Kleiner D, Lee SJ, Morton T, Pavletic SZ, Farmer E *et al.* Histopathologic diagnosis of chronic graft-versus-host disease: National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: II. Pathology Working Group Report. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2006;12(1):31-47.
33. Sato M, Tokuda N, Fukumoto T, Mano T, Sato T, Ueyama Y. Immunohistopathological study of the oral lichenoid lesions of chronic GVHD. *J Oral Pathol Med.* 2006;35(1):33-6.
34. Nicolatou-Galitis O, Kitra V, Van Vliet-Constantinidou C, Peristeri J, Goussetis E, Petropoulos D *et al.* The oral manifestations of chronic graft-versus-host disease (cGVHD) in paediatric allogeneic bone marrow transplant recipients. *J Oral Pathol Med.* 2001;30 (3):148-53.
35. Soares AB, Faria PR, Magna LA, Correa ME, de Sousa CA, Almeida OP *et al.* Chronic GVHD in minor salivary glands and oral mucosa: histopathological and immunohistochemical evaluation of 25 patients. *J Oral Pathol Med.* 2005;34(6):368-73.
36. Eckardt A, Starke O, Stadler M, Reuter C, Hertenstein B. Severe oral chronic graft-versus-host disease following allogeneic bone marrow transplantation: highly effective treatment with topical tacrolimus. *Oral Oncol.* 2004;40(8):811-4.
37. Elad S, Or R, Shapira MY, Haviv A, Galili D, Garfunkel AA *et al.* CO2 laser in oral graft-versus-host disease: a pilot study. *Bone Marrow Transplant.* 2003;32(10):1031-4.
38. da Fonseca MA. Long-term oral and craniofacial complications following pediatric bone marrow transplantation. *Pediatr Dent.* 2000;22(1):57-62.
39. Hölltä P, Alaluusua S, Saarinen-Pihkala UM, Wolf J, Nyström M, Hovi L. Long-term adverse effects on dentition in children with poor-risk neuroblastoma treated with high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation with or without total body irradiation. *Bone Marrow Transplant.* 2002;29(2):121-7.
40. Oguz A, Cetiner S, Karadeniz C, Alpaslan G, Alpaslan C, Pinarli G.. Long-term effects of chemotherapy on orodental structures in children with non-Hodgkin's lymphoma. *Eur J Oral Sci.* 2004;112 (1):8-11.
41. Dahllöf G, Forsberg CM, Borgström BB. Changes in craniofacial development induced by growth hormone therapy in children treated with bone marrow transplantation. *Acta Paediatr.* 1994; 83(11):1165-9.
42. Jones TE, Henderson JS 3rd, Johnson RB. Effects of doxorubicin on human dental pulp cells in vitro. *Cell Biol Toxicol.* 2005;21(5-6):207-14.
43. Koppang HS. Effect of cyclophosphamide on dentinogenesis in the rat incisor: fluorescence microscopic and microradiographic investigations. *Scand J Dent Res.* 1981;89(1):59-70.
44. Dahllöf G, Jönsson A, Ulmner M, Huggare J. Orthodontic treatment in long-term survivors after pediatric bone marrow transplantation. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2001;120(5):459-65.
45. Sheller B, Williams B. Orthodontic management of patients with hematologic malignancies. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 1996;109(6):575-80.
46. Lucas VS, Beighton D, Roberts GJ, Challacombe SJ. Changes in the oral streptococcal flora of children undergoing allogeneic bone marrow transplantation. *J Infect.* 1997;35(2):135-41.

47. Kennedy HF, Morrison D, Kaufmann ME, Jackson MS, Bagg J, Gibson BE, et al. Origins of *Staphylococcus epidermidis* and *Streptococcus oralis* causing bacteraemia in a bone marrow transplant patient. *J Med Microbiol.* 2000;49(4):367-70.
48. Epstein JB, Truelove EL, Hanson-Huggins K, Mancl LA, Chen A, Press OW, et al. Topical polyene antifungals in hematopoietic cell transplant patients: tolerability and efficacy. *Support Care Cancer.* 2004;12(7):517-25.
49. Wingard JR. Opportunistic infections after blood and marrow transplantation. *Transpl Infect Dis.* 1999;1(1):3-20.
50. Redding SW, Marr KA, Kirkpatrick WR, Coco BJ, Patterson TF. *Candida glabrata* sepsis secondary to oral colonization in bone marrow transplantation. *Med Mycol.* 2004;42(5):479-81.
51. Schubert MM, Peterson DE, Flournoy N, Meyers JD, Truelove EL. Oral and pharyngeal herpes simplex virus infection after allogeneic bone marrow transplantation: analysis of factors associated with infection. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1990;70(3):286-93.
52. Gomez RS, Carneiro MA, Souza LN, Victória JM, de Azevedo WM, De Marco L et al. Oral recurrent human herpes virus infection and bone marrow transplantation survival. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2001;91(5):552-6.
53. Pereira CM, de Almeida OP, Corrêa ME, Costa FF, de Souza CA, Barjas-Castro ML. Detection of human herpesvirus 6 in patients with oral chronic graft-vs-host disease following allogeneic progenitor cell transplantation. *Oral Dis.* 2007;13(3):329-34.
54. Bruce AJ, Hairston BR, Rogers III RS. Diagnosis and management of oral viral infections. *Dermatol Ther* 2002; 15(3):270-86.
55. Motta VN, Martins SL. Impairment of cytomegalovirus-specific cellular immune response as a risk factor for cytomegalovirus disease in transplant recipients. *Braz J Med Biol Res.* 2008;41(1):5-11.

Avaliação: Editor e dois revisores externos  
Conflito de interesse: não declarado

Recebido: 24/03/2008  
Aceito após modificações: 04/09/2008