



**UNIVERSIDADE DO ESTADO DO AMAZONAS
FUNDAÇÃO HOSPITALAR DE HEMATOLOGIA E
HEMOTERAPIA DO AMAZONAS**



**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS APLICADAS À
HEMATOLOGIA**

**MANIFESTAÇÕES BUCAIS DA LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA EM PACIENTES
INFANTOJUVENIS: ESTUDO CLÍNICO PROSPECTIVO EM CENTRO DE
REFERÊNCIA HEMATOLÓGICO DO AMAZONAS.**

MELINA CUENCA DE MELLO E PIAS

MANAUS

2020

MELINA CUENCA DE MELLO E PIAS

**MANIFESTAÇÕES BUCAIS DA LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA EM PACIENTES
INFANTOJUVENIS: ESTUDO CLÍNICO PROSPECTIVO EM CENTRO DE
REFERÊNCIA HEMATOLÓGICO DO AMAZONAS.**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Hematologia da Universidade do Estado do Amazonas, em convênio com a Fundação de Hematologia e Hemoterapia do Amazonas – HEMOAM, como requisito obrigatório para obtenção do grau de *Mestre em Ciências Aplicadas à Hematologia*.

Orientadora: Prof.^a Dra. Tatiana Nayara Libório Kimura

MANAUS

2020

Ficha Catalográfica

Ficha catalográfica elaborada automaticamente de acordo com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).
Sistema Integrado de Bibliotecas da Universidade do Estado do Amazonas.

644m de Mello e Pias, Melina Cuenca
 MANIFESTAÇÕES BUCAIS DA
 LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA EM
 PACIENTES INFANTOJUVENIS:
 ESTUDO CLÍNICO PROSPECTIVO
 EM CENTRO DE REFERÊNCIA
 HEMATOLÓGICO DO AMAZONAS. / Melina
 Cuenca de Mello e Pias. Manaus : [s.n], 2020.
 77 f.: color.; 8 cm.

Dissertação - Pós Graduação em
 Ciências Aplicadas à Hematologia -
 Universidade do Estado do Amazonas,
 Manaus, 2020.

Inclui bibliografia

Orientador: Tatiana Nayara Libório Kimura

1. Quimioterapia de Indução. 2.
 Mucosa Bucal. 3. Leucemia-
 Linfoma de Células Precursoras. I. Tatiana
 Nayara Libório Kimura (Orient.). II.
 Universidade do Estado do Amazonas. III.
 MANIFESTAÇÕES BUCAIS DA LEUCEMIA
 LINFOBLÁSTICA EM PACIENTES
 INFANTOJUVENIS: ESTUDO CLÍNICO
 PROSPECTIVO EM CENTRO DE
 REFERÊNCIA HEMATOLÓGICO DO
 AMAZONAS.

Elaborado por Jeane Macelino Galves - CRB-11/463



UNIVERSIDADE DO ESTADO DO AMAZONAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS
APLICADAS À HEMATOLOGIA – UEA/HEMOAM



ATA DA DEFESA DE DISSERTAÇÃO Nº 002/2020

1
2
3 Ao sexto dia do mês de março do ano de 2020, às 9h00, realizou-se na sala de aula nº 10,
4 Bloco E, 1º andar da Fundação Hospitalar de Hematologia e Hemoterapia do Amazonas –
5 HEMOAM, sito Av. Constantino Nery, 4397 – Chapada, a Defesa de Dissertação de
6 Mestrado da discente **Melina Cuenca de Mello e Pias**, sob o título “**Manifestações Bucais**
7 **da Leucemia Linfoblástica em Pacientes Infantojuvenis: Estudo Clínico Prospectivo em**
8 **Centro de Referência Hematológico do Amazonas**”, tendo como orientadora a Profa. Dra.
9 **Tatiana Nayara Libório Kimura**, segundo encaminhamento do Prof. Dr. Nelson Abraham
10 Fraiji, Coordenador do Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas a Hematologia e
11 de acordo com os registros constantes na Secretaria Geral da Universidade do Estado do
12 Amazonas, a Banca julgadora foi composta pelos seguintes componentes, que deram o
13 parecer final sobre a Defesa, tendo sido atribuído ao aluno o conceito discriminado no parecer
14 da referida Comissão.

Membros	Parecer	Assinatura
Prof. Dr. Nelson Abraham Fraiji - Presidente	Aprovado(a) () Reprovado(a) ()	Assinatura: CPF: 022.561.852-49
Profa. Dra. Luciana Botinelly Mendonça Fujimoto - UFAM	Aprovado(a) <input checked="" type="checkbox"/> Reprovado(a) ()	Assinatura: CPF: 405.035.932-49
Prof. Dr. Erivan Clementino Gualberto Júnior - UFAM	Aprovado(a) <input checked="" type="checkbox"/> Reprovado(a) ()	Assinatura: CPF: 527.459.963-04

15

16 O parecer final da Defesa de Dissertação foi :

17

18

19

Aprovado

Não Aprovado

20

21

22

23

24

25

Presidente da Banca Examinadora

Local: \\hemoam01\dep\Mestrado\Mestrado 2018\DEFESA TURMA 07-2018\Melina Cuenca

Avenida Constantino Nery, 4397- Chapada

Fone: (92) 3655 -0123

Site: <http://www.pos.uea.edu.br/hematologia/>

E-mail: mestrado@hemoam.am.gov.br

Manaus-AM-CEP 69050-001



DEDICATÓRIA

A Deus, por permitir realizar tudo aquilo que sonho com afinco. Por fazer da fé o grande alicerce dessa existência. Por fazer cruzar meu caminho, e sempre na hora certa, tantas almas amigas.

AGRADECIMENTOS

À minha orientadora Tatiana Nayara Libório Kimura, cujos olhos brilham a alegria por sermos eternos aprendizes. Por sua acolhida, por sua generosidade e por me proporcionar tanto crescimento pessoal e profissional.

À minha família, os quais, ainda que à distância, estiveram junto de mim em cada pedaço do caminho.

Ao meu marido, Allan Pias, pela presença, pela admiração, pelos cuidados e pelo abraço no qual sempre encontro forças para ir adiante.

À Universidade Estadual do Amazonas e ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Hematologia, por acolherem com carinho e respeito minhas demandas da profissão militar. Por agregar tantos professores brilhantes com os quais tive a honra de aprender.

À Fundação HEMOAM, minha segunda casa nos últimos dois anos, por tanta compreensão sobre humanidade.

EPIGRAFE

“Onde quer que encontre uma criança, derrame sobre ela todo o seu carinho, estenda-lhe a mão para ajudá-la a crescer. Facilite ao máximo a estrada que ela vai percorrer e semeie de flores o caminho que ela palmilhar.”

C. Torres Pastorino

RESUMO

INTRODUÇÃO: A Leucemia Linfoblástica (LL) e o seu tratamento são capazes de induzir manifestações bucais. **OBJETIVO:** Avaliar clinicamente, de forma prospectiva, a mucosa bucal de pacientes infantojuvenis com LL. **MÉTODOS:** Em um período de doze meses (setembro/2018 a agosto/2019), 36 pacientes com LL de células B ou T, entre 1 e 14 anos, tratados na Fundação de Hematologia e Hemoterapia do Amazonas-HEMOAM pelos protocolos GBTLI-LLA 2009 ou ALL IC-BFM 2009 foram consecutivamente localizados. A mucosa bucal foi clinicamente avaliada no primeiro (DO/D1) e décimo quinto (D15) dia, respectivamente, da fase/indução da quimioterapia (QT). **RESULTADOS:** Dos 36 pacientes encontrados no período proposto, 25 tiveram a mucosa bucal avaliada. Desses, 44% (n=11) apresentaram manifestações bucais, sobretudo em DO/D1. As manifestações encontradas e suas respectivas frequências foram petéquias na mucosa bucal (31,6%; n=6), ressecamento labial (26,3%, n=5) e mucosite bucal (15,8%, n=3), sendo a mucosa não-queratinizada o sítio de predileção (84,2%, n=16). Desses pacientes, 64% (n=16) eram do sexo masculino com média de idade de 6,9 anos e a maioria com LL de células B (96%; n=24). **CONCLUSÃO:** A incidência de manifestações bucais em pacientes infantojuvenis com LL é baixa, visto que a maioria dos pacientes 56% (n=14) apresentou mucosa hígida. Esse fato pode estar relacionado com nossa baixa casuística ou ainda a baixa toxicidade dos protocolos adotados e equipe odontológica atuante na Instituição.

Palavras-Chave: Quimioterapia de Indução, Mucosa Bucal; Leucemia-Linfoma de Células T, Leucemia-Linfoma de Células B, Manifestações Bucais; Infância.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Lymphoblastic Leukemia (LL) and its treatment are capable of inducing buccal manifestations. **OBJECTIVE:** To clinically and prospectively evaluate the buccal mucosa of infant juvenile patients diagnosed with lymphoblastic leukemia (LL). **METHODS:** Within 12 months, from September/18 until August/19, 36 patients diagnosed with B or T-cell precursor LL, with ages ranging from 1 to 14 years old, who were treated at Amazon Hematology and Hemotherapy Foundation - HEMOAM under GBTLI-LLA 2009 or ALL IC-BFM 2009 protocols were consecutively enrolled. The buccal mucosa was clinically evaluated respectively on the first (D0/D1) and fifteenth (D15) days of prophase/induction phase of chemotherapy (QT). **RESULTS:** Out of the 36 patients found within the proposed period, 25 had their buccal mucosa evaluated. Eleven of them (44% n=11) showed buccal manifestations, especially in D0/D1. The manifestations and their respective frequency were petechiae (31,6%; n=6), dry lips (26,3%, n=5) and buccal mucositis (15,8%, n=3). Non-keratinized mucosa was the preferred site (84,2%, n=16). Of the 25 patients, 64% (n=16) were male with a median age of 6,9 years old. The majority had B-cell precursor LL (96%; n=24). **CONCLUSIONS:** Buccal manifestations have a low incidence in infant juvenile patients with LL, just as the majority of the patients 56% (n=14) showed healthy mucosa. This fact could be due to our small sample or the low toxicity from the protocols and dental team present at the Institution.

Mesh Terms: Induction Chemotherapy, Mouth Mucosa; Precursor T-Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma; Precursor B-Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma; Oral Manifestations; Childhood.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Representação gráfica da Hematopoese.....	03
Figura 2	Fases que compõem o protocolo GBTLI LLA-2009.....	06
Figura 3	Fases que compõem o protocolo ALL IC-BFM 2009.....	10
Figura 4	Esquema representando as fases da mucosite bucal.....	15

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Classificação das neoplasias mielóides e agudas.....	04
Quadro 2. Escala de Toxicidade Oral.....	15

LISTA DE ABREVIATURAS, SÍMBOLOS E UNIDADES DE MEDIDA

LL Leucemia Linfoblástica
COX-2 Cicloxigenase tipo 2
DNA Ácido Desoxirribonucleico
FAO Faculdade de Odontologia
GBTLI Grupo Brasileiro de Tratamento da Leucemia infantil
HEMOAM Fundação Hospitalar de Hematologia e Hemoterapia do Amazonas
HSV-1 Herpes vírus simples tipo 1
INCA Instituto Nacional do Câncer
MADIT Combinação dos quimioterápicos Metotrexato, Citarabina e Dexametasona
NF-kB Fator Nuclear KB
OMAS Escala de avaliação da mucosite bucal
OMS Organização Mundial de Saúde
PB Pares de bases nitrogenadas
Ph+ Cromossomo Filadélfia Positivo
SAME Serviço de arquivo médico e estatística
TCLE Termo de consentimento livre e esclarecido
TALE Termo de assentimento livre e esclarecido
VAS Escala visual analógica

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	1
1.1. Leucemia Linfoblástica de Células B e T.....	3
1.2. Protocolo GBTLI-2009.....	5
1.3. Protocolo ALL IC-BFM 2009.....	9
1.4. Manifestações Bucais Decorrentes das Leucemias Linfoblásticas e/ou do seu Tratamento.....	12
2. OBJETIVOS.....	18
2.1. Objetivo Geral	19
2.2. Objetivo Específico	19
3. MATERIAL E MÉTODO.....	19
3.1. Aspectos Éticos	19
3.2. Desenho do Estudo	19
3.3. População	19
3.4. Casuística	20
3.5. Critérios de Inclusão	20
3.6. Critérios de Exclusão	20
3.7. Procedimentos de Pesquisa Clínica	20
3.8. Exame da Mucosa Bucal.....	20
3.9. Avaliação das Manifestações Bucais.....	21
3.10 Análise Estatística.....	22
4. ARTIGO.....	23
5. CONCLUSÃO.....	48
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	49
7. ANEXOS E APÊNDICES	52
7.1 TCLE.....	52
7.2 TALE.....	54
7.3 Ficha de Coleta de Dados Clínicos.....	55
7.4 Achados Hematológicos dos Pacientes que Apresentaram Manifestações Oraais.	58
7.5 Parecer Consubstanciado do CEP.....	61
7.6 Comprovante de Submissão à Revista.....	62
7.7 Certificado de Premiação.....	63

1. INTRODUÇÃO

As leucemias do tipo blásticas são caracterizadas por uma disfunção das células progenitoras hematopoéticas da medula óssea que culminam na proliferação clonal, de maneira desordenada, das células precursoras de origem mielóide e linfóide. No caso da leucemia linfoblástica (LL), a transformação maligna ocorre nos progenitores primitivos das células linfóides derivadas das células-tronco da hematopoese, causando acúmulo de células blásticas preferencialmente na medula óssea^(1,2).

A IARC – Agência Internacional de Pesquisa em Câncer – órgão pertencente a OMS, publicou em 2017 um relatório que utilizou registros de 68 países de 2001 a 2010 sobre a incidência de neoplasias malignas em crianças e adolescentes. Essa pesquisa atualizou dados publicados para a faixa etária de 1 a 14 anos e trouxe novas informações epidemiológicas dos 15 aos 19 anos. A incidência anual chegou a 140 casos a cada um milhão de crianças entre 0 e 14 anos no mundo todo. Steliarova-Foucher e seus colaboradores corroboram a literatura⁽²⁾, a qual afirma que a leucemia é o câncer mais comum da infância, sendo 80% dos casos em crianças e apenas 20% em adultos. Contabilizam, em média, 30% de todos os diagnósticos de neoplasias entre 0 e 19 anos⁽³⁾.

Em 2018/2019, o Instituto Nacional do Câncer estima o surgimento de 10.800 novos casos de todos os tipos de leucemia, sendo 55% em homens e 45% em mulheres (1,2:1)⁽⁴⁾. Especificamente no Estado do Amazonas, de acordo com a Fundação HEMOAM, centro de referência para diagnóstico e tratamento dos casos de doenças malignas hematopoéticas, entre 2005 e 2015 foram registrados 447 casos de leucemia linfoblástica em pacientes de 0 a 20 anos, sendo a maior parte no sexo masculino⁽⁵⁾.

As leucemias linfoblásticas causam insuficiência hematopoética progressiva e fatal caso não sejam contidas. Entretanto, são frequentemente quimiossensíveis, com taxas de sobrevida próximas aos 90%, quando implementado o regime terapêutico ideal baseado na estratificação dos grupos^(6,7). No Brasil, dois protocolos terapêuticos adotados são o do Grupo Brasileiro de Tratamento de Leucemia da Infância – GBTLI e do Grupo Europeu Berlim-Frankfurt-Munster (BFM). Suas versões mais recentes incorporam aos critérios clínicos novos aspectos da doença e seus subtipos, tais como características de fenotipagem e citogenética das células blásticas envolvidas na LL, o que influenciam

sobremaneira tanto a escolha quanto os resultados do esquema quimioterápico a ser instituído.

Os pacientes diagnosticados com LL de células B e T podem apresentar uma gama de manifestações bucais inerentes à própria doença de base e/ou ao seu tratamento^(8,9,10). A doença de base é capaz de, por si só, alterar a condição hematológica do paciente e conduzi-lo à mielossupressão e imunossupressão, o que pode favorecer o surgimento dos primeiros sinais bucais da doença, que embora não sejam patognomônicos, podem primeiramente ser reconhecidos pelo cirurgião-dentista, o qual poderá referenciar esse paciente ao adequado serviço de diagnóstico e tratamento^(9,10). Não obstante, o tratamento da doença, pautado na utilização de drogas com capacidade mielossupressora e imunossupressora, desencadeia efeitos citotóxicos com relevante potencial de alterações na cavidade bucal^(8,11). Dentre as manifestações em mucosa bucal mais frequentes da LL relacionadas à doença de base e/ou ao seu tratamento, estão a mucosite bucal, candidíase, periodontite e gengivite⁽⁸⁾.

Ao cirurgião-dentista, cabe o dever de buscar o conhecimento necessário para o reconhecimento e entendimento das leucemias da infância. Esse profissional tem um papel importante no diagnóstico e manejo das manifestações bucais desta doença, bem como na orientação dos cuidados de saúde durante a terapia antineoplásica. Sabe-se que uma eficaz detecção da condição de saúde dos pacientes expostos à quimioterapia pode conduzir ao melhor tratamento de suporte, que, por sua vez, pode reduzir o índice de mortalidade, a frequência e a severidade das complicações^(9,10,12,13,14,15,16).

Com base nas informações mencionadas anteriormente, e visto a necessidade de avaliar as manifestações bucais nos protocolos vigentes, esta pesquisa torna-se significativa e objetiva trazer informações acerca das manifestações bucais de pacientes infatojuvenis sob efeito de dois protocolos quimioterápicos, provenientes do único serviço público de referência no tratamento de leucemias no Amazonas. Ainda, este trabalho poderá contribuir para maior conhecimento do perfil epidemiológico dessa população, além de respaldar a importância do cirurgião dentista na equipe multidisciplinar.

1.1 Leucemia Linfoblástica de Células B e T

A LL de células B e T acomete os precursores dessa linhagem de células linfóides. Compreende uma quantidade diversa e biologicamente distinta de subgrupos, e é caracterizada como aguda devido seu curso clínico de evolução rápida⁽²⁾.

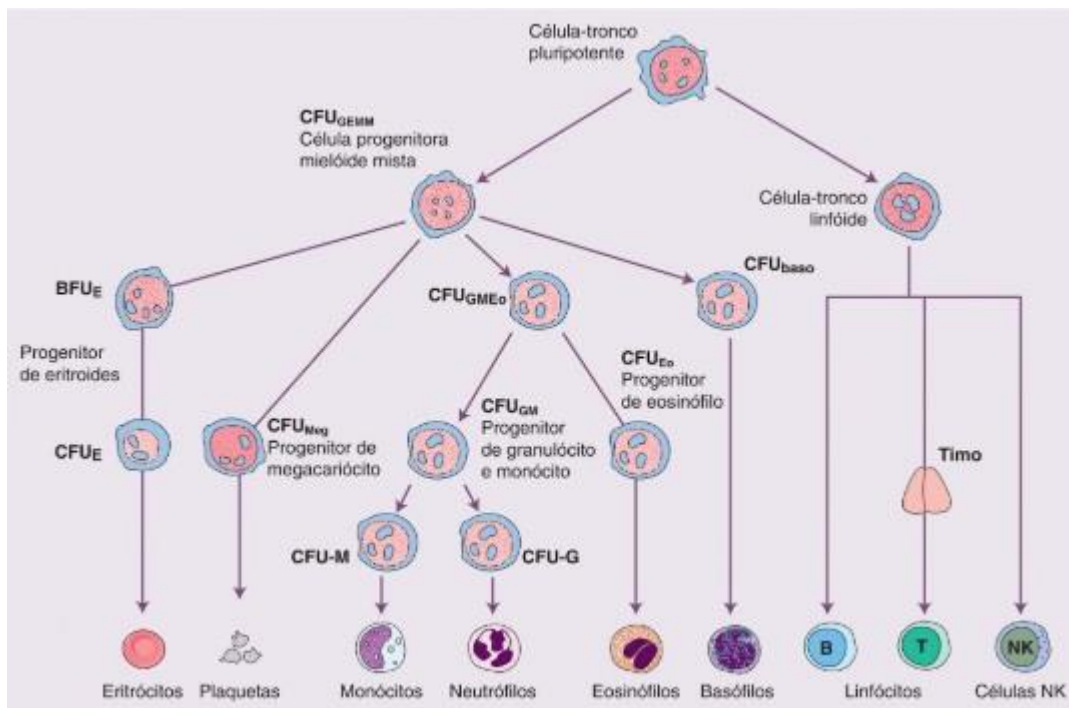


Figura 1: Representação da hematopoese normal, exibindo a célula-tronco pluripotente da medula óssea e as linhagens celulares provenientes dela. Adaptado de Hoffbrand, 2018.

Dentre seus subtipos, a LL-B é a que apresenta maior número de casos, sendo 85% comparados com os casos de linhagem T^(2,4). Na LL-B, o maior número de casos é alocado especificamente no grupo de baixo risco de recaída. É mais prevalente no sexo masculino, com razão de 1,2:1 e pico de incidência entre os dois e cinco anos de idade^(6,17).

Posto que a fisiopatogenia da LL está relacionada à linhagem de células precursoras dos linfócitos B e T afetados pela doença, com a proliferação e acúmulo desses linfoblastos imaturos na medula óssea, a hematopoese normal fica diminuída, afetando a neoformação da série granulocítica, eritrocítica e megacariocítica. Sendo assim, a perda da capacidade de diferenciação e maturação celular em conjunto à proliferação desordenada faz com que esses linfoblastos migrem e invadam outras estruturas tais como linfonodos, sistema nervoso central, gônadas, entre outros⁽¹⁾. Seus subtipos são diversificados em concordância com os aspectos imunofenotípicos de suas

células, os quais guiarão as condutas clínicas e ajudarão a traçar um prognóstico, além do risco relacionado à recidiva^(6,7).

Foi publicado, em 2016, pela Organização Mundial da Saúde, uma revisão da classificação das neoplasias mielóides e leucemias agudas para substituir a vigente, de 2008. Tal revisão foi oportuna em razão dos avanços na identificação de novos biomarcadores e descobertas no campo do sequenciamento genético associados às neoplasias mielóides e leucemias agudas. Dessa forma, torna-se possível melhorar os critérios de diagnóstico e aumentar a relevância do prognóstico dessas doenças^(18,19).

A nova classificação proposta pela OMS encontra-se no quadro a seguir: Leucemias agudas de linhagem ambígua
Leucemia aguda indiferenciada Leucemia aguda de fenótipo misto (LAFM) com t(9;22)(q34;q11.2); BCR- ABL1 Leucemia aguda de fenótipo misto t(v;11q23,3); KMT2A rearranjado Leucemia aguda de fenótipo misto B-mieloide não especificado Leucemia aguda de fenótipo misto T-mieloide não especificado
Leucemia linfoblástica B/ Linfoma
Leucemia linfoblástica B/Linfoma não especificado Leucemia linfoblástica B /linfoma com anormalidades genéticas recorrentes Leucemia linfoblástica B /linfoma com t(9;22)(q34.1 ;q11.2); BCR-ABL 1 Leucemia linfoblástica B /linfoma com t(v;11q23); MLL rearranjado Leucemia linfoblástica B /linfoma com t(12;21)(p13.2;q22.1) ETV6-RUNX1 Leucemia linfoblástica B /linfoma com hiperdiploidia Leucemia linfoblástica B /linfoma com hipodiploidia Leucemia linfoblástica B /linfoma com t(5;14)(q31.1;q32.3) IL3-IGH Leucemia linfoblástica B /linfoma t(1;19)(q23;p13.3);TCF3-PBX1 <i>Entidade provisória: Leucemia linfoblástica B /linfoma BCR-ABL 1-like</i> <i>Entidade provisória: Leucemia linfoblástica B /linfoma com iAMP21</i>
Leucemia linfoblástica T/ Linfoma
<i>Entidade provisória: Leucemia linfoblástica de precursor tipo early de células T</i> <i>Entidade provisória: Leucemia linfoblástica de células NK</i>

Quadro 1: Adaptado de ARBER, et al. 2016.

Embora sua etiologia ainda permaneça desconhecida, sugestiona-se que resulte de eventos múltiplos envolvendo interações complexas entre a susceptibilidade do indivíduo, danos cromossômicos secundários à exposição por agentes químicos ou físicos, e a possível incorporação de informações genéticas virais, as quais podem levar ao desenvolvimento de leucemia infantil⁽²⁰⁾.

1.2 Protocolo GBTLI LLA-2009

O protocolo terapêutico mais recente do Grupo Brasileiro de Tratamento de Leucemia da Infância é baseado nos resultados dos estudos GBTLI-93 e GBTLI-99. Estes protocolos adotaram como critério de risco os dados clínico-laboratoriais ao diagnóstico e a resposta precoce à terapia de indução, adaptando a intensidade da quimioterapia aos diferentes grupos de risco. A terapia ajustada ao grupo de risco continua sendo o principal foco do tratamento da LL no paciente infantojuvenil⁽²¹⁾.

A definição de aspectos clínicos e laboratoriais usados para estratificar o risco de recaída possibilita agrupar os pacientes em distintos grupos de risco e personalizar o tratamento de acordo com o risco de recaída. Quando realizada ao momento do diagnóstico, a estratificação de risco ocorre de acordo com o protocolo de escolha. Porém, são aspectos prognósticos usualmente relevantes tais como a idade, a contagem leucocitária, a linhagem celular, a presença de blastos em sistema nervoso central e a análise citogenética de anormalidades cromossômicas que nortearão as condutas dentro do protocolo.

Além dos critérios clínicos já abordados pelos protocolos passados, o atual protocolo engloba novos aspectos da doença e seus subtipos, tais como aspectos de fenotipagem e citogenética das células blásticas envolvidas na LL. Esses aspectos sugerem tanto a escolha quanto os resultados do esquema quimioterápico de escolha.

Os indicadores clínicos do protocolo são avaliados no 8º e 15º dia a partir do início do tratamento, além do 35º dia da fase de indução. Também são mensurados em outros momentos ao longo do tratamento, já que se fazem indispensáveis para verificação das taxas de sobrevida global e sobrevida livre de eventos.

O protocolo regente preconiza três grandes grupos, cada um único no seu esquema



de tratamento: LLA-B derivada, LLA-T derivada e LLA Ph+. Acrescentadas as características das células blásticas ao protocolo, em conjunto com a observação da resposta do paciente ao tratamento, foi proposta a divisão em conformidade com o risco de falha na fase de indução do tratamento e de recidiva da doença. Tal divisão foi estruturada por meio da estratificação dos pacientes nos grupos de baixo e alto risco de recidiva e é feita exclusivamente para as leucemias B-derivadas, sendo, um dos critérios, a resposta terapêutica avaliada no 8^o, no 15^o e 35^o dias, coincidente com o final da indução. Na figura 2, são apresentados os momentos e o tempo de duração que compõe a prefase/indução do Protocolo GBTLI LLA-2009, além das demais fases.

Figura 2: Momentos da prefase/indução do protocolo GBTLI LLA-2009, bem como as demais fases que o compõem.

Esta subclassificação considera inúmeros fatores, tais como a resposta do paciente ao tratamento, a contagem de leucócitos ao diagnóstico, a idade do paciente, e o exame de citologia da medula óssea ao final da fase de indução.

De acordo com esse protocolo, para ser classificado como baixo risco de recidiva, os pacientes devem:

- Possuir idade entre 1 e 9 anos;
- Não apresentar comprometimento do sistema nervoso central;
- Possuir contagem leucocitária <50000 células/mm³;

- Não possuir citogenética de mau prognóstico (BCR-ABL, rearranjo do gene MLL e hipodiploidia < 46 cromossomos).

Para este grupo, o protocolo preconiza o uso de corticoesteróide na prefase (Prednisona 60 mg/m²/dia, por 7 dias) e o agente antimetabólito Metotrexato em injeção intratecal no primeiro dia de tratamento. Na fase de indução, com duração de 4 semanas, segue-se com o uso do corticoesteróide, embora haja a alteração da Prednisona por Dexametasona, além da administração dos agentes antineoplásicos Vincristina, Daunoblastina e L-Asparaginase. Na fase subsequente, chamada de consolidação da remissão, durante quatro semanas, são administrados os agentes antineoplásicos 6-Mercaptopurina, Citarabine e MADIT (Metotrexato, Citarabine e Dexametasona). Nas oito semanas seguintes que compõe a fase de intensificação, preconiza-se o uso dos agentes antineoplásicos Metotrexato a cada quatro semanas e MADIT. Na consolidação tardia, composta também por oito semanas e penúltima fase do tratamento, é empregado o corticoesteróide Dexametasona juntamente dos agentes antineoplásicos Doxorrubicina, L-Asparaginase, 6-Tioguanina, Citarabine, MADIT. Na fase de manutenção, são administrados, de forma intermitente por 18 meses, os agentes antineoplásicos 6-Mercaptopurina e Metotrexato. Além disso, a cada 8 semanas durante toda a fase de manutenção são feitas injeções intratecais de MADIT.

Para a classificação dos pacientes em LLA-B de alto risco os seguintes critérios são necessários:

- Ter mais de 9 ou menos de 1 ano de idade;
- Apresentar comprometimento do sistema nervoso central ao diagnóstico;
- Possuir contagem leucocitária ≥ 50000 células/mm³;
- Possuir citogenética desfavorável;
- Resposta lenta ou refratária à prefase e indução do tratamento.

A este grupo de pacientes é preconizado o uso de Prednisona por 7 dias na prefase e injeção intratecal de Metotrexato no primeiro dia de tratamento. Durante as 4 semanas da fase de indução, é continuado o uso do corticoesteróide Prednisona, porém agora juntamente com a administração dos agentes antineoplásicos Vincristina, Daunoblastina e L-Asparaginase e MADIT. É preconizado também o emprego da ciclofosfamida

nos pacientes que respondem lentamente na prefase e indução do tratamento. Nas 8 semanas subsequentes, correspondentes à fase de consolidação da remissão, faz-se o uso de Etoposide, Citarabine, 6-Tioguanina, Vincristina, 6-Mercaptopurina e Metotrexato, além da Prednisona. A intensificação é dividida em dois blocos e tem a duração de oito semanas de tratamento. No primeiro bloco, os agentes antineoplásicos Vincristina, Doxorrubicina, L-Asparaginase e o corticoesteróide Dexametasona são empregados. O segundo bloco é composto por Etoposide, Citarabine e 6-Tioguanina. A próxima fase se chama interfase e dura oito semanas. Há o uso de doses baixas ou mais elevadas de Metotrexato, dependendo da resposta do paciente, além do uso de L-Asparaginase, 6-Mercaptopurina, Vincristina, Prednisona. Neste grupo, a fase de consolidação tardia também é dividida em dois blocos e tem duração total de oito semanas, sendo um dos blocos composto por Vincristina, Daunorrubicina, L-Asparaginase, Prednisona e o outro por Ciclofosfamida, Citarabina, 6-Tioguanina. A fase de manutenção é representada pela administração dos agentes antineoplásicos 6-Mercaptopurina e Metotrexato, administrados 18 meses em conjunto com uso de Metotrexato, 6-Mercaptopurina, Vincristina, Prednisona, MADIT.

A LLA-T derivada também tem seu protocolo de tratamento específico. Para este grupo de pacientes, administra-se Prednisona durante 7 dias e Metotrexato com dose ajustada à idade. Na fase de indução, será administrada Prednisona pelas próximas três semanas, além de Vincristina e Daunoblastina endovenosa, Uromitexan e L-asparaginase intramuscular. Ainda nesse bloco, há a administração de MADIT. Na fase de consolidação da Remissão, são utilizados os fármacos Metotrexato, Ciclofosfamida, Uromitexan, Etoposide, Citarabine, 6-Tioguanina, Leucovorin, Vincristina, Prednisona, 6-Mercaptopurina, Dexametasona, Doxorrubicina e MADIT por 8 semanas. Durante as 8 semanas de intensificação, serão administrados Vincristina, Doxorrubicina, L-Asparaginase, Prednisona, Etoposide, Citarabine, 6-Tioguanina e MADIT. A interfase tem duração também de 8 semanas, e utiliza o Metotrexato, Leucovorin, L-Asparaginase, 6-Mercaptopurina, Vincristina, Prednisona e MADIT. Na consolidação tardia, composta por um bloco de 8 semanas, há a administração de Vincristina, Daunoblastina, L-Asparaginase, Prednisona, Ciclofosfamida, Uromitexan, Citarabine, 6-Tioguanina e MADIT. Por fim, a fase de manutenção, com duração de 18 meses faz uso do Metotrexato, Leucovorin, 6-Mercaptopurina, MADIT, Vincristina e Prednisona.

Desde janeiro de 2019 a utilização do protocolo GBTLI LLA-2009 foi suspensa na Fundação HEMOAM. Com isso, o protocolo de escolha para os novos casos de leucemia linfoblástica de células B e T passou a ser o ALL IC-BFM 2009. Esse protocolo tem seu esquema de funcionamento e medicamentos semelhantes ao GBTLI LLA-2009.

1.3 Protocolo ALL IC-BFM 2009

O protocolo terapêutico mais recente adotado pelo Grupo Europeu Berlim-Frankfurt-Munster (BFM) é baseado no resultado e experiência do ensaio clínico intercontinental BFM 2002. Trata-se de um dos protocolos de maior notoriedade internacional. Tal como o protocolo GBTLI LLA-2009, foram assentidos como critério de risco as informações clínicas e laboratoriais na ocasião do diagnóstico. Além disso, a resposta precoce à terapia de indução é condição de alta relevância para a estratificação dos grupos de risco. Dessa forma, nota-se que a terapia adaptada para cada grupo de risco no que se refere a risco de recidiva é também o cerne dos protocolos mundialmente utilizados no tratamento das leucemias linfoblásticas⁽²²⁾.

Neste protocolo, para que o diagnóstico seja bem executado, é altamente recomendado que sejam usados, além dos meios convencionais, a citometria de fluxo, técnicas de citogenética e biologia molecular. O sistema de classificação é inicialmente baseado na idade ao diagnóstico, contagem leucocitária, resposta precoce ao tratamento e a presença de marcadores genéticos definidos. Baseados nesses critérios de estratificação, três grupos de risco de recaída – baixo, médio e alto - são definidos.

Os parâmetros para estratificação são avaliados de acordo com a resposta terapêutica no 8º, 15º e 33º dia, o qual coincide com o final da primeira fase do tratamento. Os critérios examinados são a resposta precoce ao tratamento e à prednisona, a quantidade de blastos na medula e avaliação da doença residual mínima.

O protocolo ALL IC-BFM 2009 estratifica os pacientes em três grandes grupos de risco de recidiva. Dentro de cada grupo de risco os pacientes são randomizados dentro de variações do protocolo baseados no tipo célula precursora da doença. Na fase de indução, o protocolo I´A deverá ser utilizado em pacientes alocados no grupo LLA de células do tipo B com baixo risco de recidiva. O protocolo I A é aplicado em pacientes com LLA do

tipo T, dos três grupos de risco, e LLA do tipo B, dos grupos de médio e alto risco.



Figura 3: Momentos da indução do protocolo ALL IC-BFM 2009, bem como as demais fases que o compõe.

Segundo o protocolo ALL IC-BFM 2009, para alocação dos pacientes no grupo de baixo risco de recidiva, os pacientes devem:

- No D8, a contagem de blastos do sangue periférico deve ser menor do que 1.000 blastos/mm³ e;
- Possuir idade maior do que 1 e menor do que 6 anos e;
- Possuir contagem leucocitária <20000 células/mm³ e;
- Se disponível, doença residual mínima por citometria de fluxo menor <0,1% ou menos de 5% de blastos na medula óssea ou entre 5% e menos de 25% de blastos na medula óssea no D15 e;
- Não ter entre 5% e mais do que 25% de blastos na medula óssea no D33.

Para o grupo de alto risco de recidiva, os pacientes devem preencher pelo menos um dos critérios a seguir:

- Pertencer ao grupo de médio risco e, se disponível, doença residual mínima por citometria de fluxo menor do que 10% ou menos do que 25% de blastos na medula óssea no D15;

- Pertencer ao grupo de baixo risco e possuir doença residual mínima por citometria de fluxo maior do que 10%;
- Possuir quantidade maior ou igual a 1000 blastos/mm³ no sangue periférico no D8;
- Quantidade de blastos na medula óssea maior ou igual a 5% e menor ou igual a 25% no D33;
- Translocação t(9;22) [BCR/ABL], ou t(4;11) [MLL/AF4];
- Hipodiploidia menor ou igual a 44 cromossomos.

Todos os pacientes não estratificados como baixo ou alto risco, são considerados como pertencentes ao grupo de médio risco. Quanto as medicações administradas, o protocolo preconiza para os dois grupos – I'A e IA da fase de indução a utilização da prednisona em 60 mg/m²/dia, por 7 dias. Nos primeiros 33 dias de tratamento, segue-se com o uso do mesmo corticoesteróide, além do uso do agente antimetabólito Metotrexato em injeção intratecal. A quantidade de injeções varia conforme o comprometimento do SNC. Além disso, são empregados ao longo dessa primeira fase de indução os antineoplásicos Vincristina, Daunorrubicina e Asparaginase – que atualmente tem sido utilizada na forma Peg-Asparaginase. Na fase seguinte, de intensificação precoce, ainda pertencente à terapia de indução, com duração de 28 dias, são utilizadas as drogas Ciclofosfamida, 6-Mercaptopurina, Citarabina, Vincristina, Asparaginase e o Metotrexato intratecal. Nas oito semanas subseqüentes, durante a terapia de consolidação, serão utilizados os quimioterápicos 6-Mercaptopurina, Metotrexato em infusão e em injeção intratecal. Além desses, a droga Leucovorin é administrada. A fase de reindução, com duração de 49 dias e composta de duas fases, faz uso da Dexametasona, Vincristina, Doxorrubicina, Asparaginase, Metotrexato intratecal, Citarabina, 6-Tioguanina e Ciclofosfamida. O protocolo é finalizado ao longo de 24 meses, sendo a última fase a terapia de manutenção, com duração de um ano e meio, em média. Para esta terapia, todos os pacientes fazem uso de medicação oral 6-Mercaptopurina, diariamente, e Metotrexato, semanalmente.

1.4 Manifestações Bucais Decorrentes das Leucemias Linfoblásticas e/ou seu Tratamento

As manifestações bucais das leucemias linfoblásticas são explicadas pela fisiopatologia da doença e decorrem, basicamente, de dois processos: a inibição da hematopoese pelas células leucêmicas e os efeitos da infiltração dessas células em diversos órgãos e sistemas⁽²³⁾. Ainda, no que se refere ao tratamento, essas manifestações bucais podem ocorrer devido ao efeito citotóxico das drogas quimioterápicas agindo direta ou indiretamente na mucosa bucal. O alcance de atuação da droga se dá por meio do sistema circulatório ou secreção na saliva⁽⁸⁾.

A literatura mostra que alguns quimioterápicos parecem estar mais associados a manifestações bucais. Isso pode acontecer como efeito de sua farmacodinâmica, a qual faz com que essas drogas inibam células de alta taxa mitótica, especialmente aquelas da medula óssea. Porém, em consequência do seu efeito inespecífico, acabam por agir também em outras células com o mesmo teor, como é o caso das que compõem a mucosa bucal^(13,15). Essas possuem a mesma taxa de renovação vista nos leucócitos, que são as células-alvo do tratamento. Dentro dos protocolos de escolha tratados nessa pesquisa, os medicamentos que podem estar envolvidos nessa dinâmica apontados pela literatura e que estão envolvidos na prefase/indução do tratamento são o metotrexato, citarabina e vincristina^(21,22).

Além do efeito citotóxico intrínseco aos quimioterápicos, é previsto o uso de corticosteróides como parte do tratamento. Seu uso é justificado em decorrência dos benefícios quanto a inibição periférica da produção de linfócitos, da migração celular para sítios inflamatórios e controle da recirculação leucocitária. Porém, seu uso contínuo pode agravar o quadro de imunossupressão já inerente à doença, o que também pode expor o paciente a condições bucais adversas⁽²⁴⁾.

A mucosite bucal é a complicação mais frequente associada ao tratamento quimioterápico. Há reação da mucosa bucal frente ao efeito inespecífico dos medicamentos da quimioterapia sobre os tecidos de grande atividade mitótica, incluindo as células da camada basal do epitélio bucal^(15,25). Histologicamente, quando afeta os processos de proliferação, maturação e substituição, culmina na diminuição da capacidade de renovação celular. Conseqüentemente, há adelgaçamento epitelial e, eventualmente, ulceração com sintomatologia dolorosa⁽²⁶⁾. Com a baixa taxa de renovação epitelial da mucosa, há também a diminuição da eliminação de microorganismos aderido

a ela. Em conjunto, há a redução numérica e funcional de linfócitos e mastócitos na mucosa, em razão de lesão celular e ou da mielossupressão inerente à quimioterapia⁽²⁷⁾. Dessa forma, essa manifestação bucal pode ainda tornar-se fator de risco para infecções sistêmicas. Tais infecções podem alterar o curso da mucosite bucal e aumentar sua gravidade, como tem sido demonstrado por estudos entre a relação da infecção pelo vírus HSV-1 e a graduação da mucosite bucal⁽²³⁾.

O pico de desenvolvimento das lesões acontece mais frequentemente entre o sétimo e o décimo quarto dia após a quimioterapia⁽²³⁾. Associado a este período está a leucopenia induzida pelo efeito citotóxico das drogas antineoplásicas. A mucosa não queratinizada do lábio, assoalho bucal, palato mole e ventre da língua são mais severamente afetados do que a mucosa queratinizada do palato duro, gengiva e dorso da língua^(8,28,29).

Os sintomas iniciais da mucosite incluem sensação de queimação, boca seca, formigamento nos lábios e dor. A mucosa torna-se eritematosa e há descamação do epitélio. Úlceras podem surgir como resultado da quebra da barreira epitelial que, normalmente, se torna muito frágil. Estas úlceras podem se fundir, resultando em grandes lesões. Tipicamente, os pacientes afetados por este tipo de complicação queixam-se de dor, disfagia, perda de paladar, dificuldade de alimentação. A dor pode ser tão intensa que afeta a qualidade de vida do paciente, com necessidade de administração de medicação analgésica potente ou, até mesmo, a interrupção e substituição da terapia planejada^(25,29,30).

Segundo proposto por Sonis, o curso da mucosite bucal é passível de ser simplificado em uma cascata de reações organizadas em fases⁽²⁶⁾.

- Iniciação: Ocorre em seguida da primeira exposição a radiação e/ou drogas mucotóxicas, promovendo tanto injúrias intracelulares quanto mutações no DNA. Simultaneamente, são formadas espécies altamente reativas de oxigênio, as quais têm um papel fundamental na cascata de reações. Nesta fase, ainda que a mucosa tenha aparência íntegra, as reações que culminarão no dano tecidual já se iniciaram em nível submucoso.

- **Sinalização:** As injúrias ao DNA levam à ativação de vias de transdução. Isso ocorre tanto pela ação direta da radiação ou das medicações mucotóxicas quanto pela forma indireta, ou seja, pela ação das moléculas reativas de oxigênio, as quais ativam os fatores de transcrição p53 e nuclear kB (NF-kB). Esses fatores atuam de forma upregulador nos genes pró apoptóticos responsáveis pela modulação do dano à mucosa, como o BCL-2 associado à proteína X - BAX.
- **Amplificação:** Conforme o NF-kB ativa estes genes nos macrófagos epiteliais, endoteliais e mesenquimais, há o início da secreção de mediadores pró-inflamatórios, tais como o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e interleucina 1-beta (IL-1 β). Estas ampliam o sinal primário ou ativam o NF-kB em outras células, o que culmina na transcrição de genes responsáveis por codificar as cicloxigenases do tipo 2 (COX-2) e as moléculas sinalizadoras das tirosinoquinases. Dessa maneira, induzem à ativação das metaloproteinases de matriz dos tipos 1 e 3 nas células do epitélio e da lâmina própria, favorecendo injúria tecidual.
- **Ulceração:** Até esta etapa, as injúrias estavam limitadas a nível celular e tecidual, com conservação superficial da mucosa. Portanto, geraram-se poucos sintomas. Porém, visto a perda de continuidade da mucosa nesta fase, há o surgimento de lesões em mucosa altamente dolorosas, as quais podem inviabilizar a fala e a deglutição de alimentos. Além disso, podem funcionar como acesso para microrganismos em pacientes imunologicamente comprometidos.
- **Cicatrização:** Dada a remissão do fator desencadeante da mucosite bucal, há quebra das cascatas de reação que mantêm o processo ativo. Dessa forma, tende-se à reparação tecidual e formação de novo epitélio.

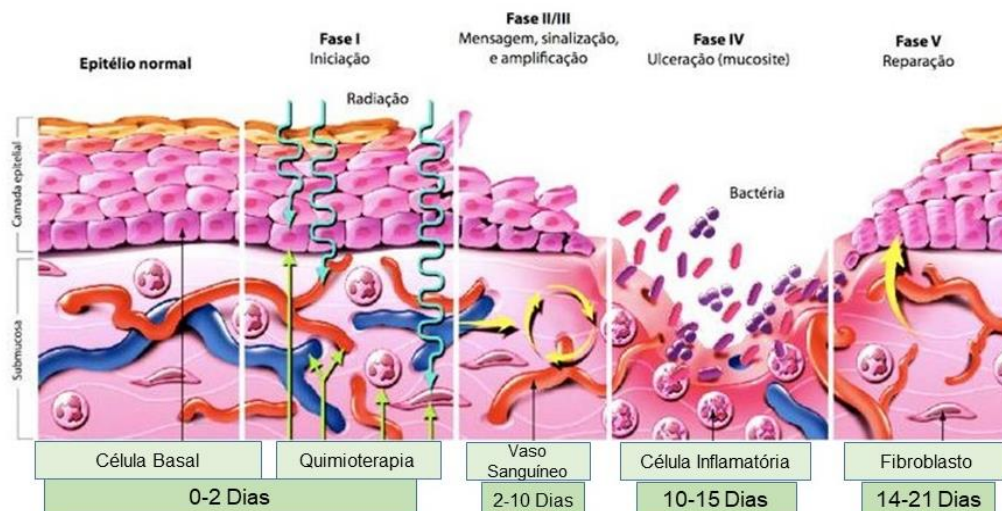


Figura 4: Esquema representando as fases da mucosite bucal. Adaptado de Sonis, 2004.

Em 1979, a OMS⁽³¹⁾ desenvolveu a Escala de Toxicidade Oral, a qual gradua a mucosite bucal e a classifica conforme a aparência clínica das lesões e dos sintomas experimentados pelos pacientes, conforme mostrado a seguir no quadro x. Essa escala, desenvolvida de acordo com a aparência clínica das lesões e dos sintomas experimentados pelos pacientes, inicia em grau zero (0), significando a ausência de alterações visíveis, e atinge o grau quatro (4), que indica a presença de úlceras difusas, as quais impossibilitam a alimentação do paciente.

Grau 0	Sem alterações
Grau 1	Dor e eritema
Grau 2	Eritemas e úlceras
Grau 3	Eritema difuso, lesões ulcerativas, dieta líquida
Grau 4	Úlceras difusas que tornam a alimentação impossível

Quadro 2: Escala de Toxicidade Oral. Fonte: Adaptado da Escala de Toxicidade Oral da OMS.

Sung e colaboradores propuseram a validação da Escala de Avaliação da Mucosite Bucal (OMAS). O propósito era transformá-la em ferramenta de simples utilização e com reprodutibilidade para avaliação de episódios de mucosite oral, particularmente em ensaios clínicos multicêntricos⁽³²⁾. Dessa forma, 16 pacientes com idade entre 6 e 18 anos foram avaliados em 4 momentos (D7, D10, D14 e D17) após a administração de quimioterapia com 60mg de doxirrubicina. Assim, foram analisados 45 ciclos de quimioterapia e 145 avaliações OMAS, a qual examina a presença de ulceração e/ou eritema em mucosa labial e bucal, língua – ventre e bordas – palato mole e palato duro. Para cada estrutura examinada, foi atribuído pontuação de 0 a 3 quanto a formação de pseudomembrana e ulceração. Escore zero correspondeu a ausência de lesão, 1, lesão com área máxima menor do que 1cm². O escore 2 correspondeu a lesão com área maior ou igual a 1 cm² e menor do que 3 cm². Quanto ao escore 3, foi referente a lesões com área maior do que 3 cm². Houve também escore entre 0 e 2 para presença de eritema, sendo 0 a ausência dele, 1 quando houvesse discreto eritema e 2 para mucosa com cor de sangue. Dessa forma, os dois escores são somados, de maneira que se gradue a mucosite entre 0 e 5, sendo 5 o pior escore. Nesse mesmo estudo, para que houvesse comparação, também foi feita avaliação de acordo com a escala de toxicidade oral proposta pela OMS e escala visual-analógica (VAS) para caracterização da dor presente. A partir do teste de correlação de Spearman, encontrou-se correlação significativa entre escala OMAS e OMS/VAS, sendo $p=0,0006$ e $p=0,002$, respectivamente. Assim, concluiu-se que se tratava de escala com validade para aplicação em pacientes pediátricos.

Seguindo como base a classificação proposta pela OMS, Otmani e seus colaboradores sugeriram classificação complementar, a qual considerava a severidade da mucosite oral e as classificava em graus 1 e 2 como moderadas, 3 e 4 como severas e excluindo o grau 0, em decorrência da ausência de alterações visíveis e sintomas⁽³³⁾.

Quanto a ocorrência de infecções oportunistas, como a candidíase oral, essa está relacionada com alterações de fatores locais e sistêmicos que normalmente evitam a proliferação destes microorganismos. Os fatores que afetam a colonização e as taxas de crescimento são alterações quantitativas e qualitativas da saliva, mudanças na composição da microflora oral, causada principalmente pelo uso de antibióticos de amplo espectro e de corticosteróides, além da imunossupressão, sobretudo a neutropenia⁽²³⁾. A candidíase

oral pode produzir dor, sensação de queimação ou ardência, alterações no paladar e intolerância a certos tipos de alimentos, especialmente os condimentados e ácidos. Em crianças, a candidíase ocorre com maior frequência na mucosa bucal, língua, gengiva e faringe. A apresentação clínica mais frequente é a do tipo pseudomembranosa, caracterizada pela presença de placas brancas, que correspondem à colonização maciça da superfície pelo fungo. Estas placas são facilmente removidas e deixam à mostra área eritematosa onde podem ser observados, em alguns casos, pequenos pontos de hemorragia ou petéquias⁽³⁴⁾.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Avaliar as manifestações bucais de pacientes infantojuvenis diagnosticados com leucemias linfoblásticas sob tratamento quimioterápico.

2.2 Objetivo Específico

Avaliar as manifestações bucais em crianças e adolescentes com leucemia linfoblástica de células B ou T ao diagnóstico da doença ou no primeiro dia de tratamento (D0/D1) e no décimo quinto (D15) dia de tratamento.

3. MATERIAL E MÉTODO

Essa pesquisa foi realizada com pacientes pediátricos e adolescentes diagnosticados com leucemia linfoblástica de células B ou T que iniciaram o tratamento antineoplásico na Fundação Hospitalar de Hematologia e Hemoterapia do Amazonas – HEMOAM entre setembro/2018 e agosto/2019. Esses pacientes foram tratados sob o protocolo terapêutico proposto pelo Grupo Brasileiro de Tratamento de Leucemia da Infância – GBTLI LLA-2009 e Grupo Alemão Berlim-Frankfurt-Munique - ALL IC-BFM 2009. No primeiro, bem como no décimo quinto dia da prefase/indução do tratamento quimioterápico, foi realizado exame da mucosa bucal para identificar a presença ou ausência de manifestações bucais.

3.1 Aspectos Éticos

A pesquisa teve carta de anuência do HEMOAM e dos setores internos envolvidos. São eles o Departamento de Atendimento a Pacientes, o Setor de Apoio Multidisciplinar, Setor de Enfermagem e do Serviço de Arquivamento Médico e Estatístico – SAME. Este projeto foi submetido e aprovado (Anexo VII pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Fundação de Hematologia e Hemoterapia do Amazonas – HEMOAM, sob CAEE 894890.1830000.0009, de acordo com o que determina a resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde, a qual preconiza as diretrizes e normas regulamentares da pesquisa envolvendo seres humanos.

3.2 Desenho do Estudo

Trata-se de um estudo epidemiológico clínico e prospectivo.

3.3 População

A população do estudo foi composta por pacientes infantojuvenis que receberam o diagnóstico de leucemias linfoblásticas e que foram tratados sob protocolo exclusivamente quimioterápico na Fundação de Hematologia e Hemoterapia do Amazonas, na Avenida Constantino Nery, nº 4397, Manaus, Amazonas.

3.4 Casuística

Foram sujeitos da pesquisa pacientes admitidos e que iniciaram o tratamento antineoplásico entre os meses de setembro de 2018 a agosto de 2019, compondo amostra de conveniência.

3.5 Critérios de Inclusão

- Pacientes que receberam o diagnóstico de LL de células B ou T;
- Pacientes que foram tratados no HEMOAM sob protocolo GBTLI LLA-2009 ou ALL IC BFM 2009;
- Pacientes de 1 a 18 anos, de ambos os sexos.

3.6 Critérios de Exclusão

- Casos que foram a óbito no período da coleta;
- Pacientes que foram transferidos para outro hospital da região no período da prefase/indução do tratamento; Violação dos protocolos de tratamento GBTLI LLA-2009 e ALL IC-BFM-2009;
- Casos reiniciados em razão de recaída da doença;
- Casos que já haviam iniciado o tratamento quimioterápico;
- Presença do cromossomo Philadelphia;
- Pacientes sindrômicos.

3.7 Procedimentos de Pesquisa Clínica

Após assinatura do TCLE (Anexo 7.1) e do Termo de Assentimento (Anexo 7.2), os pacientes diagnosticados com LL incluídos no estudo tiveram seus dados tais como idade, sexo, raça, diagnóstico colhidos a partir do prontuário. Ainda, foram submetidos à avaliação clínica da mucosa bucal e tiveram, juntamente ao responsável, instrução de higiene oral. Tais procedimentos foram repetidos no décimo quinto dia da prefase/indução.

3.8 Exame da Mucosa Bucal

O exame da mucosa bucal foi executado por único examinador cirurgião-dentista,

especialista em odontopediatria, seguindo-se a sequência de exame clínico preconizada pela disciplina de Estomatologia Clínica da Faculdade de Odontologia da Universidade Federal do Amazonas (FAO/UFAM). Foram analisados na sequência: lábios, mucosas, língua, assoalho bucal, palato duro, palato mole, orofaringe e gengiva. O exame foi realizado com o paciente adequadamente posicionado sentado ou em decúbito dorsal, sempre acompanhado do responsável. O propósito desse exame foi avaliar a condição da mucosa bucal inicial do paciente e identificar o possível surgimento de manifestações bucais que possam ocorrer antes do tratamento e no décimo quinto dia do tratamento. O exame clínico bucal sucederam primeiramente no D0 – dia do diagnóstico ou D1 – primeiro dia do tratamento e se repetiram no D15 da prefase/indução da quimioterapia para todos os grupos de risco das leucemias linfoblásticas de células B e T.

Durante o exame clínico, foram seguidas todas as normas de biossegurança, com utilização de equipamentos de proteção individual (jaleco, gorro, máscara e luvas)⁽³⁵⁾. Os achados foram registrados em formulário customizado de acompanhamento do paciente. (Anexo 7.3).

3.9 Avaliação das Manifestações Bucais

Nos dois momentos citados anteriormente e enquanto estiveram institucionalizados na prefase/indução do tratamento, os pacientes incluídos no estudo tiveram a mucosa bucal avaliada de forma sistemática seguindo os preceitos da disciplina de Estomatologia Clínica da Faculdade de Odontologia da Universidade Federal do Amazonas, a qual propõe a seguinte ordem de exame das estruturas, sempre da parte externa da cavidade bucal, em direção à sua porção posterior:

- Lábios;
- Mucosas;
- Língua;
- Assoalho Bucal;
- Palato Duro;
- Palato Mole;
- Orofaringe;
- Gengiva.

Para a classificação dos agravos encontrados em pacientes com LL, foi levada em consideração a frequência das manifestações bucais relatada na literatura científica, assim como sua relação com a doença de base e seu tratamento. As mais frequentemente encontradas relacionadas à doença de base e/ou ao seu tratamento são mucosite bucal, candidíase bucal, periodontite e gengivite⁽⁸⁾. No que se refere à mucosite bucal, uma vez identificada, ela foi graduada de acordo com a Escala de Toxicidade Bucal da Organização Mundial de Saúde⁽³¹⁾.

Quando identificada alguma manifestação bucal, o manejo foi direcionado para o controle dessa e também seguiu protocolo específico, segundo a equipe atuante de Odontologia da HEMOAM:

3.10 Análise Estatística

Em razão da baixa casuística, foi realizada a análise estatística descritiva dos dados clínicos encontrados.

4. ARTIGO

**Manifestações bucais da leucemia linfoblástica: estudo clínico prospectivo em centro de referência hematológico no Amazonas.
Buccal manifestations of lymphoblastic leukemia: prospective clinical study in hematological reference center at Amazon.**

Melina Cuenca de Mello e Pias^a; Gerson de Oliveira Paiva Neto^b; Célia Maria Bolognese Ferreira^c; Tatiana Nayara Libório-Kimura^{a,b,d}.

^aPrograma de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Hematologia. Universidade do Estado do Amazonas (UEA). Manaus, AM, Brasil.

^bPrograma de Pós-Graduação em Odontologia (PPGO). Universidade Federal do Amazonas, Manaus, AM, Brasil.

^cFundação Hospitalar de Hematologia e Hemoterapia do Amazonas (HEMOAM). Manaus, AM, Brasil.

^dDepartamento de Patologia e Medicina Legal (DPML). Universidade Federal do Amazonas (UFAM). Manaus, AM, Brasil.

***Autor para correspondência**

Tatiana Nayara Libório Kimura

Departamento de Patologia e Medicina Legal. Universidade Federal do Amazonas

Av. Afonso Pena, 1053, Manaus-Amazonas, Brasil, CEP 69020-160.

Tel: 55.92.98149.7920. Fax: 55 92 3305.4721

tliborio@ufam.edu.br, tatiana.liborio@gmail.com

Conflito de Interesses: Os autores declaram não haver conflito de interesses referentes a fatores pessoais ou financeiros que possam influenciar indevidamente os resultados.

RESUMO

INTRODUÇÃO: A Leucemia Linfoblástica (LL) e o seu tratamento são capazes de induzir manifestações bucais. **OBJETIVO:** Avaliar clinicamente, de forma prospectiva, a mucosa bucal de pacientes infantojuvenis com LL. **MÉTODOS:** Em um período de doze meses (setembro/2018 a agosto/2019), 36 pacientes com LL de células B ou T, entre 1 e 14 anos, tratados na Fundação de Hematologia e Hemoterapia do Amazonas-HEMOAM pelos protocolos GBTLI-LLA 2009 ou ALL IC-BFM 2009 foram consecutivamente localizados. A mucosa bucal foi clinicamente avaliada no primeiro (DO/D1) e décimo quinto (D15) dia, respectivamente, da prefase/indução da quimioterapia (QT). **RESULTADOS:** Dos 36 pacientes encontrados no período proposto, 25 tiveram a mucosa bucal avaliada. Desses, 44% (n=11) apresentaram manifestações bucais, sobretudo em DO/D1. As manifestações encontradas e suas respectivas frequências foram petéquias na mucosa bucal (31,6%; n=6), ressecamento labial (26,3%, n=5) e mucosite bucal (15,8%, n=3), sendo a mucosa não-queratinizada o sítio de predileção (84,2%, n=16). Desses pacientes, 64% (n=16) eram do sexo masculino com média de idade de 6,9 anos e a maioria com LL de células B (96%; n=24). **CONCLUSÃO:** A incidência de manifestações bucais em pacientes infantojuvenis com LL é baixa, visto que a maioria dos pacientes 56% (n=14) apresentou mucosa hígida. Esse fato pode estar relacionado com nossa baixa casuística ou ainda a baixa toxicidade dos protocolos adotados e equipe odontológica atuante na Instituição.

Palavras-Chave: Quimioterapia de Indução, Mucosa Bucal; Leucemia-Linfoma de Células T, Leucemia-Linfoma de Células B, Manifestações Bucais; Infância.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Lymphoblastic Leukemia (LL) and its treatment are capable of inducing buccal manifestations. **OBJECTIVE:** To clinically and prospectively evaluate the buccal mucosa of infant juvenile patients diagnosed with lymphoblastic leukemia (LL). **METHODS:** Within 12 months, from September/18 until August/19, 36 patients diagnosed with B or T-cell precursor LL, with ages ranging from 1 to 14 years old, who were treated at Amazon Hematology and Hemotherapy Foundation - HEMOAM under GBTLI-LLA 2009 or ALL IC-BFM 2009 protocols were consecutively enrolled. The buccal mucosa was clinically evaluated respectively on the first (D0/D1) and fifteenth (D15) days of prophase/induction phase of chemotherapy (QT). **RESULTS:** Out of the 36 patients found within the proposed period, 25 had their buccal mucosa evaluated. Eleven of them (44% n=11) showed buccal manifestations, especially in D0/D1. The manifestations and their respective frequency were petechiae (31,6%; n=6), dry lips (26,3%, n=5) and buccal mucositis (15,8%, n=3). Non-keratinized mucosa was the preferred site (84,2%, n=16). Of the 25 patients, 64% (n=16) were male with a median age of 6,9 years old. The majority had B-cell precursor LL (96%; n=24). **CONCLUSIONS:** Buccal manifestations have a low incidence in infant juvenile patients with LL, just as the majority of the patients 56% (n=14) showed healthy mucosa. This fact could be due to our small sample or the low toxicity from the protocols and dental team present at the Institution.

Mesh Terms: Induction Chemotherapy, Mouth Mucosa; Precursor T-Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma; Precursor B-Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma; Oral Manifestations; Childhood.

INTRODUÇÃO

As leucemias linfoblásticas são caracterizadas por disfunção das células progenitoras hematopoéticas da medula óssea que culminam na proliferação clonal desordenada das células precursoras de origem linfoide⁽¹⁾. No caso da leucemia linfoblástica (LL), a transformação maligna ocorre nos progenitores das células do tipo B e/ou T, causando acúmulo de células blásticas preferencialmente na medula óssea⁽²⁾.

Especificamente na região Norte do Brasil, de acordo com a Fundação de Hematologia e Hemoterapia do Amazonas (HEMOAM), entre 2005 e 2015 foram registrados 447 casos de LL em pacientes de 0 a 20 anos, majoritariamente do sexo masculino. Dentre seus subtipos, a LL-B é a predominante, com 85% comparados com os casos de linhagem T⁽³⁾.

As LLs causam insuficiência hematopoética progressiva e fatal quando não contidas. Entretanto, são frequentemente quimiossensíveis, com taxas de sobrevida próximas aos 90% se implementado o regime terapêutico ideal^(4,5). No Brasil, dois dos principais protocolos terapêuticos adotados são o do Grupo Brasileiro de Tratamento da Leucemia da Infância (GBTLI) e do Grupo Europeu Berlim-Frankfurt-Munster (BFM).

Os pacientes diagnosticados com LL podem apresentar uma gama de manifestações bucais inerentes à própria doença de base e/ou ao seu tratamento. Referente à doença em si, a própria alteração da condição hematológica pode expor o paciente a tal desfecho. Quanto ao tratamento, a vulnerabilidade do paciente dá-se em decorrência do potencial mucotóxico próprio dos quimioterápicos, que têm como células-alvo as produzidas na medula óssea, com taxa mitótica semelhante às células da mucosa bucal^(6,7,8).

Tais manifestações, quando presentes, são capazes de sugerir os sinais e sintomas iniciais da doença e podem primeiramente ser reconhecidas pelo cirurgião-dentista, em especial o odontopediatra, o qual deverá referenciar esse paciente ao adequado serviço de diagnóstico e tratamento^(6,7,9). Dentre as manifestações bucais mais frequentes das LLs estão a mucosite bucal, candidíase bucal, periodontite e gengivite. Os locais de surgimento mais frequentes são as áreas de mucosa bucal não-queratinizada⁽⁷⁾.

Dessa maneira, o objetivo desta pesquisa é trazer informações acerca das manifestações bucais de pacientes infatojuvenis sob efeito de dois protocolos quimioterápicos, provenientes do único serviço público de referência no tratamento de leucemias no Amazonas. Ainda, este trabalho poderá contribuir para maior conhecimento do perfil epidemiológico dessa população, além de respaldar a importância do cirurgião dentista na equipe multidisciplinar.

MATERIAIS E MÉTODOS

Esta pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Fundação HEMOAM, sob protocolo 894890.1830000.0009. Foi utilizado o checklist STROBE - Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology para organização da pesquisa⁽¹⁰⁾.

Trata-se de pesquisa observacional e prospectiva em pacientes infantojuvenis. Foram incluídos pacientes entre 1 e 18 anos, de ambos os sexos, diagnosticados com LL de células B ou T entre setembro/2018 e agosto/2019 que iniciaram o tratamento antineoplásico na Fundação HEMOAM, portanto, representando amostra de conveniência. O tratamento ocorreu sob dois protocolos terapêuticos que estiveram vigentes ao longo da coleta – o proposto pelo Grupo Brasileiro de Tratamento de Leucemia da Infância (GBTLI LLA-2009)⁽¹¹⁾ e Grupo Alemão Berlim-Frankfurt-Munique (ALL IC-BFM 2009)⁽¹²⁾.

Foram excluídos do estudo pacientes que já haviam iniciado o tratamento quimioterápico, casos reiniciados por recaída da doença, pacientes sindrômicos, presença do cromossomo Philadelphia, pacientes que foram a óbito ou transferidos para outro hospital no período da prefase/indução do tratamento. Dessa maneira, foram considerados 25 pacientes elegíveis para a pesquisa, conforme figura 1.

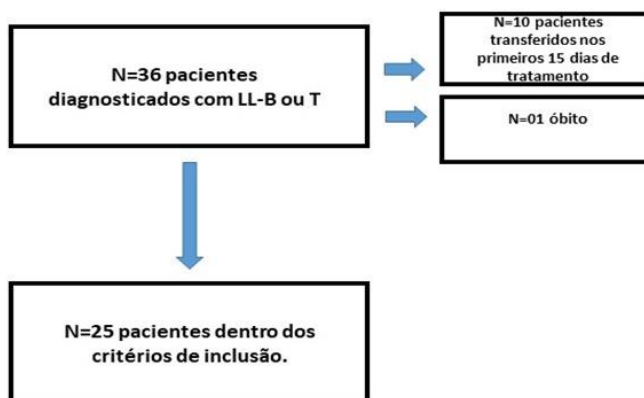


Figura 1: Composição da população de estudo conforme critérios de elegibilidade propostos.

A mucosa bucal dos pacientes foi avaliada clinicamente no primeiro (D0/D1) e no décimo quinto dia (D15) da prefase/indução do tratamento quimioterápico, conforme fluxograma apresentado na figura 2. O procedimento foi executado por único examinador cirurgião-dentista, especialista em odontopediatria, seguindo-se a sequência de exame clínico preconizada pela disciplina de Estomatologia Clínica da Faculdade de Odontologia da Universidade Federal do Amazonas (FAO/UFAM). Foram analisados na sequência lábios, mucosas, língua, assoalho bucal, palato duro, palato mole, orofaringe e gengiva. O exame foi realizado com o paciente posicionado sentado ou em decúbito dorsal. Para o exame foram utilizadas espátulas de madeira e gaze com o cumprimento de todas as normas de biossegurança⁽¹³⁾. Os registros foram feitos em ficha customizada para esse fim. A mucosite bucal foi graduada conforme sua gravidade (de 1 a 4) de acordo com a Escala de Toxicidade Oral da OMS⁽¹⁴⁾, como mostrado na tabela 1. Em razão da baixa casuística, foi realizada a análise estatística descritiva dos dados clínicos encontrados.

Tabela 1. Escala de Toxicidade Oral. Fonte: Adaptado da Escala de Toxicidade Oral da OMS.

Grau 0	Sem alterações
Grau 1	Dor e eritema
Grau 2	Eritemas e úlceras
Grau 3	Eritema difuso, lesões ulcerativas, dieta líquida
Grau 4	Úlceras difusas que tornam a alimentação impossível

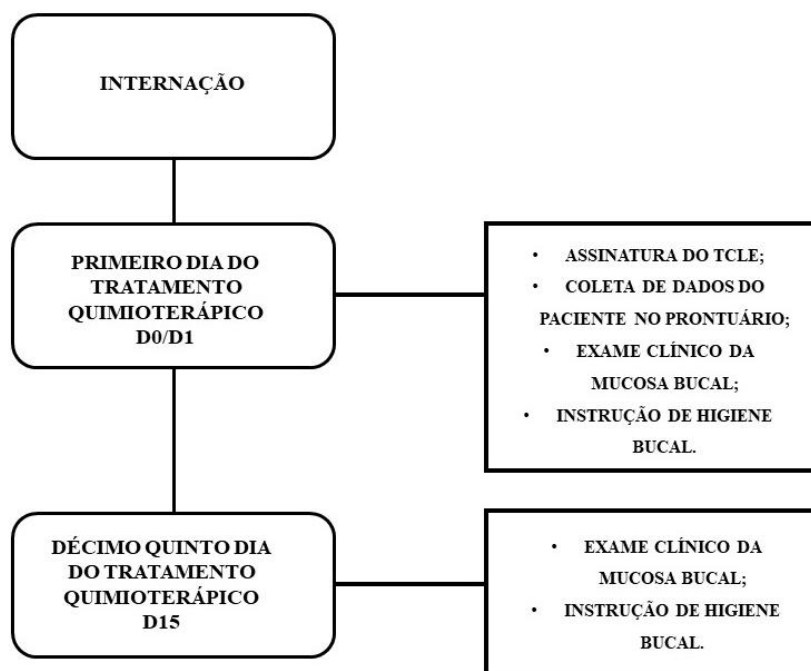


Figura 2. Fluxograma de pesquisa nos dois momentos de exame da mucosa bucal.

RESULTADOS

Informações de acordo com o sexo, idade, tipo de LL, protocolo utilizado, grupo de risco e manifestações bucais durante a prefase/indução do tratamento quimioterápico dos 25 pacientes avaliados no estudo estão apresentados na tabela 2.

Tabela 2. Distribuição dos pacientes de acordo com o sexo, idade, tipo de leucemia, grupo de risco e manifestações bucais durante a prefase/indução do tratamento quimioterápico.

Variáveis	Números de casos (n=25)	Porcentagem
Sexo		
Masculino	16	64 %
Feminino	09	56 %
Raça		
Pardo	21	84 %
Leucoderma	06	16 %
Leucemia Linfoblástica		
Células B	24	96 %
Células T	01	04 %
Grupo de Risco GBTLI 2009 (n=09)		
Alto Risco	06	66,7 %
Baixo Risco	03	33,3%
Grupo de Risco BFM 2009 (n=16)		
Alto Risco	05	31,25%
Risco Intermediário	04	25%
Baixo Risco	07	43,75%
Presença de Manifestações bucais		
Não	14	56%
Sim (D0/D1=4; ambos=4; D15=3)	11	44%

Desses pacientes, 56% (n=14) apresentaram mucosa hígida, enquanto 44% (n=11) mostraram manifestações bucais. Estes somaram 19 ocorrências de manifestações bucais, sendo a maior incidência em D0/D1 (52,6% n=10). Quanto à distribuição dos achados, seis (06) manifestações orais foram encontradas somente no D0/D1, distribuídas em 4 pacientes, nove (09) manifestações aconteceram em 4 pacientes em D0/D1 e D15. Outras quatro (04) manifestações bucais ocorreram em D15, distribuídas entre 3 pacientes,

conforme figura 3.

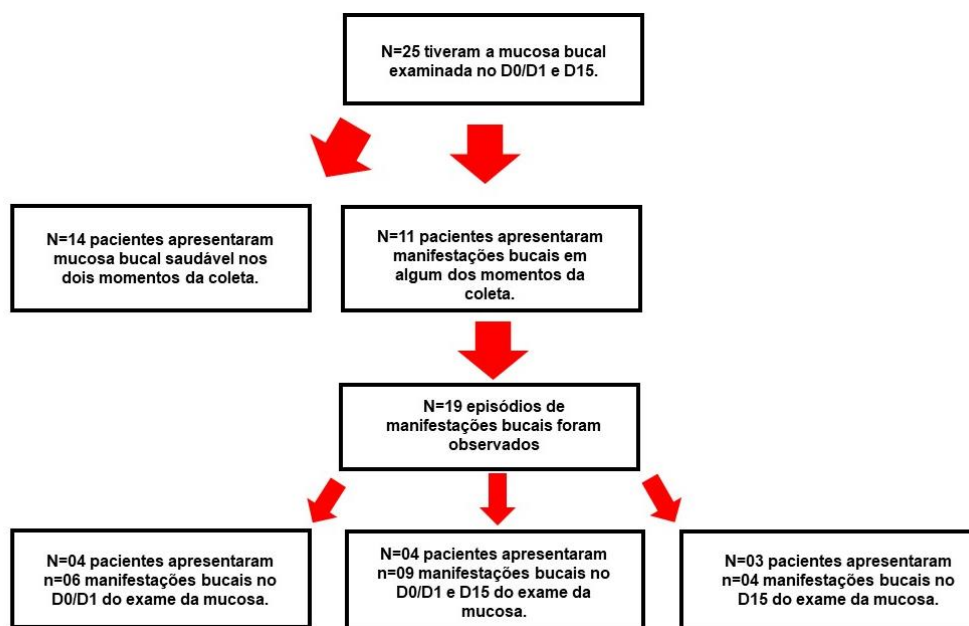


Figura 3. Distribuição dos 25 pacientes com mucosa bucal examinada em D0/D1 e D15 e do momento do exame em que foram observados o surgimento dos 19 episódios de manifestações bucais.

Quanto aos tipos e frequência de manifestações bucais encontradas, as mais incidentes foram a presença de petéquias, que acometeu 4 pacientes e foi observada em 31,6% (n=06) dos exames, o ressecamento labial, que acometeu 5 pacientes e foi observado em 26,3% (n=5) dos exames. O agravo específico do tratamento quimioterápico - mucosite bucal - foi observado em 3 pacientes em 15,8% (n=3) dos exames, sendo todas as ocorrências classificadas como graduação 2. Equimose foi vista em 2 pacientes em 10,5% (n=2) dos exames, enquanto palidez de mucosa, úlcera bucal e pericoronarite foram diagnosticadas em 5,3% (n=1) dos exames em 3 paciente diferentes, respectivamente. A Figura 4 mostra a frequência desses achados nos pacientes em n=19 episódios de manifestações orais.

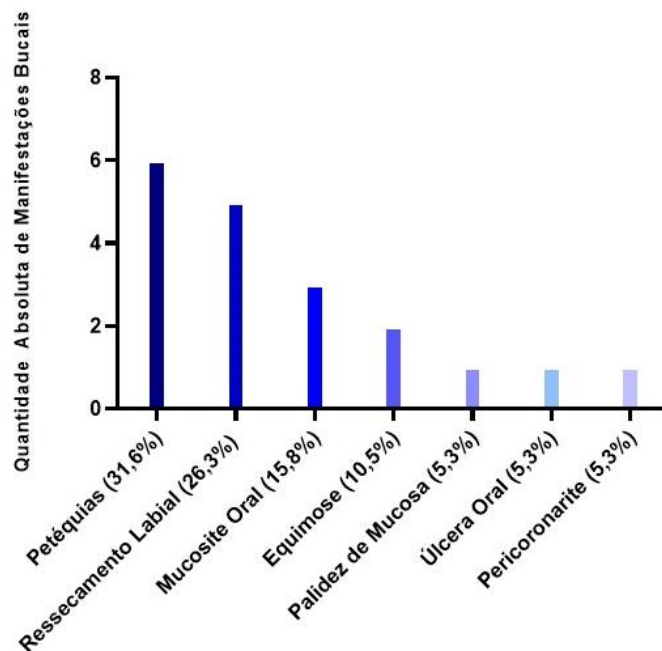


Figura 4: Distribuição da frequência das 19 ocorrências de manifestações bucais observadas.

A localização anatômica das manifestações foram lábios superior e inferior, mucosa labial, gengiva, palato mole, fundo de vestibulo labial e ventre lingual, sendo a mucosa não-queratinizada o sítio de predileção (84,2%, n=16). A tabela 3 detalha todas as ocorrências de manifestações bucais encontradas em cada um dos 11 pacientes.

Tabela 3. Descrição individualizada dos 11 pacientes que apresentaram manifestações orais com o tipo de manifestação bucal, idade, localização anatômica, momento do exame em que foram diagnosticadas e protocolo de tratamento.

Paciente	Idade	Manifestação Bucal	Localização Anatômica	DO/D1	D15	Protocolo
1.	3 anos	Ressecamento Labial	Lábio Inferior	x		GBTLI 2009
2.	9 anos	a. Petéquias b. Ressecamento Labial	a. Palato Mole b. Lábios Superior e Inferior	x	e	GBTLI 2009
3.	4 anos	a. Ressecamento Labial b. Equimose	a. Líbio Superior b. Mucosa labial inferior	x		GBTLI 2009
4.	2 anos	Petéquias	a. Gengiva Livre b. Palato Mole	Marginal x(a)	x(b)	GBTLI 2009

5.	7 anos	Ressecamento Labial	Lábio Inferior		x		GBTLI 2009
6.	7 anos	Mucosite Grau 2	Ventre lingual		x		GBTLI 2009
7.	11 anos	Palidez mucosa	de a.Lábios Superior e Inferior b.Mucosa Mastigatória		x		BFM 2009
8.	8 anos	a.Mucosite Grau 2 b.Úlcera Bucal	a. Mucosa Labial Superior b. Fundo de Vestíbulo Superior		x		BFM 2009
9.	14 anos	Petéquias	Palato Mole		x	x	BFM 2009
10.	8 anos	a.Ressecamento Labial b.Equimose c.Pericoronarite	a. Líbio Inferior b.Mucosa Labial Inferior c.Gengiva Marginal do dente 36 parcialmente irrompido.		x (a)	x(b;c)	BFM 2009
11.	3 anos	a.Petéquias b.Mucosite Grau 2	a.Gengiva Inserida Marginal Livre a1.Lábio Superior b.Mucosa Labial Inferior		x(a;a1)	x (b)	BFM 2009

Da amostra, 64% (n=16) eram do sexo masculino, com todos os pacientes entre 1 e 14 anos. A média de idade ao diagnóstico foi de 6,9 anos – mediana 5,5 anos. Maior incidência de LL de células B (96% n=24). Todos os pacientes são residentes do estado do Amazonas, sendo 92% (n=23) nascidos no mesmo estado e 8% (n=2) naturais de outros estados da região norte. Quanto ao protocolo terapêutico, 36% (n=9) foram alocados no protocolo GBTLI LLA-2009 e 64% (n=16) foram tratados sob protocolo ALL IC-BFM 2009.

DISCUSSÃO

Essa pesquisa apresentou dados epidemiológicos acerca das manifestações bucais decorrentes da leucemia linfoblástica em 25 pacientes infantojuvenis. Destes, 56% (n=14) mostraram mucosa hígida no início e no décimo quinto dia do tratamento quimioterápico, enquanto 44% (n=11) dos pacientes apresentaram manifestações bucais em algum ou nos dois momentos do exame. Ao todo, somaram-se 19 episódios de manifestações bucais, sendo eles petéquias (31,6%;n=06), ressecamento labial (26,3%;n=05), mucosite bucal (15,8%;n=03), equimose (10,5%;n=2) e palidez de mucosa, úlcera bucal e pericoronarite (5,3%;n=01 cada).

Em nossa revisão da literatura sobre as manifestações bucais encontradas em pacientes com leucemia, constatamos que há uma lacuna na literatura em diferenciar se tais manifestações estão diretamente relacionadas a doença de base ou se representam apenas sequela do tratamento. Essencialmente, o que está bem estabelecido na literatura é a ocorrência de mucosite bucal como sequela da toxicidade dos medicamentos utilizados na quimioterapia, sobretudo Metotrexato^(15,16), presente nos protocolos em concentrações e frequências variadas. A comparação dos nossos achados em relação aos da literatura estão apresentados na tabela 4. Concernente ao local de apresentação dessas manifestações bucais, nossos achados são coerentes com a literatura, que relata áreas de mucosa não-queratinizada tais como mucosa labial, mucosa bucal, palato mole, superfície ventral e lateral da língua como sítio de predileção dessas lesões.^(7,,17,18).

Tabela 4. Pesquisa por referencial teórico na literatura disponível sobre as manifestações bucais relacionadas às LL e/ou ao tratamento quimioterápico.

TÍTULO	AUTORES/REVISTA	DESENHO DO ESTUDO	METODOLOGIA	RESULTADOS
Oral health in children with acute lymphoblastic leukaemia: before and after chemotherapy treatment	Parra JJ, Alvarado MC, Monsalve P, Costa ALF, Montesinos GA, Parra PA. Eur Arch Paediatr Dent. 2019	Estudo Prospectivo.	32 pacientes entre 1 e 14 anos diagnosticados com LL. Pacientes examinados antes e no 17º dia após a quimioterapia.	Mucosite bucal acometeu 75% (n=24) dos pacientes, sendo 34,4% (n=11) grau 1 e 40,6% (n=13) grau 2 no D17. Palidez de mucosa foi observada em 31,25% (n=10) pacientes, enquanto 25% (n=8) apresentaram equimose no D1.
Oral manifestations resulting from chemotherapy in children with acute lymphoblastic leukemia.	Morais EF, Lira JA, Macedo RA, Santos KS, Elias CT, Morais Mde L. Braz J Otorhinolaryngol. 2014.	Revisão sistemática da literatura.	Grupo de crianças e adolescentes de 2-18 anos diagnosticadas com LLA os efeitos da quimioterapia na cavidade bucal.	Agravos mais frequentes foram mucosite bucal e candidíase, periodontite e gengivite. Os locais mais acometidos foram mucosa bucal e mucosa labial.
Prospective evaluation of HSV, Candida spp., and oral bacteria on the severity of oral mucositis in pediatric acute lymphoblastic leukemia.	de Mendonça RM, de Araújo M, Levy CE, Morari J, Silva RA, Yunes JA, Brandalise SR. Support Care Cancer. 2012	Estudo longitudinal. Coorte prospectiva.	71 pacientes diagnosticados com LL e tratados sob protocolo GBTLI-99. Mucosa bucal avaliada no 14º e 56º dias.	A maioria dos pacientes 91,5% (n=61) apresentaram mucosite bucal no D14, sendo 65,3% (n=47) grau 1, 13,9% (n=10) grau 2 e 11% (n=8) grau 3.

<p>Oral manifestations in pediatric patients receiving chemotherapy for acute lymphoblastic leukemia.</p>	<p>Ponce-Torres E, Ruíz-Rodríguez Mdel S, Alejo-González F, Hernández-Sierra JF, Pozos-Guillén Ade J. J Clin Pediatr Dent. 2010</p>	<p>Estudo Transversal.</p>	<p>49 pacientes diagnosticados com LL entre 2 e 14 anos de idade em tratamento quimioterápico exclusivo.</p>	<p>Ressecamento labial em 93,80% dos pacientes (n=46), palidez de mucosa em 71,42% (n=35) Equimose em 36,73% (n=18) e presença de petéquias em 34,70% (n=17) dos pacientes.</p>
<p>Manifestações bucais da leucemia linfoblástica: estudo clínico prospectivo em centro de referência hematológico no Amazonas.</p>	<p>Melina Cuenca de Mello e Pias; Gerson de Oliveira Paiva Neto; Célia Maria Bolognese Ferreira; Tatiana Nayara Libório-Kimura.</p>	<p>Estudo clínico, prospectivo e epidemiológico.</p>	<p>25 pacientes diagnosticados com LL-B ou T e tratados sob protocolo GBTLI LLA-2009 e BFM 2009. Mucosa bucal avaliada no D0/D1 e D15.</p>	<p>Manifestações bucais vistas em 44% (n=11) dos pacientes, sem diferenças entre os dois momentos avaliados. Das 19 manifestações encontradas, petéquias foram observadas em 31,6% (n=6) dos exames, seguido de ressecamento labial em 26,3%(n=5) e mucosite bucal em apenas 15,8% (n=3) dos exames, com graduação 2..</p>

A mucosite bucal foi raramente verificada em nossos achados, havendo a presença sobretudo de outras manifestações bucais inespecíficas, como petéquias, lábios ressecados, equimose, palidez de mucosa e pericoronarite. A ocorrência de mucosite bucal em pacientes leucêmicos tratados exclusivamente por quimioterapia costuma ser mais baixa do que naqueles que também estão recebendo radioterapia e/ou transplante de medula óssea⁽¹⁹⁾. De maneira geral, a mucosite bucal tem sido relatada em 40% ou mais dos pacientes com leucemia^(19,20,21,22).

A presença de petéquias em mucosa bucal foi descrita na literatura por alguns pesquisadores em palato mole e mucosa bucal^(15,23,24). Embora Gandhi tenha observado essa manifestação bucal em 22,6% (n=14) dos pacientes recebendo quimioterapia para diversas neoplasias, Ponce-Torres, examinando pacientes em tratamento para leucemia linfoblástica, encontrou frequência maior, 35,7% (n=17) nessa população^(15,24). A presença de lábios ressecados em pacientes quimioterápicos também é relatada na literatura, como Ponce-Torres que identificou essa condição em 93,8% (n=46) de sua amostra⁽²⁴⁾. O ressecamento labial pode estar correlacionado a outros fatores além da quimioterapia, possivelmente a permanente exposição dos pacientes institucionalizados ao ar condicionado⁽²⁵⁾.

A equimose em mucosa labial de pacientes com leucemia também foi relatada, com frequências variando de 25% (n=8) a 36,73% (n=18)^(16,21). Além disso, outras manifestações foram descritas ao longo do tratamento quimioterápico desses pacientes. A palidez de mucosa foi encontrada em 43,4% (n=9) e 31,25% (n=10)^(21,23). Além disso, o acometimento por infecções bucais (fúngicas, virais ou bacterianas) em pacientes recebendo quimioterapia é um

achado frequente^(7,15,26,27). No presente trabalho tais manifestações bucais podem representar achados ocasionais.

Em recente publicação de série de casos realizada na mesma Instituição de nossa pesquisa, alterações bucais foram observadas em 3 de 9 pacientes com LL-B sob tratamento pelo protocolo GBTLI-LLA 2009, sendo elas eritema, lábios ressecados e episódio de xerostomia⁽²⁸⁾.

Em nosso estudo foi escolhida a prefase/indução para avaliação dos pacientes em razão da maior possibilidade de manifestações bucais nessa etapa do tratamento devido a imediata mucotoxicidade das drogas quimioterápicas utilizadas nessa fase. A maioria dos artigos disponíveis também elegeu a primeira fase do tratamento para avaliação bucal^(7,16,23,29). Além disso, durante a nossa pesquisa, dois protocolos de tratamento quimioterápico foram adotados. Em setembro/2018 os pacientes eram tratados sob o protocolo GBTLI LLA-2009, no qual até o D15, são usadas as medicações Prednisona, Metotrexato, Dexametasona, L-Asparaginase, Vincristina, Daunorrubicina e Ara-c (Citarabina). Para os grupos de alto e baixo risco de recaída são usadas as mesmas medicações, porém em dosagens e momentos diferentes⁽¹¹⁾. Em janeiro de 2019 este protocolo foi temporariamente suspenso e até o final desta pesquisa, em agosto/2019, os pacientes passaram a ser tratados pelo protocolo ALL IC-BFM 2009, amplamente utilizado em grandes centros de tratamento pelo mundo. De forma semelhante, esse protocolo faz uso da Prednisona, Vincristina, Daunorrubicina, L-Asparaginase e Metotrexato. A duração da indução nessa terapêutica é de 33 dias⁽¹²⁾.

Quanto aos dados referentes a sexo e média de idade dos pacientes, nosso estudo teve 64% (n=16) pacientes do sexo masculino, com média de idade

ao diagnóstico de 6,9 anos. Nossos dados estão em concordância com o estudo que recrutou 42 pacientes com LL entre 0 e 19 anos e a média de idade entre os pacientes era de 7,1 anos⁽¹⁷⁾. Esses dados também são semelhantes aos de pesquisadores na mesma instituição – ambos com amostras compostas por 57,14% (n=12) pacientes do sexo masculino^(25,30).

As leucemias linfoblásticas contabilizam, em média, 30% de todos os diagnósticos de neoplasias entre 0 e 14 anos e tem o maior impacto no total da incidência de câncer em pacientes infantojuvenis⁽³¹⁾. Esse dado está em concordância com nosso estudo e nenhum paciente incluído tinha mais de 15 anos.

Em artigo com dados epidemiológicos sobre leucemias agudas no Estado do Amazonas de 2005 a 2015, dos 843 pacientes da pesquisa, 68,45% (n=577) foram diagnosticados com LL. Desses, 91% (n=459) foram diagnosticados com LL de células B, enquanto 9% (n=52) foram diagnosticados com LL de células T⁽³⁾. Esses valores estão proporcionalmente em concordância com os achados de nossa pesquisa, dado que dos 25 pacientes incluídos, n=16 (96%) tinham diagnóstico de LL-B e n=1 (4%) LL-T.

Atualmente, na busca de um tratamento mais completo para o paciente, os cuidados bucais ocupam lugar estratégico na terapia de suporte. Com isso, reforça-se o sentido do especialista em odontopediatria desempenhando função estratégica dentro da equipe multidisciplinar que assiste o paciente leucêmico^(6,8,9). O HEMOAM possui equipe odontológica atuante para manejo dos pacientes em tratamento quimioterápico.

As limitações encontradas no presente trabalho referem-se sobretudo a baixa casuística, ao tipo de amostra - de conveniência - oriunda de único centro

de tratamento e também a provável exclusão de pacientes transferidos para outros hospitais da cidade pela necessidade de unidade para terapia intensiva (UTI), em função de agravamento da doença. Alguns desses casos estão relacionados a pacientes com LL-T, cuja gravidade costuma ser maior que o de células B, o que limitou nosso acesso a esses pacientes⁽⁴⁾. Em virtude das limitações encontradas nesse estudo, essa amostra pode não ser representativa dos pacientes com LL de células B ou T. Dessa maneira, a baixa ocorrência de manifestações bucais pode estar relacionada tanto à quantidade e perfil de pacientes alocados no estudo quanto à provável baixa toxicidade dos protocolos utilizados.

Considerando a escassez de dados inerentes a manifestações bucais de pacientes com leucemia linfoblástica no norte do Brasil, o presente estudo trouxe informações do único centro de referência em hematologia da região norte do país e aprimorou dados epidemiológicos ainda pouco conhecidos acerca dos pacientes diagnosticados neste centro e que foram tratados sob os protocolos GBTLI LLA-2009 e ALL IC-BFM 2009.

CONCLUSÃO

A incidência de mucosite bucal, classicamente verificada na literatura como seqüela do tratamento em pacientes com leucemia, foi incipiente nesta pesquisa, estando outras manifestações bucais inespecíficas encontradas em baixa frequência. Este perfil pode estar relacionado à baixa casuística da pesquisa, bem como à provável toxicidade dos protocolos adotados, ou ainda à atuação da equipe odontológica na Instituição, o que poderia favorecer a prevenção de agravos bucais.

REFERÊNCIAS

1. Hoffbrand AV, Moss PAH, Pettit JE. Fundamentos em hematologia. 7. ed. Porto Alegre, RS: ARTMED; 2018.
2. Zuckerman T, Rowe JM. Pathogenesis and prognostication in acute lymphoblastic leukemia. *F1000Prime Rep.* 2014;8(6):59. doi: 10.12703/P6-59.
3. Silva-Junior AL, Alves FS, Kerr MWA, Xabregas LA, Gama FM, Rodrigues MGA, et al. Acute lymphoid and myeloid leukemia in a Brazilian Amazon population: Epidemiology and predictors of comorbidity and deaths. *PLoS ONE* 14(8):e0221518. doi: 10.1371/journal.pone.0221518.
4. Kato M, Manabe A. Treatment and biology of pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Int.* 2018; 60(1):4-12. doi: 10.1111/ped.13457.
5. Oskarsson T, Söderhäll S, Arvidson J, Forestier TL, Hellebostad M, Lahteenmaki M, et al. Treatment-related mortality in relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer.* 2017; 65(17): doi: 10.1002/pbc.26909.
6. Lowal KA, Alaizari NA, Tarakji B, Petro W, Hussain KA, Altamimi MAA, et al. Dental considerations for leukemic pediatric patients: an updated review for general dental practitioner. *Mater Sociomed.* 2015; 27(5):359-362. doi: 10.5455/msm.2015.27.359-362.
7. Freitas de Moraes EF, Lira JAS, Macedo RAP, Santos KS, Elias CTV, Moraes MLSA. Oral manifestations resulting from chemotherapy in children with acute lymphoblastic leukemia. *Braz Jour Otorrin.* 2014.80(1):78-85. doi: 10.5935/1808-8694.20140015.
8. Javed F, Utreja A, Bello Correa FO, Al-Askar M, Hudieb M, Qayyum F, Al-Rasheed A, Almas K, Al-Hezaimi K. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2012.83(3):303-9.

doi: 10.1016/j.critrevonc.2011.11.003.

9. American Academy of Pediatric Dentistry. The Reference Manual of Pediatric Dentistry. Dental Management of Pediatric Patients Receiving Immunosuppressive Therapy and/or Radiation Therapy. 2019-2020. 40(6): 422-430. Disponível em: [[https://www.aapd.org/research/oral-health-policies--recommendations/dental-management-of-pediatric-patients-receiving-immunosuppressive-therapy-andor-radiation-therapy/.](https://www.aapd.org/research/oral-health-policies--recommendations/dental-management-of-pediatric-patients-receiving-immunosuppressive-therapy-andor-radiation-therapy/)] Acessado em [02/01/2020].

10. Cuschieri S. Saudi J Anaesth. The STROBE guidelines. 2019 Apr;13(Suppl 1):S31-S34. doi: 10.4103/sja.SJA_543_18.

11. Sociedade Brasileira de Oncologia Pediátrica. Protocolo Brasileiro de tratamento da leucemia linfóide aguda na infância GBTLI LLA-2009. São Paulo: Campinas; 2011;1-347.

12. ALL IC-BFM 2009. A Randomized Trial of the I-BFM-SG for the Management of Childhood non-B Acute Lymphoblastic Leukemia. [acesso em 05 mai 2019]. Disponível em: http://www.bialaczka.org/wp-content/uploads/2016/10/ALLIC_BFM_2009.pdf.

13. Ministério da Saúde, 2006. Serviços Odontológicos. Prevenção e Controle de Riscos. Agência Nacional de Vigilância Sanitária, Brasil: Brasília; 2006. E-book disponível no site <http://www.anvisa.gov.br/servicosaude/manuais/manual_odonto.pdf > Acesso em Jan/2020.

14. World Health Organization, 1979. Handbook for Reporting Results of Cancer Treatment. World Health Organization, Switzerland: Geneva, 1979. E-book disponível no site <<https://apps.who.int/iris/handle/10665/37200>> Acessado in

June/2019.

15. Gandhi K, Datta G, Ahuja S, Saxena T, G Datta A. Prevalence of Oral Complications occurring in a Population of Pediatric Cancer Patients receiving Chemotherapy. *Int J Clin Pediatr Dent.* 2017;10(2):166-171. doi: 10.5005/iD-journals-10005-1428.

16. Garrocho-Rangel JA, Herrera-Moncada M, Márquez-Preciado R, Tejeda-Nava F, Ortiz-Zamudio JJ, Pozos-Guillén A. Oral mucositis in paediatric acute lymphoblastic leukemia patients receiving methotrexate-based chemotherapy: case series. *Eur J Paediatr Dent.* 2018;19(3):239-242. doi: 10.23804/ejpd.2018.19.03.13.

17. Ribeiro ILA, Limeira RRT, Dias de Castro R, Ferreti Bonan PR, Valença AMG. Oral Mucositis in Pediatric Patients in Treatment for Acute Lymphoblastic Leukemia. *Int J Environ Res Public Health.* 2017;14(12) doi:10.3390/ijerph14121468.

18. Padmini C, Bai KY. Oral and Dental Considerations in Pediatric Leukemic Patient. *ISRN Hematology.* 2014;14(11).<http://dx.doi.org/10.1155/2014/895721>

19. Ritwik P. Dental Care for Patients With Childhood Cancers. *Ochsner J.* 2018;18(4):351-357. doi: 10.31486/toj.18.0061.

20. Mendonça RM, de Araújo M, Levy CE, Morari J, Silva RA, Yunes JA, Brandalise SR. Prospective evaluation of HSV, Candida spp., and oral bacteria on the severity of oral mucositis in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Support Care Cancer.* 2012;20(5):1101-7. doi: 10.1007/s00520-011-1190-0.

21. Parra JJ, Alvarado MC, Monsalve P, Costa ALF, Montesinos GA, Parra PA. Oral health in children with acute lymphoblastic leukaemia: before and after chemotherapy treatment. *Eur Arch Paediatr Dent.* 2019.18. doi:

10.1007/s40368-019-00454-4.

22. Aggarwal A, Pai KM. Orofacial Manifestations of Leukemic Children on Treatment: A Descriptive Study. *Int J Clin Pediatr Dent* 2018;11(3):193-198. doi: 10.5005/jp-journals-10005-1510.

23. de Oliveira Lula EC, de Oliveira Lula CE, Alves CM, Lopes FF, Pereira AL. Chemotherapy-induced oral complications in leukemic patients. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2007;71(11):1681-5. doi: 10.1016/j.ijporl.2007.07.006.

24. Ponce-Torres E, Ruíz-Rodríguez Mdel S, Alejo-González F, Hernández-Sierra JF, Pozos-Guillén Ade J. Oral manifestations in pediatric patients receiving chemotherapy for acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Pediatr Dent.* 2010;34(3):275-9. doi: 10.17796/jcpd.34.3.y060151580h301t7.

25. Paiva-Neto GO. Leucemia linfoblástica de células B (LLL-B): incidência de agravos bucais e índices hematológicos em pacientes pediátricos em tratamento pelo protocolo GBTLI LLA-2009. Dissertação. (*Programa de Pós-Graduação em Odontologia*) - Universidade Federal do Amazonas, Manaus. 2018.

26. Mendonça RM, Araújo Md, Levy CE, Morari J, Silva RA, Yunes JA, Brandalise SR. Oral Mucositis in Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia Patients: Evaluation of Microbiological and Hematological Factors. *Pediatr Hematol Oncol.* 2015;32(5):322-30. doi: 10.3109/08880018.2015.1034819.

27. Kamasaki Y, Satoh K, Nishiguchi M, Hoshino T, Fujiwara T. Acute oral complications in a pediatric patient with acute lymphoid leukemia. *Pediatr Int.* 2016;58(6):484-487. doi: 10.1111/ped.12829.

28. Oliveira JMS, Pereira JV, Lira EC, Santos CMB, Paiva-Neto, GO, Libório-Kimura TN. Evaluation of the buccal mucosa of patients with acute lymphocytic

leukemia: A case series study. *Rev Port Estomatol Med Dent Cir Maxilofac.*2019;60(5):163-168. <http://doi.org/10.24873/j.rpemd.2020.01.691>.

29. Subramaniam P, Babu KL, Nagarathna J. *J Clin Pediatr Dent. Oral Manifestations In Acute Lymphoblastic Leukemic Children Under Chemotherapy.*2008;32(4):319-24.doi: 0.17796/jcpd.32.4.0p1462t621w20477.

30. Cunha RG. Quantificação do HSV-1 na mucosa bucal de pacientes pediátricos com Leucemia Linfoblástica Aguda. 2016. Dissertação.(Programa de Pós Graduação em Ciências da Saúde) – Universidade Federal do Amazonas, Manaus. 2016.

31. Steliarova-Foucher E, Colombet M, Ries LAG, Moreno F, DolyaA, Bray F, Hesselting P, Shin HY, Stiller CA. *Lancet Oncol.* 2017;18(6):719-731. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30186-9.

5. CONCLUSÃO

- A incidência de mucosite bucal, classicamente verificada na literatura como sequela do tratamento em pacientes com leucemia, foi incipiente nesta pesquisa.
- Outras manifestações bucais inespecíficas foram encontradas em baixa frequência.
- Nossos achados podem estar relacionados à baixa casuística da pesquisa, bem como à provável baixa toxicidade dos protocolos adotados, ou ainda à atuação da equipe odontológica na Instituição, o que poderia favorecer a prevenção de manifestações bucais.

6.REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hoffbrand AV, Moss PAH, Pettit JE. Fundamentos em hematologia. 7. ed. Porto Alegre, RS: ARTMED; 2018.
2. Zuckerman T, Rowe JM. Pathogenesis and prognostication in acute lymphoblastic leucemia. *F1000Prime Rep.*2014;8(6):59. doi: 10.12703/P6-59
3. Steliarova-Foucher E, Colombet M, Ries LAG, Moreno F, DolyaA, Bray F, Hesseling P, Shin HY, Stiller CA. *Lancet Oncol.* 2017;18(6):719-731. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30186-9.
4. Ministério da Saúde, 2018. Estimativa 2018: incidência de Câncer no Brasil. Instituto Nacional de Câncer, Brasil: Rio de Janeiro; 2018. Ebook disponível no site <https://www.inca.gov.br/publicacoes/livros/estimativa-2018-incidencia-de-cancer-no-brasil>. Acesso em jan/2020.
5. Silva-JuniorAL, Alves FS, Kerr MWA, Xabregas LA, Gama FM, Rodrigues MGA, et al. Acute lymphoid and myeloid leukemia in a Brazilian Amazon population: Epidemiology and predictors of comorbidity and deaths. *PLoS ONE* 14(8):e0221518. doi: 10.1371/journal.pone.0221518.
6. Kato M, Manabe A. Treatment and biology of pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Int.* 2018; 60(1):4-12. doi: 10.1111/ped.13457.
7. Oskarsson T, Söderhäll S, Arvidson J, Forestier TL, Hellebostad M, Lahteenmaki M, et al. Treatment-related mortality in relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer.* 2017; 65(17): doi: 10.1002/pbc.26909.
8. Freitas de Morais EF, Lira JAS, Macedo RAP, Santos KS, Elias CTV, Morais MLSA. Oral manifestations resulting from chemotherapy in children with acute lymphoblastic leucemia. *Braz Jour Otorrin.* 2014.80(1):78-85. doi: 10.5935/1808-8694.20140015.
9. Lowal KA, Alaizari NA, Tarakji B, Petro W, Hussain KA, Altamimi MAA, et al. Dental considerations for leukemic pediatric patients: an updated review for general dental practitioner. *Mater Sociomed.*2015; 27(5)359-362. doi: 10.5455/msm.2015.27.359-362.
10. Aggarwal A, Pai KM. Orofacial Manifestations of Leukemic Children on Treatment: A Descriptive Study. *Int J Clin Pediatr Dent* 2018;11(3):193-198.18. doi: 10.5005/jp-journals-10005-1510.
11. Dholam KP, Gurav S, Dugad J, Banavli S. Correlation of oral health of children with acute leukemia during the induction phase. *Indian J Med Paediatr Oncol.* 2014 Jan-Mar; 35(1): 36–39. doi: 10.4103/0971-5851.133717
12. American Academy of Pediatric Dentistry. The Reference Manual of Pediatric Dentistry. Dental Management of Pediatric Patients Receiving Immunosuppressive Therapy and/or Radiation Therapy. 2019-2020. 40(6): 422-430. Disponível em: [<https://www.aapd.org/research/oral-health-policies--recommendations/dental-management-of-pediatric-patients-receiving-immunosuppressive-therapy-andor-radiation-therapy/>.] Acessado em [02/01/2020].
13. Garrocho-Rangel JA, Herrera-Moncada M, Márquez-Preciado R, Tejeda-Nava F, Ortiz-Zamudio JJ, Pozos-Guillén A. Oral mucositis in paediatric acute lymphoblastic leukemia patients receiving methotrexate-based chemotherapy: case series. *Eur J Paediatr Dent.* 2018;19(3):239-242. doi: 10.23804/ejpd.2018.19.03.13.
14. Subramaniam P, Babu KL, Nagarathna J. *J Clin Pediatr Dent.* Oral Manifestations In Acute Lymphoblastic Leukemic Children Under Chemotherapy.2008;32(4):319-24.doi: 0.17796/jcpd.32.4.0p1462t621w20477.
15. Gandhi K, Datta G, Ahuja S, Saxena T, G Datta A. Prevalence of Oral

- Complications occurring in a Population of Pediatric Cancer Patients receiving Chemotherapy. *Int J Clin Pediatr Dent.* 2017;10(2):166-171. doi: 10.5005/iD-journals-10005-1428.
16. Javed F, Utreja A, Bello Correa FO, Al-Askar M, Hudieb M, Qayyum F, Al-Rasheed A, Almas K, Al-Hezaimi K. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2012;83(3):303-9. doi: 10.1016/j.critrevonc.2011.11.003.
 17. Azher U, Shiggaon N. Oral health status of children with acute lymphoblastic leukemia undergoing chemotherapy. *Indian J Dent Res.* 2013 Jul-Aug;24(4):523. doi: 10.4103/0970-9290.118371.
 18. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, Bloomfield CD, Cazzola M, Vardiman JW. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood.* 2016;127(20):2391-2406. doi: 10.1182/blood-2016-03-643544.
 19. Leonard JP, Martin P, Roboz JG. Practical Implications of the 2016 Revision of the World Health Organization Classification of Lymphoid and Myeloid Neoplasms and Acute Leukemia. *J Clin Oncol.* 2017 Aug 10;35(23):2708-2715. doi: 10.1200/JCO.2017.72.6745.
 20. Eden T. Aetiology of childhood leukaemia. *Cancer Treat Rev.* 2010; 36(4):286-97. doi: 10.1016/j.ctrv.2010.02.004
 21. Sociedade Brasileira de Oncologia Pediátrica. Protocolo Brasileiro de tratamento da leucemia linfóide aguda na infância GBTLI LLA-2009. São Paulo: Campinas; 2011;1-347.
 22. ALL IC-BFM 2009. A Randomized Trial of the I-BFM-SG for the Management of Childhood non-B Acute Lymphoblastic Leukemia. [acesso em 05 mai 2019]. Disponível em: http://www.bialaczka.org/wp-content/uploads/2016/10/ALLIC_BFM_2009.pdf.
 23. Mendonça RM, de Araújo M, Levy CE, Morari J, Silva RA, Yunes JA, Brandalise SR. Prospective evaluation of HSV, Candida spp., and oral bacteria on the severity of oral mucositis in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Support Care Cancer.* 2012;20(5):1101-7. doi: 10.1007/s00520-011-1190-0.
 24. Inaba H, Pui CH. Glucocorticoid use in acute lymphoblastic leukemia: comparison of prednisone and dexamethasone. *Lancet Oncol.* 2010 Nov; 11(11): 1096–1106. doi: 10.1016/S1470-2045(10)70114-5
 25. Mendonça RM, Araújo Md, Levy CE, Morari J, Silva RA, Yunes JA, Brandalise SR. Oral Mucositis in Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia Patients: Evaluation of Microbiological and Hematological Factors. *Pediatr Hematol Oncol.* 2015;32(5):322-30. doi: 10.3109/08880018.2015.1034819.
 26. Sonis ST. The pathobiology of mucositis. *Nature Reviews Cancer.* 2004; 4: 277- 84. Doi: 10.1038/nrc1318
 27. Sonis ST. Oral Mucositis. *AntiCancer Drugs* 2011 Aug;22(7):607-12. doi: 10.1097/CAD.0b013e3283462086.
 28. Padmini C, Bai KY. Oral and Dental Considerations in Pediatric Leukemic Patient. *ISRN Hematology.* 2014;14(11).<http://dx.doi.org/10.1155/2014/895721>
 29. Ribeiro ILA, Limeira RRT, Dias de Castro R, Ferreti Bonan PR, Valença AMG. Oral Mucositis in Pediatric Patients in Treatment for Acute Lymphoblastic Leukemia. *Int J Environ Res Public Health.* 2017;14(12) doi:10.3390/ijerph14121468.
 30. Velten DB, et al. Prevalence of oral manifestations in children and adolescents with cancer submitted to chemotherapy. *BMC Oral Health.* 2017 17(1): 49-51. doi: 10.1186/s12903-016-0300-2
 31. World Health Organization, 1979. Handbook for Reporting Results of Cancer

- Treatment. World Health Organization, Switzerland: Geneva, 1979. E-book disponível no site <<https://apps.who.int/iris/handle/10665/37200>> Acessado in June/2019.
32. Sung L, et al. Validation of Oral Mucositis Assessment Scale in Pediatric Cancer. *Pediatr Blood Cancer*. 2007; 149(3):149-153. doi: 10.1002/pbc.20863.
33. Otmani N, et al. Determinants of severe bucal mucositis in paediatric cancer patients: a prospective study. *Int J Paediatr Dent*. 2011; 21(3):210-6. doi: 10.1111/j.1365-263X.2011.01113.x
34. Neville BW, Damm DD. *Patologia Oral e Maxilofacial*. 4.ed. São Paulo, São Paulo: Editora Elsevier; 2016.
35. Ministério da Saúde, 2006. *Serviços Odontológicos. Prevenção e Controle de Riscos*. Agência Nacional de Vigilância Sanitária, Brasil: Brasília; 2006. E- book disponível no site <http://www.anvisa.gov.br/servicosaude/manuais/manual_odonto.pdf> Acesso em Jan/2020.

7. ANEXOS E APÊNDICES

7.1 Termo De Consentimento Livre E Esclarecido

FUNDAÇÃO HOSPITALAR DE HEMATOLOGIA E HEMOTERAPIA DO
AMAZONAS-FHEMOAM
TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

Convidamos o(a) menor sob sua responsabilidade para participar da Pesquisa **“MANIFESTAÇÕES BUCAIS DA LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA EM PACIENTES INFANTOJUVENIS: ESTUDO CLÍNICO PROSPECTIVO EM CENTRO DE REFERÊNCIA HEMATOLÓGICO DO AMAZONAS”**, sob a responsabilidade da pesquisadora Melina Cuenca de Mello, que pretende avaliar as manifestações bucais decorrentes da Leucemia Linfoblástica Aguda do Tipo B e T e seu tratamento. O benefício dessa pesquisa será o de obter melhorias no tratamento desta doença, pois identifica quem são os pacientes mais expostos a infecções oportunistas, portanto, auxiliando na prevenção delas e com melhora da qualidade de vida do menor. Sua participação é voluntária e ocorrerá através do exame clínico da boca da criança. Será necessária a coleta de células da mucosa bucal, que não ocasionará nenhum desconforto à criança. Esse exame acontecerá em diferentes dias do tratamento. Seu prontuário e exames de sangue de rotina serão consultados pelo pesquisador. Além do benefício do diagnóstico precoce de qualquer manifestação bucal da doença ou causada pela quimioterapia no menor, ele será acompanhado por profissional odontopediatra durante uma fase importante do tratamento, recebendo orientações de higiene bucal adequadas, bem como tratamento para qualquer condição limitante da boca, que poderia trazer prejuízo para sua nutrição e saúde geral. Acompanharemos o menor desde o começo do tratamento. Não se preocupe, pois isto será realizado em sala de procedimento, limpa e sem contaminação, por profissional de saúde capacitado, utilizando instrumentos estéreis, sem prejuízo a integridade física da criança. Caso haja necessidade, faremos fotografias das alterações encontradas na boca, sempre com o seu consentimento. Essas fotografias poderão ser publicadas com finalidade científica. Portanto, em meios específicos. A identidade do menor, fotografias e os resultados dos exames serão guardados em absoluto sigilo pela pesquisadora. Os resultados desta pesquisa serão publicados em revistas científicas a fim de contribuir para o entendimento da doença e consequente melhoria no tratamento. O(A) Sr(a) tem o direito e a liberdade de retirar seu consentimento de participação em qualquer fase da pesquisa, seja antes ou depois da coleta dos dados, independente do motivo e sem nenhum prejuízo a sua integridade, pois continuará recebendo o acompanhamento e tratamento para a doença. O(a) Sr(a) não terá nenhuma despesa e também não receberá nenhuma remuneração. Para qualquer outra informação, o (a) Sr (a) poderá entrar em contato com a pesquisadora no endereço: Av. Constantino Nery, 4397, Chapada - 69050-002 - Manaus, AM, pelo telefone (92) (3655.0100/98111.3365). O contato também poderá ser realizado com a Dra. Célia Bolognese Ferreira, colaboradora da pesquisa, pelo telefone (92) (98161.2331) ou Prof.^a Dra. Tatiana Nayara Libório Kimura, orientadora da pesquisa, pelo telefone (92) (98149.7920).

Consentimento pós informação:

Eu, _____, fui informado sobre o que a pesquisadora quer fazer e porque precisa da minha colaboração, e entendi a explicação. Por isso, eu concordo em permitir que o (a) menor _____ participe da pesquisa, sabendo que não vou receber remuneração e que posso DESISTIR A QUALQUER MOMENTO. Este documento é emitido em duas vias que serão ambas assinadas por mim e pelo pesquisador, ficando uma via com cada um de nós.

Manaus, _____ de _____ de _____.

Pesquisador Responsável

Representante Legal



Impressão do dedo polegar,
caso não saiba assinar.

7.2 Termo de Assentimento Livre Esclarecido

FUNDAÇÃO HOSPITALAR DE HEMATOLOGIA E HEMOTERAPIA DO
AMAZONAS-FHEMOAM
TERMO DE ASSENTIMENTO LIVRE ESCLARECIDO

Você está sendo convidado(a) para participar como voluntário(a) da pesquisa **“MANIFESTAÇÕES BUCAIS DA LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA EM PACIENTES INFANTOJUVENIS: ESTUDO CLÍNICO PROSPECTIVO EM CENTRO DE REFERÊNCIA HEMATOLÓGICO DO AMAZONAS”**, Nesta pesquisa iremos avaliar as alterações que podemos encontrar na sua boca devido à doença e ou ao tratamento. Essa pesquisa será toda feita aqui mesmo neste hospital, e para isso examinaremos sua boca e em alguns dias diferentes durante o seu tratamento. Será preciso coletar algumas células da boca, sem incômodo nenhum para você. Você não sofrerá exposição ao público e sua identidade será mantida em sigilo. Como sua boca será examinada várias vezes pelo especialista em odontologia pediátrica durante o tratamento de Leucemia Linfóide Aguda, será possível ver e tratar qualquer alteração o quanto antes para que essa condição não traga nenhum problema para a sua saúde geral. Para participar dessa pesquisa, o responsável deverá autorizar e assinar um termo de consentimento. Você não terá nenhum custo e nem terá qualquer vantagem financeira. Você será esclarecido(a) em qualquer aspecto que desejar e estará livre para participar ou recusar-se. O responsável por você poderá retirar o consentimento ou interromper a sua participação a qualquer momento. A sua participação é voluntária e a sua recusa em participar não acarretará em qualquer penalidade ou na forma como recebe o seu tratamento.

Eu, _____, fui informado sobre o que a pesquisadora quer fazer e porque precisa da minha colaboração, e entendi a explicação. Sei que a qualquer momento poderei solicitar novas explicações, e o meu responsável poderá modificar a decisão de participar se assim o desejar. Por isso, tendo o termo de consentimento assinado pelo meu responsável, concordo em participar da pesquisa, sabendo que não vou receber remuneração.

Para qualquer outra informação, o (a) Sr (a) poderá entrar em contato com a pesquisadora no endereço: Av. Constantino Nery, 4397, Chapada - 69050-002 - Manaus, AM, pelo telefone (92) (3655.0100/98111.3365). O contato também poderá ser realizado com a Dra. Célia Bolognese Ferreira, colaboradora da pesquisa, pelo telefone (92) (98161.2331) ou Prof.^a Dra. Tatiana Nayara Libório Kimura, orientadora da pesquisa, pelo telefone (92) (98149.7920).

Recebi o termo de assentimento e me foi dada a oportunidade de ler e esclarecer minhas dúvidas.

_____ Data: ____/____/_____
Assinatura do(a) menor

Pesquisador Responsável

7.3 Ficha de Coleta de Dados Clínicos dos Pacientes

PROJETO: “MANIFESTAÇÕES BUCAIS DA LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA EM PACIENTES INFANTOJUVENIS: ESTUDO CLÍNICO PROSPECTIVO EM CENTRO DE REFERÊNCIA HEMATOLÓGICO DO AMAZONAS”.

Número do registro do HEMOAM: _____

Número do registro no estudo: _____

Nome: _____

Sexo: _____ Raça: _____ Idade: _____

Data e local de Nascimento: _____

Endereço: _____

Diagnóstico da doença de base:

Leucemia linfoblástica aguda- LLA B () Doença associada _____

Leucemia linfoblástica aguda- LLA T () Doença associada _____

Critérios de diagnóstico para Grupos de Risco da LLA-B:

- a) Níveis de leucócitos ao diagnóstico: _____
- b) Presença de linfoblastos no SNC: Não () Sim ()
- c) Imunofenótipo- LLA B Calla (CD10) Positivo: Não () Sim ()
- d) Alteração citogenética: Não () Sim () Qual? _____

Grupo de Risco LLA-B (com base nos critérios acima): Baixo Risco () Alto Risco ()
Risco Intermediário ()

Data do diagnóstico (D0): _____

Momentos dentro da Prefase/Indução (Protocolo GBTLI LLA- <u>2009/ALL IC-BFM</u> <u>2009</u>)	Data de realização	Medicamentos utilizados
D1		
D15		

Mucosite bucal **antes** do tratamento quimioterápico (D0/D1):

() SIM. Graduação segundo OMS: _____

() NÃO () Não foi possível realizar

Mucosite bucal **durante** a prefase/indução do tratamento quimioterápico?

() SIM () NÃO () Não foi possível realizar

Se sim: (especificar o momento): _____

Outro tipo de alterações bucais antes do tratamento quimioterápico
(D0/D1):

() SIM () NÃO () Não foi possível realizar

Outros agravos bucais **durante** a prefase/indução do tratamento quimioterápico?

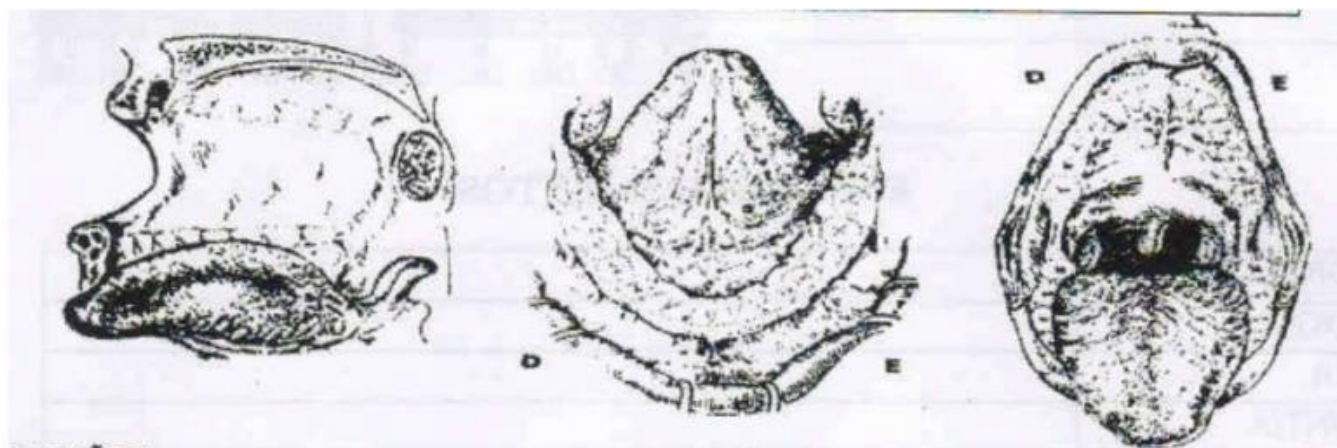
() SIM () NÃO () Não foi possível realizar

Se sim: (especificar o momento): _____

Detalhamento do aparecimento de mucosite bucal

Nota: A graduação da mucosite bucal, segundo a OMS, segue uma escala de graus 1 a 4. Para os campos relativos à presença de mucosite bucal, escrever: Sim: Presença de mucosite; Não: Ausência de mucosite e ANR: Avaliação não realizada.

Etapa	Presença de mucosite bucal	Local de acometimento	Gradação da mucosite bucal (segundo OMS)	Presença de outros agravos	Local de Acometimento
D0/D1					
D15					



1. Lábio		3. Língua	5. Palato duro	7. Orofaringe
2. Mucosas		4. Assoalho	6. Palato mole	8. Gengiva

Descrição do aspecto clínico da mucosite bucal e das demais lesões orais:

7.4 Achados hematológicos dos pacientes que apresentaram manifestações bucais

O paciente número 2, diagnosticado com LLA-T, apresentou petéquias em palato mole ao dia anterior do início da quimioterapia. Seu hemograma ao diagnóstico mostrou valores de hemácias 3,52 milhões/mm³, hemoglobina 8,6 g/dl, hematócrito 25,4%. O plaquetograma mostrou trombocitopenia em D0 – 42.000 plaquetas/mm³. Quanto a série leucocitária, a contagem total foi de 246.600 células/mm³, neutrófilos 9.864 células/mm³, linfócitos 12.330 células/mm³ e os blastos – 214.542 células/mm³ - compondo 87% dos leucócitos totais em sangue periférico.

O paciente número 3, diagnosticado com LLA-B e alocado no grupo de baixo risco, apresentou equimose na mucosa interna do lábio inferior no D0. Na ocasião, seu hemograma apresentou valores para a série vermelha de 4,14 milhões de hemácias/mm³, hemoglobina 11,4 g/dl, hematócrito 32%. O plaquetograma também indicou trombocitopenia, com 60.000 plaquetas/mm³. A série branca apresentou contagem de blastos em 246 células/mm³, leucócitos 2.460 células/mm³, neutrófilos 418 células/mm³ e linfócitos 1.576 células/mm³.

O paciente número 4, diagnosticado com LLA-B e alocado no grupo de alto risco, apresentou petéquias em gengiva no D0. Nesse momento, seu hemograma apontou valores de 2,91 milhões de hemácias/mm³, hemoglobina 8,3 g/dl, hematócrito 22,8%. O plaquetograma indicava trombocitopenia, com 26.000 plaquetas/mm³. Na série branca, os valores foram de 10.400 leucócitos/mm³, 770 neutrófilos/mm³ e 8.940 linfócitos/mm³. Ao D15, esse paciente, com trombocitopenia ainda mais severa - 9.000 plaquetas/mm³, apresentou petéquias concentradas no ápice da língua. Seus valores de série branca contabilizaram 1.750 leucócitos/mm³, 35 neutrófilos/mm³ e 1.611 linfócitos/mm³. Os valores da série vermelha sofreram pouca alteração, com 2,87 milhões de hemácias/mm³, hemoglobina 8 g/dl e hematócrito 22%.

O paciente 13, diagnosticado com LLA-B e alocado no grupo de baixo risco, apresentou mucosite de grau 2 em ventre de língua ao D15. O hemograma revelou leucopenia nesse momento do tratamento, com 2.740 células/mm³. Seus índices de neutrófilos e linfócitos também estavam abaixo dos valores de referência – 1890 células/mm³ e 769 células/mm³, respectivamente. Os valores referentes ao eritograma foram 2,72 milhões de

hemácias/mm³, 7,9 g/dL hemoglobina e hematócrito 22,7%. O plaquetograma contabilizou 290.000 células/mm³.

A paciente 18, diagnosticada com LLA-B e alocada no grupo intermediário de risco, apresentava palidez das mucosas orais ao primeiro dia do tratamento. Seu eritograma apresentou os valores de hemácias, hemoglobina e hematócrito – 3,51 células/mm³, 9,0 g/dL e 27%, respectivamente – abaixo dos valores de referência. Quanto as outras populações celulares, o plaquetograma apresentou 64.000 células/mm³ e o leucograma teve valores de leucócitos totais, neutrófilos e linfócitos de 9.950, 3.342 e 5.157, respectivamente.

A paciente 23, diagnosticada com LLA-B de alto risco, apresentou mucosite de grau 2 com lesão em gengiva, na região de fundo de sulco, em D15. Também apresentou úlcera na parte interna do lábio inferior, classificada como agravo bucal não-mucosite. Todos os valores do hemograma estavam abaixo da referência, em especial, os índices leucocitários. Foram verificados 1.210 leucócitos/mm³, 410 neutrófilos/mm³ e 700 linfócitos/mm³. No que se refere as demais células, o eritograma mostrou 2,95 milhões de hemácias/mm³, 7,1 g/dL Hemoglobina e 22,9% hematócrito. O plaquetograma apresentou valor de 78.000 células/mm³.

O paciente 29, diagnosticado com LLA-B de risco intermediário, foi examinado e apresentou petéquias em palato mole no D1 e D15. Em seu hemograma, os valores mais discrepantes foram no plaquetograma, apresentando 30.000 e 50.000 células/mm³ em D1 e D15, respectivamente. Quanto as demais populações celulares, em D1 apresentou 3,55 milhões de hemácias/mm³, 10,5 g/dL hemoglobina, 30,2% de hematócrito. O leucograma mostrou valores de 8.970 leucócitos/mm³, 1.030 neutrófilos/mm³ e 7.100 linfócitos/mm³. No D15, respectivamente, esses valores foram 2,3 milhões de hemácias/mm³, 6,8 g/dL, 20,2%, 550 leucócitos/mm³, 210 neutrófilos/mm³ e 300 linfócitos/mm³.

O paciente 30, diagnosticado com LLA-B de alto risco, apresentou pericoronarite na região do dente 36 e equimose em lábio inferior em D15. O paciente apresentou limitação em abertura de boca. Em seu hemograma, foi constatado trombocitopenia severa, com 3000 plaquetas/mm³. Além disso, os valores do leucograma também estavam bastante

abaixo dos valores de referência, com 310 leucócitos/mm³, 110 neutrófilos/mm³ e 160 linfócitos/mm³. Quanto ao eritograma os valores apresentados foram 2,96 milhões de hemácias/mm³, 8,6 g/dL de hemoglobina e 25,3% de hematócrito.

O paciente 31, diagnosticado com LLA-B de baixo risco de recaída, apresentou em D1 petéquias na parte interna do lábio superior e gengiva. Ao D15, o paciente apresentou mucosite de grau 2 na parte interna do lábio inferior. Seu hemograma apresentou neutropenia intensa em D1, que se manteve em D15. Os valores do hemograma em D1 foram 2,92 milhões de hemácias/mm³, 7,8 g/dL hemoglobina, 22,4% hematócrito, 100.000 plaquetas/mm³, 1.540 leucócitos/mm³, 80 neutrófilos/mm³ e 1.350 linfócitos/mm³. Ao D15, respectivamente, esses valores foram 3,7 milhões de hemácias/mm³, 10,2 g/dL hemoglobina, 28,5% hematócrito, 79.000 plaquetas/mm³, 1.600 leucócitos/mm³, 272 neutrófilos/mm³ e 1.160 linfócitos/mm³.

7.5 Parecer Consubstanciado do CEP

FUNDAÇÃO DE
HEMATOLOGIA E
HEMOTERAPIA DO



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Leucemias Linfoblásticas de Células B e T em Crianças e Adolescentes: Avaliação Leucocitária e das Repercussões Bucais Relacionadas à Doença de Base e/ou seu Tratamento.

Pesquisador: MELINA CUENCA DE MELLO

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 89489018.3.0000.0009

Instituição Proponente: Fundação de Hematologia e Hemoterapia do Amazonas - HEMOAM

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.790.248

Apresentação do Projeto:

Segundo pesquisadora esta pesquisa será importante para que seja traçado um panorama entre as repercussões bucais e avaliação leucocitária de pacientes com LLA B e T em tratamento pelo protocolo GBTLI LLA- 2009. Assim, será possível auxiliar na elucidação da repercussão destes índices no desenvolvimento do curso destas manifestações, provendo à equipe que os assistem novos dados para desempenhar um cuidado baseado em evidências.

Apresentação do Projeto de pesquisa em sua 2ª versão.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

MANAUS, 30 de Julho de 2018

Assinado por:
Sérgio Roberto Lopes Albuquerque
(Coordenador)

7.6 Comprovante de Submissão à Revista

Revista Portuguesa de Estomatologia, MedicinaDentária e CirurgiaMaxilofacial

em Editorial Manager Role: Author Username: tliborio@ufam.edu.br

HOME • LOGOUT • HELP • REGISTER • UPDATE MY INFORMATION • JOURNAL OVERVIEW
MAIN MENU • CONTACT US • SUBMIT A MANUSCRIPT • INSTRUCTIONS FOR AUTHORS • PRIVACY

Submissions Being Processed for Author **Tatiana Nayara Libório-Kimura, DDS, PhD**

Page: 1 of 1 (1 total submissions) Display 10 results per page.

Action	Manuscript Number	Title	Initial Date Submitted	Status Date	Current Status
View Submission Send E-mail		Manifestações bucais da leucemia linfoblástica: estudo clínico prospectivo em centro de referência hematológico no Amazonas	Jan 30, 2020	Jan 30, 2020	Submitted to Journal

Page: 1 of 1 (1 total submissions) Display 10 results per page.

<< Author Main Menu

Revista Portuguesa de Estomatologia, Medicina Dentária e Cirurgia Maxilofacial

Manifestações bucais da leucemia linfoblástica: estudo clínico prospectivo em centro de referência hematológico no Amazonas
--Manuscript Draft--

Manuscript Number:	
Article Type:	Original Research
Keywords:	Quimioterapia de Indução; Mucosa Bucal; Leucemia-Linfoma de Células T; Leucemia-Linfoma de Células B; Manifestações Bucais; Infância
Corresponding Author:	Tatiana Nayara Libório-Kimura, DDS, PhD School of Medicine, Federal University of Amazonas Manaus, Amazonas Brazil
First Author:	Melina Cuenca Mello, Especialista em Odontopediatria
Order of Authors:	Melina Cuenca Mello, Especialista em Odontopediatria Gerson Oliveira Paiva Neto, Mestrado em Odontologia Célia Maria Bolognese Ferreira, Especialista em Pacientes Especiais Tatiana Nayara Libório-Kimura, DDS, PhD
Abstract:	INTRODUÇÃO: A Leucemia Linfoblástica (LL) e o seu tratamento são capazes de induzir manifestações bucais. OBJETIVO: Avaliar clinicamente, de forma prospectiva, a mucosa bucal de pacientes infantojuvenis com LL. MÉTODOS: Em um período de doze meses (setembro/2018 a agosto/2019), 36 pacientes com LL de células B ou T, entre 1 e 14 anos, tratados na Fundação de Hematologia e Hemoterapia do Amazonas-HEMOAM pelos protocolos GBTLI-LLA 2009 ou ALL IC-BFM 2009 foram consecutivamente localizados. A mucosa bucal foi clinicamente avaliada no primeiro (D0/D1) e décimo quinto (D15) dia, respectivamente, da fase/indução da quimioterapia (QT). RESULTADOS: Dos 36 pacientes encontrados no período proposto, 25 tiveram a mucosa bucal avaliada. Desses, 44% (n=11) apresentaram manifestações bucais, sobretudo em D0/D1. As manifestações encontradas e suas respectivas frequências foram petéquias na mucosa bucal (31,6%; n=6), ressecamento labial (26,3%, n=5) e mucosite bucal (15,8%, n=3), sendo a mucosa não-queratinizada o sítio de predileção (84,2%, n=16). Desses pacientes, 64% (n=16) eram do sexo masculino com média de idade de 6,9 anos e a maioria com LL de células B (96%; n=24). CONCLUSÃO: A incidência de manifestações bucais em pacientes infantojuvenis com LL é baixa, visto que a maioria dos pacientes 56% (n=14) apresentou mucosa hígida. Esse fato pode estar relacionado com nossa baixa casuística ou ainda a baixa toxicidade dos protocolos adotados e equipe odontológica atuante na Instituição.

7.7 Certificado de Premiação

