



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA
DOUTORADO EM ODONTOLOGIA

**SOROPREVALÊNCIA DO HSV-1/2 E CORRELAÇÃO
COM O AGRAVAMENTO DA MUCOSITE ORAL EM
PACIENTES PORTADORES DE CARCINOMA
ESPINOCELULAR DA REGIÃO DE CABEÇA E
PESCOÇO SUBMETIDOS A TRATAMENTO
ANTINEOPLÁSICO**

ANDREZA VERUSKA LIRA CORREIA

Recife

2013

ANDREZA VERUSKA LIRA CORREIA

**SOROPREVALÊNCIA DO HSV-1/2 E CORRELAÇÃO
COM O AGRAVAMENTO DA MUCOSITE ORAL EM
PACIENTES PORTADORES DE CARCINOMA
ESPINOCELULAR DA REGIÃO DE CABEÇA E
PESCOÇO SUBMETIDOS A TRATAMENTO
ANTINEOPLÁSICO**

Tese apresentada ao Programa de Pós Graduação em Odontologia do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para obtenção do grau de Doutor em Odontologia, com área de concentração em Clínica Integrada.

Orientadora: Prof^ª Dr^ª Jurema Freire Lisboa de Castro.

Co-Orientadora: Prof^ª Dr^ª Maria Rosângela Cunha Duarte Coêlho

Recife

2013

Ficha catalográfica elaborada pela
Bibliotecária Mônica Uchôa, CRB4-1010

C824s Correia, Andreza Veruska Lira.
Soroprevalência do HSV-1/2 e correlação com o agravamento da mucosite oral em pacientes portadores de carcinoma espinocelular da região de cabeça e pescoço submetidos a tratamento antineoplásico / Andreza Veruska Lira Correia. – Recife: O autor, 2013.
91 f.: il.; tab.; fig.; 30 cm.

Orientadora: Jurema Freire Lisboa de Castro.
Tese (Doutorado) – Universidade Federal de Pernambuco, CCS.
Pós-graduação em Odontologia, 2013.
Inclui referências, apêndices e anexos.

1. Mucosite. 2. Herpes simples. 3. Radioterapia. I. Castro, Jurema Freire Lisboa de (Orientadora). II. Título.

617.6 CDD (22.ed.)

UFPE (CCS2014-186)

ANDREZA VERUSKA LIRA CORREIA

**SOROPREVALÊNCIA DO HSV-1/2 E CORRELAÇÃO COM O
AGRAVAMENTO DA MUCOSITE ORAL EM PACIENTES PORTADORES DE
CARCINOMA ESPINOCELULAR DA REGIÃO DE CABEÇA E PESCOÇO
SUBMETIDOS A TRATAMENTO ANTINEOPLÁSICO**

BANCA EXAMINADORA

DATA DA DEFESA: 28 agosto de 2013

Professor. Dr. Carlos Menezes Aguiar - Presidente

Instituição: Universidade Federal de Pernambuco

Julgamento: Aprovada Assinatura _____

Professora. Dra. Marize Raquel Diniz da Rosa - 2º Examinador

Instituição: Universidade Federal da Paraíba

Julgamento: Aprovada Assinatura _____

Professora. Dra. Fabiana Moura Motta Silveira - 3º Examinador

Instituição: Faculdade de Odontologia do Recife

Julgamento: Aprovada Assinatura _____

Professora. Dra. Cláudia Cazal Lira - 4º Examinador

Instituição: Universidade Federal de Pernambuco

Julgamento: Aprovada Assinatura _____

Professor. Dr. Danyel Elias da Cruz Perez - 5º Examinador

Instituição: Universidade Federal de Pernambuco

Julgamento: Aprovada Assinatura _____

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO

REITOR

Prof. Dr. Anísio Brasileiro de Freitas Dourado

VICE-REITOR

Prof. Dr. Silvio Romero de Barros Marques

PRÓ-REITOR PARA ASSUNTOS DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO

Prof. Dr. Francisco de Sousa Ramos

DIRETOR DO CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

Prof. Dr. Nicodemos Teles de Pontes Filho

VICE-DIRETOR DO CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

Prof^a. Dr^a. Vânia Pinheiro Ramos

COORDENADOR DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA

Prof^a. Dr^a. Jurema Freire Lisboa de Castro

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA

DOUTORADO EM CLÍNICA INTEGRADA

CORPO DOCENTE

Prof^a. Dr^a. Alessandra de Albuquerque Tavares Carvalho

Prof. Dr. Anderson Stevens Leônidas Gomes

Prof. Dr. Arnaldo de França Caldas Júnior

Prof. Dr. Carlos Menezes Aguiar

Prof. Dr. Danyel Elias da Cruz Perez

Prof. Dr. Edvaldo Rodrigues de Almeida

Prof^a. Dr^a. Flávia Maria de Moraes Ramos Perez

Prof. Dr. Jair Carneiro Leão

Profa. Dra. Jurema Freire Lisboa de Castro

Prof^a. Dr^a. Liriane Baratella Evêncio

Prof. Dr. Luiz Alcino Monteiro Gueiros

Profa. Maria Luiza dos Anjos Pontual

Prof. Dr. Paulo Sávio Angeiras Goes

Prof^a. Dr^a. Renata Cimões Jovino Silveira

Prof^a. Dr^a. Silvia Regina Jamelli

Prof^a. Dr^a. Simone Guimarães Farias Gomes

Prof. Dr. Tibério Cesar Uchoa Matheus

MEMBRO COLABORADOR

Prof. Dr. Cláudio Heliomar Vicente da Silva

Profa. Dra. Lúcia Carneiro de Souza Beatrice

SECRETARIA

Oziclere Sena de Araújo

Dedicatória

Dedico este trabalho ao Senhor de todas as coisas, que, por me amar tanto (ainda que, por muitas vezes, eu não mereça) permanece guiando meus passos, iluminando meus caminhos, orientando minhas escolhas, me concedendo paz, saúde e energia para que eu possa continuar sonhando.

Dedico também, àqueles que são os motivos das minhas maiores alegrias e esperanças. Os que fazem de mim, todo os dias, um ser humano melhor...

Valdomiro, Manuela, Miguel e Marília

À minha mãe, ***Maria das Mercês Lira da Silva***, que foi capaz de abdicar de muitos dos seus sonhos para que os meus fossem realizados.

E, finalmente, mas não menos importante, dedico também ao meu pai, ***Anézio Cavalcanti da Silva Filho***, meu avô ***Manoel Camilo de Lira*** e aos meus irmãos ***Anézio Cavalcanti da Silva Neto*** e ***Anísio Lira da Silva*** que, certamente em um local privilegiado, compartilham a alegria de mais essa conquista junto a mim!

Agradecimentos Especiais

AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

Um voto de confiança não se recebe todos os dias. Ele representa a garantia de que alguém acredita em seu potencial e que, principalmente, torce para que você realize seus sonhos. E foi assim, com um voto de confiança, que fui aceita para ser orientada pela professora **Jurema Lisboa Freire de Castro...** Mas ela fez muito mais do que isso. Foi orientadora, amiga (muitas vezes, quase mãe), cobrando quando era necessário fazê-lo, mas fornecendo um campo seguro para que eu pudesse fazer minhas próprias escolhas, sempre que possível. Acredito que mais do que me orientar, me ajudou a amadurecer, forjando meu caráter com seus bons exemplos. Serei eternamente grata por tudo!

À minha co-orientadora, Prof^a Dr^a **Maria Rosângela Cunha Duarte Coêlho**, que me recebeu de braços abertos, colaborando de todas as maneiras possíveis para que esta pesquisa fosse realizada.

Aos colegas de luta **Jéfferson Luis de Almeida Silva e Georgea Gertrudes de Oliveira Mendes Cahú**. Eu jamais teria conseguido sem a ajuda de vocês! Sem falar nos momentos hilários que passamos juntos entre um ELISA e outro...

À amiga, que a vida e o doutorado me trouxeram de brinde, **Catarina da Mota Vasconcelos Brasil**. Mas do que nunca, sei que sempre vou poder contar com você!

À minha sogra, **Sônia Amélia Correia**, que nunca mediu esforços para me ajudar. O seu amor e dedicação à minha família, certamente ajudaram a tornar esta tarefa menos árdua.

Aos **LIRA**. Tantos e com tantos exemplos! Minha avó Maria do Carmo de Souza Lira, tias Maria de Lourdes, Maria de Fátima, Maria Estela, Maria Salete, Maria Goretti, Maria Cristina e tio, Milson, por estarem sempre perto nos momentos alegres em família, mas sobretudo, por terem sido sombra e fortaleza nos momentos que eu mais precisei.

Às minhas irmãs **Andréa Valeska Lira da Silva Saraiva e Angélica Cristiane Lira Miranda**. Não há definição para os laços de amor e amizade que nos unem. Aconteça o que acontecer, sei que sempre teremos umas às outras...

Aos pacientes, objeto e objetivo desta pesquisa.

Agradecimentos

AGRADECIMENTOS

A **Elaine Judite de Amorim Carvalho**. Uma pessoa admirável não só por sua inteligência e sensibilidade, mas por defender com clareza e coerência entre palavras e atitudes, seus pontos de vista. É pra mim um exemplo de alguém que se dedica à difícil arte de ensinar e sempre, mas sempre mesmo, teve uma palavra amiga ou um bom conselho a me dar.

A **Danyel Elias da Cruz Perez**, um ser humano iluminado, desses que só se encontram em livros... sua bondade, paciência, inteligência, talento e dedicação, entre tantas outras qualidades, certamente colaboraram para que um feliz plano astral o unisse a **Flávia Maria de Moraes Ramos-Perez**. Vocês não vieram somar à UFPE. Vieram multiplicar conhecimento e dedicação!

Ao doutor **Ernesto Roesler**, pelo acolhimento, confiança e por abrir as portas para a realização desta pesquisa.

A todos os funcionários do **CERAPE (Centro de Radioterapia de Pernambuco)**, que jamais mediram esforços para me auxiliar em tudo o que fosse necessário e possível.

A **Oziclere Sena de Araújo**, por suportar com paciência minha constante pressa e por sempre ajudar a resolver tantos e tantos problemas...

A **Tânia Maria de Souza Esteves**, pois nunca cheguei à pós graduação sem ser recebida por ela com um delicioso cafezinho e um tranquilizador sorriso no rosto!

Epigrafe

Por vezes sentimos que aquilo que fazemos não é senão uma gota de água no mar. Mas o mar seria menor se lhe faltasse uma gota.

(Madre Teresa de Calcutá)

RESUMO

A mucosite oral (MO) é um efeito colateral frequente decorrente do tratamento antineoplásico, sendo descrita como uma alteração aguda caracterizada por lesões ulcerativas, com presença de um infiltrado inflamatório crônico persistente, eritema e dor. Avaliar a presença do vírus herpes simples (HSV-1/2) em portadores de carcinoma espinocelular na região de cabeça e pescoço (CEC) e a sua influência no agravamento da mucosite oral após tratamento radioterápico ou radio/quimioterápico. Em um estudo de coorte prospectivo foram avaliados 91 pacientes portadores de CEC de cabeça e pescoço, atendidos no Centro de Radioterapia de Pernambuco (CERAPE) do Hospital de Câncer de Pernambuco, no período de abril de 2010 a setembro de 2012. Foi determinado o status sorológico para IgG anti-HSV1/2 antes do tratamento (TI) e para IgM anti-HSV-1/2 antes (TI) e no 30º dia a partir do início do tratamento (TF), utilizando o ensaio imunoenzimático (ELISA) e os resultados correlacionados à intensidade da MO. A amostra foi composta 69 (75,8%) pacientes do gênero masculino e 22 (24,2%) do gênero feminino, com idades variando entre 22 e 86 anos (média de $59,81 \pm 13,38$ anos). Quarenta e três pacientes (47,3%) foram tratados com radioterapia e 48 pacientes (52,7%) com radio/quimioterapia. A soroprevalência para o IgG anti-HSV-1/2 foi de 97,8% (89/91). A IgM anti-HSV-1/2 (TI) foi positiva em 18,7% (17/91) e IgM anti-HSV-1/2 (TF) em 20,9% (19/91). Todos os pacientes desenvolveram algum grau de mucosite oral, entretanto não houve correlação estatisticamente significativa entre a positividade para IgM anti-HSV-1/2 e o grau de severidade da MO, independentemente do tipo de tratamento ao qual o paciente foi submetido. A soroprevalência do IgG anti-HSV-1/2 foi elevada na população estudada entretanto. A reativação viral, evidenciada pela presença de IgM anti-HSV-1/2, não foi associada à severidade da mucosite oral em pacientes portadores de CEC de cabeça e pescoço submetidos a tratamento antineoplásico.

Palavras-chave: Mucosite oral. Herpes simples. Radioterapia.

Abstract

ABSTRACT

Oral mucositis (OM) is a common side effect resulting from antineoplastic treatment, being described as an acute alteration characterized by ulcerative lesions, with the presence of a chronic inflammatory infiltrate persistent erythema and pain. To evaluate the presence of herpes simplex virus (HSV - 1/2) in patients with squamous cell carcinoma in the head and neck (SCC) and its influence on the deterioration of oral mucositis after radiotherapy or radio/chemotherapy. In a prospective cohort study evaluated 91 patients with SCC of the head and neck treated at the Radiotherapy Center of Pernambuco (CERAPE) Cancer Hospital of Pernambuco, in the period April 2010 to September 2012. HSV status was determined for IgG anti- HSV1/2 before treatment (TI) and IgM anti- HSV- 1/2 before (TI) and on the 30th day from the start of treatment (TF), using the assay (ELISA) and the results correlated with the intensity of MO. The sample comprised 69 (75.8 %) patients were male and 22 (24.2 %) were female, with ages ranging between 22 and 86 years (mean 59.81 ± 13.38 years). Forty- three patients (47.3 %) were treated with radiotherapy and 48 patients (52.7 %) with radio / chemotherapy. The seroprevalence of anti- IgG HSV -1/2 was 97.8 % (89/ 91). The IgM anti -HSV -1/2 (TI) was positive in 18.7% (17/ 91) and IgM anti -HSV -1/2 (TF) 20.9% (19/ 91). All patients developed some degree of oral mucositis, although there was no statistically significant correlation between positivity for IgM anti - HSV - 1/2 and severity of OM, regardless of the type of treatment to which the patient has undergone. The seroprevalence of IgG anti - HSV - 1/2 was high in this population though. The viral reactivation, as evidenced by the presence of IgM anti - HSV - 1/2, was not associated with severity of oral mucositis in patients with SCC of the head and neck undergoing anticancer treatment.

Keywords: Oral mucositis. Herpes simplex. Radiotherapy.

Lista de Ilustrações

Figura 1 – Representação esquemática das fases da mucosite oral induzida por tratamento antineoplásico.	33
Figura 2 – Imagem ultra estrutural do vírus herpes simples (HSV) em microscopia eletrônica de varredura.	34
Figura 3 – Apecto clínico da mucosite oral grau I.	46
Figura 4 – Apecto clínico da mucosite oral grau II.	46
Figura 5 – Apecto clínico da mucosite oral grau III.	47
Figura 6 – Apecto clínico da mucosite oral grau IV.	47

Lista de Tabelas

Tabela 1 - Distribuição dos pacientes de acordo com o gênero, a localização do tumor, tipo de tratamento empregado, grau de mucosite, IgG anti-HSV 1/2 e IgM anti-HSV 1/2 em T1 e T2.	85
Tabela 2 - Distribuição dos pacientes com MO de acordo com o gênero segundo o grau de severidade.	86
Tabela 3 – Variação entre os resultados da sorologia para IgM entre T1 e T2.	87
Tabela 4: Distribuição dos pacientes entre o IgM (T1) e IgM (T2) segundo o grau de severidade da mucosite.	88
Tabela 5 – Média e desvio padrão do grau de mucosite segundo os resultados de IgM em T1 e T2 e tipo de tratamento.	89

Sumário

1. INTRODUÇÃO-----	20
2. REVISAO DA LITERATURA-----	23
2.1. Efeitos biológicos da radioterapia-----	24
2.2. Efeitos biológicos da quimioterapia-----	26
2.3. Mucosite oral-----	28
2.3.1. Definição-----	28
2.3.2. Aspectos clínicos-----	28
2.3.3. Epidemiologia-----	29
2.3.4. Etiopatogenia da mucosite oral-----	29
2.3.5. Fatores de risco-----	32
2.3.6. Tratamento-----	33
2.4. Herpesvírus-----	34
2.5. Papel do herpesvírus na mucosite oral-----	37
3. OBJETIVOS-----	40
3.1 Objetivo geral-----	41
3.2 Objetivos específicos-----	41
4. METODOLOGIA-----	42
4.1. População do estudo-----	43
4.2. Local do estudo-----	43
4.3. Desenho do estudo-----	43
4.4. Critérios de inclusão-----	43
4.5. Critérios de exclusão-----	44
4.6. Caracterização das variáveis-----	44
4.7. Plano de trabalho-----	44
4.8. Anamnese e preenchimento do prontuário clínico-----	44
4.9. Avaliação clínica da mucosite-----	44
4.10. Determinação sorológica do herpesvírus-----	48
4.11. Aspectos éticos-----	48
4.12. Análise estatística-----	48
5. RESULTADOS-----	49
6. CONCLUSÕES-----	51
REFERÊNCIAS-----	53
APÊNDICES-----	62
Apêndice A - Termo de consentimento livre e esclarecido-----	63
Apêndice B – Prontuário clínico-----	65
Apêndice C - Ficha de avaliação-----	67
Apêndice D – Artigo-----	69
ANEXOS-----	90
Anexo A - Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa-----	91

1 INTRODUÇÃO

O câncer de cabeça e pescoço descreve uma variedade de tumores que afetam a cavidade oral, faringe, laringe, cavidade nasal, seios paranasais, tireóide e glândulas salivares. Posiciona-se como o sexto tipo de câncer mais comum em todo o mundo totalizando aproximadamente de 6% de todos os tumores sólidos. Cerca de 650 mil novos casos são diagnosticados anualmente, sendo responsável por 350.000 mortes por ano em todo o mundo (PARKIN et al., 2005, WARNAKULASURIYA, 2009)

O carcinoma espinocelular (CEC) representa a variante histológica mais frequente do trato aerodigestivo (CURADO, HASHIBE, 2009; WARNAKULASURIYA, 2009), estando sua ocorrência fortemente relacionada à exposição ao tabagismo e ao etilismo (TALAMINI et al., 2002; STURGIS et al., 2004; HASHIBE et al., 2007; HASHIBE et al., 2009)

A escolha do tratamento baseia-se em diversos critérios, que incluem a localização do tumor, envolvimento muscular e ósseo, a ocorrência de metástase, possibilidade de ressecção e condição sistêmica do paciente (JONES et al., 2004; HADDAD, SHIN, 2008; NCCN, 2010; WILKEN et al., 2011).

Muito embora o desenvolvimento de novas técnicas e drogas para o tratamento do carcinoma espinocelular de cabeça e pescoço, com estabelecimento de quimioterapia à base de platina com concomitante radioterapia externa como o padrão ouro de tratamento, bem como a adição de quimioterapia de indução e regimes de fracionamento, tenha trazido incrementos ao controle locoregional e às taxas de sobrevida, a toxicidade aguda e crônica relacionada ao tratamento ainda persiste de forma significativa (PIGNON et al., 2009; ARGIRIS et al., 2011).

Nesse sentido, a necessidade de instituição de tratamentos mais agressivos nos casos de doença avançada muitas vezes resulta em efeitos colaterais graves, que podem ter um impacto dramático na qualidade de vida destes pacientes (DIRIX, NUYTS, 2010).

Os potenciais efeitos adversos do tratamento dos tumores de cabeça e pescoço são numerosos. A cirurgia radical pode resultar em significativa mutilação e incapacidade funcional. A ação da radiação ionizante sobre os tecidos é capaz de produzir efeitos colaterais importantes como dermatite, xerostomia, ageusia, disfagia, odinofagia, edema em tecidos moles, cárie de radiação, trismo, osteorradionecrose e alterações inflamatórias ou infecciosas da cavidade oral denominadas, genericamente, "mucosite" (THORN et al., 2000; VISSINK et al., BASU et al., 2012; EPSTEIN et al., 2012).

Os efeitos da quimioterapia são dose-dependentes e ainda incluem toxicidade renal, otológica, e as sequelas advindas da supressão da medula óssea (COHEN et al., 2004; YIP et al., 2006; CHANDANA, CONLEY, 2009; ADELSTEIN et al., 2010) sendo, a mucosite oral o efeito colateral mais expressivo para o paciente submetido a tratamento antineoplásico.

Sabendo-se que a cavidade oral representa um dos mais complexos ambientes, representado por uma vasta e diversa microbiota composta por bactéria, vírus e fungos (SONIS, 2009) seria provável supor que a presença de uma infecção superimposta ao quadro de MO poderia contribuir para o agravamento das lesões existentes ou ainda, postergar a fase de cura (GLENNY et al., 2009).

Em contraste aos relatos escassos e conflitantes referente à atuação do vírus herpes simples (HSV) durante a radioterapia, essa infecção tem sido amplamente estudada durante a quimioterapia imunossupressora, bem como durante o transplante de células tronco hematopoiéticas, sendo considerado um importante componente da mucosite oral (MEYERS et al., 1980; SARAL et al., 81; SARAL et al., 1983; BARRET, 1986; MONTGOMERY et al., 1986; GREENBERG, et al., 1987; SCHUBERT et al., 1990; GOMEZ et al., 2001; MENDONÇA et al., 2011).

Estudos sobre a frequência de reativação do vírus variam consideravelmente, dependendo do tipo de malignidade e os testes laboratoriais de diagnóstico aplicados. Ademais, diante do caráter multifatorial que a MO apresenta, o isolamento de fatores relacionados à sua ocorrência e gravidade torna-se um desafio.

Diante deste contexto, o objetivo deste trabalho foi avaliar o papel do HSV-1/2 no agravamento da mucosite oral radio e quimioinduzida.

2 REVISÃO DE LITERATURA

A revisão de literatura diz respeito aos aspectos biológicos da radioterapia e quimioterapia, da definição, epidemiologia, etiopatogenia, fatores de risco e tratamento da mucosite oral, bem como aborda o herpesvírus e seu papel na mucosite oral.

2.1 EFEITOS BIOLÓGICOS DA RADIOTERAPIA

Desde a descoberta dos raios X por Wilhelm Roentgen em 1895, a radioterapia (RxT) vem sendo utilizada no tratamento de uma grande variedade de tumores malignos e benignos (ROENTGEN, 1931; COUTARD, 1932; PATERSON, 1936), oferecendo um meio eficaz de tratamento paliativo quando a cura não é possível.

Dependendo da localização do tumor, a RxT produz melhores resultados funcionais do que a cirurgia e, sendo muitas vezes método de eleição no tratamento em casos de doença localizada. Para lesões avançadas, a RxT é frequentemente utilizada em combinação com outras modalidades de tratamento, tais como cirurgia, quimioterapia ou imunoterapia. Se usado antes da cirurgia (terapia neoadjuvante), a radiação terá como objetivo reduzir o tumor. Se usado após a cirurgia (terapia adjuvante), a radiação terá a função de destruir células tumorais microscópicas eventualmente não removidas durante o procedimento cirúrgico (DELANEY et al., 2005; BASKAR et al., 2012).

Aproximadamente 50% de todos os pacientes com câncer utilizam a terapia de radiação durante o curso da doença (DELANEY et al., 2005; BEGG et al., 2011) com uma estimativa de que seu uso contribua com cerca de 40% dos casos de cura (BARNETT et al., 2009).

A radiação usada é chamada de radiação ionizante por formar íons (partículas eletricamente carregadas) e depósitos de energia nas células e tecidos que atravessa. A alta energia de radiação causa danos ao material genético das células bloqueando a sua capacidade proliferativa (JACKSON, BARTEK, 2009; BASKAR et al., 2012).

A unidade de dose de radiação absorvida é o Gray (Gy), o qual é definido como a absorção de 1 joule de energia por kg de matéria (água ou de tecido humano). Um Gy é equivalente a 100 centigray (cGy) ou 100 rads, e são gerados a partir de dois tipos de raio. Os raios X são gerados por um dispositivo que excita os elétrons (por exemplo, tubos de raios catódicos e aceleradores lineares), enquanto os raios gama são provenientes da

decomposição de substâncias radioativas (cobalto-60, rádio e cério) (BASKAR et al., 2012).

A energia de radiação determina a profundidade de penetração, bem como a natureza da interação atômica com os tecidos, podendo ser administrada por uma fonte de feixe externo ou por braquiterapia, que utiliza implantes intersticiais ou técnicas intracavitária. A radiação externa é entregue através de raios de alta energia (fótons, prótons ou radiação de partículas) direcionados para a localização do tumor, sendo a abordagem mais comum na prática clínica. Radiação interna ou braquiterapia é entregue a partir do interior do corpo através de fontes radioativas seladas, em cateteres ou sementes implantadas diretamente no local do tumor, sendo usados particularmente no tratamento neoplasias ginecológicas e de próstata, bem como em situações onde o retratamento é indicado (JACKSON, BARTEK, 2009; BASKAR et al., 2012).

A eficácia biológica (morte celular) da radiação depende da taxa de transferência da energia linear, dose total aplicada, taxa de fracionamento e da radiosensibilidade das células-alvo ou tecidos envolvidos (HALL, 2007; BASKAR, 2010; BASKAR et al., 2012).

Para o tratamento dos tumores de cabeça e pescoço, a abordagem habitualmente empregada constitui-se na aplicação de uma dose fracionada de 2 Gy diários, 5 dias por semana, durante 5 a 7 semanas com ou sem quimioterapia concomitante (EPSTEIN, 2012).

Muito embora o objetivo da terapia de radiação seja o de maximizar a dose aplicada às células tumorais, e ao mesmo tempo minimizar a exposição de células saudáveis normais (EMAMI et al., 1991), é inevitável que os tecidos normais circundantes ao tumor, envolvidos no campo de radiação, também sejam danificados. Assim, a mucosa oral, as glândulas salivares, tecido ósseo, dentes, os músculos da mastigação e a articulação temporomandibular são invariavelmente afetados pelo emprego das radiações nos campos cervico faciais (VISSINK et al., 2003).

Nesse sentido, células da mucosa oral, que possuem alta taxa de proliferação são especialmente susceptíveis às ações da radioterapia (DÖRR, 202; DÖRR, 2003).

A radiação atua diretamente e indiretamente no DNA celular, causando morte celular através de diversos mecanismos (apoptose, morte celular mitótica ou catástrofe mitótica, necrose, senescência e autofagia) (VERHEIJ, 2008) sendo a apoptose considerada o mais importante deles (DEWEY et al., 1995; RUPNOW, KNOX, 1999; CRAGG et al., 2009).

Sendo assim, todos os esforços devem ser empregados no estudo e desenvolvimento de novas modalidades terapêuticas que possam atuar com o máximo de precisão, otimizando a ação da radiação ionizante para as células neoplásicas e, ao mesmo tempo, minimizando a toxicidade do tratamento para os tecidos normais.

2.2 EFEITOS BIOLÓGICOS DA QUIMIOTERAPIA

Com a introdução da terapia citostática nos anos 1940, um considerável número de agentes antineoplásicos foram sintetizados ou isolados a partir de substâncias biológicas (HOFFMANN, 2012).

Desde então, a quimioterapia (QT) vem sendo usada isoladamente ou combinada com radioterapia e/ou cirurgia para o tratamento de diversos tipos de tumores (SCHULER et al., 2010), podendo ser classificada, quanto à finalidade, como:

Curativa – quando é utilizada com o objetivo de se conseguir controle completo do tumor;
Adjuvante – quando se segue à cirurgia curativa, tendo a finalidade de eliminar células residuais locais ou circulantes, diminuindo a incidência de recorrência e de metástases à distância;

Neoadjuvante ou prévia – quando indicada para obter a redução parcial do tumor, visando permitir uma complementação terapêutica através da cirurgia e/ou radioterapia;

Paliativa – utilizada com a finalidade de melhorar a qualidade da sobrevivência do paciente (COGNETTI et al. 2008).

Historicamente, os fármacos utilizados na quimioterapia foram desenvolvidos a partir da premissa de que células em divisão celular seriam particularmente sensíveis ao dano do seu DNA (e, em menor grau, à síntese de RNA) sofrendo alterações em seu fuso mitótico. Sendo assim, a exposição celular prolongada ou repetida a agentes quimioterápicos provocaria danos insustentáveis que poderiam levar à apoptose, especialmente em células de divisão rápida, o que resultaria na redução da massa tumoral (BAGNYUKOVA et al., 2010).

Alguns quimioterápicos limitam os efeitos citotóxicos para fases individuais do ciclo celular (agentes fase específicos). Outros são capazes de exercer efeitos citostáticos em muitas fases do ciclo (fase não-específica) (HOFFMAN, 2012).

Agentes derivados da platina representam o eixo principal dos esquemas quimioterápicos padronizados para câncer de cabeça e pescoço. Os compostos de platina funcionam através da formação de ligações cruzadas no DNA nas células, levando à

apoptose e senescência celular. Dentre estes compostos, (que também incluem a carboplatina e oxaliplatina) a cisplatina (cis-diaminodicloroplatina) se destaca, sendo amplamente utilizada, e tendo sua eficácia consideravelmente aumentada quando combinada com outros agentes quimioterapêuticos, tais como taxanos (paclitaxel e docetaxel), metotrexato e 5-fluorouracil (5-FU). (COHEN et al., 2004; YIP et al., 2006; CHANDANA, CONLEY, 2009; ADELSTEIN et al., 2010; AHMED, COHEN, 2007; HOFFMANN, 2012).

A ampla variabilidade na resposta ao tratamento bem como a gravidade das reações adversas dependem do tipo de droga utilizada e da dose empregada (DEENEN et al., 2011) como também da condição geral do paciente.

Ademais, como os agentes quimioterapêuticos não possuem especificidade para células malignas, efeitos secundários são frequentemente observados (HOFFMANN, 2012) através da indução de danos às células normais, sendo os folículos capilares, células ósseas mielopoiéticas, células precursoras de medula óssea, e células epiteliais do trato digestivo especialmente afetadas (BAGNYUKOVA et al., 2010).

Nesse sentido, injúria à barreira mucosa oral causada pelos efeitos citotóxicos da QT pode levar a uma variedade de consequências sistêmicas, que incluem impossibilidade de ingestão de fluidos e nutrientes com consequente desidratação e mal nutrição, dor, náusea, vômitos, dores abdominais e diarreia. Além disso, a quebra da barreira mucosa oral pode favorecer a entrada de microrganismos oportunistas, que podem agravar a condição sistêmica do paciente (KHAN, WINGARD, 2001).

A fim de identificar o tratamento mais adequado para cada paciente, a terapia individual, juntamente com a comunicação multidisciplinar eficaz, não só pode ajudar a garantir que o tumor seja controlado, promovendo uma sobrevida prolongada, como também é capaz de proporcionar ao paciente uma qualidade de vida satisfatória (HOFFMANN, 2012).

Diante do exposto, a patogênese da mucosite oral deve ser objeto de intensa pesquisa, com o objetivo de elucidar os mecanismos subjacentes à lesão da mucosa, permitindo assim a instituição de tratamentos destinados a prevenir a perda da função da barreira mucosa, responsável pela ocorrência destes dolorosos e debilitantes efeitos colaterais da terapia antineoplásica.

2.3 MUCOSITE ORAL

A mucosite oral tem sido descrita como um complexo processo no qual uma cascata de eventos em resposta à agressão da barreira mucosa, que envolve múltiplas etapas sobrepostas e não lineares, resulta em um dos mais importantes efeitos colaterais do tratamento antineoplásico.

2.3.1 DEFINIÇÃO

A mucosite oral é descrita como uma alteração aguda da mucosa oral irradiada caracterizada por lesões ulcerativas em decorrência da atrofia do epitélio, com presença de um infiltrado inflamatório crônico persistente, eritema e dor. Limita a fala, a alimentação por via oral e aumenta os riscos de desenvolvimento de infecções por microrganismos oportunistas. Representa uma complicação comum e dose-limitante da terapêutica oncológica, capaz de tornar necessária a alteração ou até mesmo a interrupção do tratamento com sérias consequências à resposta tumoral e sobrevida do paciente. É associada a um aumento na frequência de internamentos e uso total de nutrição parenteral, necessidade de acesso venoso central, e indicação do emprego de analgésicos opióides com consequente e importante incremento nos custos terapêuticos (SPIJKERVET et al., 1989; SONIS et al., 2001; TROTTI et al., 2003; ELTING et al., 2007; TREISTER, SONIS, 2007; YEOH et al., 2007), interfere com a higiene bucal, atuando também como sítios de infecção secundária, agravando ainda mais o quadro de mucosite oral e prolongando o tempo de cura (NICOLATOU-GALITIS et al., 2001).

2.3.2 ASPECTOS CLÍNICOS

Clinicamente, a mucosite oral pode manifestar-se como área eritematosa, com presença de descamação que por vezes progride com a formação de uma ulceração. As ulcerações são tipicamente cobertas por uma pseudomembrana branco fibrinosa, sendo a mucosa não queratinizada do palato mole, mucosa jugal, lábios, superfície ventral da língua e o assoalho de boca as áreas mais vulneráveis (KOSTLER et al., 2001; LALLA et al., 2008).

As lesões tipicamente sofrem cura espontânea dentro de 2 a 4 semanas após a última dose de quimioterapia ou terapia de radiação, entretanto, vários fatores podem

afetar o seu curso clínico e a mucosite oral pode, por vezes, ser complicado pela presença de infecção local, especialmente em pacientes imunossuprimidos (KOSTLER et al., 2001; SONIS et al., 2004e).

2.3.3 EPIDEMIOLOGIA

Historicamente, a epidemiologia da MO tem sido muito diversa, uma vez que a presença de inúmeras variáveis, indícios de subnotificação, e a diferença entre as escalas utilizadas na avaliação da gravidade das lesões podem levar a diferenças importantes entre os resultados obtidos a partir dos diferentes estudos (SONIS et al., 2004e).

Quando a boca e orofaringe estão incluídos no campo de tratamento, particularmente nos regimes de fracionamento, a incidência de pacientes afetados pode variar entre 80% a 97% dos pacientes (TROTTI et al., 2003).

Ademais, entre 34 e 43% dos pacientes submetidos a tratamento radioterápico para neoplasias malignas de cabeça e pescoço, concomitante ou não com quimioterapia, pode experimentar mucosite oral grave, com consequente comprometimento da qualidade de vida, e estando associada com aumento na frequência de internações, uso de nutrição parenteral total, e, particularmente, risco de interrupções no tratamento, com efeito adverso sobre o controle do tumor (TROTTI et al., 2003).

2.3.4 ETIOPATOGENIA DA MUCOSITE ORAL

A patogênese da mucosite oral é caracterizada por um complexo processo que envolve múltiplas etapas. A radioterapia e a quimioterapia atuam direta e indiretamente sobre os tecidos, provocando danos ao DNA das células da camada basal do epitélio e tecidos adjacentes (NISCOLA et al., 2007).

A geração de subprodutos do metabolismo do oxigênio dá início a uma cascata de eventos em resposta à agressão da barreira mucosa que pode ser dividida em cinco fases sobrepostas e não lineares (SONIS, 2004b) (Figura 01).

Fase I - Iniciação:

A geração de espécies reativas de oxigênio (ROS) atua diretamente danificando células, tecidos e vasos sanguíneos, dando início a uma cascata de eventos biológicos e celulares na submucosa. A ativação de ROS e sua capacidade para estimular o

subsequente número de fatores de transcrição que culminam na morte de células basais epiteliais (TREISTER, SONIS, 2007), parece caracterizar a resposta aguda dos tecidos, sendo assim considerado o marco de inicial da mucosite oral (SONIS et al., 2004e).

Fase II – Regulação:

Nesta fase, múltiplos eventos ocorrem simultaneamente. Os radicais livres gerados na fase inicial são capazes de ativar segundos mensageiros que transmitem sinais a partir de receptores na superfície celular para o interior da célula. Isto leva a sobre regulação de citocinas pró-inflamatórias, lesões de tecidos, e morte celular (SONIS, 2004b). Tanto a RxT quanto a QT agem na membrana celular através da esfingomielinase ou ceramida sintetase, (via da ceramida) resultando na hidrólise da esfingomielina, levando à apoptose (HWANG et al., 2005) e dando início de uma sequência de eventos submucosos (SONIS, 2004b) que culminam com apoptose das células da submucosa e da camada basal do epitélio. A ativação de fatores de transcrição tais como o fator nuclear- κ B (NF- κ B) e NRF-2 induz a sobre regulação de genes que modulam a resposta ao dano. Células imunitárias são ativadas (macrófagos) produzindo citocinas pró-inflamatórias, tais como fator de necrose tumoral- α (TNF- α) e interleucina-1 e 6, (IL-1 e IL-6) que parecem desempenhar um papel chave na fisiopatologia da MO (HALL et al., 1995; SONIS et al., 2000; PARIS et al., 2001; SONIS, 2002; GIBSON et al., 2004; SONIS et al., 2004e; LOGAN et al., 2007; YEOH et al., 2007; ONG et al., 2010).

O NF- κ B sobre regula a transcrição de COX-2, uma proteína de resposta ao estresse, que por sua vez leva à síntese de prostaglandina, envolvida na cascata inflamatória, resultando em lesão tecidual, aumento da permeabilidade vascular e edema (BAKER, 1982; SONIS, 2004a; YEOH et al., 2005; YEOH et al., 2006; SONIS et al., 2004d).

Além disso, o TNF α atua como ativador da esfingomielinase, mediando a apoptose via ceramida, e também funciona como regulador da produção de matriz de metaloproteinases (MMPs) (TREISTER, SONIS, 2007).

A COX-2 também contribui para a ativação da matriz da metaloproteinases, provocando o colapso da matriz subepitelial colagenosa (metaloproteinase de matriz -1) e destruição da membrana basal epitelial (por matriz metaloproteinase-3) (SONIS, 2004b), com subsequente aumento da gravidade da lesão da mucosa e prolongamento do evento inflamatório e ulcerativo (SONIS et al., 2004d; YEOH et al., 2005).

Lesão microvascular mediada por apoptose endotelial precede modificações epiteliais da mucosa oral e parece também desempenhar um papel significativo na patogênese da MO (SONIS et al., 2000; PARIS et al., 2001; LI et al., 2011), uma vez que células endoteliais segregam fatores de crescimento de queratinócitos levando, por conseguinte, ao crescimento e diferenciação de células epiteliais. Quando as células endoteliais são danificadas, a sinalização normal, que promove o crescimento e a diferenciação das células epiteliais é perdido, resultando na atrofia e adelgaçamento do epitélio (WEARING, SHERRATT, 2000).

Fase III – Amplificação:

Parece provável que, além de exercerem um efeito direto prejudicial sobre as células-alvo da mucosa, citocinas pro inflamatórias também desempenham um papel indireto na amplificação lesão da mucosa iniciada por radiação e quimioterapia promovendo um ciclo de feedback positivo que realimenta os mecanismos envolvidos na lesão primária (SONIS, 2002; SONIS et al., 2004e; SONIS, 2004c).

Além disso, os danos diretos e indiretos às células epiteliais resultam em uma perda da capacidade de renovação do epitélio. Como resultado, o epitélio começa a diminuir e os pacientes começam a sentir os primeiros sintomas da mucosite (GIBSON et al., 2004; SONIS et al., 2004e).

Fase IV – Ulceração:

A cascata biológica dinâmica resulta em ferimento na mucosa, muitas vezes manifestada como ulceração. Um exsudado fibrinoso representado por uma pseudomembrana, cobre as úlceras. Frequentemente ocorre colonização bacteriana, com subsequente penetração de produtos bacterianos na submucosa, onde há ativação de macrófagos levando à produção de citocinas adicionais (SONIS, 2002; SONIS et al., 2004a; SONIS 2004e). A fase ulcerativa da mucosite é caracterizada por um robusto infiltrado inflamatório, com presença de dor (SONIS et al., 2004e).

A colonização bacteriana das ulcerações pode levar à infecção local ou sistêmica secundária agravando o quadro de MO (SONIS, 2002; SONIS 2004a).

Fase V - Cicatrização:

A fase de cura mucosite oral começa com um sinal a partir da matriz extracelular. Esta fase é caracterizada pela proliferação epitelial, diferenciação celular e

restabelecimento da flora microbiana local culminando com a restauração da integridade do epitélio (SONIS et al., 2004e).

2.3.5 FATORES DE RISCO

Os fatores de risco associados à ocorrência da MO estão relacionados tanto à terapia empregada quanto ao paciente. Variáveis relacionadas ao tratamento incluem o tipo de tratamento, dose e intervalo entre a administração (BARASCH, PETERSON, 2003).

Sendo sua incidência especialmente elevada em 1) pacientes com tumores primários na cavidade oral, orofaringe ou nasofaringe, 2) os que também receberam quimioterapia concomitante, 3) aqueles que receberam uma dose total de 5000 cGy, e 4) aqueles que foram tratados com programações de fracionamento alterados de radiação (por exemplo, mais do que um tratamento de radiação por dia) (LALLA et al., 2008)

Em relação ao tratamento radioterápico, tipo de radiação ionizante empregada, o volume de tecido irradiado, a dose diária e cumulativa, e a duração são apontados como fatores que exercem influência no curso da MO (EPSTEIN et al., 2000; BARASCH, PETERSON, 2003).

Em relação à quimioterapia, além do tipo e dose de droga utilizada, a frequência do tratamento também parece influenciar na resposta ao dano, uma vez que cada ciclo de terapia incorre em maior risco de mucosite. Para os doentes que desenvolvem mucosite em um ciclo, o risco de mucosite aumenta com ciclos subsequentes (SONIS, 2009).

Idade, massa corporal e gênero, estado de saúde oral, função salivar e status nutricional foram identificados como possíveis fatores de risco atribuídos aos pacientes (BARASCH, PETERSON, 2003).

Dentro deste contexto, a presença de microorganismos, como fungos (especialmente espécies do gênero *Candida albicans*), bactérias e vírus (principalmente o HSV) pode estar associada a um aumento na severidade dos efeitos colaterais secundários à terapia antineoplásica (BARASCH, PETERSON, 2003) (LALLA, 2010). (KHAN, 2001; MENDONÇA ET AL., 2011)

Alterações na integridade da mucosa, e na composição salivar, também parecem estar relacionados ao agravamento da MO (SONIS et al., 2004e)

Diferenças na susceptibilidade individual à quimioterapia e radioterapia têm sido observados gerando evidências de que alguns aspectos no risco de desenvolvimento da

mucosite pode ser determinada geneticamente (NICOLATOU-GALITIS et al., 2001; SONIS et al., 2004 – perspectives; YEOH et al., 2007).

2.3.6 TRATAMENTO

O tratamento da mucosite oral pode ser dividido nas seguintes seções: controle da dor, suporte nutricional, descontaminação oral, tratamento paliativo da boca seca, manejo do sangramento oral, e intervenções terapêuticas (KEEFE et al., 2007; LALLA et al., 2008; KUMAR et al., 2009)

Entre as recomendações, a crioterapia, bochechos contendo anestésico tópico, protocolo de higiene bucal, incluído o uso de enxaguatórios sem álcool ou de solução salina, utilização de fatores de crescimento, agentes anti oxidantes, agentes citoprotetores, agentes anti-inflamatórios, antimicrobianos e laser de baixa potência têm sido apontados como opções disponíveis no manejo destes pacientes (KEEFE et al., 2007; ABRAMOFF et al., 2008; LALLA et al., 2008).

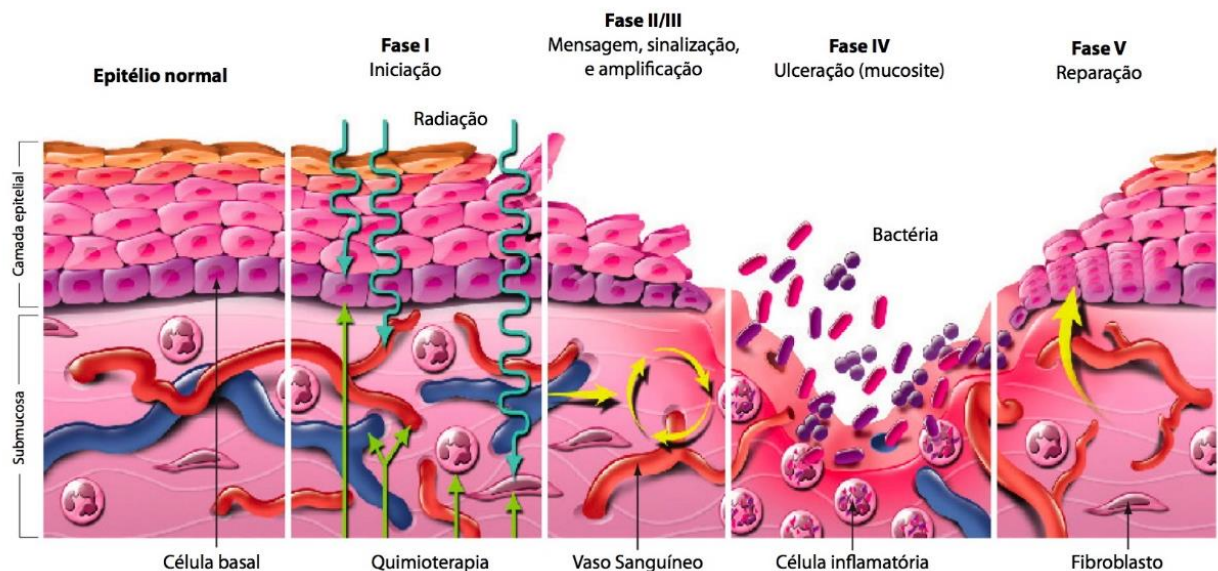


Figura 01 – Representação esquemática das fases da MO
Fonte: SONIS, 2004b

2.4 HERPESVÍRUS

Os vírus herpes simples (HSV) pertence à família *Herpesviridae*, composta por inúmeros patógenos animais e humanos, sendo dividido em dois sorotipos, HSV-1 e HSV-2, (NAHMIAS et al., 1990) que embora partilhem entre si características moleculares e biológicas, possuem perfis antigênicos únicos, assim como apresentam epidemiologia e padrões clínicos distintos (COSTELLO et al., 2006).

O vírus tem como característica biológica o rápido crescimento em cultivo celular e a capacidade, comum a todos os herpesvírus, de se manter latente em células de seus hospedeiros, burlando o sistema imunológico, por tempo indeterminado (WHITLEY, ROIZMAN, 2001) (Figura 02).

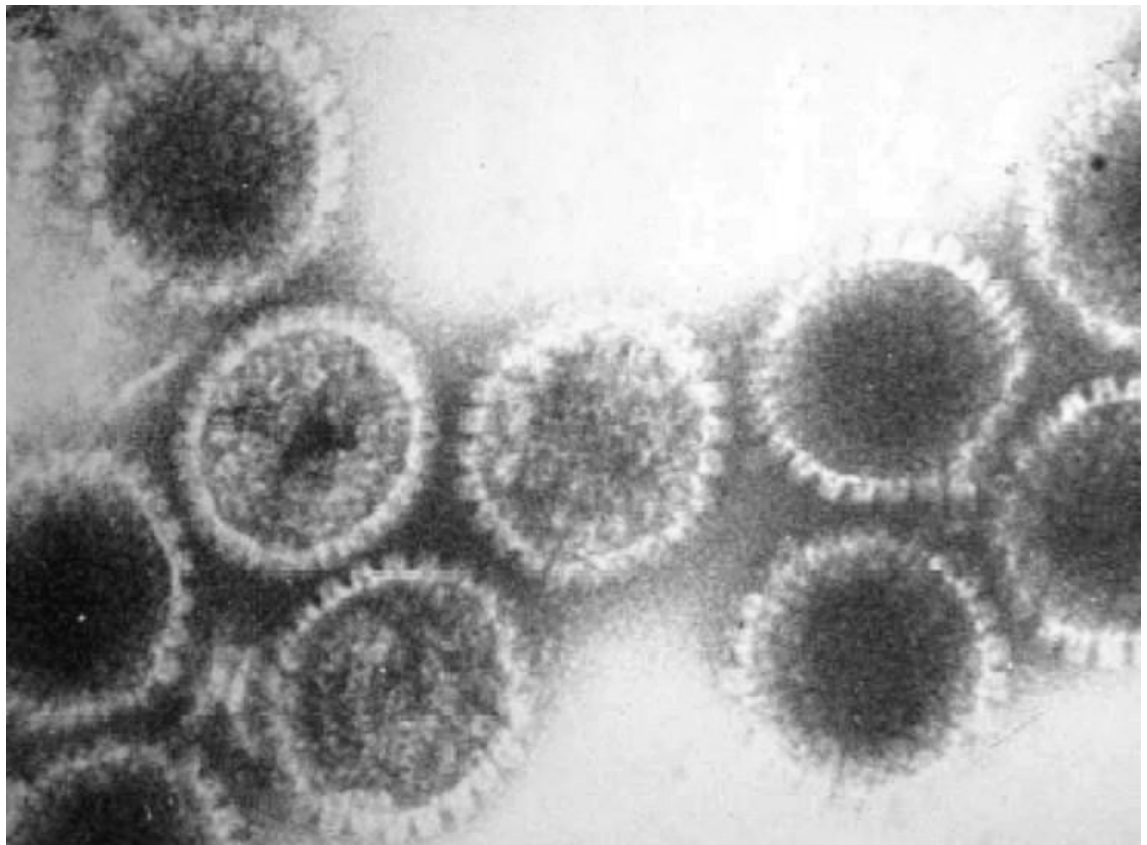


Figura 02 – Fotomicrografia eletrônica do HSV

Fonte: http://www.aphis.usda.gov/publications/animal_health/content/printable_version/pseudo_rabies_report.pdf

HSV apresenta tropismo por queratinócitos e neurônios. Enquanto os primeiros são altamente permissíveis à replicação do vírus, os neurônios não o são. Sendo assim, o HSV utiliza-se dessa peculiaridade biológica, infectando células nervosas não permissíveis, ou seja, imunes ao seu efeito citopático, integrando-se ao seu DNA e estabelecendo, deste modo, a infecção latente (LUPI, 2000).

A maioria das infecções primárias são adquiridas através do contato direto com uma lesão ou com fluidos corporais infectados (saliva, fluidos genitais, exsudatos de lesões ativas) (LUPI, 2000) sendo o HSV-1 geralmente transmitido durante a infância e adolescência como uma infecção comumente caracterizada por lesões orais e faciais (NAHMIAS et al., 1990).

Após a infecção e replicação local na superfície mucosa, o HSV-1 penetra nas terminações nervosas sensoriais e é então transportada através de transporte axonal para os corpos celulares neuronais, persistindo indefinidamente em um estado latente nos núcleos dos neurônios no gânglio do nervo trigêmeo (ARDUINO, PORTER, 2008).

HSV-1 pode reativar por transporte axonal retrógrado, de volta ao ramo mandibular do nervo para a boca e lábios, onde a replicação viral ativa começa de novo. Vírus transportados ao longo do ramo oftálmico do nervo trigêmeo produzem surtos de herpes da pele periorbital ou na córnea (COSTELLO et al., 2006).

Embora o HSV-1 seja mais frequentemente transmitido através de contato não sexual, estudos indicam um importante crescimento no número de casos de herpes genital associados ao HSV-1 (LOWHAGEN et al., 2002).

Infecção por HSV-2 é a primeira causa de herpes genital, sendo considerada uma das doenças sexualmente transmissíveis mais prevalentes em todo o mundo (CUSINI, GHISLANZONI, 2001).

O HSV-2 é geralmente encontrado em superfícies escamosas anogenitais, sendo geralmente transmitido durante contato sexual íntimo, infectando células de um parceiro para o outro (COSTELLO et al., 2006).

Com a resolução das lesões genitais primárias, o HSV-2 migra e estabelece latência nos neurônios do gânglio sacral. Reativação do vírus latente produz lesões recorrentes nas superfícies epiteliais da região anogenital (COSTELLO et al., 2006).

Em ambos sorotipos, a infecção primária é controlada pela resposta imune mediada por células; linfócitos natural killers e linfócitos T citotóxicos HSV específicos. Linfócitos B também produzem anticorpos IgM e IgG específicos que podem ser detectados 1 semana após a infecção (COSTELLO et al., 2006). Uma vez presentes no

sangue, os anticorpos IgM circulam durante um período de tempo limitado, com tendência de ocorrer diminuição da resposta IgM dentro de um a dois meses (CLEMENS, FARHAT, 2010).

A prevalência global do HSV-1 e HSV-2 varia significativamente entre idades, país, região dentro do país e subgrupo populacional (SMITH, ROBINSON, 2002), sendo altamente prevalente, especialmente na população acima dos 50 anos de idade (MALKIN et al., 2002; BÜNZLI et al., 2004; XU et al., 2006).

No Brasil, a soroprevalência geral para HSV-1 gira em torno de 67,2%, sem diferença quanto ao gênero, mas aumentando com a idade. Embora significativa, a prevalência para HSV-1 não é homogênea, variando de 47,0% em Fortaleza a 73,3% em Manaus. A taxa global de infecção pelo HSV-2, no Brasil, gira em torno de 11,3% (CLEMENS, FARHAT, 2010).

A grande maioria da doença é limitada à superfície mucocutânea, entretanto, infecções no sistema nervoso central (SNC) podem ocorrer e sendo muitas vezes fatais ou associadas com incapacidade permanente grave. Em imunocomprometidos, o HSV pode sofrer disseminação, através da corrente sanguínea, para órgãos viscerais, sendo a infecção sistêmica frequentemente letal (COSTELLO et al., 2006).

2.5 PAPEL DO HERPESVÍRUS NA MUCOSITE ORAL

Ao longo da história, vários estudos tem demonstrado a relação entre a MO induzida pela terapia imunossupressora, especialmente em pacientes submetidos à quimioterapia e transplante de medula óssea, e a reativação do HSV (MEYERS et al., 1980; SARAL et al., 1981; DTEIZEN et al., 1982; RAND et al., 1982; SARAL et al., 1983; ANDERSON et al., 1984; WADE et al., 1984a; WADE et al., 1984b; SEALE et al., 1985; BARRETT 1986; MONTGOMERY et al., 1986; GREENBERG et al., 1987; EPSTEIN et al., 1990; CARREGA et al., 1994; ALEXANDER et al., 2002; SEPÚLVEDA et al., 2003; SEPÚLVEDA et al., 2005; RAMPHAL et al., 2007; FIGLIOLIA et al., 2008; CHEN et al., 2011; MENDONÇA et al., 2011)

A patogênese da mucosite relacionada com a quimioterapia pode ser explicada pelos efeitos citotóxicos diretos e indiretos de agentes quimioterapêuticos sobre a mucosa bucal (NISCOLA et al., 2007). A ação de agentes citotóxicos leva à quebra das barreiras mucosas e à supressão medular, comprometendo assim a capacidade do paciente de resistir à entrada de patógenos (CHIAPPELLI, 2005), sendo reconhecido que os pacientes soropositivos para HSV apresentam um risco aumentado para o desenvolvimento de úlceras durante a imunossupressão.

Embora os mecanismos que levem à reativação viral não estejam ainda bem estabelecidos, sabe-se que, neste contexto, HSV é um co-fator potencial para o desenvolvimento de mucosite, e vice-versa, uma vez que a presença da MO também podem desencadear a replicação do HSV por sinalização através das citocinas (SONIS et al., 2004e; SONIS, 2010).

O HSV também atua como um importante ativador de NF- κ B (SONIS 2002; SONIS et al., 2004e). Assim, a presença de HSV, por meio de ativação do NF- κ B, poderia provocar o agravamento da MO em pacientes submetidos a tratamento antineoplásico.

Sendo o HSV um dos principais agentes relacionados à exacerbação da mucosite oral em pacientes submetidos à quimioterapia e transplante de células hematopoiéticas, acreditamos que a infecção pelo HSV seja um dos fatores que possam estar relacionados a esses graus de severidade e persistência em pacientes submetidos à terapia de radiação. Entretanto, os estudos disponíveis que poderiam apoiar esta suposição, mostram-se escassos e com resultados controversos.

BUBLEY et al. (1989) em ensaio clínico prospectivo duplamente cego em pacientes com tumores da cabeça e do pescoço tratados com quimioterapia ou radioterapia utilizando aciclovir ou placebo, observaram uma baixa frequência de cultura positiva para o HSV no grupo não tratado, não obtendo nenhuma cultura positiva no grupo tratado com o aciclovir. Afirma ainda que não houve diferença na frequência e tipo de lesões bucais experimentados por pacientes que recebem radiação ou quimioterapia, e que a administração profilática do aciclovir não alterou a incidência global de lesões orais em pacientes recebendo terapia para o câncer da cabeça e pescoço, sugerindo que o HSV não é uma causa de complicação das lesões orais para esta população de pacientes.

REDDING et al. (1990) avaliaram 18 pacientes submetidos a radioterapia de cabeça e pescoço, com doses variando entre 1,6 e 6,4 Gy (média de 3,7 Gy), através cultura de 21 ulcerações. Não obtendo nenhuma cultura positiva, sugeriu que a infecção por HSV não contribui significativamente no desenvolvimento da MO associada à RxT de cabeça e pescoço. Afirmou que o fator crítico necessário para o aumento da reativação do HSV é imunossupressão e que pacientes que recebem radiação de cabeça e pescoço não apresentam essa condição.

EPSTEIN et al. (2002) examinaram vinte pacientes, 19 dos quais HSV soropositivos, submetidos a radioterapia de cabeça e pescoço, obtendo culturas positivas para o HSV em apenas 3,6% (4 pacientes que receberam em média 60 Gy), sugerindo que a infecção pelo HSV não é um fator significativo na mucosite oral secundária à radioterapia de cabeça e pescoço.

NICOLATOU et al. (2006) avaliaram 60 pacientes recebendo radioterapia ou radio/quimioterapia para tumores de cabeça e pescoço. Obteve esfregaços de 29 entre os 48 pacientes que desenvolveram ulceração. Infecção por HSV foi identificada em 14 dos 29 esfregaços e, após instituição de terapia antiviral, observou a cura ou a melhora da MO em 11 dos 14 pacientes, não havendo resposta à terapia entre os pacientes HSV negativos. Concluiu que a infecção por HSV representa um importante componente no desenvolvimento e evolução da MO.

Diante deste contexto, a identificação da relação do HSV com a intensidade das mucosites orais em pacientes submetidos à radioterapia, concomitante ou não à quimioterapia, poderá permitir a instituição de medidas profiláticas, como também, o desenvolvimento de estratégias específicas de atuação nos casos de mucosite instalada, proporcionando maior segurança e qualidade de vida aos pacientes durante o tratamento,

além de diminuir custos com períodos prolongados de internação e medicações, bem como, as interrupções não programadas do tratamento, com consequente prejuízo ao controle do crescimento tumoral.

3 Objetivos

3 OBJETIVOS

Nesta seção são descritos os objetivos que norteiam este trabalho.

3.1 OBJETIVO GERAL

Determinar a soroprevalência do HSV-1/2 e sua relação no agravamento da mucosite oral, em portadores de carcinoma espinocelular nas regiões de cabeça e pescoço, submetidos a tratamento radioterápico e radio/quimioterápico no Hospital de Câncer de Pernambuco;

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Estimar a soroprevalência da IgG e IgM para HSV-1/2 em portadores de carcinoma espinocelular tratados no Hospital de Câncer de PE;
- Determinar a taxa de reativação viral do HSV em pacientes submetidos à terapia antineoplásica;
- Correlacionar os achados sorológicos do HSV/1/2 com o agravamento da mucosite oral;

4 METODOLOGIA

A seguir, é descrita a metodologia utilizada para a realização da pesquisa.

4.1 POPULAÇÃO DO ESTUDO

O universo da pesquisa foi composto por pacientes portadores de carcinoma espinocelular na região de cabeça e pescoço submetidos a radioterapia ou radio/quimioterapia admitidos consecutivamente no Hospital de Câncer de Pernambuco, no período de abril de 2010 a setembro de 2012. A população de estudo foi constituída de 91 pacientes que atendiam aos critérios de inclusão da pesquisa.

4.2 LOCAL DO ESTUDO

O estudo foi realizado no Centro de Radioterapia de Pernambuco do Hospital de Câncer de Pernambuco e no Setor de Virologia do Laboratório de Imunopatologia Keizo-Asami (LIKA) pertencente à Universidade Federal de Pernambuco.

4.3 DESENHO DO ESTUDO

O desenho da pesquisa foi um estudo clínico, do tipo coorte prospectivo.

4.4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Pacientes com diagnóstico de carcinoma espinocelular, submetido a tratamento radioterápico externo através de cobaltoterapia (unidade de Cobalto 60) nas áreas cérvico-facial direita, cérvico-facial esquerda e fossa supra-clavicular com dose fracionada de 180 a 200 cGy/dia (com dose total prescrita variando entre 5040 e 7020 cGy), concomitante ou não à quimioterapia;

Não ter sido submetido a tratamento cirúrgico prévio à realização da radioterapia;

Maiores de 18 anos;

Ter assinado o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) (apêndice A).

4.5 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Indivíduos portadores de doenças sistêmicas - diagnosticadas previamente ao tratamento antineoplásico - ou que fizeram uso de medicamentos que pudessem alterar o fluxo salivar normal.

Pacientes que não aceitarem assinar o TCLE.

4.6 CATEGORIZAÇÃO DAS VARIÁVEIS

- a) Gênero do paciente. Categorizado em: (1) masculino; (2) feminino.
- b) Idade do paciente: tempo entre data de nascimento e dia da consulta, em anos completos. Variável contínua.
- c) Tipo de tratamento. Categorizado em: (1) radioterapia; (2) radio/quimioterapia.
- d) Status sorológico para IgG anti-HSV-1/2. Categorizado em: (1) positivo; (2) negativo.
- e) Status sorológico para IgM anti-HSV-1/2. Categorizado em: (1) positivo; (2) negativo.
- f) mucosite oral: alteração inflamatória aguda da mucosa durante ou após tratamento antineoplásico. Categorizado em (1) presente – grau I, grau II, grau III e grau IV; (2) ausente.

4.7 PLANO DE TRABALHO

Para cada paciente, após assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) (apêndice A), foi realizada a anamnese e o preenchimento do prontuário clínico (apêndice B), pela pesquisadora e em seguida procedeu-se à coleta das amostras sanguíneas, feita em duas diferentes ocasiões. A primeira amostra (tempo inicial - TI), imediatamente antes da primeira sessão de radiação e a segunda (tempo final - TF), no 30º dia a partir do início da aplicação da RxT.

4.8 ANAMNESE E PREENCHIMENTO DA FICHA CLÍNICA

A triagem dos pacientes elegíveis foi feita através da anamnese e para aqueles que obedeciam os critérios de inclusão foi preenchida uma ficha clínica que constou de informações gerais e dados sócio demográficos.

4.9 AVALIAÇÃO CLÍNICA DA MUCOSITE

A avaliação clínica da mucosite no 30º dia a partir da primeira aplicação da RxT (TF), foi realizada através de inspeção visual com uso de luz artificial. Para verificar a presença e/ou severidade da MO utilizou-se a escala de toxicidade oral da Organização Mundial de Saúde (OMS) (OMS, 1979), que categoriza a mucosite oral de acordo com os seguintes parâmetros:

- grau 0 - mucosa e tecido gengival úmidos e róseos, sem alterações;
- grau I - descoloração, aspecto esbranquiçado, possibilitando dieta normal (Figura 03);
- grau II - eritema difuso, discretas lesões erosivas, capacidade de ingesta de alimentos sólidos (Figura 04);
- grau III - eritema difuso, lesões erosivas difusas, ulcerações, ingesta apenas de líquidos (Figura 05);
- grau IV - úlceras múltiplas, presença de necrose, alimentação por via oral impossível (Figura 06).

O exame clínico foi realizado através de inspeção visual com uso de abaixador de língua descartável e luz artificial.

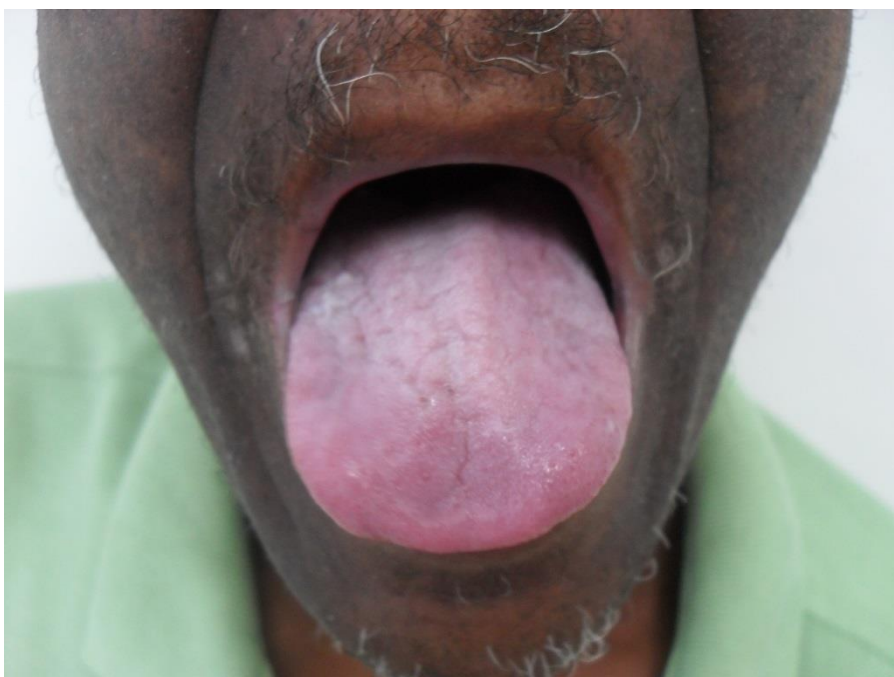


Figura 03: Aspecto clínico da mucosite oral grau I

Fonte: Hospital de Câncer de Pernambuco



Figura 04: Aspecto clínico da mucosite oral grau II

Fonte: Hospital de Câncer de Pernambuco



Figura 05: Aspecto clínico da mucosite oral grau III

Fonte: Hospital de Câncer de Pernambuco



Figura 06: Aspecto clínico da mucosite oral grau IV

Fonte: Hospital de Câncer de Pernambuco

4.10 DETERMINAÇÃO SOROLÓGICA DO HERPESVÍRUS

As amostras sanguíneas foram obtidas através de punção direta da veia cubital após antissepsia local por meio de solução alcoólica a 70% e utilização de seringas e agulhas descartáveis. De cada paciente foram coletados 5 ml de sangue periférico em tubo de ensaio seco, em seguida levado ao Setor de Virologia do LIKA/UFPE para processamento e separação por meio de centrifugação e estocado em temperatura de -20 °C graus até a realização do teste ELISA.

Os testes sorológicos foram realizados pelo método imunoenzimático (ELISA) utilizando os kits comerciais ETI-HSVK-G 1/2 e ETI-HSVK-M 1/2 Diasorin® (Minnesota, USA) seguindo as instruções do fabricante.

4.11 ASPECTOS ÉTICOS

O projeto foi aprovado sob o protocolo nº 03/2009 (Anexo A), no Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Câncer de Pernambuco e seguidos todos os aspectos éticos específicos estabelecidos pelas diretrizes e normas da Resolução nº 196 de 10 de outubro de 1996, do Conselho Nacional de Saúde.

4.12 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Foi utilizado o teste de McNemar para verificar se houve a ocorrência de diferença significativa entre os resultados da primeira dosagem (TI) e segunda dosagem (TF) do IgM anti-HSV-1/2. O teste de Mann-Whitney foi utilizado para verificar se houve diferenças entre os gêneros em relação ao grau de severidade da mucosite oral. O teste de Shapiro-Wilk foi utilizado para verificar se os dados de idade e número de aplicações da radioterapia seguiam distribuição normal para a escolha dos testes paramétricos. Foi adotado o nível de significância de 5%. O software utilizado foi o SPSS 17.0.

5 RESULTADOS

Os resultados da pesquisa serão apresentados na forma de artigo científico, os quais estão dispostos no Apêndice D.

6 CONCLUSÕES

O HSV apresenta uma alta prevalência na população estudada;

Embora a soroprevalência para o HSV tenha se mostrado elevada, a reativação viral não foi frequente.

Não há evidência da participação do HSV no agravamento da mucosite oral em pacientes portadores de carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço submetidos a tratamento antineoplásico.

Referências

ABRAMOFF, M.M.F., et al. Low-Level Laser Therapy in the Prevention and Treatment of Chemotherapy-Induced Oral Mucositis in Young Patients. *Photomed. Laser Surg.* v. 26, p. 393-400, 2008.

ADELSTEIN, D.J.; MOON, J.; HANNA, E.; GIRI, P.G.; MILLS, G.M.; WOLF, G.T.; URBA, S.G. Docetaxel, cisplatin, and fluorouracil induction chemotherapy followed by accelerated fractionation/concomitant boost radiation and concurrent cisplatin in patients with advanced squamous cell head and neck cancer: A Southwest Oncology Group phase II trial (S0216). *Head Neck.* v. 32, n. 2, p. 221-228, 2010.

AHMED, S.M.; COHEN, E.E. treatment of squamous cell carcinoma of the head and neck in the metastatic and refractory settings: advances in chemotherapy and the emergence of small molecule epidermal growth factor receptor kinase inhibitors. *Curr Cancer drug targets* v. 7, p. 666-673, 2007.

ALEXANDER, S.W.; WALSH, T.J.; FREIFELD, A.G.; PIZZO, P.A. Infections complications in the pediatric cancer patients. In: PIZZO, P.A.; POPLACK, P (eds) **Principles and practice of pediatric oncology**, 4th ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, pp 1239– 1283, 2002.

ANDERSON, H., SCARFFE, J.H.; SUTTON, R.N.; HICKMOTT, E.; BRIGDEN, D.; BURKE, C. Oral acyclovir prophylaxis against herpes simplex virus in nonHodgkin's lymphoma and acute lymphoblastic leukaemia patients receiving remission induction chemotherapy. A randomised double blind, placebo controlled trial. *Br. J. Cancer.* v. 50, p. 45-49, 1984.

ARGIRIS, A.; KARAMOUZIS, M.V.; RABEN, D.; FERRIS, R.L. Head and neck cancer. *Lancet.* v. 371, n. 9625, p. 1695–1709, 2008.

BAGAN, J.; SARRION, G.; JIMENEZ, Y. Oral cancer: clinical features. *Oral Oncol.* v. 46, n. 6, p. 414-417, 2010.

BAGNYUKOVA, T; SEREBRIISKII, I.G; ZHOU, Y; et al. Chemotherapy and signaling: How can targeted therapies supercharge cytotoxic agents? *Cancer Biol Ther.* v. 10, n. 9, p. 839-853, 2010.

BAKER, D.G. The radiobiological basis for tissue reactions in the oral cavity following therapeutic x-irradiation. **A review.** *Arch Otolaryngol.* v. 108, p. 21–24, 1982.

BARASCH, A.; PETERSON, D.E. Risk factors for ulcerative oral mucositis in cancer patients: unanswered questions. *Oral Oncol.* v. 39, p. 91–100 2003.

BARNETT, G.C.; WEST, C.M.; DUNNING, A.M.; ELLIOTT, R.M.; COLES, C.E.; PHAROAH, P.D.; BURNET, N.G. Normal tissue reactions to radiotherapy: towards tailoring treatment dose by genotype. *Nat Rev Cancer* v. 9, p. 134-142, 2009.

- BARRETT, A. A long-term prospective clinical study of orofacial herpes simplex virus infection in acute leukemia. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol** v. 61, p. 149-52, 1986.
- BASKAR, R. Emerging role of radiation induced bystander effects: Cell communications and carcinogenesis. **Genome Integr.** v. 1 p. 13-16, 2010.
- BASKAR, R.; LEE, K.M.; YEO, R.; YEOH, K.W. Cancer and Radiation Therapy: Current Advances and Future Directions. **Int. J. Med. Sci.** v. 9, n. 3, p. 193-199, 2012.
- BASU, T.; LASKAR, S.G.; GUPTA, T.; BUDRUKKAR, A.; MURTHY, V.; AGARWAL, J.P. Toxicity with radiotherapy for oral cancers and its management: a practical approach. **J Cancer Res Ther.** v. 8, Suppl 1, p. S72-84, 2012.
- BEGG, A.C.; STEWART, F.A.; VENS, C. Strategies to improve radiotherapy with targeted drugs. **Nat Rev Cancer** v. 11, p. 239-253, 2011.
- BUBLEY, G.J.; CHAPMAN, B.; CHAPMAN, S.; CRUMPACKER, C.; SCHNIPPER, L. Effect of acyclovir on radiation and chemotherapy induced mouth lesions. **Antimicrob Agents Chemother.** v. 33, p. 862-865, 1989.
- BÜNZLI, D.; et al. Seroepidemiology of Herpes Simplex virus type 1 and 2 in Western and Southern Switzerland in adults aged 25–74 in 1992–93 : a population-based study. **BMC Infect Dis.** v. 17, p. 10-17, 2004.
- CARREGA, G.; CASTAGNOLA, E.; CANESSA, A.; et al. Herpes simplex virus and oral mucositis in children with cancer. **Support Care Cancer.** v. 2, p. 266–269, 1994.
- CHANDANA, S.R.; CONLEY, B.A. Neoadjuvant chemotherapy for locally advanced squamous cancers of the head and neck: current status and future prospects. **Curr Opin Oncol.** v. 21, n. 3, p. 218-223, 2009.
- CHEN, Y.K.; HOU, H.A.; CHOW, J.M.; CHEN, Y.C.; HSUEH, P.R; TIEN, H.F. The impact of oral herpes simplex virus infection and candidiasis on chemotherapy-induced oral mucositis among patients with hematological malignancies. **Eur J Clin Microbiol Infect Dis.** v. 30, p. 753–759, 2011.
- CHIAPPELLI, F. The molecular immunology of mucositis: implications for evidence-based research in alternative and complementary palliative treatments. **Evid Based Complement Alternat Med.** v. 2, p. 489–494, 2005.
- CLEMENS, S.A.C.; FARHAT, C.K. Seroprevalence of herpes simplex 1-2 antibodies in Brazil. **Rev Saúde Pública.** v. 44, n. 4, p. 726-734, 2010.
- COGNETTI, D.M.; WEBER, R.S.; LAI, S.Y. Head and Neck Cancer: An Evolving Treatment Paradigm **Cancer**. v. 1; 113(7 Suppl), p. 1911–1932, 2008.
- COHEN, E.E.; LINGEN, M.W.; VOKES, E.E. The expanding role of systemic therapy in head and neck cancer. **J Clin Oncol.** v. 22, n. 9, p. 1743-1752, 2004.
- COSTELLO, M.; SABATINI, L.; YUNGBLUTH, P. Herpes Simplex Virus Infections and Current Methods for Laboratory Detection. **Clinical Microbiology Newsletter.** v. 28, n. 24, p. 185-192, 2006.

- COUTARD, H. Roentgentherapy of epitheliomas of the tonsillar region, hypopharynx and larynx from 1920 to 1926. **AJR Am J Roentgenol.** v. 28, p. 313–332, 1932.
- CRAGG, M.S.; HARRIS, C.; STRASSER, A.; SCOTT, C.L. Unleashing the power of inhibitors of oncogenic kinases through BH3 mimetics. **Nat Rev Cancer** v. 9 p. 321-326, 2009.
- CURADO M,P; HASHIBE, M. Recent changes in the epidemiology of head and neck cancer. **Curr Opin Oncol.** v. 21, n. 3, p. 194-200, 2009.
- CUSINI, M.; GHISLANZONI, M. The importance of diagnosing genital herpes. **J Antimicrob Chemother.** v. 47(Suppl T1, p. 9–16, 2001.
- DEENEN, M.J.; CATS, A.; BEIJNEN, J.H.; et al. Part 2: Pharmacogenetic variability in drug transport and phase I anticancer drug metabolism. **Oncologist.** v. 16, n. 6, p. 820–834, 2011.
- DELANEY, G.; JACOB, S.; FEATHERSTONE, C.; BARTON, M. The role of radiotherapy in cancer treatment: estimating optimal utilization from a review of evidence-based clinical guidelines. **Cancer.** v. 104, p. 1129-1137, 2005.
- DEWEY, W.C.; LING, C.C.; MEYN, R.E. Radiation-induced apoptosis: relevance to radiotherapy. **Int J Radiat Oncol Biol Phys.** v. 33, n. 781-796, 1995.
- DIRIX, P.; NUYTS, S. Evidence-based organ-sparing radiotherapy in head and neck cancer. **Lancet Oncol.** v. 11, n. 1, p. 85-91, 2010.
- DÖRR, W. Acute radiation effects in normal tissues--translational aspects of biological research. **Front Radiat Ther Oncol.** v. 37, n. 1-8, 2002.
- DÖRR, W. Modulation of repopulation processes in oral mucosa: experimental results. **Int J Radiat Biol.**v. 79, n. 7, p. 531-537, 2003.
- DTEIZEN, S.; MCCREDIC, K.B., KEATING, M.J., BODEY, G.P. Oral infections associated with chemotherapy in adults with acute leukemia. **Postgrad Med.** v.71, p. 133-146, 1982.
- ELTING, L.S.; COOKSLEY, C.D.; CHAMBERS, M.S.; GARDEN, A.S. Risk, outcomes, and costs of radiation-induced oral mucositis among patients with head-and-neck malignancies. **Int J Radiat Oncol Biol Phys.** v. 28, 2007
- EMAMI, B.; LYMAN, J.; BROWN, A.; et al. Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. **Int J Radiat Oncol Biol Phys.** v. 21, p. 109-122, 1991.
- EPSTEIN, J.B.; SHERLOCK, C; PAGE, J.L. et al. Clinical study of herpes simplex virus infection in leucemia. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol.** v. 70, p. 38–43, 1990.
- EPSTEIN, J.B.; et al. The correlation between epidermal growth factor levels in saliva and the severity of oral mucositis during oropharyngeal radiation therapy. **Cancer.** v. 89, n. 11, p. 2258-65, 2000.

EPSTEIN, J.B.; GORSKY, M.; HANCOCK, P.; PETERS, N; SHERLOCK, C.H. The prevalence of herpes simplex virus shedding and infection in the oral cavity of seropositive patients undergoing head and neck radiation therapy. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.** v. 94, p. 712-716, 2002.

EPSTEIN, J.B.; THARIAT, J.; BENSADOUN, R.J.; BARASCH, A.; MURPHY, B.A.; KOLNICK, L.; POPPLEWELL, L.; MAGHAMI, E. Oral complications of cancer and cancer therapy: from cancer treatment to survivorship. **CA Cancer J Clin.** v. 62, n. 6, p. 400-422, 2012.

FIGLIOLIA, S.L.; OLIVEIRA, D.T.; PEREIRA, M.C.; LAURIS, J.R.; MAURÍCIO, A.R.; OLIVEIRA, D.T.; MELLO, M.L. Oral mucositis in acute lymphoblastic leukaemia: analysis of 169 paediatric patients. **Oral Dis.** v. 14, n. 8, p. 761–766, 2008.

GIBSON, R.J.; et al. Ultrastructural changes occur early within the oral mucosa following cancer chemotherapy [abstract A-373]. **Support Care Cancer.** v. 12, p. 389, 2004.

GLENNY AM, FERNANDEZ MAULEFFINCH LM, PAVITT S, WALSH T. Interventions for the prevention and treatment of herpes simplex virus in patients being treated for cancer. **Cochrane Database of Systematic Reviews** Issue 1, 2009.

GOMEZ, R.S.; et al. Oral recurrent human herpes virus infection and bone marrow transplantation survival. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.** v. 91, p. 552–556, 2001.

GREENBERG, M.; COHEN, S.; BOOSZ, B.; FRIEDMAN, H. Oral herpes simplex virus infections in patients with leukemia. **J Am Dent Assoc.** v. 114, p. 483–486, 1987.

HADDAD, R.I.; SHIN, D.M. Recent advances in head and neck cancer. **N Engl J Med.** v. 359, n. 11, p. 1143-1154, 2008.

HALL E, J. Cancer caused by x-rays-a random event? **Lancet Oncol.** v. 8, p. 369-370, 2007.

HALL, P.D.; et al. The influence of serum tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6 concentrations on nonhematologic toxicity and hematologic recovery in patients with acute myelogenous leukemia. **Exp Hematol.** v. 23, p. 1256 –1260, 1995.

HASHIBE, M.; BRENNAN, P.; BENHAMOU, S.; et al. Alcohol drinking in never users of tobacco, cigarette smoking in never drinkers, and the risk of head and neck cancer: pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. **J Natl Cancer Inst.** v. 99, n. 10, p. 777-789, 2007.

HASHIBE, M.; BRENNAN, P.; CHUANG S.C.; et al. Interaction between tobacco and alcohol use and the risk of head and neck cancer: pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. **Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.** v. 18, n. 2, p. 541-550, 2009.

HOFFMANN, T.K. Systemic therapy strategies for head-neck carcinomas: Current status. **GMS Current Topics in Otorhinolaryngology - Head and Neck Surgery** v. 11, 2012.

HWANG, D.; et al. Effects of ceramide inhibition on experimental radiation-induced oral mucositis. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.** v. 100, p. 321–329, 2005.

JACKSON, S.P.; BARTEK, J. The DNA-damage response in human biology and disease. **Nature** v. 461, p. 1071-1078, 2009.

JONES, A.S.; FISH, B.; FENTON, J.E.; HUSBAND, D.J. The treatment of early laryngeal cancers (T1-T2 N0): surgery or irradiation? **Head Neck.** v. 26, n. 2, p. 127-135, 2004.

KEEFE, D.M.; et al. Updated clinical practice guidelines for the prevention and treatment of mucositis. **Cancer.** v. 109, p. 820–831, 2007.

KHAN, S.A; WINGARD, J.R. Infection and Mucosal Injury in Cancer Treatment. **J Natl Cancer Inst Monogr.** v. 29, p. 31–6, 2001.

KOSTLER, W.J.; HEJNA, M.; WENZEL, C.; ZIELINSKI, C.C. Oral mucositis complicating chemotherapy and/or radiotherapy: options for prevention and treatment. **CA Cancer J Clin** v. 51, n. 5, p. 290-315, 2001.

KUMAR, S.; et al. Radiation Induced Oral Mucositis. **Indian J Palliat Care.** v. 15, n. 2, p. 95–102, 2009.

LALLA, R.V.; SONIS, S.T.; PETERSON, D.E. Management of Oral Mucositis in Patients Who Have Cancer. **Dent Clin N Am.** v. 52, p. 61–77, 2008.

LI, C.Y.; et al. The correlation between the severity of radiotherapy-induced glossitis and endothelial cell injury in local tissues in a rat model. **Med Oral Patol Oral Cir Bucal.** v. 16, n. 6, p. e711-e715, 2011.

LOGAN, R.M.; et al. Nuclear factor-kappaB (NF-kappaB) and cyclooxygenase-2 (COX-2) expression in the oral mucosa following cancer chemotherapy. **Oral Oncol.** v. 43, n. 4, p. 395-401, 2007.

LOWHAGEN, G. B.; TUNBACK, P.; BERGSTROM, T. Proportion of herpes simplex virus (HSV) type 1 and type 2 among genital and extragenital HSV isolates. **Acta Derm Venereol.** v. 82, p. 118–20, 2002.

LUPI, O. Herpes simples. **An bras Dermatol.** v. 75, n. 3p. 261-275, 2000.

MALKIN, J.E.; et al. Seroprevalence of HSV-1 and HSV-2 infection in the general French population. **Sex Transm Inf.** v. 78, p. 201–203, 2002.

MENDONÇA, R.M.H.; ARAÚJO, M.; LEVY, C.E.; et al. Prospective evaluation of HSV, Candida spp., and oral bacteria on the severity of oral mucositis in pediatric acute lymphoblastic leucemia. **Support Care Cancer.** DOI 10.1007/s00520-011-1190-0, 2011.

MEYERS, J.D.; FLOURNEY, N.; THOMAS, E.D. Infection with herpes simplex virus and cell-mediated immunity after marrow transplant. **J Infect Dis** v. 142, p. 338-46, 1980.

MONTGOMERY, M; REDDING, S; LEMAISTRE, C. The incidence of oral herpes simplex virus infection in patients undergoing cancer chemotherapy. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol.** v.61, p. 238-242, 1986.

NAHMIAS, A.J.; LEE, F.K.; BECKMAN-NAHMIAS, S. Sero-epidemiological and -sociological patterns of herpes simplex virus infection in the world. **Scand J Infect Dis Suppl.** v. 69, p. 19–36, 1990.

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology – Head and Neck Cancers v.1.2010.

NICOLATOU-GALITIS, O.; et al. Oral pseudomembranous candidiasis, herpes simplex virus-1 infection, and oral mucositis in head and neck cancer patients receiving radiotherapy and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) mouthwash. **J Oral Pathol Med.** v. 30, p. 471–80, 2001.

NICOLATOU-GALITIS, O.; et al. Herpes simplex virus-1 (HSV-1) infection in radiation-induced oral mucositis. **Support Care Cancer.** v. 14, p. 753–762, 2006.

NISCOLA, P.; ROMANI, C.; CUPELLI, L. et al. Mucositis in patients with hematologic malignancies: an overview. **Haematologica.** v. 92, p. 222–231, 2007.

ONG, Z.Y.; et al. Pro-inflammatory cytokines play a key role in the development of radiotherapy-induced gastrointestinal mucositis. **Radiation Oncology.** v. 5, p. 22-30, 2010.

PARIS, F.; et al. Endothelial apoptosis as the primary lesion initiating intestinal radiation damage in mice. **Science.** v. 293, p. 293–297, 2001.

PARKIN, D. M.; BRAY, F.; FERLAY, J.; PISANI P. Global cancer statistics. **Cancer J Clin.** v. 55, n. 2, p. 74-108, 2005.

PATERSON R.P. The radical x-ray treatment of carcinomata. **Br J Radiol.** 1936;9:671–679).

PIGNON, J.P.; LE MAITRE, A.; MAILLARD, E.; BOURHIS, J. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): an update on 93 randomised trials and 17,346 patients. **Radiother Oncol.** v. 92, n. 1, p. 4-14, 2009.

RAMPHAL, R.; GRANT, R.M.; DZOLGANOVSKI, B. et al. Herpes simplex virus in the febrile neutropenic children undergoing chemotherapy for cancer: a prospective cohort study. **Pediatr Infect Dis.** v. 26, p. 700–704, 2007.

RAND, K.,B. KRAMER; JOHNSON, A. Cancer chemother- apy associated symptomatic stomatitis: role of herpes simplex virus. **Cancer.** v. 50, p. 1262-1265, 1982.

REDDING, S.; LUCE, E.; BOREN, M. Oral herpes simplex virus infection in patients receiving head and neck radiation. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol.** v. 69, p. 578-80, 1990.

RINGBORG, U.; BERGQVIST, D.; BRORSSON, B.; et al. The Swedish Council on Technology Assessment in Health Care: systematic overview of radiotherapy for cancer

including a prospective survey of radiotherapy practice in Sweden 2001-summary and conclusions. **Acta Oncol.** v. 42, p. 357-365, 2003.

ROENTGEN, W.C. On a new kind of rays [preliminary communication]. Translation of a paper read before the Physikalische-medicinischen Gesellschaft of Wurzburg 1895. **Br J Radiol.** v. 4, p. 32-36, 1931

RUPNOW, B.A.; KNOX, S.J. The role of radiation-induced apoptosis as a determinant of tumor responses to radiation therapy. **Apoptosis** v. 4, p. 115-143, 1999.

SARAL, R.; BURNS W.; LASKIN A.L.; SANTOS, G.W.; LEITMAN, P. Acyclovir prophylaxis against herpes simplex virus infection: a randomized, double blind, controlled trial in bone marrow transplant recipients. **N. Engl. J. Med.** v. 305, p. 63-67, 1981.

SARAL, R.; AMBINDER, R.; BURNS W.; ANGELOPULOS C.; GRIFFIN, D.; BURKE, P; LEITMAN, P. Acyclovir prophylaxis against herpes simplex virus infection in patients with leukemia. **Ann. Intern. Med.** v. 99, p. 773-776, 1983.

SCHUBERT, M.M.; et al. Oral and pharyngeal herpes simplex virus infection after allogeneic bone marrow transplantation: analysis of factors associated with infection. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol.** v.70, p. 286-293, 1990.

SCHULER, P.J.; TRELLAKIS, S.; GREVE, J. In vitro chemosensitivity of head and neck cancer cell lines. **Eur J Med Res** v. 15, p. 337-344, 2010.

SEALE, L.; JONES C.J.; KATHPALIAS, S.; JACKSON, G.; MOSES, M.; MADDUX, M.S.; PACKHAM, D. Prevention of herpes virus infections in renal allograft recipients by low dose acyclovir. **J. Am. Med. Assoc.** v. 254, p. 3453-3458, 1985.

SEPÚLVEDA, E.; MEIER, U.B.; MORAGA, M.J. et al. Herpes simplex virus detection in oral mucosa lesions in patients undergoing oncologic therapy. **Med Oral.** v. 8, p. 329-333, 2003.

SEPÚLVEDA, E.; BRETHAUER, U.; ROJAS, J. et al. Oral ulcers in children under chemotherapy: clinical characteristics and their relation with herpes simplex virus type 1 and Candida albicans. **Med Oral Patol Oral Cir Bucal.** v. 10, p. E1-E8, 2005.

SMITH, J.S.; ROBINSON, N.J. Age-Specific Prevalence of Infection with Herpes Simplex Virus Types 2 and 1: A Global Review. **The Journal of Infectious Diseases.** v. 186(Suppl 1), p. S3-28, 2002.

SONIS, S.T.; et al. Defining mechanisms of action of interleukin-11 on the progression of radiation-induced oral mucositis in hamsters. **Oral Oncol.** v. 36, p. 373-381, 2000.

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

SONIS, S.T. 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.** v. 13, p. 380-389, 2002.

- SONIS, S.T. A biological approach to mucositis. **J Support Oncol.** v. 2, p. 21–36, 2004a.
- SONIS, S.T. The pathobiology of mucositis. **Nat Rev Cancer.** v. 4, p. 277–284, 2004b.
- SONIS, S.T. Pathobiology of mucositis. **Semin Oncol Nurs.** v. 20, p. 11–15, 2004c.
- SONIS, S.T.; et al. The relationship between mucosal cyclooxygenase-2 (COX-2) expression and experimental radiation- induced mucositis. **Oral Oncol** v. 40, p. 170–176, 2004d.
- SONIS, S.T.; et al. Perspectives on cancer therapy induced mucosal injury pathogenesis, measurement, epidemiology, and consequences for patients. **Cancer Suppl.** v. 100, n. 9, p. 1995:2025, 2004e.
- SONIS, S.T. Mucositis: The impact, biology and therapeutic opportunities of oral mucositis. **Oral Oncology.** v. 45, n. 12, p. 1015–1020, 2009.
- SONIS, S.T. New thoughts on the initiation of mucositis. **Oral Dis.** v.16, n. 7, p. 597–600, 2010.
- SPIJKERVET, F.K.; et al. Scoring irradiation mucositis in head and neck cancer patients. **J Oral Pathol Med** v. 18, n. 3, p. 167-171, 1989.
- STURGIS, E.M.; WEI, Q.; SPITZ, M.R. Descriptive epidemiology and risk factors for head and neck cancer. **Semin Oncol.** v. 31, n. 6, p. 726-733, 2004.
- TALAMINI, R.; BOSETTI, C.; LA VECCHIA, C.; et al. Combined effect of tobacco and alcohol on laryngeal cancer risk: a case-control study. **Cancer Causes Control.** v. 13, n. 10, p. 957-964, 2002.
- THORN, J.J.; HANSEN, H.S.; SPETCH, L.; BASTHOLT, L. Osteoradionecrosis of the jaws: clinical characteristics and relation to field of irradiation. **J Oral Maxillofac Surg.** v. 58, n. 10, p. 1088-1093, 2000.
- TREISTER, N.; SONIS, S.T. Mucositis: biology and management. **Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg** v. 15, p. 123–129, 2007.
- TROTTI, A.; BELLM, L.A.; EPSTEIN, J.B. Mucositis incidence, severity and associated outcomes in patients with head and neck cancer receiving radiotherapy with or without chemotherapy: a systematic literature review. **Radiother Oncol.** v. 66, p. 253–62, 2003.
- VERHEIJ M: Clinical biomarkers and imaging for radiotherapy-induced cell death. **Cancer Metastasis Rev.** v. 27, p. 471-480, 2008.
- VISSINK, A.; JANSMA, J.; SPIJKERVET, F.K.L.; SPIJKERVET, F.K.; BURLAGE, F.R.; COPPES, R.P. Oral sequelae of head and neck radiotherapy. **Crit Rev Oral Biol Med.** v. 14, n. 3, p. 199-212, 2003.
- WADE, J.C.; NEWTON, B.; FLOURNOS, N.; MYERS, J.D. Oral acyclovir for prevention of herpes simplex virus reactivation after bone marrow transplantation. **Ann. Intern. Med.** v. 100, p. 823-828, 1984a.

WADE JC. DAV LM. CROWLEV JJ. MEVERS JD. Recurrent infection with herpes simplex virus after marrow transplantation: role of specific immune response and acyclovir treatment. **J Infect Dis.** v. 149, p. 750-756, 1984b.

WEARING, H.J.; SHERRATT, J.A. Keratinocyte growth factor signalling: a mathematical model of dermal-epidermal interaction in epidermal wound healing. **Math Biosci.** v. 165, p. 41-62, 2000.

WHITLEY, R.J.; ROIZMAN, B. Herpes simplex virus infection. **Lancet.** v. 357, p. 1513–1518, 2001.

WILKEN, R.; VEENA, M.S.; WANG, M.B.; SRIVATSAN, E.S. Curcumin: a review of anti-cancer properties and therapeutic activity in head and neck squamous cell carcinoma. **Molecular Cancer** p. 10:12, 2011.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (1979). WHO handbook for reporting results of cancer treatment. **World Health Organization**, Geneva.

XU, F.; et al. Trends in Herpes simplex virus type 1 and type 2 seroprevalence in the United States. **JAMA.** v. 296p, 964–973, 2006.

YEOH, A; et al.; Nuclear factor nB (NFnB) and cyclooxygenase-2 (Cox-2) expression in the irradiated colorectum is associated with subsequent histopathological changes. **Int J Radiat Oncol Biol Phys.** v. 63, p. 1295–1303, 2005.

YEOH, A; et al. Radiation therapy-induced mucositis: relationships between fractionated radiation, NF-nB, COX-1, and COX-2. **Cancer Treat Rev.** v. 32, p. 645–651, 2006.

YEOH, A; et al. A novel animal model to investigate fractionated radiotherapy-induced alimentary mucositis: the role of apoptosis, p53, nuclear factor-KB, COX-1, and COX-2. **Mol Cancer Ther.** v. 6, n. 8, p. 2319–2327, 2007.

YIP, H.; CHOPRA, R.; CHAKRABARTI, R.; VEENA, M.S.; RAMAMURTHY, B.; SRIVATSAN, E.S.; WANG, M.B. Cisplatin-induced growth arrest of head and neck cancer correlates with increased expression of p16 and p53. **Arch Otolaryngology Head and Neck Surgery.** v. 132, n. 3, p. 317-326, 2006.

APÊNDICE A

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Título da pesquisa: SOROPREVALÊNCIA DO HSV-1/2 E CORRELAÇÃO COM O AGRAVAMENTO DA MUCOSITE ORAL EM PACIENTES PORTADORES DE CARCINOMA ESPINOCELULAR NA REGIÃO DE CABEÇA E PESCOÇO.

Orientadora: Profa. Dra. Jurema Freire Lisboa de Castro

Co-orientadora: Profa. Dra. Rosângela Coelho

Objetivo: Analisar a presença e a associação do HSV com a intensidade da mucosite oral em pacientes portadores de carcinoma de células escamosas submetidos a tratamento radioterápico ou radio/quimioterápico nas regiões de cabeça e pescoço.

Metodologia: Estudo constituído pela coleta de soro para realização de teste imunoenzimático (ELISA) de pacientes atendidos no Hospital do Câncer de Pernambuco submetidos a tratamento de radioterapia (RxT) e/ou radio/quimioterapia (QT) e que aceitarem sua participação na pesquisa.

Benefícios: Esta pesquisa procura avaliar a relação existente entre a presença do *Herpes Vírus Humano* e a ocorrência de quadros de mucosite persistentes, através de técnica de detecção viral (ELISA). Caso seja comprovada sua relação, medidas terapêuticas preventivas poderão ser utilizadas em pacientes portadores do vírus minimizando assim o surgimento da mucosite, tão prejudicial ao tratamento do paciente.

Eu, _____

Abaixo assino, tendo sido esclarecido das informações acima, ciente e consciente dos meus direitos abaixo relacionados, inclusive que não receberia nenhum benefício financeiro por minha participação e que poderei retirar esta declaração de participar do presente estudo a qualquer época da pesquisa para elaboração de tese do curso de doutorado em Odontologia da Universidade Federal de Pernambuco. Autorizo ainda através desse termo, a divulgação dos resultados em revistas e reuniões científicas.

DIREITOS:

1. A garantia de receber resposta a qualquer pergunta ou esclarecimento a qualquer dúvida a cerca dos procedimentos, riscos, benefícios e outros relacionados à pesquisa
2. A liberdade de retirar meu consentimento a qualquer momento e deixar, de participar no estudo sem que isso me traga prejuízo à continuação do meu tratamento.
3. A segurança de que não serei identificado e que será mantido caráter confidencial da informação relacionada com minha privacidade.
4. A disponibilidade de tratamento médico e a indenização que legalmente teria direito por parte da instituição, em caso de danos diretamente causados pela pesquisa.
5. O compromisso de proporcionar-me informações atualizadas durante o estudo ainda que este possa afetar a minha vontade de continuar participando.
6. Caso existirem gastos adicionais estes serão absorvidos pelo orçamento da pesquisa.
7. Poderei contatar o Comitê de Ética do HCP para apresentar recursos ou reclamações em relação à pesquisa ou ensaio clínico através do telefone 3416-8000, o qual encaminhará o procedimento necessário.

Tendo ciência do exposto acima, desejo participar da pesquisa

Recife, ____ de _____ de 20 ____

Assinatura do Paciente

Assinatura do pesquisador

Testemunha

Testemunha

Andreza Veruska Lira Correia

CRO/PE: 6737

Fone: 9168-5088

Rua Jacobina, 45/502 Graças. Recife, PE

APÊNDICE B

FICHA CLÍNICA

Nome:

Data: _____ Registro Geral: _____ N° do Paciente: _____

Filiação: _____

Data de Nascimento: ____/____/____ Idade: ____ anos e ____ meses

Gênero: _____ Estado Civil: _____ Profissão: _____

Identidade: _____ CPF: _____

Endereço:

Telefone: _____

Médico Responsável:

Diagnóstico: _____

CID: _____

Localização: _____ TNM: _____

Hábitos: **Tabagismo** () **Tempo:** _____ **Etilismo** () **Tempo:** _____

Critérios de Exclusão:

Passado Clínico:

Histórico Familiar:

QP/HDA:

Associação: _____

Finalidade: _____

Área Irradiada:

Aparelho Utilizado:

Dose / Área / Dia: _____

Nº Campos / Área / Dia: _____

Início: _____

Término: _____

Sessões: _____

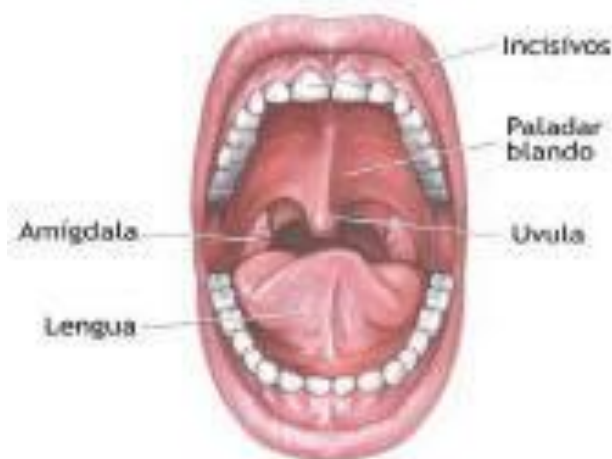
Dose Total: _____

Dose Recebida: _____

Alterações na Mucosa: _____

Passado de Herpes: _____

Outras Observações: _____



APÊNDICE C

FICHA DE AVALIAÇÃO

Paciente: _____

Nº: _____

Registro Geral: _____

Aspectos Clínicos

Graduação da mucosite	Estágio de Observação Inicial	4ª Semana
-----------------------	-------------------------------	-----------

Grau O

Grau I

Grau II

Grau III

Grau IV

Graus da Mucosite

Pontuação	0	I	II	III	IV
-----------	---	---	----	-----	----

da mucosite

Parâmetros	Nenhuma	Aspecto	Eritema	Camada	Úlceras
------------	---------	---------	---------	--------	---------

clínicos	alteração	esbranquiçado		branca	
----------	-----------	---------------	--	--------	--

Prejuízo	Nenhum	Pouco	Dor leve	Não ingere	Suporte
----------	--------	-------	----------	------------	---------

Funcional	sintoma	dolorido	ingere sólidos	sólidos	nutricional
-----------	---------	----------	----------------	---------	-------------

Fonte: WHO (1979)

ELISA

Estágio de Observação Inicial4ª Semana

IgG HSV 1/2 S/A

IgG HSV 1/2 C/A

IgM HSV ½

Presença de Sinais Clínicos de Herpes Recorrente

NÃO () SIM ()

Descrição: _____

Localização: _____

Datas: ____/____/____ ____/____/____

APÊNDICE D

SOROPREVALÊNCIA DO HSV-1/2 E CORRELAÇÃO COM O AGRAVAMENTO DA MUCOSITE ORAL EM PACIENTES PORTADORES DE CARCINOMA ESPINOCELULAR NA REGIÃO DE CABEÇA E PESCOÇO.

RUNNING TITLE: Herpesvírus e o agravamento da mucosite oral

Andreza Veruska Lira Correia¹

Maria Rosângela Cunha Duarte Coêlho²

Georgea Gertrudes de Oliveira Mendes Cahú³

Jéfferson Luis de Almeida Silva³

Catarina da Mota Vasconcelos Brasil¹

Jurema Freire Lisboa de Castro⁴

¹Aluno do Programa de Pós-Graduação em Odontologia da Universidade Federal de Pernambuco, Recife / PE, Brasil.

²Professora Associada 4 - Departamento de Fisiologia e Farmacologia, CCB, Setor de Virologia do Laboratório de Imunopatologia Keizo Asami, da Universidade Federal de Pernambuco, Recife / PE, Brasil.

³Aluno do Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical, Setor de Virologia do Laboratório de Imunopatologia Keizo Asami, da Universidade Federal de Pernambuco, Recife / PE, Brasil.

⁴Professor Associado do Programa de Pós-Graduação em Odontologia da Universidade Federal de Pernambuco, Recife / PE, Brasil.

ANDREZA VERUSKA LIRA CORREIA

ADDRESS: Rua Jacobina, 45 Apt. 505 Graças, Recife, Pernambuco, Brasil

CEP: 52011-180

Telephone: + 55 81 9168.5088 / Fax: +55.81.2126.8338

Email: andrezalira@gmail.com

MARIA ROSÂNGELA CUNHA DUARTE COÊLHO

ADDRESS: Rua Manuel Lubambo, 118-Afogados

Telephone: + 55 .81.21268586/Fax: +55.81 21268527

E-mail: rcoelholika@gmail.com

GEORGEA GERTRUDES DE OLIVEIRA MENDES CAHÚ

ADDRESS: Avenida General Manoel Rabelo, 3120 – Socorro – Jaboatão dos Guararapes -PE

Telephone: 81 32513881, 98606389

Email: georgea_cahu@hotmail.com

JÉFFERSON LUIS DE ALMEIDA SILVA

ADDRESS: RUA GUANABARA 394D – TEJIPÍÓ –Recife-PE

Telephone: 81 87112978; 81 99578467

Email: jeffersonalmeida83@yahoo.com.br

CATARINA DA MOTA VASCONCELOS BRASIL

ADDRESS: Lot. Porto Coqueiral, Lote 05, Caixa Postal 247, Porto de Galinhas, Ipojuca-PE.

CEP: 55590-000

Telephone: +55 81 91721531 / Fax: +55 81 2126 8817

Email: catarinamvbrasil@hotmail.com

JUREMA FREIRE LISBOA DE CASTRO

Universidade Federal de Pernambuco.

Av. Bernardo Vieira de Melo, 2946/501, Piedade. Jaboatão dos Guararapes, PE, Brazil.

CEP.: 54410-010

Telephone: +55.81.2126.8338 / Fax: +55.81.2126.8817

E-mail: jurema.lisboa@ufpe.br

Corresponding Author:

JUREMA FREIRE LISBOA DE CASTRO

Universidade Federal de Pernambuco.

Av. Bernardo Vieira de Melo, 2946/501, Piedade. Jaboatão dos Guararapes, PE, Brazil.

CEP.: 54410-010

Telephone: +55.81.2126.8338 / Fax: +55.81.2126.8817

E-mail: jurema.lisboa@ufpe.br

RESUMO

Proposição: A mucosite oral (MO) é um efeito colateral frequente decorrente do tratamento antineoplásico, sendo descrita como uma alteração aguda caracterizada por lesões ulcerativas, com presença de um infiltrado inflamatório crônico persistente, eritema e dor. **Objetivos:** Avaliar a presença do vírus herpes simples (HSV-1/2) em portadores de carcinoma espinocelular na região de cabeça e pescoço (CEC) e a sua influência no agravamento da mucosite oral após tratamento radioterápico ou radio/quimioterápico. **Metodos:** Neste estudo, de coorte prospectivo, foram avaliados 91 pacientes quanto ao status sorológico para IgG anterior ao tratamento (tempo inicial -TI) e para IgM, anterior ao tratamento (T1) e no 30° dia a partir do primeiro dia de aplicação da radioterapia (tempo final - TF), utilizando o ensaio imunoenzimático (ELISA) e os resultados correlacionados à intensidade da MO. **Resultados:** A soroprevalência para o IgG foi de 97,8%. A IgM (TI) foi positiva em 18,7% e IgM (TF) em 20,9%. Todos os pacientes desenvolveram algum grau de mucosite oral, entretanto não houve correlação estatisticamente significativa entre a positividade para IgM e o grau de severidade da MO, independentemente do tipo de tratamento ao qual o paciente foi submetido. **Conclusão:** A reativação do HSV-1/2 mostrou-se pouco frequente não havendo correlação entre a presença do vírus e o agravamento da mucosite oral decorrente do tratamento antineoplásico.

PALAVRAS CHAVE: mucosite oral; vírus herpes simples; radioterapia

INTRODUÇÃO

O câncer de cabeça e pescoço descreve uma variedade de tumores que afetam a cavidade oral, faringe, laringe, cavidade nasal, seios paranasais, tireóide e glândulas salivares. A incidência mundial ultrapassa meio milhão de casos por ano, classificando-o como a sexta neoplasia maligna mais frequente no mundo [1] acrescentar PARKIN, D. M.; BRAY, F.; FERLAY, J.; PISANI P. Global cancer statistis. **Cancer J Clin.** v. 55, n. 2, p. 74-108, 2005.

Em virtude de sua natureza complexa, seu tratamento, na maioria das vezes consiste em uma abordagem multidisciplinar que inclui em seu escopo a utilização da radioterapia, quimioterapia e cirurgia [2].

Mais de 60% de todos os carcinomas espinocelulares da cabeça e pescoço são tratados por radioterapia ou radioquimioterapia [3]; entretanto, a ação da radiação ionizante sobre os tecidos resulta em efeitos colaterais importantes como dermatite, xerostomia, ageusia, disfagia, odinofagia, edema em tecidos moles, cárie de radiação, trismo, osteorradionecrose e alterações inflamatórias ou infecciosas da cavidade oral denominadas, genericamente, "mucosite" [4].

A mucosite oral (MO) é caracterizada por lesões ulcerativas em decorrência da atrofia do epitélio, com presença de um infiltrado inflamatório crônico persistente, eritema e dor. Limita a fala, a mastigação e aumenta os riscos de desenvolvimento de infecções por microrganismos oportunistas. Representa uma complicação comum e dose-limitante da terapêutica oncológica, capaz de tornar necessária a alteração ou até mesmo a interrupção do tratamento com sérias consequências à resposta tumoral e sobrevida do paciente. É associada a um aumento na frequência de internamentos e uso total de nutrição parenteral com incrementos nos custos terapêuticos [5]

O comprometimento da barreira mucosa oral caracterizado clinicamente pela ocorrência de ulcerações contribui para a colonização por microrganismos, invasão local e subsequente invasão sistêmica [6]. Ademais, a presença de comorbidades representadas por infecções dentárias e/ou orais poderiam agravar lesões já existentes, servindo ainda como fontes independentes de inflamação e dor [7].

Dentro deste contexto, o HSV-1/2 tem sido fortemente relacionado ao agravamento da mucosite oral induzida por tratamento antineoplásico, especialmente em

pacientes submetidos à quimioterapia e transplante de medula óssea [8-17]; entretanto, seu papel no agravamento da MO radioinduzida ainda é fonte de controvérsias entre os estudos [18-23].

Sendo assim, o objetivo deste estudo foi determinar a soroprevalência do HSV-1/2 e sua correlação com a intensidade da mucosite oral, em portadores de carcinoma espinocelular nas regiões de cabeça e pescoço, submetidos a tratamento radioterápico e radio/quimioterápico.

MÉTODOS

O projeto foi aprovado sob o protocolo nº 03/2009 no Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Câncer de Pernambuco e seguidos todos os aspectos éticos específicos estabelecidos pelas diretrizes e normas da Resolução nº 196 de 10 de outubro de 1996, do Conselho Nacional de Saúde.

Foram avaliados noventa e um pacientes, admitidos consecutivamente no Centro de Radioterapia de Pernambuco (CERAPE), que se enquadraram nos seguintes critérios de elegibilidade: a) ser portador de carcinoma espinocelular de cabeça e pescoço; b) não ter sido submetido a tratamento cirúrgico prévio à realização do tratamento radioterápico ou radio/quimioterápico; c) possuir maioridade civil; d) ser submetido a tratamento radioterápico externo através de cobaltoterapia (unidade de Cobalto 60) nas áreas cérvico-facial direita, cérvico-facial esquerda e fossa supra-clavicular com dose fracionada de 180 a 200 cGy/dia em cinco frações semanais concomitantemente ou não a tratamento quimioterápico; e) não ser portador de hipertensão arterial, diabetes mellitus, doença autoimune ou apresentar estado de imunossupressão prévia ao tratamento; g) não fazer uso de medicamentos que possam alterar o fluxo salivar normal.

Para avaliação clínica da mucosite foi utilizada a escala de toxicidade oral da OMS (Organização Mundial da Saúde) [24] que categoriza a mucosite oral de acordo com os seguintes parâmetros:

grau 0 - mucosa e tecido gengival úmidos e róseos, sem alterações;

grau I - descoloração, aspecto esbranquiçado, possibilitando dieta normal;

grau II - eritema difuso, discretas lesões erosivas, capacidade de ingesta de alimentos sólidos;

grau III - eritema difuso, lesões erosivas difusas, ulcerações, ingesta apenas de líquidos;

grau IV - úlceras múltiplas, presença de necrose, alimentação por via oral impossível.

Sendo considerados com graus leves de MO os graus I e II, e como graus severos de MO, os graus III e IV.

As amostras sanguíneas foram obtidas através de punção direta da veia cubital após antisepsia local por meio de solução alcoólica a 70% e utilização de seringas e agulhas descartáveis. Foram coletados 5 ml de sangue periférico em tubo de ensaio seco, sendo o soro posteriormente separado por meio de centrifugação e estocado em temperatura de -20 °C até a análise.

Os testes sorológicos foram realizados pelo método imunoenzimático (ELISA) utilizando os kits ETI-HSVK-G 1/2 e ETI-HSVK-M 1/2 Diasorin® (Minnesota, USA) seguindo as instruções do fabricante, no Setor de Virologia do Laboratório de Imunopatologia Keizo-Asami (LIKA) da Universidade Federal de Pernambuco.

Cada paciente foi examinado e os espécimes coletados em duas diferentes ocasiões. A primeira, imediatamente antes a primeira sessão de radioterapia (TI) e a segunda, no 30º dia a partir da primeira aplicação da RxT (TF).

Para análise estatística foram utilizado os testes de Mcnemar para verificar se houve diferença significativa entre os resultados da primeira dosagem de IgM anti-HSV-1/2 (T1) e a segunda dosagem de IgM anti-HSV-1/2 (T2) exame, o teste de Mann-Whitney, para verificar se houve diferenças entre os gêneros em relação ao grau de severidade da mucosite oral e o teste de Shapiro-Wilk, para verificar se os dados de idade e número de aplicações da radioterapia seguiam distribuição normal para a escolha dos testes paramétricos. O software utilizado foi o SPSS 17.0, adotando-se o nível de significância de 5%.

RESULTADOS

Dos pacientes analisados, 69 (75,8%) eram do gênero masculino e 22 (24,2%) do gênero feminino, com idades variando entre 22 e 86 anos (média de $59,81 \pm 13,38$ anos). Quarenta e três pacientes (47,3%) foram tratados por radioterapia e 48 pacientes (52,7%) foram submetidos a radioterapia e quimioterapia concomitante (tabela 01). Todos os pacientes apresentavam o diagnóstico anatomopatológico de carcinoma espinocelular.

A dose média prescrita aos pacientes foi de 6405 cGy (5040 a 7020 cGy). A dose média recebida no momento da segunda coleta (TF) foi de 4177 cGy.

Todos os pacientes desenvolveram algum grau de mucosite oral. O grau de severidade mais frequente foi Grau II com 36,3% (33/91) dos casos e menos frequente foi o grau IV com 15,4% (14/91) (tabela 01). Não houve correlação entre o tipo de tratamento e a presença de MO.

Houve diferenças estatisticamente significantes entre o grau de severidade e o gênero ($p=0,033$) de modo que a maior proporção de casos mais severos ocorreu entre os indivíduos do gênero feminino (tabela 02).

Em relação à soroprevalência para o HSV-1/2, 97,8% (89/91) dos pacientes foram soropositivos e 2,2% (2/91) dos pacientes foram soronegativos para a IgG (tabela 01).

A IgM (TI) anti-HSV-1/2 foi positivo em 18,7% (17/91) das amostras e a IgM anti-HSV-1/2 (TF) em 20,9% (19/91) dos pacientes (tabela 01).

Entre os resultados obtidos em relação à IgM anti-HSV-1/2 (TI/TF), para 89% (81/91) dos pacientes não houve alteração no diagnóstico, mas 6,6% (6/91) dos pacientes alteraram o resultado de negativo para positivo e 4,4% (4/91) de positivo para negativo (tabela 03).

Para os pacientes que não tiveram alteração entre os exames inicial e final (TI/TF), entre os soropositivos em ambos os tempos, 76,9% (10/13) desenvolveram apenas graus leves de MO (graus I e II). Entre os soronegativos em ambos os tempos, 60,4% (41/68) evoluíram com graus leves (graus I e II) de MO (tabela 04).

Verificamos que não houve diferenças estatisticamente significantes entre resultados do IgM anti-HSV-1/2 e em relação ao grau de severidade da MO, independentemente do tipo de tratamento ao qual o paciente foi submetido (tabela 05).

DISCUSSÃO

A literatura afirma que entre 90 e 97% dos pacientes que recebem radioterapia isolada ou concomitante à quimioterapia desenvolvem algum grau de mucosite oral, sendo que, entre 34 e 43% destes experimentam graus severos de MO (graus III e IV) [5].

Na amostra do presente trabalho, 100% dos pacientes desenvolveram algum grau, sendo a MO grau II a lesão encontrada em maior frequência (33/91 – 36,3%), seguida da MO grau I (25,3%), observada em 23 dos 91 pacientes. Trinta e cinco pacientes (38,5%) desenvolveram graus severos de MO, dentre os quais 23,1% (21/91) apresentara MO grau

III e 15,4% (14/91) evoluíram com MO grau IV, não havendo diferença significativa entre os graus de mucosite e o tipo de tratamento empregado.

A ausência de condicionamento bucal prévio à realização do tratamento antineoplásico, aliado à falta de um protocolo de prevenção à MO dentro do serviço, poderia, de alguma forma, justificar a ocorrência da MO na totalidade dos pacientes que compuseram a amostra.

A associação estatisticamente significativa entre o grau de severidade da MO e o gênero feminino nessa amostra poderia ser explicada por estudos que mostram diferenças específicas na regulação de genes de células T (com sobre-expressão molecular) que levaria à uma resposta inflamatória exacerbada nas mulheres. Além disso, a presença de alterações hormonais inerentes ao gênero feminino poderia justificar a presença de quadros mais graves de MO no gênero feminino [25,26]. Entretanto, a literatura ainda se mostra bastante controversa sobre este aspecto, necessitando de mais estudos acerca dos fatores de risco específicos que possam relacionar o gênero feminino ao risco aumentado no desenvolvimento de MO [27,28].

No mundo, a prevalência do HSV-1 varia de 78,5% a 93,6% em adultos do gênero masculino e de 75,5% a 97,8% no gênero feminino, aumentando significativamente com a idade, em ambos os gêneros [29].

No Brasil, a soroprevalência para HSV-1 não é homogênea, com uma taxa global em torno de 67,2%, sem diferença quanto ao gênero, mas aumentando com a idade, e variando entre 47,0% na região Nordeste do país, a 73,3% na região Norte [30]. A alta prevalência observada pode ser justificada pela idade média (59,8 anos) dos pacientes da amostra.

Sabendo que a latência representa um delicado balanço entre a replicação viral e os mecanismos de defesa do hospedeiro [20], e que este parece ser afetado por uma série de estímulos, é plausível se supor que certas condições relacionadas aos pacientes submetidos a tratamento antineoplásico poderiam propiciar a reativação viral [18,19] e que esta, através do rompimento da barreira mucosa oral, poderia provocar o agravamento das lesões orais existentes decorrentes do efeito estomatotóxico da terapia antineoplásica [13,21,31,32].

Diversos estudos tem demonstrado a correlação entre o HSV-1/2 e a mucosite oral induzida pela quimioterapia imunossupressora, especialmente em pacientes portadores de neoplasias hematológicas ou submetidos a transplante de medula óssea [8-17]. Entretanto,

a literatura se mostra escassa e com resultados conflitantes, no que diz respeito ao papel do HSV-1/2 no agravamento da mucosite oral radioinduzida [18-23].

Estudos sobre a frequência de reativação do vírus variam consideravelmente, dependendo do tipo de malignidade e os testes laboratoriais de diagnóstico aplicados. No entanto, nenhum estudo até o presente momento havia correlacionado a presença da IgM anti-HSV 1/2 ao agravamento da MO em pacientes sob terapia antineoplásica.

Para Elad et al [23] pacientes com câncer de cabeça e pescoço tratados com rádio e quimioterapia demonstraram uma prevalência de infecção oral por HSV-1/2 semelhante à observada em pacientes neutropênicos. Esta afirmação, corrobora com os nossos achados, uma vez que a taxa de reativação viral, em nossa amostra, variou de 18,68% a 20,87%, independentemente do tipo de tratamento empregado. Esses resultados podem ser justificados pela combinação de fatores específicos para amostra analisada, composta, sobretudo, por indivíduos de precária condição social e cultural, com acesso limitado a orientações nutricionais, de higiene, e submetidos a jornadas exaustivas de tratamento sem a possibilidade de repouso, alimentação adequada, suporte físico, psicológico e social.

Bubley et al [18] avaliaram o efeito do aciclovir versus placebo em pacientes soropositivos para o HSV, portadores de tumores de cabeça e pescoço tratados com radioterapia ou quimioterapia. O HSV foi isolado em 5% das culturas dos doentes que receberam placebo, e não foi observada a eliminação viral nos que receberam o aciclovir. Embora a frequência de cultura positiva do vírus herpes simples tenha sido baixa no grupo não tratado, era significativamente mais baixa (zero) no grupo tratado com o aciclovir, entretanto, não houve diferença na frequência e tipo de lesões bucais experimentados por pacientes que recebem radiação ou quimioterapia, tratados com aciclovir ou com placebo, sugerindo que o vírus herpes simplex não representa uma causa frequente na complicação de lesões orais em pacientes submetidos a tratamento antineoplásico.

Muito embora o próprio autor afirme que a baixa taxa de culturas positivas no seu estudo pode ter resultado de técnicas de cultura inadequadas e que, apesar de todos os pacientes serem soropositivos para IgG anti-HSV, o status do IgM não tenha sido obtido, seus resultados são similares aos observados neste estudo, uma vez que não houve nenhuma correlação entre a presença do vírus e o agravamento da MO, independentemente do tratamento empregado

Redding [19] avaliou 18 pacientes submetidos a radioterapia de cabeça e pescoço, com doses variando entre 1,6 e 6,4 Gy (média de 3,7 Gy), através cultura de 21 ulcerações. Não obtendo nenhuma cultura positiva, sugeriu que a infecção por HSV não contribui significativamente no desenvolvimento da MO associada à RxT de cabeça e pescoço. Afirmou que o fator crítico necessário para o aumento da reativação do HSV é imunossupressão e que pacientes que recebem radiação de cabeça e pescoço não apresentam essa condição.

No entanto, seu estudo não menciona o campo de radiação envolvido. Levando em consideração a possibilidade de que, quando o gânglio trigeminal está incluído no campo de radiação, e que o trauma local promovido possa atuar como fator ativador da replicação viral, a possibilidade de reativação viral neste grupo de pacientes mostra-se consistente [20-22]. Ademais, além de realizar cultura apenas quando a ulceração estava francamente presente, o estudo não avaliou a titulação de anticorpos para o HSV dos pacientes examinados, o que pode ser considerado um fator limitante de seu estudo.

Ainda assim, esses resultados corroboram com os dados obtidos para nossa amostra, na qual nenhum dos pacientes apresentou sinais clínicos compatíveis com lesões promovidas pelo HSV.

É possível que o regime quimioterapêutico utilizado em doentes com câncer da cabeça e pescoço não seja suficientemente imunossupressor no mesmo grau que ocorre durante os regimes terapêuticos para os pacientes com outras doenças malignas, especialmente as hematológicas.

Durante a investigação do papel do HSV no agravamento das lesões orais provocadas pelo tratamento antineoplásico, Nicolatou [21] isolou o HSV em 5 úlceras de 14 pacientes avaliados e empregou, empiricamente, tratamento antiviral em 6 dos pacientes, baseado principalmente em critérios clínicos presuntivos, tais como o início precoce da mucosite, agravamento súbito, ou início súbito de faringite. Uma resposta clínica positiva imediata para o tratamento antiviral foi observada em cinco pacientes. O sexto paciente, que foi diagnosticado posteriormente como HSV negativo, não respondeu a administração do tratamento antiviral.

Embora seus resultados mostrem-se significativos, confronta-se com os achados obtidos no nosso estudo. Acreditamos que esta diferença de resultados se deva ao fator temporal, que pode ter sido o principal responsável pela resolução espontânea da MO. Além disso, a utilização de fator estimulador de colônia-granulocito-macrófago (GM-

CSF) em forma de bochechos entre os pacientes que compuseram sua amostra, pode ter minimizado os efeitos da MO no seu grupo de pacientes.

Epstein et al. [33] analisaram vinte pacientes, 19 dos quais HSV soropositivo submetidos a radioterapia de cabeça e pescoço, obtendo culturas positivas para o HSV em apenas 3,6% (4 pacientes que receberam em média 60 Gy), sugerindo que a infecção pelo HSV não é um fator significativo na mucosite oral secundária à radioterapia de cabeça e pescoço. Embora seus resultados tenham sido similares aos observados para nossa amostra, seu estudo, entretanto, teve como objetivo apenas avaliar a reativação do vírus, não fornecendo qualquer informação acerca da presença ou severidade da mucosite.

Nicolatou et al. [22] avaliaram 60 pacientes recebendo radioterapia ou radio/quimioterapia para tumores de cabeça e pescoço. Obteve esfregaços de 29 entre os 48 pacientes que desenvolveram ulceração. Infecção por HSV foi identificada em 14 dos 29 esfregaços e, após instituição de terapia antiviral, observou a cura ou a melhora da MO em 11 dos 14 pacientes, não havendo resposta à terapia entre os pacientes HSV negativos. Concluíram que a infecção por HSV representa um importante componente no desenvolvimento e evolução da MO.

Muito embora seus resultados venham de encontro aos achados obtidos para esta amostra, é importante considerar que os estudos de Nicolatou [21,22] apresentaram limitações importantes, uma vez que o autor realizou a coleta de material apenas quando as úlceras estavam presentes, o status sorológico para o HSV não foi obtido e ainda, incluiu em sua amostra, pacientes submetidos a terapia antifúngica, relatando uma incidência significativamente menor de mucosite severa entre estes pacientes, levantando a possibilidade de que a profilaxia antifúngica pode ter sido responsável por seus resultados.

Nossos resultados demonstram que entre os pacientes soronegativos para o IgM em ambos os momentos da coleta, 60,4% desenvolveram graus leves (26,5% grau I e 33,8% grau II) de mucosite oral. Por outro lado, entre os pacientes soropositivos durante os dois momentos da coleta, 76,9% apresentaram graus leves de mucosite oral (23,1% grau I e 53,8% grau II), independentemente do tipo de tratamento a que foram submetidos, não havendo nenhuma associação estatisticamente significativa para a presença do HSV-1/2 e o agravamento dos graus da mucosite oral.

Durante a infecção primária, pessoas imunocompetentes (HSV-soronegativos) desenvolvem respostas imunitárias humorais e mediadas por células para o HSV,

existindo uma relação direta entre a intensidade das respostas de anticorpos a gravidade da infecção primária, entretanto, com o tempo, nem a quantidade nem o padrão de respostas de anticorpos são significativamente alterados. Respostas de anticorpos não foram correlacionadas com a frequência ou a severidade clínica de recorrência para HSV [33]. Sendo assim é provável que, mesmo diante da presença de um IgM positivo, não haja a presença de infecção recorrente. Este dado pode justificar a presença de uma considerável taxa de pacientes soropositivos para o IgM, mas que não desenvolveram lesões compatíveis clinicamente com o HSV, nem experimentaram uma maior gravidade da MO.

CONCLUSÕES

O HSV apresenta uma alta prevalência na população estudada;

Embora a soroprevalência para o HSV tenha se mostrado elevada, a reativação viral não foi frequente.

Não há evidência da participação do HSV no agravamento da mucosite oral em pacientes portadores de carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço submetidos a tratamento antineoplásico.

REFERÊNCIAS

1. Warnakulasuriya S. (2009) Global epidemiology of oral and oropharyngeal cancer. *Oral Oncol* 45;309:316.
2. Baskar R, Lee KM, Yeo R, Yeoh KW. (2012) Cancer and Radiation Therapy: Current Advances and Future Directions. *Int. J. Med. Sci.* 9:193-199.
3. Wong PC, Dodd MJ, Miaskowski C, Paul SM, Bank KA, Shiba GH, Facione N. (2006) Mucositis pain induced by radiation therapy: prevalence, severity, and use of self-care behaviors. *J Pain Symptom Manage* 32:27-37.
4. Basu T, Laskar SG, Gupta T, Budrukkar A, Murthy V, Agarwal JP. (2012) Toxicity with radiotherapy for oral cancers and its management: a practical approach. *J Cancer Res Ther.* 8(Suppl 1):S72-84.
5. Trotti A, Bellm LA, Epstein JB. (2003) Mucositis incidence, severity and associated outcomes in patients with head and neck cancer receiving radiotherapy with or without chemotherapy: a systematic literature review. *Radiother Oncol* 66:253–62.
6. Khan SA, Wingard JR. (2001) Infection and Mucosal Injury in Cancer Treatment. *J Natl Cancer Inst Monogr* 29:31–36.
7. Treister N, Sonis ST. (2007) Mucositis: biology and management. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 15:123–129.
8. Meyers JD, Flourney N, Thomas ED. (1981) Infection with herpes simplex virus and cell-mediated immunity after marrow transplant. *J Infect Dis* 142:338-346.
9. Saral R, Burns WH, Laskin OL, Santos GW. (1981) Acyclovir prophylaxis of herpes-simplex-virus infections. *N Engl J Med* 305:63–67.
10. Barrett A. (1986) A long-term prospective clinical study of orofacial herpes simplex virus infection in acute leukemia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 61:149-152.
11. Montgomery M, Redding S, LeMaistre C. (1986) The incidence of oral herpes simplex virus infection in patients undergoing cancer chemotherapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 61:238-242.
12. Greenberg M, Cohen S, Boosz B, Friedman H. (1987) Oral herpes simplex virus infections in patients with leukemia. *J Am Dent Assoc* 114:483–486.

13. Epstein JB, Sherlock C, Page JL, Spinelli J, Phillips G. (1990) Clinical study of herpes simplex virus infection in leukemia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 70:38–43.
14. Schubert MM, Peterson DE, Flournoy N, Meyers JD, Truelove EL. (1990) Oral and pharyngeal herpes simplex virus infection after allogeneic bone marrow transplantation: analysis of factors associated with infection. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 70:286–293.
15. Carrega G, Castagnola E, Canessa A, Argenta P, Haupt R, Dini G, Garaventa A. (1994) Herpes simplex virus and oral mucositis in children with cancer. *Support Care Cancer* 2:266–269.
16. Gomez RS, Carneiro MA, Souza LN, Victória JM, de Azevedo WM, De Marco L, Kalapothakis E (2001) Oral recurrent human herpes virus infection and bone marrow transplantation survival. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 91:552–556.
17. Mendonça RMH, Araújo M, Levy CE, Morari J, Silva RA, Yunes JA, Brandalise SR. (2011) Prospective evaluation of HSV, Candida spp., and oral bacteria on the severity of oral mucositis in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Support Care Cancer* DOI 10.1007/s00520-011-1190-0.
18. Bublely GJ, Chapman B, Chapman S, Crumpacker C, Schnipper, L. (1989) Effect of acyclovir on radiation and chemotherapy induced mouth lesions. *Antimicrob Agents Chemother* 33:862-865.
19. Redding S, Luce E, Boren M. (1990) Oral herpes simplex virus infection in patients receiving head and neck radiation. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 69:578-80.
20. Oakley C, Epstein JB, Sherlock CH. (1997) Reactivation of oral herpes simplex virus. Implications for clinical management of herpes simplex virus recurrence during radiotherapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 84:272–278.
21. Nicolatou-Galitis O, Dardoufas K, Markoulatos P, Sotiropoulou-Lontou A, Kyprianou K, Kolitsi G, Pissakas G, Skarleas C, Kouloulas V, Papanicolaou V, Legakis NJ, Velegraki A. (2001) Oral pseudomembranous candidiasis, herpes simplex virus-1 infection, and oral mucositis in head and neck cancer patients receiving radiotherapy and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) mouthwash. *J Oral Pathol Med* 30:471-480.

22. Nicolatou-Galitis O, Athanassiadou P, Kouloulis V, Sotiropoulou-Lontou A, Dardoufas K, Polychronopoulou A, Gonidi M, Kyprianou K, Kolitsi G, Skarleas C, Pissakas G, Papanikolaou IS, Kouvaris J. (2006) Herpes simplex virus-1 (HSV-1) infection in radiation-induced oral mucositis. *Support Care Cancer* 14:753–762.
23. Elad S, Zadik Y, Hewson I, Hovan A, Correa MEP, Logan R, Elting LS, Spijkervet FKL, Brennan MT. (2010) A systematic review of viral infections associated with oral involvement in cancer patients: a spotlight on Herpesviridea. *Support Care Cancer* 18:993–1006.
24. World Health Organization (1979). WHO handbook for reporting results of cancer treatment. World Health Organization, Geneva.
25. Ansar AS, Penhale WJ, Talal N. (1985) Sex hormones, immune responses, and autoimmune diseases. Mechanisms of sex hormone action. *Am J Pathol* 121:531–551.
26. Hewagama A, Patel D, Yarlagadda S, Strickland FM, Richardson BC. (2009) Stronger inflammatory/cytotoxic T cell response in women identified by microarray analysis. *Genes Immun* 10:509–516.
27. Barasch A, Peterson DE. (2003) Risk factors for ulcerative oral mucositis in cancer patients: unanswered questions. *Oral Oncol* 39:91–100.
28. Vera-Llonch M, Oster G, Hagiwara M, Sonis S. (2006) Oral Mucositis in Patients Undergoing Radiation Treatment for Head and Neck Carcinoma Risk Factors and Clinical Consequences. *Cancer* 106:329-336.
29. Cowan FM, French RS, Mayaud P, Gopal R, Robinson NJ, Oliveira SA, Faillace T, Uusküla A, Nygård-Kibur M, Ramalingam S, Sridharan G, Aouad RE, Alami K, Rbai M, Sunil-Chandra NP, Brown DW. (2003) Seroepidemiological study of herpes simplex virus types 1 and 2 in Brazil, Estonia, India, Morocco, and Sri Lanka. *Sex Transm Infect* 79:286–290). Greenberg M, Cohen S, Boosz B, Friedman H. (1987) Oral herpes simplex virus infections in patients with leukemia. *J Am Dent Assoc* 114:483–486.
30. Clemens SAC, Farhat CK. (2010) Seroprevalence of herpes simplex 1-2 antibodies in Brazil. *Rev Saúde Pública* 44(4).
31. Sonis ST. (2002) The biologic role for nuclear factor-kappaB in disease and its potential involvement in mucosal injury associated with antineoplastic therapy. *Crit Rev Oral Biol Med* 13:380–389.

32. Sonis ST, Elting LS, Keefe D, Peterson DE, Schubert M, Hauer-Jensen M, Bekele BN, Raber-Durlacher J, Donnelly JP, Rubenstein EB. (2004) Perspectives on cancer therapy induced mucosal injury pathogenesis, measurement, epidemiology, and consequences for patients. *Cancer Suppl* 100:1995-2025.
33. Epstein JB, Gorsky M, Hancock P, Peters N, Sherlock CH. (2002) The prevalence of herpes simplex virus shedding and infection in the oral cavity of seropositive patients undergoing head and neck radiation therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 94:712-716.

Tabela 01 – Distribuição dos pacientes de acordo com o gênero, a localização do tumor, tipo de tratamento empregado, grau de mucosite, IgG anti-HSV 1/2 e IgM anti-HSV 1/2 em TI e TF.

	Casos N = 91	n (%)
Gênero		
Masculino	69	75,8
Feminino	22	24,2
Localização do CEC		
Orofaringe	32	35,2
Língua	23	25,3
Palato	11	12,0
Seio piriforme	6	6,6
Nasofaringe	6	6,6
Assoalho bucal	6	6,6
Supraglote	3	3,3
Retromolar	2	2,2
Rebordo alveolar	1	1,1
Corda vocal	1	1,1
Tratamento		
Radioterapia	43	47,3
Radioterapia + quimioterapia	48	52,7
Grau de mucosite		
Grau I	23	25,3
Grau II	33	36,3
Grau III	21	23,1
Grau IV	14	15,4
IgG anti-HSV ½		
Positivo	89	97,8
Negativo	2	2,2
IgM anti-HSV 1/2 TI		
Positivo	17	18,7
Negativo	74	81,3
IgM anti-HSV 1/2 TF		
Positivo	19	20,9
Negativo	72	79,1

Tabela 02 - Distribuição dos pacientes com MO de acordo com o gênero segundo o grau de severidade.

GRAU	GÊNERO				Total		p-valor ¹
	Masculino		Feminino				
	n	%	n	%	n	%	
I	21	91,3	2	8,7	23	100,0	0,033*
II	25	75,8	8	24,2	33	100,0	
III	14	66,7	7	33,3	21	100,0	
IV	9	64,3	5	35,7	14	100,0	
Total	69	75,8	22	24,2	91	100,0	

1 - Teste de Mann Whitney; *Estatisticamente significativa

Tabela 03 – Variação entre os resultados da sorologia para IgM entre TI e TF.

De IgM-TI para IgM-TF		n	%
Sem alteração do status sorológico	Positivo	13	14,3
	Negativo	68	74,7
Positivo para negativo		4	4,4
Negativo para positivo		6	6,6
Total		91	100,0

(TI): primeiro dia de aplicação da RxT

(TF): 30° dia a partir da primeira aplicação de RxT

Tabela 04: Distribuição dos pacientes entre o IgM (TI) e IgM (TF) segundo o grau de severidade da mucosite.

Grau da Mucosite	IgM-TI → IgM-TF								Total		Valor de p ¹
	+ +		+ -		- +		- -				
	n	%	n	%	n	%	n	%	N	%	
I	3	23,1	1	25,0	1	16,7	18	26,5	23	25,3	0,439
II	7	53,8	1	25,0	2	33,3	23	33,8	33	36,3	
III	1	7,7	2	50,0	3	50,0	15	22,1	21	23,1	
IV	2	15,4	0	0,0	0	0,0	12	17,6	14	15,4	
Total	13	100,0	4	100,0	6	100,0	68	100,0	91	100,0	

1-Teste de Independência da Razão da Máxima Verossimilhança.

(TI): primeiro dia de aplicação da RxT

(TF): 30º dia a partir da primeira aplicação de RxT

Tabela 05 – Média e desvio padrão do grau de mucosite segundo os resultados de IgM em TI e TF e tipo de tratamento.

IgM-TI IgM-TF	Tratamento	Grau da Mucosite			
		N	Média	Desvio-padrão	p-valor ¹
+ +	RxT	8	2,0	0,9	0,470
	RxT+Qt	5	2,4	1,1	
+ -	RxT	2	3,0	0,0	0,102
	RxT+Qt	2	1,5	0,7	
- +	RxT	3	2,7	0,6	0,346
	RxT+Qt	3	2,0	1,0	
- -	RxT	30	2,3	0,9	0,705
	RxT+Qt	38	2,3	1,2	

1-Teste de Mann-Whitney

(TI): primeiro dia de aplicação da RxT

(TF): 30º dia a partir da primeira aplicação de RxT

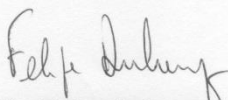
DECLARAÇÃO

Declaramos que o projeto de Pesquisa nº 03/2009 intitulado: **“PESQUISA DO HERPES VIRUS HUMANO E SUA CORRELAÇÃO COM O AGRAVAMENTO DA MUCOSITE ORAL EM PACIENTES ONCOLÓGICOS”**, apresentado pela pesquisadora responsável **Andreza Veruska Lira Correia**, foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa em Seres Humanos da Sociedade Pernambucana de Combate ao Câncer / Hospital de Câncer de Pernambuco.

Os autores deverão remeter cópia do artigo publicado para arquivo na Biblioteca da SPCC / HCP e terão que mencionar nas publicações a Instituição onde o trabalho foi realizado.

Recife, 10 de março de 2009.

Atenciosamente,



Dr. Felipe Dubourcq
Coordenador

Comissão de Ética em Pesquisa
Sociedade Pernambucana de Combate ao Câncer
Hospital de Câncer de Pernambuco