



Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto  
Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde

---

**Luciene Della Libera Miguel**

**Associação entre o Sistema Histo-Sanguíneo  
ABO e Mucosite Oral**

**São José do Rio Preto**

**2016**

**Luciene Della Libera Miguel**

**Associação entre o Sistema Histo-Sanguíneo ABO  
e Mucosite Oral**

Dissertação apresentada à Faculdade de  
Medicina de São José do Rio Preto  
para obtenção do Título de Mestre no  
Curso de Pós-graduação em Ciências  
da Saúde.

Eixo Temático: Medicina Interna.

**Orientador:** Prof. Dr. Luiz Carlos de Mattos

**São José do Rio Preto**

**2016**

## Ficha Catalográfica

Miguel, Luciene Della Libera

Associação entre o sistema histo-sanguíneo ABO e mucosite oral./

Luciene Della Libera Miguel.

São José do Rio Preto, 2016.

41 p.

Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto – FAMERP

Eixo Temático: Medicina Interna

Orientador: Prof. Dr. Luiz Carlos de Mattos

1. Mucosite; 2. Sistema do Grupo Sanguíneo ABO; 3. Medula Óssea; 4. Transplante.

**Luciene Della Libera Miguel**

**Associação entre o Sistema Histo-Sanguíneo ABO  
e Mucosite Oral**

**BANCA EXAMINADORA**

**DISSERTAÇÃO PARA OBTENÇÃO DO GRAU DE  
MESTRE**

**Presidente e Orientador:**

**Prof. Dr. Luiz Carlos de Mattos**\_\_\_\_\_

**Examinador: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Leila Neves Bastos Borim**\_\_\_\_\_

**Examinador: Prof. Dr. William José Duca**\_\_\_\_\_

**Suplente: Prof. Dr. Flávio Augusto Naoum**\_\_\_\_\_

**Suplente: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Ana Livia Silva Galbiatti Dias**\_\_\_\_\_

**São José do Rio Preto, 29/02/2016.**

## SUMÁRIO

Dedicatória.....	i
Epígrafe.....	ii
Lista de Tabelas e Quadros.....	iii
Lista de Abreviaturas e Símbolos.....	v
<b>RESUMO.....</b>	<b>vi</b>
<b>ABSTRACT.....</b>	<b>vii</b>
<b>1 INTRODUÇÃO.....</b>	<b>1</b>
1.1 Mucosite.....	2
1.2 Sistema histo-sanguíneo ABO e sua importância na mucosite oral.....	6
<b>1.3 OBJETIVOS.....</b>	<b>8</b>
<b>2 CASUÍSTICA E MÉTODO.....</b>	<b>9</b>
2.1 Aspectos éticos da pesquisa.....	10
2.2 Dados coletados.....	10
2.3 Diagnóstico da mucosite.....	11
2.4 Análise estatística.....	11
<b>3 RESULTADOS.....</b>	<b>12</b>
<b>4 DISCUSSÃO.....</b>	<b>20</b>
<b>5 CONCLUSÕES.....</b>	<b>28</b>
<b>6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>30</b>
<b>ANEXOS.....</b>	<b>39</b>

- A *Deus*.
- Ao meu *orientador*, que sempre me auxiliou em todas as etapas deste trabalho.
- Ao meu *esposo Carlos*, pela compreensão, colaboração e incentivo.
- À minha *filha Luiza*, que é a razão do meu viver.
- Aos *meus pais*, que sempre me apoiaram e me incentivaram em todas as etapas da minha vida.
- Aos *meus irmãos*, pelo carinho e amizade.

*“A maior recompensa pelo nosso trabalho não é o que nos pagam por ele, mas aquilo em que ele nos transforma”*

(John Ruskin)

<b>Quadro 1.</b>	Classificação dos graus de mucosite oral de acordo com a escala da Organização Mundial da Saúde e NCI-CTC (Critérios comuns de toxicidade do Instituto Nacional de Câncer Clínico).	4
<b>Tabela 1.</b>	Principais fenótipos eritrocitários, antígenos e anticorpos regulares do sistema histo-sanguíneo ABO.....	6
<b>Tabela 2.</b>	Dados demográficos, fatores de risco e doenças observadas nos 229 pacientes analisados, de acordo com a presença e a ausência de mucosite oral.....	14
<b>Tabela 3.</b>	Frequências dos fenótipos eritrocitários do sistema histo-sanguíneo ABO de acordo com a presença e a ausência de mucosite oral.....	15
<b>Tabela 4.</b>	Frequências dos fenótipos eritrocitários do sistema histo-sanguíneo ABO em pacientes com mucosite oral de acordo com o tipo de transplante realizado.....	15
<b>Tabela 5.</b>	Frequências dos fenótipos eritrocitários do sistema histo-sanguíneo ABO em pacientes com mucosite oral de acordo com o tipo de regime de condicionamento.....	16
<b>Tabela 6.</b>	Frequências dos fenótipos eritrocitários do sistema histo-sanguíneo ABO em pacientes com mucosite oral e grau de mucosite no regime de condicionamento mieloablativo.....	16
<b>Tabela 7.</b>	Frequências dos fenótipos eritrocitários do sistema histo-sanguíneo ABO de acordo com a doença subjacente.....	17
<b>Tabela 8.</b>	Frequências dos fenótipos eritrocitários do sistema sanguíneo ABO de acordo com o período de manifestação da mucosite oral em pacientes submetidos ao transplante autólogo.....	18

<b>Tabela 9.</b>	Frequências dos fenótipos eritrocitários do sistema histossanguíneo ABO de acordo com o período de manifestação da mucosite oral em pacientes submetidos ao transplante alogênico.....	18
<b>Tabela 10.</b>	Frequências dos fenótipos eritrocitários do sistema sanguíneo ABO de acordo com o período de manifestação da mucosite oral em pacientes submetidos ao regime de condicionamento mieloablativo.....	19
<b>Tabela 11.</b>	Frequências dos graus de mucosite oral de acordo com o período de sua manifestação em pacientes submetidos ao transplante de medula óssea.....	19

---

*Lista de Símbolos e Abreviaturas*

---

<b><i>DNA</i></b>	- ácido desoxirribonucleico
<b><i>FN-<math>\kappa</math>B</i></b>	- Fator nuclear kappa-B
<b><i>G1</i></b>	- Grupo 1 com manifestação clínica de mucosite
<b><i>G2</i></b>	- Grupo 2 sem manifestação clínica de mucosite
<b><i>GL</i></b>	- Graus de liberdade
<b><i>IC</i></b>	- Intervalo de Confiança 95%
<b><i>IgG</i></b>	- Imunoglobulina G
<b><i>IgM</i></b>	- Imunoglobulina M
<b><i>IL-1<math>\beta</math></i></b>	- Interleucina 1-beta
<b><i>IL-6</i></b>	- Interleucina 6
<b><i>OMS</i></b>	- Organização Mundial da Saúde
<b><i>OR</i></b>	- <i>Odds ratio</i>
<b><i>P</i></b>	- <i>p-value</i>
<b><i>p<math>\neq</math></i></b>	- <i>p-value</i> calculado pelo teste t
<b><i>RR</i></b>	- Risco Relativo
<b><i>TNF-<math>\alpha</math></i></b>	- Fator nuclear tumoral-alfa
<b><i>TCPH</i></b>	- Transplante de células precursoras hematopoiéticas
<b><math>\chi^2</math></b>	- chi quadrado

**Introdução:** Mucosite oral é uma das mais frequentes doenças resultantes dos efeitos colaterais de quimioterápicos e radioterápicos. Além de comprometer a qualidade de vida, aumenta os riscos de infecções, especialmente em pacientes submetidos ao transplante de medula óssea. Contudo, fatores de risco genéticos envolvidos na suscetibilidade a esta doença ainda não foram totalmente esclarecidos. **Objetivos:** O objetivo geral deste estudo foi verificar se há associação entre os fenótipos eritrocitários do sistema histo-sanguíneo ABO e a mucosite oral. **Casuística e Método:** Foram selecionados dados de duzentos e vinte nove prontuários de pacientes submetidos ao TCPH na Unidade de Transplante de Medula Óssea do Hospital de Base de São José do Rio Preto, independente da doença de base, entre Março de 2006 e Março de 2012. O grupo 1 (G1) compreendeu dados de pacientes com manifestações de mucosite, após o TCPH; o grupo 2 (G2) compreendeu dados de pacientes sem manifestações de mucosite, após o TCPH. Os testes exato de Fisher e qui-quadrado foram utilizados para comparação das proporções entre pacientes com e sem mucosite oral e outros fatores de risco. As médias de idade foram calculadas com o uso do teste t. Os valores de Odds Ratio (OR) e de intervalos de confiança (IC) a 95% também foram calculados ( $p < 0,05$ ). **Resultados:** Não foram observadas diferenças estatisticamente significantes nas frequências dos fenótipos eritrocitários do sistema histo-sanguíneo ABO em pacientes com e sem mucosite oral ( $\chi^2$ : 2.654,  $p = 0.448$ , GL = 3). Também não foram observadas diferenças estatisticamente significantes entre as frequências dos fenótipos eritrocitários ABO quando as comparações compreenderam tipo de transplante, condicionamento e graus de mucosite oral. **Conclusão:** O sistema histo-sanguíneo ABO não está associado à ocorrência de mucosite oral em pacientes submetidos ao transplante de medula óssea.

**Palavras-Chave:** 1. Mucosite; 2. Sistema do Grupo Sanguíneo ABO; 3. Medula Óssea; 4. Transplante.

**Introduction:** Oral mucositis is one of the most frequent diseases resulting from the side effects of Chemotherapy and Radiotherapy. In addition to compromising the quality of life, it increases the risk of infections, especially in patients undergoing bone marrow transplantation. However, genetic risk factors related to the susceptibility to this disease have not been fully clarified. **Objectives:** The aim of this study was to verify whether there is an association between ABO blood group phenotyping and oral mucositis. **Methods:** Data were selected from two hundred twenty nine records of patients undergoing HSCT in the Unit of Bone Marrow Transplantation of Hospital de Base São José do Rio Preto; out from the underlying disease between March 2006 and March 2012. Group 1 (G1) comprised data from patients with mucositis demonstrations after HSCT; Group 2 (G2) comprised patients without data mucositis demonstrations after HSCT. The Chi-Square and Fisher Exact tests were used for comparison of proportions between patients with and without oral mucositis and other risk factors. The mean of ages was calculated using the t test. The values of Odds Ratio (OR) and confidence intervals (CI) of 95% were also calculated ( $p < 0.05$ ). **Results:** No statistically significant differences were observed in the frequency of erythrocyte phenotypes of the ABO blood group in patients with and without oral mucositis ( $\chi^2$ : 2.654,  $p = 0.448$ ,  $DF = 3$ ). Statistically significant differences were found between the frequencies of the ABO blood group phenotypes when comparisons were related to the type of transplantation, conditioning and degree of oral mucositis. **Conclusion:** ABO blood group is not associated to the occurrence of oral mucositis in patients undergoing bone marrow transplantation.

**Keywords:** 1. Mucositis; 2. ABO Blood-Group System; 3. Bone Marrow;  
4. Transplantation.

## **1 INTRODUÇÃO**

---

## 1 INTRODUÇÃO

### 1.1. Mucosite

O termo mucosite surgiu em 1980 para designar de forma genérica a reação inflamatória que acomete todas as mucosas (bucal, esofágica, entérica, retal e vaginal) acometidas pela citotoxicidade resultante do efeito colateral de oncoterápicos e/ou radioterápicos utilizados na prática clínica.<sup>(1-3)</sup> A expressão estomatite é reservada para designar danos da mucosa resultantes da perda da integridade ou mesmo de trauma.<sup>(1)</sup> Um dos aspectos observados na maioria das vezes na mucosite é presença de dor, sangramento, risco aumentado de infecções locais e sistêmicas e comprometimento do tratamento e da qualidade de vida dos pacientes acometidos.<sup>(4)</sup>

O aparecimento da mucosite se dá entre cinco e dez dias após a administração de drogas oncoterápicas ou do uso de radioterapia e a resolução ocorre em cerca de 90% dos casos entre duas a três semanas após o término do tratamento.<sup>(1)</sup> Cinco fases são observadas no desenvolvimento dos mecanismos fisiopatológicos da mucosite: iniciação, aumento da expressão de genes de reparação de DNA e da resposta imune inata, amplificação e sinalização, ulceração e recuperação.<sup>(5-6)</sup>

Tanto a quimioterapia quanto a radioterapia provocam danos nas moléculas de DNA das células epiteliais da mucosa dando início à produção de agentes oxidantes. Estes fenômenos promovem a ativação de genes da resposta de reparação imediata do DNA (por ex. p53) bem como genes envolvidos na resposta imune inata (por ex. FN-kB, TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6). Estes produtos gênicos contribuem para a amplificação e sinalização de outros genes codificadores de enzimas que elevam a atividade respiratória celular, culminando com a produção de espécies reativas de oxigênio. O

acúmulo dessas moléculas é um dos fatores que contribuem para a ulceração das mucosas com consequente aparecimento de lesões com pseudomembrana, típicas da mucosite. Como as espécies reativas de oxigênio apresentam meia-vida reduzida a recuperação da mucosa pode ocorrer espontaneamente de duas a três semanas após a suspensão do tratamento quimioterápico ou radioterápico. Contudo, nem todos os eventos moleculares envolvidos na fisiopatologia da mucosite foram esclarecidos.<sup>(1)</sup>

O FN-kB, responsável pela regulação de cerca de 200 genes, parece exercer um papel central nas fases de ativação de genes de amplificação das respostas iniciais resultantes do efeito colateral dos quimioterápicos e radioterápicos. Nessas fases ocorre aumento da expressão de citocinas pro-inflamatórias como TNF- $\alpha$ , IL1- $\beta$  e IL-6 cujos níveis elevados estimulam o dano precoce ao tecido conjuntivo e ao endotélio vascular que irriga a área acometida.<sup>(7)</sup>

Diante da variabilidade clínica observada na mucosite, foram apresentadas propostas de classificação de acordo com os graus de comprometimento da mucosa e de sintomas apresentados pelos pacientes acometidos. O quadro 1 contém os critérios de classificação da mucosite oral de acordo com as proposições da Organização Mundial da Saúde.<sup>(6)</sup>

**Quadro 1.** Classificação dos graus de mucosite oral de acordo com a escala da Organização Mundial da Saúde e NCI-CTC (Critérios comuns de toxicidade do Instituto Nacional de Câncer Clínico) (Modificado de Mello & Hanriot) <sup>(6,8)</sup>

<b>Graus</b>	<b>Escala OMS</b>	<b>NCI-CTC Clínico</b>	<b>NCI-CTC Funcional</b>
<b>I</b>	Eritema	Eritema	Sintomas mínimos, dieta normal, sintomas respiratórios sem interferência funcional
<b>II</b>	Úlceras  Apto a ingerir sólidos	Ulceração superficial ou pseudomembranosa	Sintomático, porém pode deglutir dietas modificadas: sintomas respiratórios funcionais, mas sem intercorrências com as atividades da vida diária
<b>III</b>	Úlceras  Apto a ingerir somente líquido	Ulceração confluyente ou pseudomembranosa com traumas menores	Sintomático e sem possibilidade de deglutir alimentos ou hidratação oral, sintomas respiratórios interferem nas atividades da vida diária
<b>IV</b>	Alimentação oral impossível	Necrose tecidual, sangramento espontâneo com risco de morte	Sintomas associados ao risco de morte
<b>V</b>		Morte	Morte

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), a incidência de mucosite oral dos graus 3 e 4 é de aproximadamente 100% em pacientes com câncer de cabeça e pescoço que recebem altas doses de radiação como tratamento, e de 75% a 80% em pacientes que são submetidos a transplante de medula óssea, dependendo da intensidade e do tipo de condicionamento utilizados.<sup>(5)</sup> Estima-se também que a incidência dessa doença é de aproximadamente 75% a 100% em pacientes com leucemias, submetidos a

transplante de medula óssea e na maioria dos casos apresenta-se de forma grave.<sup>(4-6,9)</sup> Além disso, a mucosite também ocorre em pacientes tratados com altas doses de quimioterapia, como portadores de tumores do aparelho digestivo (boca, estômago, cólon, ânus, etc...), leucemias e câncer na região de cabeça e pescoço.<sup>(5,9-10)</sup>

A toxicidade de cada droga depende da dose e do tempo a que cada paciente é exposto. Entretanto, algumas drogas possuem maior capacidade para desencadear a mucosite, dentre as quais destacam-se bleomicina, citarabina, methotrexate, fluorouracil, floxuridina, hydroxiurea, vinblastina, vincristina, etoposide, melfalan e bussulfano associado a ciclosfosfamida.<sup>(9)</sup>

Os sinais e sintomas precoces da mucosite oral incluem eritema (vermelhidão) e edema (inchaço), sensação de queimação e aumento da sensibilidade a alimentos quentes e condimentados, progredindo para o desenvolvimento de úlceras e formação de pseudomembrana. A mucosite inicia-se entre 7 a 10 dias após a quimioterapia.<sup>(11)</sup>

Clinicamente a mucosite apresenta-se como um eritema com ardência bucal, lesões ulcerativas com ou sem sangramento, comprometendo principalmente áreas não queratinizadas da mucosa, lábios, ventre da língua, borda lateral da língua, mucosa jugal, gengivas, assoalho da boca, palato mole, garganta, qualidade da saliva e da voz, dor, dificuldade em deglutir e incapacidade de se alimentar.<sup>(3)</sup> Esses sintomas podem favorecer o desencadeamento de alterações psicossociais como depressão e estresse, tornando os pacientes mais vulneráveis a efeitos adversos como ansiedade e necessidade de terapia com morfina durante o tratamento.

A dor intensa resultante das lesões ulcerativas requer, grande parte das vezes, o uso de opióides sistêmicos como estratégia de tratamento. A disfagia e a disgesia são comuns nesses pacientes e comprometem o estado nutricional, sendo necessário o uso

de nutrição parenteral total ou nasogástrica. O risco de infecções aumenta, podendo comprometer a sobrevivência dos pacientes submetidos ao transplante de medula óssea que desenvolvem mucosite oral. As estratégias utilizadas para amenizar o sofrimento dos pacientes possuem grande impacto econômico com o custo da hospitalização se elevando em mais de 60%.<sup>(12)</sup>

### 1.2. Sistema histo-sanguíneo ABO e sua importância na mucosite oral

O sistema histo-sanguíneo ABO foi descoberto em 1900 por Karl Landsteiner como um sistema que expressa essencialmente antígenos eritrocitários. A presença simultânea ou não dos antígenos A e B, bem como de dois anticorpos regulares presentes no plasma, anti-A e anti-B, é utilizada para definir os quatro principais fenótipos eritrocitários deste sistema. A expressão dos antígenos A e B é controlada por dois alelos pertencentes ao *locus* ABO localizados no cromossomo 9 (9q.34.1) (Tabela 1), os quais expressam as enzimas N-Acetilgalactosminiltransferase e Galactosiltransferase.<sup>(13)</sup>

**Tabela 1.** Principais fenótipos eritrocitários, antígenos e anticorpos regulares do sistema histo-sanguíneo ABO.

Fenótipos	Antígenos eritrocitários	Anticorpos Plasmáticos
<i>A</i>	A	Anti-B
<i>B</i>	B	Anti-A
<i>AB</i>	A e B	-
<i>O</i>	-	Anti-A, Anti-B

Essas características eritrocitárias e plasmáticas do sistema histo-sanguíneo ABO são cruciais para se estabelecer compatibilidade entre receptores e doadores de

sangue, bem como entre receptores e doadores de órgãos sólidos como rins, coração, pulmão e pâncreas.<sup>(14)</sup>

Embora o sistema histo-sanguíneo ABO tenha sido descrito em eritrócitos, a expressão de seus genes não se restringe ao tecido hematopoiético. Outros tecidos de origem endodérmica, mesodérmica e ectodérmica também expressam os antígenos A e B, dependendo dos genes herdados.<sup>(15)</sup> Grande parte dos antígenos deste sistema é expressa nas mucosas, mas o real papel funcional destas moléculas ainda é objeto de muito debate.<sup>(16)</sup> Há evidências de que os antígenos A e B atuam como potenciais receptores para microrganismos, pois favorecem a ligação de lectinas expressas por vírus, bactérias e protozoários.<sup>(17)</sup>

Apesar do grande número de publicações sobre a importância funcional do sistema histo-sanguíneo ABO nas transfusões de sangue e hemoderivados e nos transplantes de órgãos sólidos, o envolvimento deste sistema na suscetibilidade e resistência à mucosite oral ainda foi pouco explorado, especialmente entre as publicações brasileiras.

Um estudo realizado por Otmani et al.,<sup>(18)</sup> na Unidade de Onco-Hematologia Pediátrica do Hospital da Criança de Rabbat, Marrocos foi pioneiro na exploração do sistema histo-sanguíneo ABO como potencial fator de risco para mucosite oral. Esses autores relataram que pacientes do grupo O apresentaram aproximadamente três vezes mais risco de desenvolvimento de mucosite oral em comparação àqueles dos grupos sanguíneos A ( $p < 0.0001$ ) e B ( $p < 0.01$ ). Propuseram que, diante da ampla expressão tecidual diferencial dos antígenos deste sistema, a presença dos antígenos A e/ou B poderia modular a resposta aos efeitos colaterais dos fármacos utilizados na

quimioterapia, protegendo a mucosa dos pacientes portadores destes grupos sanguíneos em detrimento daqueles do grupo O.

De fato, o estudo conduzido por Otmani et al.,<sup>(18)</sup> encontrou maior frequência de mucosite oral em pacientes com doenças oncohematológicas, comparados àqueles com tumores sólidos. Contudo, não avaliou a potencial associação dos fenótipos eritrocitários ABO com estas formas de doenças, separadamente. Portanto, não esclarece se a associação por eles relatada ocorre com doenças oncohematológicas ou com tumores sólidos. Como estudos conduzidos no passado demonstraram associação entre os fenótipos eritrocitários do sistema ABO com diferentes formas de tumores,<sup>(19-20)</sup> é possível que a associação observada, tenha sido influenciada por tumores sólidos e não por doenças oncohematológicas.

Dada a natureza pioneira do estudo de Otmani et al.,<sup>(18)</sup> seus resultados despertaram nossa atenção para o envolvimento do sistema histo-sanguíneo ABO na mucosite oral. Contudo, as potenciais relações desse sistema com esta doença resultante da quimioterapia ainda são obscuras e carecem de maiores e mais amplas investigações.

### **1.3 Objetivos**

O objetivo geral deste estudo foi verificar associação entre os fenótipos eritrocitários do sistema histo-sanguíneo ABO e a mucosite oral em pacientes portadores de doenças oncohematológicas submetidos ao transplante de medula óssea.

## **2 CASUÍSTICA E MÉTODO**

---

## **2 CASUÍSTICA E MÉTODO**

### **2.1 Aspectos éticos da pesquisa**

Este estudo foi avaliado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto, conforme parecer 106/2011, o qual nos autorizou a coletar e analisar os dados de prontuários dos pacientes selecionados sem a necessidade de assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido, pelos pacientes ou seus responsáveis. Todos os pacientes e seus dados médicos foram analisados de forma global, preservando-se o sigilo das informações (Anexo 1).

### **2.2.Dados coletados**

Os dados médicos foram coletados dos prontuários de 232 pacientes submetidos ao transplante de células precursoras hematopoiéticas na Unidade de Transplante de Medula Óssea do Hospital de Base de São José do Rio Preto, de março de 2006 a março de 2012, utilizando uma ficha epidemiográfica elaborada especificamente para este trabalho (Anexo 2). Desse total, três foram excluídos devido à insuficiência de dados. Portanto, as análises estatísticas foram realizadas em 229 pacientes. Foram coletados os dados sobre gênero, idade, status do paciente (pediátrico ou adulto), tipo de transplante (autólogo ou alogênico), regime de condicionamento (mieloablativo ou não mieloablativo), mucosite (presença ou ausência), grau da mucosite, doença de base e fenótipo eritrocitário ABO. O status pediátrico dos pacientes foi definido com base na idade: menores de 18 anos foram considerados pediátricos; maiores de 18 anos foram considerados adultos.

### **2.3.Diagnóstico da mucosite**

O diagnóstico da mucosite, bem com o grau de gravidade, foi realizado por um único indivíduo da equipe da Unidade de Transplante de Medula, para evitar possíveis vieses diagnósticos. A classificação do grau de gravidade da mucosite obedeceu aos critérios estabelecidos pela Organização Mundial de Saúde.<sup>(8)</sup> Todos os pacientes permaneceram hospitalizados durante todo o período em que apresentaram sinais e sintomas de mucosite oral.

### **2.4.Análise estatística**

O teste exato de Fisher foi utilizado para comparação das proporções entre pacientes com e sem mucosite oral e outros fatores de risco. O teste qui-quadrado foi utilizado para comparar as proporções dos graus de mucosite oral. As médias de idade foram calculadas com o uso do teste t. Os valores de Odds Ratio (OR) e de intervalos de confiança (IC) a 95% também foram calculados. O nível de significância adotado foi igual ou menor que 5%. Todas as análises estatísticas foram realizadas com o uso do software GraphPad InStat (versão 3.06).



### 3 RESULTADOS

Foram consultados dados de prontuários de 232 pacientes. Contudo, três pertencentes a pacientes do sexo masculino foram excluídos devido à inconsistência de dados. Portanto, a casuística deste estudo compôs-se de 229 pacientes com média de idade de  $37,1 \pm 16,9$  anos (mínimo: 2; máximo: 67; mediana: 39) submetidos ao transplante de células precursoras hematopoiéticas na Unidade de Transplante de Medula Óssea do Hospital de Base de São José do Rio Preto. Desse total, 143 (62,4%) eram do sexo masculino e 86, do sexo feminino (37,1%). A diferença entre as médias de idade desses pacientes foi estatisticamente significativa (masculino:  $34,9 \pm 16,2$  anos; mínimo: 3; máximo: 65; mediana: 37; feminino:  $40,0 \pm 17,6$ ; mínimo: 2; máximo: 67; mediana: 45;  $p = 0,009$ ).

Do total de pacientes selecionados, 212 (92,6%) desenvolveram mucosite oral e apenas 17 (7,4%) não apresentaram evidências clínicas desta doença. Dentre aqueles que desenvolveram mucosite oral, a média de idade foi maior no gênero feminino ( $40,5 \pm 17,7$ ; mínimo: 2, máximo: 67) que no masculino ( $34,1 \pm 16,2$ ; mínimo: 3, máximo: 65) ( $p = 0,007$ ).

A tabela 2 apresenta os dados demográficos, os fatores de risco e as doenças observadas nos 229 pacientes, de acordo com a ausência e a presença de mucosite oral. A tabela 3 mostra as frequências dos fenótipos eritrocitários do sistema histo-sanguíneo ABO de acordo com a presença e a ausência de mucosite oral. A tabela 4 contém as frequências dos fenótipos eritrocitários do sistema histo-sanguíneo ABO em pacientes com mucosite oral de acordo com o tipo de transplante realizado, autólogo ou alogênico.

**Tabela 2.** Dados demográficos, fatores de risco e doenças observadas nos 229 pacientes analisados, de acordo com a presença e a ausência de mucosite oral.

Dados demográficos e doenças	Mucosite Oral				OR	IC 95%	p $\chi^2$
	Presente		Ausente				
	n	%	n	%			
<i>Sexo</i>							
Masculino (n=143)	130	61.3	13	76.5	0.487	0.153–1.548	0.299
Feminino (n=86)	82	38.7	4	23.5			
<i>Idade do paciente</i>							
Criança (n=37)	36	17.0	1	5.9	3.273	0.420–25.482	0.320
Adulto (n=192)	176	83.0	16	94.1			
<i>Tipo de transplante</i>							
Autólogo (n=152)	150	70.8	2	11.8	18.145	4.028–81.742	0.0001
Alogênico (n=77)	62	29.4	15	88.2			
<i>Regime de condicionamento</i>							
Mieloablativo (n=212)	202	95.3	10	58.8	14.140	4.450–44.934	0.0001
Não mieloablativo (n=17)	10	4.7	7	41.2			
<i>Doença subjacente (n=229)</i>							
Linfoma de Hodgkin (n=60)	57	26.9	3	17.6	1.716	0.475–6.195	0.569
Mieloma Múltiplo (n=54)	52	24.5	2	11.8	2.438	0.539–11.018	0.373
Linfoma não Hodgkin (n=35)	32	15.1	3	17.6	0.829	0.225–3.052	0.729
Leucemia Mielóide Aguda (n=31)	31	14.6	0	0.0	6.074	0.355–103.670	0.138
Leucemia Linfoblástica Aguda (n=11)	9	4.3	2	11.8	0.332	0.065–1.680	0.191
Leucemia Mielóide Crônica (n=10)	6	2.8	4	23.6	0.094	0.023–0.377	0.003
Anemia Aplástica (n=8)	5	2.4	3	17.6	0.112	0.024–0.520	0.015
Outras doenças (n=20)*	20	9.4	0	0.0	3.727	0.215–64.338	0.374
<b>Total</b>	212	100.0	17	100.0			

\*Macroglobulinemia de Waldstrom (n=2; 10%), Mielodisplasia associada ou não com Linfoma não Hoddgkin (n=7; 35%), Síndrome de Ewing (n=1; 5%), Neuroblastoma (n=3; 15%), Tumor de Células Germinativas (n=6; 30%) e Mielofibrose (n=1; 5%). p $\chi^2$ Calculado pelo teste t (forma de idade média) e pelo teste exato de Fischer comparando as proporções: OD *Odds ratio*; IC 95% Intervalo de confiança 95%.

**Tabela 3.** Frequências dos fenótipos eritrocitários do sistema histo-sanguíneo ABO de acordo com a presença e a ausência de mucosite oral.

Fenótipos Eritrocitários ABO	Mucosite Oral				OR	IC 95%	p $\chi^2$
	Presente		Ausente				
	n	%	n	%			
<i>A</i>	69	32.6	7	41.2	0.689	0.251 – 1.889	0.593
<i>B</i>	20	9.4	3	17.6	0.486	0.128 – 1.837	0.390
<i>AB</i>	10	4.7	0	0.0	1.815	0.101 – 32.313	1.000
<i>O</i>	113	53.3	7	41.2	1.631	0.598 – 4.446	0.450
<b>Total</b>	212	100.0	17	100.0			

$\chi^2$ : 2.654,  $p = 0.448$ ,  $GL = 3$ ; p $\chi^2$  Calculado com o uso do teste exato de Fisher; OR *Odds ratio*; IC 95% Intervalo de confiança 95%.

**Tabela 4.** Frequências dos fenótipos eritrocitários do sistema histo-sanguíneo ABO em pacientes com mucosite oral de acordo com o tipo de transplante realizado.

Fenótipos Eritrocitários ABO	Mucosite Oral				OR	IC 95%	p $\chi^2$
	Alogênico		Autólogo				
	n	%	n	%			
<i>A</i>	22	35.5	47	31.3	1.205	0.645 – 2.250	0.629
<i>B</i>	6	9.7	14	9.3	1.041	0.380 – 2.846	1.000
<i>AB</i>	1	1.6	9	6.0	0.256	0.031 – 2.073	0.287
<i>O</i>	33	53.2	80	53.4	0.995	0.550 – 1.802	1.000
<b>Total</b>	62	100.0	150	100.0			

$\chi^2$ : 2.028,  $p = 0.566$ ,  $GL = 3$ ; p $\chi^2$  Calculado com o uso do teste exato de Fisher; OR *Odds ratio*; IC 95% Intervalo de confiança 95%.

A tabela 5 demonstra as frequências dos fenótipos eritrocitários do sistema histo-sanguíneo ABO nos pacientes com mucosite oral, comparados pelo tipo de regime de condicionamento aos quais foram submetidos. A tabela 6 mostra as frequências dos fenótipos eritrocitários do sistema histo-sanguíneo ABO de acordo com o grau de mucosite oral.

**Tabela 5.** Frequências dos fenótipos eritrocitários do sistema histo-sanguíneo ABO em pacientes com mucosite oral de acordo com o tipo de regime de condicionamento.

Fenótipos Eritrocitários ABO	Mucosite Oral				OR	IC 95%	p $\chi^2$
	Mieloablativo		Não Mieloablativo				
	n	%	n	%			
A	63	31.2	6	60.0	0.302	0.082 – 1.109	0.081
B	20	9.9	0	0.0	2.359	0.133 – 41.781	0.603
AB	9	4.4	1	10.0	0.419	0.047 – 3.683	0.389
O	110	54.5	3	30.0	2.790	0.701 – 11.099	0.194
<b>Total</b>	202	100.0	10	100.0			

$\chi^2$ : 5.110, p = 0.163, GL = 3; p $\chi^2$  Calculado com o uso do teste exato de Fisher; OR Odds ratio; IC 95% Intervalo de confiança 95%.

**Tabela 6.** Frequências dos fenótipos eritrocitários do sistema histo-sanguíneo ABO em pacientes com mucosite oral e grau de mucosite no regime de condicionamento mieloablativo.

ABO	Graus de mucosite oral							
	I		II		III		IV	
	n	%	n	%	n	%	n	%
A	20	28.5	15	30.6	15	35.7	13	31.7
B	6	8.6	7	14.3	4	9.5	3	7.3
AB	3	4.3	2	4.1	1	2.4	3	7.3
O	41	58.6	25	51.0	22	52.4	22	53.7
<b>Total</b>	70	100.0	49	100.0	42	100.0	41	100.0

$\chi^2$ : 3.338; GL: 9; p = 0.949

Da análise dos dados da tabela 7 verifica-se que a distribuição global dos fenótipos eritrocitários ABO nas doenças mostra diferenças estatisticamente significantes ( $\chi^2$ : 11.986; GL: 9;  $p = 0.214$ ). Contudo, quando as doenças são comparadas entre si, verifica-se que os fenótipos eritrocitários apresentam distribuição diferencial no Linfoma de Hodgkin ( $\chi^2$ : 9.308; GL: 3;  $p = 0.025$ ) em comparação às demais doenças. Uma análise adicional revela que esta distribuição resulta da associação dos fenótipos B e AB com o Linfoma de Hodgkin ( $\chi^2$ : 5.629; GL: 1; OR: 3.174; IC 95%: 1.294 – 7.790;  $p = 0.017$ ).

**Tabela 7.** Frequências dos fenótipos eritrocitários do sistema histo-sanguíneo ABO de acordo com a doença subjacente.

Doenças	Fenótipos Eritrocitários ABO							
	A		B		AB		O	
	n	%	n	%	n	%	n	%
<i>LH</i>	15	25.4	7	46.7	6	75.0	28	31.5
<i>MM</i>	19	32.2	2	13.3	1	12.5	30	33.7
<i>LNH</i>	13	22.0	2	13.3	1	12.5	16	18.0
<i>LMA</i>	12	20.4	4	26.7	0	0.0	15	16.8
<b>Total</b>	59	100.0	15	100.0	8	100.0	89	100.0

LH: linfoma de Hodgkin; MM: mieloma múltiplo; LNH: linfoma não Hodgkin; LMA: leucemia mielóide aguda

As frequências de ocorrência de mucosite oral em pacientes submetidos ao transplante autólogo em comparação àqueles submetidos ao transplante alogênico antes e depois de D0 foram semelhantes (OR: 1.244; IC 95%: 0.465 – 3.322;  $p = 0.811$ ). As tabelas 8 e 9 mostram essas frequências estratificadas de acordo com os fenótipos

eritrocitários ABO. Observa-se que pacientes do grupo AB mostram tendência para mucosite oral antes de D0 no transplante autólogo.

**Tabela 8.** Frequências dos fenótipos eritrocitários do sistema sanguíneo ABO de acordo com o período de manifestação da mucosite oral em pacientes submetidos ao transplante autólogo.

ABO	Antes de D0		Depois de D0		OR	IC 95%	p $\chi^2$
	n	%	n	%			
A	5	26.3	39	34.8	0.602	0.224 – 1.994	0.602
B	3	15.8	10	8.9	1.913	0.474 – 7.709	0.402
AB	3	15.8	3	2.7	6.813	1.264 – 36.720	0.039
O	8	42.1	60	53.6	0.630	0.235 – 1.686	0.458
<b>Total</b>	19	100.0	112	100.0			

D0 Dia do transplante; p $\chi^2$  Calculado com o uso do teste exato de Fisher; OR *Odds ratio*; IC 95% Intervalo de confiança 95%.

**Tabela 9.** Frequências dos fenótipos eritrocitários do sistema histo-sanguíneo ABO de acordo com o período de manifestação da mucosite oral em pacientes submetidos ao transplante alogênico.

ABO	Antes de D0		Depois de D0		OR	IC 95%	p $\chi^2$
	n	%	n	%			
A	2	33.3	15	34.1	0.966	0.158 – 5.899	1.000
B	0	0	4	9.1	0.692	0.033 – 14.438	1.000
AB	0	0	1	2.3	2.231	0.081 – 60.837	1.000
O	4	66.7	24	54.5	1.667	0.275 – 10.068	0.682
<b>Total</b>	6	100.0	44	100.0			

D0 Dia do transplante; p $\chi^2$  Calculado com o uso do teste exato de Fisher; OR *Odds ratio*; IC 95% Intervalo de confiança 95%.

A tabela 10 contém as comparações entre as frequências dos fenótipos eritrocitários do sistema histo-sanguíneo ABO de acordo com período de manifestação da mucosite oral em pacientes que foram submetidos ao regime de condicionamento mieloablativo. A tabela 11 mostra as comparações entre os graus da mucosite oral de acordo com período de manifestação.

**Tabela 10.** Frequências dos fenótipos eritrocitários do sistema sanguíneo ABO de acordo com o período de manifestação da mucosite oral em pacientes submetidos ao regime de condicionamento mieloablativo.

ABO	Antes de D0		Depois de D0		OR	IC 95%	p $\chi^2$
	n	%	n	%			
A	6	25.0	51	33.7	0.653	0.244 – 1.748	0.486
B	3	12.5	14	9.3	1.398	0.370 – 5.281	0.708
AB	3	12.5	3	2.0	7.048	1.334 – 37.240	0.034
O	12	50.0	83	55.0	0.819	0.345 – 1.940	0.665
<b>Total</b>	<b>24</b>	<b>100.0</b>	<b>151</b>	<b>100.0</b>			

D0 Dia do transplante; p $\chi^2$  Calculado com o uso do teste exato de Fisher; OR *Odds ratio*; IC 95% Intervalo de confiança 95%.

**Tabela 11.** Frequências dos graus de mucosite oral de acordo com o período de sua manifestação em pacientes submetidos ao transplante de medula óssea.

Graus	Antes de D0		Depois de D0		OR	IC 95%	p $\chi^2$
	n	%	n	%			
I	9	36.0	59	37.8	0.924	0.384 – 2.227	1.000
II	6	24.0	39	25.0	0.974	0.353 – 2.542	1.000
III	1	4.0	30	19.2	0.175	0.022 – 1.346	0.083
IV	9	36.0	28	18.0	2.571	1.031 – 6.411	0.058
<b>Total</b>	<b>25</b>	<b>100.0</b>	<b>156</b>	<b>100.0</b>			

D0 Dia do transplante; p $\chi^2$  Calculado com o uso do teste exato de Fisher; OR *Odds ratio*; IC 95% Intervalo de confiança 95%.



#### 4 DISCUSSÃO

O relato prévio de que o sistema histo-sanguíneo ABO está associado ao desenvolvimento de mucosite oral em indivíduos tratados por quimioterapia<sup>(18)</sup> nos motivou a verificar esta influência em pacientes submetidos ao transplante de células precursoras hematopoiéticas. Foi selecionada uma casuística composta por 229 pacientes de ambos os gêneros, portadores de doenças oncohematológicas e não oncohematológicas, submetidos a regimes de condicionamento mieloablativo ou não mieloablativo e transplante autólogo ou alogênico. Todos os pacientes foram atendidos pela Unidade de Transplante de Medula Óssea do Hospital de Base de São José do Rio Preto, o qual é referência na região noroeste do Estado de São Paulo.

A prevalência de mucosite oral foi elevada em ambos os gêneros, mas não diferiu mesmo quando os pacientes foram estratificados em pediátricos e adultos. Contudo, observamos que a média de idade entre os pacientes que desenvolveram mucosite oral foi maior no gênero feminino que no masculino. Gênero e idade foram explorados como fatores de risco combinados para mucosite oral e os resultados ainda são contraditórios. Chiara et al.,<sup>(21)</sup> e Wuketich et al.,<sup>(22)</sup> observaram alta incidência de mucosite oral no gênero masculino enquanto Vokurka et al.,<sup>(23)</sup> relataram que o gênero feminino constitui um importante fator de risco para esta afecção. Enquanto Sonis et al.,<sup>(24)</sup> observaram que a prevalência de mucosite oral é maior em pacientes pediátricos que em adultos, MacCarthy<sup>(25)</sup> e Zalberg et al.,<sup>(26)</sup> relataram o contrário. Em outro estudo recente Sakellari et al.,<sup>(27)</sup> mencionaram maior frequência de mucosite oral em pacientes jovens e do gênero feminino submetidos a quimioterapia antes do transplante de medula óssea autólogo. Tem sido proposto que o gênero feminino apresenta maior

---

propensão para o desenvolvimento de mucosite oral pós-quimioterapia devido a diferenças relacionadas às propriedades biológicas teciduais.<sup>(28)</sup> Contudo, este conjunto de dados inconsistentes não nos permite definir como gênero e idade podem afetar a prevalência diferencial de mucosite oral em pacientes submetidos a quimioterapia.

Este estudo também observou diferenças estatisticamente significantes na prevalência de mucosite oral em pacientes submetidos ao transplante de medula óssea autólogo bem como entre aqueles que foram tratados com regime de condicionamento mieloablativo.

Há relatos demonstrando que a incidência de mucosite oral é maior em pacientes submetidos ao transplante alogênico em comparação com aqueles submetidos ao transplante autólogo.<sup>(29-30)</sup> Acredita-se também que estas diferenças sejam resultantes do efeito colateral do fármaco utilizado, pois foi verificado que o metotrexato, frequentemente utilizado no regime de condicionamento mieloablativo, apresenta alta toxicidade.<sup>(29)</sup> Os dados do presente estudo permitem discordar das observações de Cutler et al.,<sup>(29)</sup> e de Coracin et al.<sup>(31)</sup> Este último estudo não observou associação entre o regime de condicionamento e a incidência de mucosite oral em pacientes submetidos ao transplante de medula óssea.

Estudos independentes demonstraram que a associação entre mucosite e o regime de condicionamento é fortemente influenciada pela dose e toxicidade da droga utilizada.<sup>(29-30,32-34)</sup> Melfalan, bussulfan e ciclofosfamida combinados com irradiação total do corpo mostraram-se associadas à ocorrência de mucosite oral grave.<sup>(32,35-36)</sup> Altas doses desses medicamentos bem como a irradiação total de corpo promovem danos no DNA e conseqüentemente lesam células basais epiteliais, células das camadas subjacentes da mucosa e células endoteliais.<sup>37</sup> Em resposta a essas lesões celulares

---

ocorre a expressão de espécies reativas de oxigênio que, além de ampliar os danos celulares, induzem fatores de transcrição ativadores da expressão e secreção de citocinas próinflamatórias como Interleucina 1 $\beta$  (IL- $\beta$ ), Interleucina 6 (IL-6) e Fator de Necrose Tumoral Alfa (TNF- $\alpha$ ).<sup>(38-39)</sup>

O regime de condicionamento mieloablativo é considerado um importante fator de risco para a ocorrência de mucosite oral e os resultados deste estudo atestam esta proposição. Entretanto, outros fatores inerentes ao paciente parecem exercer forte influência na ocorrência da mucosite oral. Há proposições de que a fisiologia própria do microambiente tecidual e em especial das mucosas constitui importante fator que afeta a resposta aos dados resultantes da toxicidade dos fármacos prescritos.<sup>(40)</sup> Além disso, fatores genéticos parecem influenciar o risco de desenvolvimento de mucosite oral uma vez que incluem genes codificadores de enzimas reguladoras da disponibilidade de metabólitos ativos resultantes dos fármacos utilizados no regime de condicionamento.<sup>(41)</sup>

Este estudo também explorou a importância do sistema histo-sanguíneo ABO, um dos clássicos fatores genéticos humanos, como potencial fator de risco para a mucosite oral, mas não encontrou evidências estatísticas que atestem sua contribuição na ocorrência desta afecção. Além disso, não foram observadas associações entre as frequências dos fenótipos deste sistema com o tipo de transplante (autólogo ou alogênico), o tipo de condicionamento (mieloablativo e não mieloablativo) e o grau de mucosite oral (I, II, III, IV).

O sistema histo-sanguíneo ABO caracteriza-se pela ampla expressão de glicoproteínas e glicolipídeos em vários tecidos e secreções exócrinas, incluindo o tecido epitelial, alvo da ocorrência de mucosite oral.<sup>(42-44)</sup> Entretanto, esse sistema foi pouco explorado como

fator de risco para esta afecção comum em pacientes tratados com radioterapia e quimioterapia, incluindo pacientes submetidos ao transplante de medula óssea.

Os dados aqui relatados discordam daqueles publicados por Otamni et al.,<sup>(18)</sup> os quais concluíram que o grupo O constitui um importante fator de risco para mucosite oral. Nosso estudo não observou diferenças nas frequências dos fenótipos do sistema histo-sanguíneo ABO mesmo quando diferentes variáveis foram combinadas com a presença e a ausência de mucosite oral.

Otmani et al.,<sup>(18)</sup> propuseram que a presença do antígeno H, característico do grupo O, favorece a manifestação da mucosite enquanto os antígenos A e B, ausentes neste grupo, atua como um fator de proteção. Esses autores afirmam que diante do potencial envolvimento dos antígenos do sistema histo-sanguíneo ABO na proliferação, adesão e mobilidade celular, este sistema de antígenos teciduais poderia exercer papel modulador na resposta fisiológica da mucosa oral à agressão resultante da toxicidade dos quimioterápicos comumente utilizados. Dessa forma, a presença do antígeno H na mucosa de pacientes dos grupo O constituiria um fator de suscetibilidade à mucosite oral. Entretanto, nossos dados não corroboram essas proposições.

Vários fatores adicionais podem ter contribuído para as diferenças observadas entre este estudo e aquele relatado por Otamni et al.<sup>(18)</sup> Esses autores incluíram em sua casuística apenas pacientes pediátricos menores de 16 anos enquanto nosso estudo analisou pacientes pediátricos e adultos. Mesmo assim, não foram observadas diferenças estatisticamente significantes nas frequências dos fenótipos do sistema histo-sanguíneo ABO quando estes dois grupos de pacientes foram analisados isoladamente e comparativamente. Além disso, os autores analisaram em conjunto pacientes com tumores sólidos e doenças oncohematológicas enquanto nosso estudo incluiu apenas

pacientes com doenças oncohematológicas e anemia aplástica, todos submetidos a transplante de medula óssea.

Outro aspecto a ser considerado nas discordâncias entre este estudo e o de Otmani et al.,<sup>(18)</sup> é que seus pacientes receberam quimioterapia pela primeira vez. Em nosso estudo a maioria dos pacientes recebeu tratamento quimioterápico prévio como parte do protocolo de tratamento para doenças oncohematológicas e o diagnóstico de mucosite oral foi realizado após a submissão dos pacientes aos regimes de condicionamento mieloablativo e não mieloablativo. De fato, essas formas de terapia, embora tenham sido relacionadas ao maior risco de mucosite oral, não se associaram a nenhum dos fenótipos do sistema histo-sanguíneo ABO.

As doenças de base prevalentes entre os pacientes analisados neste estudo são comuns entre pacientes que necessitam de transplante de medula óssea e suas frequências em nossa casuística se assemelham àquelas relatadas na literatura pertinente.<sup>(45-46)</sup> Essas observações sugerem que, pelo menos em parte, o perfil epidemiológico dos pacientes que compõe nossa casuística é semelhante àquele observado em outros centros de transplante. Contudo, observamos que a mucosite oral foi menos frequente entre os pacientes com leucemia mielóide crônica e anemia aplástica.

A contribuição da doença sobre a gênese da mucosite não pode ser excluída. De fato, há uma estreita relação entre a doença e o regime de condicionamento adaptado.<sup>(32)</sup> Legert et al.,<sup>(34)</sup> também mostraram que a mucosite oral foi reduzida em doentes tratados com condicionamento de intensidade reduzida e em pacientes tratados nos últimos anos, quando o cuidado oral foi intensificado. No entanto, fatores genéticos, tais como polimorfismos de nucleotídeo único, permitindo a susceptibilidade individual

---

para toxicidades de quimioterapia e radioterapia induzida, podem influenciar o risco de mucosite oral.<sup>(47-49)</sup> Uma vez que há um pequeno número de pacientes que sofrem de leucemia mielóide crônica e anemia aplástica na nossa casuística, estes dados devem ser considerados como preliminares e devem ser confirmados por outros estudos.

Com vistas a explorar a importância dos fenótipos do sistema histo-sanguíneo ABO no transplante de medula óssea, este estudo comparou as frequências de seus fenótipos nas doenças mais comuns que compuseram a casuística.

Nossos resultados divergem dos dados de quatro estudos, mas são concordantes com aqueles de dois mais antigos. Mustacchi et al.,<sup>(50)</sup> e Nagy et al.,<sup>(51)</sup> revelaram diferenças estatisticamente significantes na proporção do grupo sanguíneo O entre pacientes do sexo feminino com leucemia aguda. Jackson et al.,<sup>(52)</sup> encontram diferenças estatisticamente significantes nas proporções do grupo sanguíneo O em pacientes femininos com leucemias agudas na Malásia Ocidental, mas essas diferenças perderam significância estatística, após a reclassificação da doença em leucemia linfóide aguda e leucemia mielóide aguda. Steinberg<sup>(53)</sup> e Shirley et al.,<sup>(54)</sup> exploraram a potencial contribuição dos grupos sanguíneos ABO nas leucemias mas não encontram diferenças estatisticamente significantes quando seus dados foram comparados com a população geral.

Entretanto, quando as frequências fenotípicas foram comparadas isoladamente para cada doença, foi observada distribuição diferencial dos fenótipos B e AB no Linfoma de Hodgkin. Esta observação é concordante com aquela relatada por Vadivelu et al.,<sup>(55)</sup> os quais também encontraram maior frequência do fenótipo eritrocitário B no linfoma de Hodgkin.

Nossos resultados demonstraram que o fenótipo eritrocitário B é mais comum que os fenótipos A, AB e O em pacientes com linfoma de Hodgkin. Além disso, uma análise adicional mostrou que a comparação das frequências dos fenótipos eritrocitários B e AB com A e O resulta em diferenças estatisticamente significativas. Estes dados corroboram as observações prévias de Levitan et al.,<sup>(56)</sup> e de Vadivelu et al.<sup>(55)</sup> Tomados em conjunto os resultados destes e de nosso estudo sugerem que o gene B, presente nos grupos B e AB, pode ser um importante fator genético de suscetibilidade para o linfoma de Hodgkin.

As razões que fundamentam a contribuição do gene B do sistema histossanguíneo ABO na suscetibilidade ao linfoma de Hodgkin ainda não foram esclarecidas. Contudo, é possível que a região ocupada pelo locus ABO (9q34.1) cromossomo 9 apresente áreas de maior suscetibilidade a alterações (hot spots) as quais podem ter importantes implicações na associação entre o gene B e o linfoma de Hodgkin. Dessa forma, o locus ABO pode constituir um importante fator imunogenético de predisposição para algumas doenças oncohematológicas e dentre elas, o linfoma de Hodgkin. Este fator, ao ser ativado por um “gatilho ambiental” ainda não caracterizado em diferentes etnias, poderia atuar na gênese de algumas doenças deste grupo.<sup>(57)</sup>

Em síntese, a associação entre o alelo B do locus ABO e a suscetibilidade ao linfoma de Hodgkin desperta a atenção para o potencial uso desses marcadores imunogenéticos como marcadores epidemiológicos a serem utilizados na identificação de indivíduos sob risco de desenvolvimento desta doença oncohematológica.

## **5 CONCLUSÕES**

---

## **5 CONCLUSÕES**

- Não foram verificadas associações entre os fenótipos eritrocitários do sistema histo-sanguíneo ABO e a ocorrência de mucosite oral em pacientes submetidos ao transplante de medula óssea.
- Não foram verificadas associações entre os graus de gravidade da mucosite oral e os fenótipos eritrocitários do sistema histo-sanguíneo ABO.
- A mucosite oral ocorreu com maior frequência em pacientes submetidos ao transplante autólogo e regime de condicionamento mieloablativo.

## **6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

---

**6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Voltarelli JC, Pasquini R, Ortega ETT, organizadores. Transplante de células-tronco hematopoiéticas. São Paulo: Atheneu; 2009.
2. 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;21:3165-77.
3. Nicolatou-Galitis O, Sarri T, Bowen J, Di Palma M, Kouloulis VE, Niscola P. Systematic review of anti-inflammatory agents for the management of oral mucositis in cancer patients. *Support Care Cancer*. 2013;21:3179-89.
4. Peterson DE, Bensadoun RJ, Roila F; ESMO Guidelines Working Group. Management of oral and gastrointestinal mucositis. *Ann Oncol*. 2009;20 Suppl 4:174-17.
5. Scully C, Sonis S, Diz PD. Oral mucositis. *Oral Dis*. 2006;12:229-41.
6. Maia VR. Protocolos de Enfermagem. Administração de quimioterapia antineoplásica no tratamento de hemopatias malignas. Rio de Janeiro: Hemorio; 2010. p. 13-8.
7. Torres HOG. Avaliação do papel da glutamina nos desfechos relacionados ao transplante alogênico de células tronco-hematopoiéticas [tese]. Belo Horizonte: Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais; 2008.
8. Hanriot RM, Mello ALS. Atualização da prevenção e manejo da mucosite radioinduzida em câncer de cabeça e pescoço. *Prat Hosp*. 2008;10:106-10.
9. Niscola P, Romani C, Cupelli L, Scaramucci L, Tendas A, Dentamaro T, et al. Mucositis in patients with hematologic malignancies: an overview. *Haematologica*. 2007;92:222-31.

10. Rubenstein EB, Peterson DE, Schubert M, Keefe D, McGuire D, Epstein J, et al. Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of cancer therapy-induced oral and gastrointestinal mucositis. *Cancer*. 2004;100(9 Suppl):2026-46.
11. Rampini MP, Ferreira EMS, Ferreira CG, Antunes HS. Utilização da terapia com laser de baixa potência para prevenção de mucosite oral: revisão de literatura. *Rev Bras Cancerol*. 2009;55:59-68.
12. Lalla RV, Saunders DP, Peterson DE. Chemotherapy or radiation-induced oral mucositis. *Dent Clin North Am*. 2014;58:341-9.
13. Schenkel-Brunner H. Human Blood groups. *Chemical and Biochemical Basis of Antigen Specificity*. 2nd ed. New York: Springer; 2000. p. 184-248.
14. Nydegger UE, Riedler GF, Flegel WA. Histoblood groups other than HLA in organ transplantation. *Transplant Proc*. 2007;39:64-68.
15. Oriol R. ABO, Hh, Lewis and secretion: serology, genetics and tissue distribution. In: Cartron JP, Rouger P, editors. *Blood cell biochemistry: molecular basis of human blood group antigens*. New York: Plenum; 1995.
16. Henry SM. Molecular diversity in the biosynthesis of GI tract glycoconjugates. A blood group related chart microorganism receptors. *Transfus Clin Biol*. 2001;8:226-30.
17. Imberty A, Varrot A. Microbial recognition of human cell surface glycoconjugates. *Curr Opin Struct Biol*. 2008;18:567-76.
18. Otmani N, Alami R, Soulaymani A, El Mokhtari A, Khattab M. Sex, age and ABO blood groups in chemotherapy-induced oropharyngeal mucositis. *Minerva Stomatol*. 2008;57:505-9.

19. Mourant AE, Kopec AC, Domaniewska-Sobczak K. Blood groups and diseases. A study of associations of diseases with blood groups and others polymorphisms. London: Oxford University Press; 1978.
20. Garraty G. Blood groups and disease: a historical perspective. *Transfus Med Rev.* 2000;14:291-301.
21. Chiara S, Nobile NT, Sanguineti O, Cognein P, Rosso R. Oral mucositis in advanced colorectal cancer patients receiving continuous 5-fluorouracil (5-FU) infusions (c.i.)+oral leukovorin (L-LV). *Support Care Cancer.* 1996;4:238.
22. Wuketich S, Hienz SA, Marosi C. Prevalence of clinically relevant oral mucositis in outpatients receiving myelosuppressive chemotherapy for solid tumors. *Support Care Cancer.* 2012;20:175-83.
23. Vokurka S, Bystrická E, Koza V, Scudlová J, Pavlicová V, Valentová D. Higher incidence of chemotherapy induced oral mucositis in females: a supplement of multivariate analysis to a randomized multicenter study. *Support Care Cancer.* 2006;14:974-6.
24. Sonis ST, Sonis AL, Lieberman A. Oral complications in patients receiving treatment for malignancy other than the head and neck. *J Am Dent Assoc.* 1978;97:476-82.
25. McCarthy GM, Awde JD, Ghandi H, Vincent M, Kocha WI. Risk factors associated with mucositis in cancer patients receiving 5-fluorouracil. *Oral Oncol.* 1998;34:484-90.
26. Zalcberg J, Kerr D, Seymour L, Palmer M. Haematological and non-haematological toxicity after 5-fluorouracil and leucovorin in patients with advanced colorectal cancer is significantly associated with gender, increasing

- age and cycle number. Tomudex International Study Group. *Eur J Cancer* 1998;34:1871-5.
27. Sakellari I, Angelopoulou M, Tsopra O, Dervenoulas I, Tsigotis P, Spyridonidis A, et al. A prospective study of incidence, clinical and quality of life consequences of oral mucositis post palifermin prophylaxis in patients undergoing high-dose chemotherapy and autologous hematopoietic cell transplantation. *Ann Hematol.* 2015;94:1733-40.
28. Sloan JA, Loprinzi CL, Novotny PJ, Okuno S, Nair S, Barton DL. Sex differences in fluorouracil-induced stomatitis. *J Clin Oncol.* 2000;18:412-20.
29. Cutler C, Li S, Kim HT, Laglenne P, Szeto KC, Hoffmeister L, et al. Mucositis after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a cohort study of methotrexate- and non-methotrexate containing graft versus host disease prophylaxis regimens. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2005;11:383-8.
30. Ohbayashi Y, Imataki O, Ohnishi H, Iwasaki A, Ogawa T, Inagaki N, et al. Multivariate analysis of factors influencing oral mucositis in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Ann Hematol* 2008;87:837-45.
31. Coracin FL, Santos PSS, Gallottini MHC, Saboya R, Musqueira PT, Barban A, et al. Oral health as a predictive factor for oral mucositis. *Clinics.* 2013;68:792-6.
32. Wardley AM, Jayson GC, Swindell R, Morgenstern GR, Chang J, Bloor R, et al. Prospective evaluation of oral mucositis in patients receiving myeloablative conditioning regimens and haemopoietic progenitor rescue. *Br J Haematol.* 2000; 110:292-9.

33. Takahashi K, Soga Y, Murayama Y, Udagawa M, Nishimoto H, Sugiura Y, et al. Oral mucositis in patients receiving reduced-intensity regimens for allogeneic hematopoietic cell transplantation: comparison with conventional regimen. *Support Care Cancer*. 2010;18:115-9.
34. Legert KG, Remberger M, Ringdén O, Heimdahl A, Dahllöf G. Reduced intensity conditioning and oral care measures prevent oral mucositis and reduces days of hospitalization in allogeneic stem cell transplantation recipients. *Support Care Cancer*. 2014;22:2133-140.
35. Robien K, Schubert MM, Bruemmer B, Lloid ME, Potter JD, Ulrich CM. Predictors of oral mucositis in patients receiving hematopoietic cell transplants for chronic myelogenous leukemia. *J Clin Oncol*. 2004;22:1268-75.
36. McCann 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;43:141-7.
37. Haverman TM, Raber-Durlacher JE, Rademacher WM, Vokurka S, Epstein JB, Huisman C, et al. Oral complications in hematopoietic stem cell recipients: the role of inflammation. *Mediators Inflamm*. 2014;2014:378281.
38. Sonis ST, Peterson RL, Edwards LJ, Lucey CA, Wang L, Mason L, et al. Defining mechanisms of action of interleukin-11 on the progression of radiation-induced oral mucositis in hamsters. *Oral Oncol*. 2000;36:373-81.

39. Sonis ST. The biologic role for nuclear factor-kappa B in disease and its potential involvement in mucosal injury associated with anti-neoplastic therapy. *Crit Rev Oral Biol Med.* 2002;13:380-9.
40. Anthony L, Bowen J, Garden A, Hewson I, Sonis S. New thoughts on the pathobiology of regimen-related mucosal injury. *Support Care Cancer.* 2006;14:516-18.
41. Sonis S, Antin J, Tedaldi M, Alterovitz G. SNP-based Bayesian networks can predict oral mucositis risk in autologous stem cell transplant recipients. *Oral Dis.* 2013;19:721-27.
42. Greenwell P. Blood group antigens: molecules seeking a function? *Glycoconj J.* 1997;14:159-73.
43. Hakomori S. Antigen structure and genetic basis of histo-blood groups A, B and O: their changes associated with human cancer. *Biochim Biophys Acta.* 1999;1473:247-66.
44. Ravn V, Dabelsteen E. Tissue distribution of histo-blood group antigens. *APMIS* 2000;108:1-28.
45. Engels EA, Ellis CA, Supran SE, Schmid CH, Barza M, Schenkein DP, et al. Early infection in bone marrow transplantation: quantitative study of clinical factors that affect risk. *Clin Infect Dis.* 1999;28:256-66.
46. Passweg JR, Marsh JC. Aplastic anemia: first-line treatment by immunosuppression and sibling marrow transplantation. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2010;2010:36-42.
47. Sonis ST, Elting LS, Keefe D, Peterson DE, Schubert M, Hauer-Jensen M, et al. Perspectives on cancer therapy-induced mucosal injury: pathogenesis,

- measurement, epidemiology, and consequences for patients. *Cancer*. 2004;100 Suppl 9:1995-2025.
48. Ulrich CM, Yasui Y, Storb R, Schubert MM, Wagner JL, Bigler J, et al. Pharmacogenetics of methotrexate toxicity among marrow transplantation patients varies with the methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism. *Blood*. 2001;98:231-4.
49. Dörr W, Spekl K, Farell C. Amelioration of acute oral mucositis by keratinocyte growth factor: fractionated irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2002;54:245-51.
50. Mustacchi P, Shonfeld Em, Lucia SP. Survival in acute leukemia: the influence of blood groups, sex and age at onset. *Ann Intern Med*. 1960;52:1099-107.
51. Nagy P, Jakó J, Kiss A, Tamás E, Telek B, Rak K. Sex-linked difference in blood-group distribution among patients suffering from acute leukaemias. *Br J Haematol*. 1981;48:507-8.
52. Jackson N, Menon BS, Zarina W, Zawawi N, Naing NN. Why is acute leukemia more common in males? A possible sexdetermined risk linked to the ABO blood group genes. *Ann Hematol*. 1999;78:233-36.
53. Steinberg, AG. The genetics of acute leukemia in children. *Cancer*. 1960;13:985-99.
54. Shirley R, Desai RG. Association of leukemia and blood groups. *J Med Genet*. 1965;2: 189-91.
55. Vadivelu MK, Damodaran S, Solomon J, Rajaseharan A. Distribution of ABO blood groups in acute leukaemias and lymphomas. *Ann Hematol*. 2004;83:584-7.

56. Levitan R, Razis Dv, Diamond Hd, Craver Lf. ABO blood groups in Hodgkin's disease. *Acta Haematol.* 1959;22:12-9.
57. Villumsen M, Sørup S, Jess T, Ravn H, Relander T, Baker JL, et al. Risk of lymphoma and leukaemia after bacille Calmette-Guérin and smallpox vaccination: a Danish case-cohort study. *Vaccine.* 2009;27:6950-8.



Anexo 1. Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa



**FACULDADE DE MEDICINA DE SÃO JOSÉ DO RIO PRETO**

Autarquia Estadual - Lei n.º 8899 de 27/09/94  
(Reconhecida pelo Decreto Federal n.º 74.179 de 14/06/74)

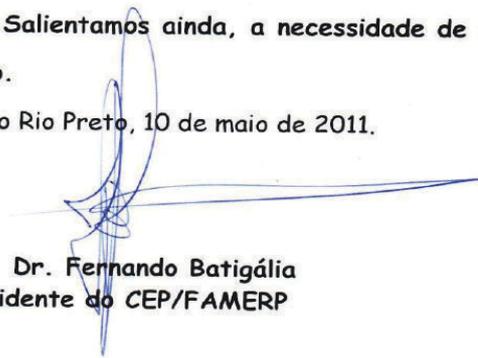
Parecer n.º 106/2011

**COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA**

O Protocolo CEP n.º 2967/2011 sob a responsabilidade de Luiz Carlos de Mattos com o título "Sistema histo-sanguíneo ABO e mucosite em pacientes submetidos ao transplante de células precursoras hematopoéticas" está de acordo com a Resolução do CNS 196/96 e foi aprovado por esse CEP.

Lembramos ao senhor(a) pesquisador(a) que, no cumprimento da Resolução 251/97, o Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos (CEP) deverá receber relatórios semestrais sobre o andamento do Estudo, bem como a qualquer tempo e a critério do pesquisador nos casos de relevância, além do envio dos relatos de eventos adversos, com certeza para conhecimento deste Comitê. Salientamos ainda, a necessidade de relatório completo ao final do Estudo.

São José do Rio Preto, 10 de maio de 2011.



Prof. Dr. Fernando Batigália  
Presidente do CEP/FAMERP

**Anexo 2.** Ficha Epidemiológica

## FICHA EPIDEMIOLÓGICA

Nº PRONTUÁRIO	DATA DO TRANSPLANTE	CÓDIGO DO PROJETO
DATA DE NASCIMENTO	SEXO	IDADE
GRUPO ABO	RH	KELL
GRUPO ABO (doador)	RH (doador)	KELL (doador)
HLA completo do paciente		
HLA completo do doador		
DOENÇA DE BASE		
GRAU DE MUCOSITE		
CONDICIONAMENTO		
TIPO DE TRANSPLANTE (AUTO/ALO/MINI)		
GRAU DE COMPATIBILIDADE		
SEXO DO DOADOR		
Nº DE TRANSFUSÕES		
RECEBEU PROFILAXIA PARA MUCOSITE?		