



Universidade Federal do Amazonas

Faculdade de Odontologia

Programa de Pós-Graduação em Odontologia



**LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA DE CÉLULAS B (LLA-B):
INCIDÊNCIA DE AGRAVOS BUCAIS E ÍNDICES
HEMATOLÓGICOS EM PACIENTES PEDIÁTRICOS EM
TRATAMENTO PELO PROTOCOLO GBTLI LLA-2009.**

GERSON DE OLIVEIRA PAIVA NETO

Manaus – 2018



Universidade Federal do Amazonas

Faculdade de Odontologia



Programa de Pós-Graduação em Odontologia

LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA DE CÉLULAS B (LLA-B): INCIDÊNCIA DE AGRAVOS BUCAIS E ÍNDICES HEMATOLÓGICOS EM PACIENTES PEDIÁTRICOS EM TRATAMENTO PELO PROTOCOLO GBTLI LLA-2009.

GERSON DE OLIVEIRA PAIVA NETO

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Odontologia da Universidade Federal do Amazonas como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências Odontológicas

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

Co-Orientadora: Prof^a. Dr^a. Juliana Vianna Pereira

MANAUS - AM

2018

Ficha Catalográfica

Ficha catalográfica elaborada automaticamente de acordo com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

P149l Paiva Neto, Gerson de Oliveira
LeucemiaA Linfoblástica De Células B (LLA-B): Incidência de agravos bucais e índices hematológicos em pacientes pediátricos em tratamento pelo protocolo GBTLI LLA-2009 / Gerson de Oliveira Paiva Neto. 2018
117 f.: il. color; 31 cm.

Orientadora: Tatiana Nayara Libório Kimura
Coorientadora: Juliana Vianna Pereira
Dissertação (Mestrado em Odontologia) - Universidade Federal do Amazonas.

1. Leucemia Linfoide Aguda (LLA). 2. Índices Hematológicos. 3. Mucosite Bucal. 4. Patologia Oral e Maxilofacial. I. Kimura, Tatiana Nayara Libório II. Universidade Federal do Amazonas III. Título

FOLHA DE APROVAÇÃO

PAIVA-NETO, G. O. P. Leucemia linfoblástica de células b (LLA-B): Incidência de agravos bucais e índices hematológicos em pacientes pediátricos em tratamento pelo protocolo GBTLI LLA-2009. [Dissertação de mestrado]. Manaus, Amazonas; Faculdade de Odontologia da Universidade Federal do Amazonas, 2018.

Manaus, ____/____/____.

Banca Examinadora

1) Prof^a. Dr^a. Tatiana Nayara Libório Kimura.

Titulação: Membro Titular e Presidente.

Julgamento:_____ Assinatura:_____

2) Prof. Dr. Nelson Abrahim Fraiji.

Titulação: Membro Titular.

Julgamento:_____ Assinatura:_____

3) Prof^a. Dr^a. Luciana Botinelly Mendonça Fujimoto.

Titulação: Membro Titular.

Julgamento:_____ Assinatura:_____

DEDICATÓRIA

À minha família,

Obrigado por me permitirem ser quem eu realmente sou e por me fornecerem os alicerces para a minha construção como homem.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente ao Universo por ter colocado pessoas tão incríveis em meu caminho durante esses anos, tanto na graduação quanto ao mestrado, além de ter me dado as oportunidades que tão alegremente afarrei.

Agradeço à minha família por todo o incentivo e palavras gentis mesmo nos momentos mais difíceis, em especial minha mãe, Maria Almira pelo amor e confiança inabaláveis, bem como por ter feito de mim o homem que sou hoje.

Aos meus avós, Diva David, Alfredo David (*in memoriam*), Neide Paiva e Gerson Paiva (*in memoriam*) pelo carinho desmedido.

Aos meus irmãos, Juliana David e David Paiva, pelos conselhos dados na hora certa, pela nossa eterna cumplicidade e todos os momentos compartilhados.

À minha madrinha, Lucianna Paiva, por ser minha maior admiradora, defensora e por quem meu amor é eterno.

Ao meu companheiro, José Lima, que sempre se fez presente, com conselhos, palavras de incentivo, olhares de admiração e o abraço onde encontro conforto nos momentos em que mais preciso.

Aos meus colegas, com os quais tive a honra de dividir estes dois anos, em especial: Bianca Trajano, Verônica Abbud, Reyce Koga e Eliz Barbosa.

Aos meus amigos, entenderem os momentos em que precisei estar ausente, em especial: Verônica Bertocco, Flávia Corrêa, Roselane Vilhena, Mariana Pordeus, Paulo Martinho e Maurício Rattes.

À minha orientadora, Prof^ª. Dr^ª. Tatiana Nayara Libório Kimura, pela confiança depositada, conhecimentos compartilhados e palavras de incentivo. Devo a maior parte desta conquista a você, e por isso serei eternamente grato.

À minha co-orientadora, Prof^ª. Dr^ª. Juliana Vianna Pereira, pela disponibilidade e palavras de apoio.

Ao Prof. Dr. José Pereira de Moura Neto, pela disponibilidade em ajudar, por ter aberto as portas do seu laboratório para a realização de parte deste projeto, pelos conselhos e pela paciência.

À Renata Gualberto da Cunha, pelo constante intercâmbio de conhecimentos, torcida e amizade.

Aos professores da Pós- Graduação em Odontologia da FAO-UFAM, por serem uma constante inspiração.

À Fundação HEMOAM, por gentilmente ter me recebido para a realização deste trabalho. Aos seus funcionários pela disponibilidade em me ajudar. À Dr^a. Célia Maria Ferreira Bolognese e Miriam, pelas orientações e disponibilidade durante as coletas.

À FAPEAM pela concessão da bolsa de pós-graduação.

RESUMO

Dentre as neoplasias malignas prevalentes na infância, a leucemia linfóide aguda (LLA) também chamada de leucemia linfoblástica é a mais comum, sendo a LLA de células B (LLA-B) seu subtipo mais frequente. Seu diagnóstico envolve, além de outros aspectos, a observação dos índices hematológicos provenientes do hemograma. Estes índices, além de sinalizarem a possibilidade da presença da doença, ajudam a nortear seu tratamento, o qual envolve a adoção de um protocolo quimioterápico. No Brasil, o mais adotado é o proposto pelo Grupo Brasileiro de Tratamento da Leucemia na Infância (GBTLI-2009), porém tal tratamento pode gerar complicações secundárias, dentre as quais podemos citar náuseas, vômito, alopecia, fadiga, anemia, diarreia, além de agravos bucais, principalmente a mucosite. A toxicidade sistêmica, pode gerar distúrbios na hematopoiese, e por conseguinte, alterações nos índices hematológicos do paciente, culminando com imunossupressão com ou sem mielossupressão. Este estudo avaliou a incidência dos agravos bucais prevalentes e índices hematológicos em pacientes pediátricos com LLA-B que se encontravam em tratamento na Fundação de Hematologia e Hemoterapia do Amazonas (HEMOAM), de acordo com o protocolo GBTLI LLA-2009. Os pacientes foram submetidos a exames intra-orais para a verificação da presença de agravos bucais, além da avaliação de seus índices hematológicos ao longo da fase de indução do tratamento quimioterápico (QT). Os dados foram analisados pelos testes de Mann Whitney e teste exato de Fisher, com nível de significância de $p \leq 0,05$. Do total de 21 pacientes avaliados, 57,14% (n=12) foram do sexo masculino, com a média de idade dos participantes sendo de 5 anos, e a maior parte pertencente ao grupo de baixo risco de recidiva (80,96%; n= 17). Em relação aos agravos bucais classicamente relacionados e/ou vistos durante o tratamento QT para LLA, foram encontrados 28,57% (n=6) dos pacientes apresentando alterações bucais dessa natureza, sendo representadas sobretudo por mucosite. Por outro lado, 61,90% (n=13) dos pacientes apresentaram agravos bucais inespecíficos, sendo a cárie o mais prevalente, correspondendo a 71,42% (n=15). A maioria dos pacientes apresentou leucocitose ao diagnóstico que foi substituída por leucopenia ao longo da fase de indução, com queda semelhante nos índices de linfócitos, neutrófilose e blastos, não havendo diferenças significativas dos outros índices. Não foi encontrada correlação entre agravos bucais e índices hematológicos em nenhum dos momentos da fase de indução do tratamento QT pelo protocolo GBTLI LLA 2009. Dessa maneira, concluiu-se que a incidência de agravos bucais em pacientes com LLA-B tratados na Fundação HEMOAM é relativamente baixa, aparentemente sem correlação com os índices hematológicos neste grupo de pacientes. Por outro lado, a baixa casuística de agravos bucais possivelmente está relacionada com presença do cirurgião-dentista na equipe multidisciplinar que presta atendimento ao paciente oncológico, prevenindo e tratando as manifestações orais que possam ocorrer durante a execução do tratamento.

Descritores: Leucemia Linfóide Aguda (LLA), Índices Hematológicos, Mucosite Bucal.

ABSTRACT

Among all the malignant neoplasms in childhood, lymphoblastic leukemia (ALL) is the most common, with its B cell type (ALL-B) being the most frequent. Its diagnosis is based on, among other aspects, the observation of hematological indices from the peripheral blood smear test. Besides calling for the possible presence of a malignancy, help to support the treatment, which involves chemotherapy protocol. In Brazil, the most used is the one purposed by the Grupo Brasileiro de Tratamento da Leucemia na Infância (GBTLI-2009), but the treatment causes secondary complications, such nausea, emesis, baldness, fatigue, diarrhea, besides oral impairments, specially oral mucositis. Systemic toxicity can jeopardize hematopoiesis, thus, altering patients' hematological indices, leading to immunosuppression with or without myelosuppression. This study evaluated the incidence of oral impairments and hematological indices pediatric patients diagnosed with ALL-B, in treatment at Fundação de Hematologia e Hemoterapia do Amazonas (HEMOAM), according to GBTLI LLA-2009 protocol. The patients were submitted to intraoral screenings for oral impairments, plus evaluation of their hematological indices thru prophase and induction chemotherapy. The data analysis was performed by Mann Whitney and Fisher's exact test, with $p \leq 0,05$. Within the 21 patients evaluated, 57,14% (n=12) were males, with age's mean being 5 years-old. The majority of patients was categorized as being in the low relapse risk group (80,96%; n= 17). Regarding the oral impairments classically related to and/or seen during chemotherapy to ALL, 28,57% (n=6) of the patients presented some sort of those impairments, specially oral mucositis. On the other side, 61,90% (n=13) of the patients presented non-specific oral impairments, with the most prevalent one being dental caries, with 71,42% (n=15). Most of the patients presented leukocytosis at diagnose, which was followed by leukopenia thru prephasis and induction of chemotherapy, with similar drop in the lymphocyte, neutrophils and blsts, with no statistical differences among other hematological indices. No relation was found between oral impairments and hematological indexes at any moment of prephasis and induction of chemotherapy by the GBTLI LLA-2009 protocol. So, the conclusions were that the incidence of oral impairments in ALL-B patients treated at HEMOAM is very low, apparently with no relationship with the hematological indexes found on those patients. On the other side, this low prevalence of oral impairments may be because of the dentist inserted in the multidisciplinary team treating the ALL patients, treating the oral impairments that show up during the chemotherapy.

Keywords: Acute lymphocytic leukemia (ALL), Hematoogical Indices, Oral Mucositis..

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1: Momentos da prefase/indução do protocolo GBTLI LLA-2009, bem como as demais fases que o compõem. 26
- Figura 2 – Esquema representando as fases da mucosite bucal. Adaptado de SONIS, 2004. 32
- Figura 3 – Fluxograma representativo das etapas de coleta da pesquisa, com suas respectivas etapas constituintes. 40
- Figura 4 – Fluxograma da obtenção dos valores para a comparação de linfócitos para pacientes do grupo etário de 0 a 3 anos, com contagem de leucócitos totais alterada de coleta da pesquisa. A obtenção dos valores para as diferentes faixas etárias e diferentes populações celulares específicas seguiu a mesma linha de raciocínio. 44
- Figura 5: Caracterização dos pacientes. A: Distribuição dos pacientes de acordo com o diagnóstico recebido em D0; B: Distribuição dos pacientes selecionados de acordo o sexo; C: Distribuição dos pacientes selecionados de acordo risco associado. 45
- Figura 6: Mucosite bucal identificada nos pacientes estudados. A: Paciente 2, AR, apresentou lesão de grau I em região retromolar esquerda no D15, continuando presente em D35; B: Paciente 16, AR, apresentou lesões de grau II em palato duro, mole e dorso de língua no D15, continuando presente em D35; C: Paciente 18, BR, apresentou lesões de grau II em palato duro e mole desde o D0, evoluindo com melhora das lesões em D15, sendo classificadas como grau I e completa remissão das mesmas em D35. 49
- Figura 7: A: Aparelho utilizado nas sessões de laserterapia profilática de baixa potência dos pacientes. B: Detalhe do painel do equipamento, mostrando as especificações de onda e densidade energética utilizados. 52

Figura 8 – Comparação entre as diferentes populações celulares pertencentes ao leucograma dos pacientes alocados no grupo referente às idades de 0 a 3 anos nos dois extremos da prefase e indução do protocolo GBTLI LLA-2009 (D0 e D35).	53
Figura 9 – Comparação entre as diferentes populações celulares pertencentes ao leucograma dos pacientes alocados no grupo referente às idades de 4 a 7 anos nos dois extremos da prefase e indução do protocolo GBTLI LLA-2009 (D0 e D35).	54
Figura 10 – Comparação entre as diferentes populações celulares pertencentes ao leucograma dos pacientes alocados no grupo referente às idades de 8 a 18 anos nos dois extremos da prefase e indução do protocolo GBTLI LLA-2009 (D0 e D35).	55
Figura 11 – Variação dos níveis de leucócitos totais ao longo dos momentos da prefase/indução do tratamento, evidenciando diminuição estatisticamente significativa, pelo teste de Mann Whitney entre seus valores, especialmente na comparação entre D0 e D1 com os demais momentos da prefase e indução do tratamento quimioterápico, D0xD1 ($p=0.3337$); D0xD8 (0.0318) ; D0xD15 (0.0022) ; D0xD35 (0.0054) ; D1xD8 ($p=0.0421$) ; D1xD15 ($p=0.0006$) ; D1xD35 ($p=0.0017$) ; D8xD15 ($p=0.0705$); D8xD35 ($p=0.0583$), D15xD35 ($P=0.6215$).	56
Figura 12 – Flutuação do número total de leucócitos dos pacientes pertencentes ao grupo com idades de 0 a 3 anos, ao longo de toda a prefase e indução do tratamento quimioterápico.	58
Figura 13 – Flutuação do número total de leucócitos dos pacientes pertencentes ao grupo com idades de 4 a 7 anos, ao longo de toda a prefase e indução do tratamento quimioterápico.	59
Figura 14– Flutuação do número total de leucócitos dos pacientes pertencentes ao grupo com idades de 8 a 18 anos, ao longo de toda a prefase e indução do tratamento quimioterápico.	60

- Figura 15 – Figura 10 – Variação dos níveis de blastos longo dos momentos da profase/indução do tratamento, evidenciando diminuição estatisticamente significativa entre D0, D8 e D15, até valores nulos em D35, pelo teste de Mann Whitney. D0xD1 (p=0.38377); **D0xD8 (0.0119)**; **D0xD15 (0.0103)**; D1xD8 (p=0.0783); D1xD15 (p=0.0606); D8xD15 (p0.0705); D8xD35 (p0.03798) 61
- Figura 16 – Variação dos níveis de linfócitos ao longo dos momentos da profase/indução do tratamento, evidenciando diminuição estatisticamente significativa, pelo teste de Mann Whitney entre seus valores, especialmente na comparação entre D0 e D1 com os demais momentos da profase e indução do tratamento quimioterápico, D0xD1 (p=0.2896) **D0xD8 (0.0300)**; **D0xD15 (0.0044)**; **D0xD35 (0.0046)**; D1xD8 (p=0.1421); **D1xD15 (p=0.0052)**; **D1xD35 (p=0.0067)**; D8xD35 (p0.2355); D8xD35 (p0.2112), D15xD35 (P=0.6814). 62
- Figura 17 – Flutuação do número total de linfócitos dos pacientes pertencentes ao grupo com idades de 0 a 3 anos, ao longo de toda a profase e indução do tratamento quimioterápico. 64
- Figura 18 – Flutuação do número total de linfócitos dos pacientes pertencentes ao grupo com idades de 4 a 7 anos, ao longo de toda a profase e indução do tratamento quimioterápico. 65
- Figura 19 – Flutuação do número total de linfócitos dos pacientes pertencentes ao grupo com idades de 8 a 18 anos, ao longo de toda a profase e indução do tratamento quimioterápico. 66
- Figura 20 – Variação dos níveis de neutrófilos ao longo dos momentos da profase/indução do tratamento, mostrando distribuição uniforme ao longo do tratamento, portanto não apresentando diferença estatisticamente significativa pelo teste de Mann Whitney. D0 e D1 com os demais momentos da profase e indução do tratamento quimioterápico, D0xD1 (p=0.6157); D0xD8 (0.5105); D0xD15 (0.1785); D0xD35 (0.1890); D1xD8 (p=0.8202); D1xD15 (p=0.1226); D1xD35 (p=0.3124); D8xD35 (p0.3619); D8xD35 (p0.4828), D15xD35 (P=0.8625). 67

- Figura 21 – Flutuação do número total de neutrófilos dos pacientes pertencentes ao grupo com idades de 0 a 3 anos, ao longo de toda a prefase e indução do tratamento quimioterápico. 69
- Figura 22 – Flutuação do número total de neutrófilos dos pacientes pertencentes ao grupo com idades de 4 a 7 anos, ao longo de toda a prefase e indução do tratamento quimioterápico. 70
- Figura 23 – Flutuação do número total de neutrófilos dos pacientes pertencentes ao grupo com idades de 8 a 18 anos, ao longo de toda a prefase e indução do tratamento quimioterápico. 71
- Figura 24 – Variação dos níveis de plaquetas ao longo dos momentos da prefase/indução do tratamento mostrando distribuição praticamente uniforme ao longo do tratamento, portanto não apresentando diferença estatisticamente significativa pelo teste de Mann Whitney. D0 e D1 com os demais momentos da prefase e indução do tratamento quimioterápico, D0xD1 ($p=0.76$); D0xD8 (0.82); D0xD15 (0.39); D0xD35 (0.34); D1xD8 ($p=0.96$); D1xD15 ($p=0.38$); D1xD35 ($p=0.33$); D8xD35 ($p=0.32$); D8xD35 ($p=0.27$), D15xD35 ($P=0.97$). 72
- Figura 25 – Variação dos níveis de hemácias ao longo dos momentos da prefase/indução do tratamento mostrando distribuição praticamente uniforme ao longo do tratamento, portanto não apresentando diferença estatisticamente significativa pelo teste de Mann Whitney. D0 e D1 com os demais momentos da prefase e indução do tratamento quimioterápico, D0xD1 ($p=0.4834$); D0xD8 (0.5105); D0xD15 (0.7353); D0xD35 (0.7250); D1xD8 ($p=0.7421$); D1xD15 ($p=0.2450$); D1xD35 ($p=0.1864$); D8xD15 ($p=0.1436$); D8xD35 ($p=0.1586$), D15xD35 ($P=0.8731$). 73
- Figura 26 – Variação dos níveis de hemoglobina ao longo dos momentos da prefase/indução do tratamento mostrando distribuição praticamente uniforme ao longo do tratamento, porém apresentando diferença estatisticamente significativa no cruzamento entre D8 e D35 pelo teste de Mann Whitney. D0 e D1 com os demais momentos da prefase e indução do tratamento quimioterápico, D0xD1 ($p=0.2345$); D0xD8 (0.2523); D0xD15 (0.5313); D0xD35 (0.7600); D1xD8 ($p=0.7616$); D1xD15 ($p=0.3722$); D1xD35 ($p=0.0619$); D8xD15 ($p=0.4041$); **D8xD35 ($p=0.0526$)**, D15xD35 ($P=0.3464$). 73

Figura 27 – Variação dos níveis de hematócrito ao longo dos momentos da prefase/indução do tratamento mostrando distribuição praticamente uniforme ao longo do tratamento, portanto não apresentando diferença estatisticamente significativa pelo teste de Mann Whitney. D0 e D1 com os demais momentos da prefase e indução do tratamento quimioterápico, D0xD1 ($p=0.2170$); D0xD8 (0.2841); D0xD15 (0.5415); D0xD35 (0.8448); D1xD8 ($p=0.6101$); D1xD15 ($p=0.2449$); D1xD35 ($p=0.1082$); D8xD15 ($p=0.3548$); D8xD35 ($p=0.0840$), D15xD35 ($P=0.4734$).

74

Figura 28 – Flutuação do total de leucócitos dos pacientes que apresentaram agravos bucais associados ao tratamento e vistos em pacientes em tratamento pelo protocolo GBTLI LLA-2009, ao longo de toda a prefase e indução do tratamento.

77

Figura 29 – Flutuação número de linfócitos dos pacientes que apresentaram agravos bucais associados ao tratamento e vistos em pacientes em tratamento pelo protocolo GBTLI LLA-2009, ao longo de toda a prefase e indução do tratamento.

78

Figura 30 – Flutuação número de neutrófilos dos pacientes que apresentaram agravos bucais associados ao tratamento e vistos em pacientes em tratamento pelo protocolo GBTLI LLA-2009, ao longo de toda a prefase e indução do tratamento.

79

Figura 31 – Flutuação número de plaquetas dos pacientes que apresentaram agravos bucais associados ao tratamento e vistos em pacientes em tratamento pelo protocolo GBTLI LLA-2009, ao longo de toda a prefase e indução do tratamento.

80

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Classificação das leucemias agudas, segundo a OMS	24
Quadro 2 – Valores hematológicos de referência para crianças de ambos os sexos. Adaptado de <i>American Academy of Pediatric Dentistry</i> , 2011.	42
Quadro 3: Distribuição de classes, segundo o total de pontos ABEP	45

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Distribuição dos dados de acordo com o sexo, idade, tipo de LLA e manifestações bucais durante a profase e indução do tratamento quimioterápico.	47
Tabela 2 - Características socioeconômicas das famílias nas quais os pacientes estão inseridos	108
Tabela 3 – Principais agravos bucais presentes nos pacientes estudados	49
Tabela 4 – Análise estatística da correlação entre a presença de agravos bucais ao longo dos momentos da profase e indução do protocolo GBTLI LLA-2009 com o sexo dos sujeitos da pesquisa pelo teste exato de Fisher, não evidenciando diferença estatística significativa.	109
Tabela 5 – Análise estatística da correlação entre a presença de agravos bucais ao longo dos momentos da profase e indução com o risco, de acordo com a estratificação proposta pelo protocolo GBTLI LLA-2009 não evidenciando diferença estatística significativa.	110
Tabela 6 – Análise estatística da correlação entre a presença de agravos bucais ao longo dos momentos da profase e indução do protocolo GBTLI LLA-2009 com a idade dos sujeitos da pesquisa pelo teste exato de Fisher, evidenciando diferença estatística significativa entre agravos bucais em D35 e os pacientes situados no grupo entre 8 e 18 anos.	50
Tabela 7 – Análise estatística da correlação entre o índice de leucócitos ao longo dos momentos da profase e indução do protocolo GBTLI LLA-2009 com o sexo dos sujeitos da pesquisa pelo teste exato de Fisher, evidenciando diferença estatística significativa apenas em D0.	56

Tabela 8 – Análise estatística da correlação entre o índice hematológico de leucócitos e o risco de recaída dos sujeitos da pesquisa, segundo o protocolo GBTLI LLA-2009, pelo teste exato de Fisher, não evidenciando diferença estatística significativa. 111

Tabela 9 – Análise estatística da correlação entre o índice de linfócitos ao longo dos momentos da prefase e indução do protocolo GBTLI LLA-2009 com o sexo dos sujeitos da pesquisa pelo teste exato de Fisher, evidenciando diferença estatística significativa apenas em D0. 62

Tabela 10 – Análise estatística da correlação entre o índice hematológico de linfócitos e o risco de recaída dos sujeitos da pesquisa, segundo o protocolo GBTLI LLA-2009, pelo teste exato de Fisher, não evidenciando diferença estatística significativa. 112

Tabela 11 – Análise estatística da correlação entre o índice de neutrófilos ao longo dos momentos da prefase e indução do protocolo GBTLI LLA-2009 com o sexo dos sujeitos da pesquisa pelo teste exato de Fisher, evidenciando diferença estatística significativa apenas em D0. 67

Tabela 12 – Análise estatística da correlação entre o índice hematológico de neutrófilos e o risco de recaída dos sujeitos da pesquisa, segundo o protocolo GBTLI LLA-2009, pelo teste exato de Fisher, não evidenciando diferença estatística significativa. 113

Tabela 13 – Análise estatística da correlação entre o índice hematológico de leucócitos e as alterações bucais apresentadas pelos pacientes, onde foi realizado o cruzamento de cada um dos momentos referentes ao índice hematológico com o momento correspondente do tratamento, para a verificação da presença de agravos bucais, pelo teste exato de Fisher, não evidenciando diferença estatística significativa. 114

Tabela 14 – Análise estatística da correlação entre o índice hematológico de linfócitos e as alterações bucais apresentadas pelos pacientes, onde foi realizado o cruzamento de cada um dos momentos referentes ao índice hematológico com o momento correspondente do tratamento, para a verificação da presença de agravos bucais, pelo teste exato de Fisher, não evidenciando diferença estatística significativa. 114

Tabela 15 – Análise estatística da correlação entre o índice hematológico de neutrófilos e as alterações bucais apresentadas pelos pacientes, onde foi realizado o cruzamento de cada um dos momentos referentes ao índice hematológico com o momento correspondente do tratamento, para a verificação da presença de agravos bucais, pelo teste exato de Fisher, não evidenciando diferença estatística significativa. 115

Tabela 16 – Análise estatística da correlação entre o índice hematológico de plaquetas e as alterações bucais apresentadas pelos pacientes, onde foi realizado o cruzamento de cada um dos momentos referentes ao índice hematológico com o momento correspondente do tratamento, para a verificação da presença de agravos bucais, pelo teste exato de Fisher, não evidenciando diferença estatística significativa. 115

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CMV	Citomegalovírus
COX-2	Ciclooxigenase tipo 2
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
dNTP	Conjunto de quatro desoxirribonucleotídeos trifosfato
EBV	Vírus Epstein-Barr
EDTA	Ácido etilenodiaminotetracético
FAO	Faculdade de Odontologia
GBTLI	Grupo Brasileiro de Tratamento da Leucemia infantil
GpD	Glicoproteína D
°C	Graus Celsius
HCl	Ácido Clorídrico
HEMOAM	Fundação Hospitalar de Hematologia e Hemoterapia do Amazonas
HSV-1	Herpes vírus simples tipo 1
HSV-2	Herpes vírus simples tipo 2
IgG	Imunoglobulina G
IgM	Imunoglobulina M
IL-1 β	Interleucina 1 beta
INCA	Instituto Nacional do Câncer
LLA	Leucemia linfoblástica aguda
MADIT	Combinação dos quimioterápicos Metotrexato, Citarabina e Dexametasona
μ L	Microlitro
NF-kB	Fator Nuclear KB
OMAS	Escala de avaliação da mucosite bucal
OMS	Organização Mundial de Saúde
PB	Pares de bases nitrogenadas
PCR	Reação em cadeia da Polimerase
Ph ⁺	Cromossomo Filadélfia Positivo
QVRS	Qualidade de vida relacionada à saúde
QVRSB	Qualidade de vida relacionada à saúde bucal
SAME	Serviço de arquivo médico e estatística
TBE	Tris + Ácido Bórico + EDTA
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
TNF- α	Fator de necrose tumoral alfa
VAS	Escala visual analógica

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	20
2. OBJETIVOS.....	23
2.1 Objetivo Geral.....	23
2.1 Objetivos Específicos.....	23
3. REVISÃO DE LITERATURA.....	24
3.1 Leucemia linfoblástica de células B	24
3.2 Protocolo terapêutico atual do Grupo Brasileiro de Tratamento da Leucemia linfoblástica.....	25
3.3 Índices hematológicos e sua importância clínica.....	28
3.4 Agravos bucais decorrentes da leucemia e seu tratamento.....	30
4. PACIENTES E MÉTODOS.....	36
4.1 Comitê de ética em pesquisa.....	36
4.2 Desenho do estudo.....	36
4.3 População do estudo.....	36
4.4 Casuística.....	37
4.5 Critérios de inclusão.....	38
4.6 Critérios de exclusão.....	38
4.7 Procedimentos da pesquisa clínica.....	38
4.8 Avaliação dos agravos bucais.....	40
4.9 Avaliação dos índices hematológicos dos pacientes.....	41
4.10 Avaliação do perfil socioeconômico.....	44
4.11 Tratamento estatístico.....	45
5. RESULTADOS.....	46
5.1 Caracterização dos pacientes.....	46
5.2 Agravos bucais.....	48
5.3 Índices hematológicos.....	53

5.3.1 Leucograma consolidado.....	53
5.3.2 Leucócitos totais.....	55
5.3.3 Blastos.....	60
5.3.4 Linfócitos.....	61
5.3.5 Neutrófilos.....	66
5.3.6 Plaquetograma... ..	71
5.3.7 Eritrograma.....	72
5.3.8 Índices hematológicos <i>versus</i> agravos bucais.....	74
6. DISCUSSÃO.....	81
6.1 Pacientes com LLA.....	82
6.2 Agravos bucais em pacientes com LLA: Visão geral.....	86
6.2.1 Agravos bucais associados ao tratamento QT em pacientes com LLA.....	87
6.2.2 Agravos bucais vistos em pacientes em tratamento QT para LLA.....	90
6.3.3 Agravos bucais inespecíficos.....	92
6.4 Índices hematológicos em pacientes com LLA durante o tratamento QT.....	93
7. CONCLUSÕES.....	95
REFERÊNCIAS.....	96
APÊNDICE A – FICHA DE COLETA DE DADOS CLÍNICOS E LABORATORIAIS DOS PACIENTES	100
APÊNDICE B – FICHA DE AVALIAÇÃO DA CONDIÇÃO DENTAL.....	104
APÊNDICE C – QUESTIONÁRIO SOCIOECONÔMICO.....	106
APÊNDICE D – TABELA 2.....	108
APÊNDICE E – TABELA 4.....	109
APÊNDICE F – TABELA 5.....	110
APÊNDICE G – TABELA 8.....	111
APÊNDICE H – TABELA 10.....	112
APÊNDICE I – TABELA 12.....	113
APÊNDICE J – TABELAS 13, 14, 15 E 16	114
ANEXO A – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP.....	117

1. INTRODUÇÃO

A leucemia linfoblástica (LLA), também conhecida como leucemia linfóide aguda é uma malignidade sanguínea que acomete os precursores hematopoiéticos da linhagem de células linfóides B e T (ZUCKERMAN, ROWE; 2014). Para o ano de 2017, o Instituto Nacional do Câncer estima o surgimento de 10.070 novos casos, sendo 5.540 em homens e 4.530 em mulheres (INCA, 2017). Em 2016, a Organização mundial de Saúde publicou uma revisão da classificação das neoplasias mielóides e leucemias agudas, para substituir a de 2008, que estava vigente até então. Nesta nova classificação foram incorporados novos parâmetros, como aspectos genéticos do indivíduo portador, além de imunofenotipagem, citoquímica, e morfologia das células envolvidas (ARBER, et al. 2016).

Dentre seus subtipos, a leucemia linfoblástica de células B (LLA-B) é a leucemia aguda mais prevalente em crianças, sendo mais prevalente em meninos. Sua fisiopatogenia está ligada à linhagem de células precursoras dos linfócitos B, que se encontram afetadas pela doença (DE SOUSA, et al., 2015).

O tratamento da LLA-B, assim como das demais leucemias agudas, envolve a adoção de um esquema quimioterápico. No Brasil, o protocolo terapêutico mais adotado é o do Grupo Brasileiro de Tratamento da Leucemia Linfoblástica Aguda (GBTLI LLA-2009). Este protocolo incorpora aos critérios clínicos, novos aspectos da doença e seu subtipo, como características de fenotipagem e citogenética das células blásticas envolvidas na LLA, o que influencia fortemente tanto a escolha quanto os resultados do esquema quimioterápico a ser instituído (GBTLI LLA-2009).

Um dos aspectos levados em consideração pela equipe que atende os pacientes em tratamento é o acompanhamento dos índices hematológicos, representados pelos constituintes da série vermelha, branca e plaquetas sanguíneas, através da realização periódica de análises destes componentes celulares do sangue periférico. Tal acompanhamento, além de avaliar a eficácia do tratamento através da observação da doença residual mínima, também auxilia a acompanhar o estado imunológico e de saúde geral durante o

tratamento, além de individualizar o cuidado de acordo com as demandas de cada caso (ONUOHA, et al., 2016; SALINA, et al., 2016).

Os pacientes que se encontram com LLA-B experimentam um espectro de manifestações bucais, tanto inerentes à própria doença de base, que pode provocar, dentre outras repercussões, alterações nestes índices hematológicos, levando a quadros como a imunossupressão, propiciando assim o surgimento de infecções oportunistas, quanto por conta da citotoxicidade e potencial mielossupressão inerente aos medicamentos empregados no tratamento quimioterápico. Estas manifestações incluem sangramento gengival, xerostomia, infecções frequentes pelo gênero *Candida*, episódios recorrentes de herpes simples, mas, principalmente, a mucosite bucal (FREITAS DE MORAIS, et al. 2014; LOWAL, et al. 2015).

A mucosite bucal é uma das complicações mais comuns da terapia antineoplásica, tanto quimioterápica quanto radioterápica. Ela se caracteriza pela inflamação e surgimento de úlceras bastante dolorosas na mucosa bucal do paciente, resultado do efeito do tratamento antineoplásico nos processos de proliferação, maturação e substituição das células da mucosa oral (ALBUQUERQUE, et al. 2010). O processo da mucosite bucal pode ser simplificado, de acordo com um modelo teórico proposto por Sonis (2004), que segue uma cascata de reações e organiza o curso da mucosite bucal em iniciação, sinalização, amplificação, ulceração e cicatrização.

Em 1979 a Organização Mundial de Saúde (OMS) desenvolveu a Escala de Toxicidade Oral, que conta com uma escala de graduação da mucosite bucal, indo de 0 a 4, de acordo com a exibição clínica das lesões e dos sintomas experimentados pelos pacientes, sendo grau 0 a ausência de alterações visíveis, chegando a grau 4, onde existe a presença de úlceras difusas, impossibilitando a alimentação do paciente, gerando assim um prejuízo grande no que tange à qualidade de vida deles.

Tendo em vista o que foi exposto, esta pesquisa é importante pois ajudará a traçar um panorama entre os agravos bucais e índices hematológicos de pacientes com LLA-B em tratamento pelo protocolo GBTLI LLA-2009, o que poderá ajudar a elucidar a repercussão destes índices no desenvolvimento e curso destas manifestações, provendo à equipe que os assiste novos dados para

sedimentar ainda mais um cuidado baseado em evidências a estes pacientes, otimizando o tratamento e gerando benefícios a eles.

2. OBJETIVOS

2.1. GERAL

Verificar a incidência de agravos bucais em pacientes pediátricos diagnosticados com LLA-B, em tratamento pelo protocolo GBTLI LLA-2009, correlacionando-os com dados epidemiológicos e índices hematológicos.

2.2. ESPECÍFICOS

Identificar os agravos bucais presentes em pacientes com LLA-B e descrever como seu manejo foi realizado.

Caracterizar os aspectos epidemiológicos tanto da doença de base como dos agravos bucais inerentes a ela e ao seu tratamento.

Avaliar os índices hematológicos dos pacientes com LLA-B ao longo do tratamento quimioterápico.

Correlacionar os agravos bucais presentes em pacientes com LLA-B com seus respectivos índices hematológicos.

Elucidar o contexto socioeconômico no qual os pacientes estão inseridos.

3. REVISÃO DE LITERATURA

3.1 Leucemia Linfoblástica de células B

A leucemia linfoblástica (LLA) é uma malignidade sanguínea que acomete os precursores hematopoiéticos da linhagem precursora de células linfoides B e T. Sua patogênese envolve uma produção muito rápida de células imaturas, conhecidas como blastos, que são lançadas na corrente sanguínea do indivíduo doente, substituindo as células saudáveis e funcionais, interferindo em suas defesas mediadas por células e depositando-se em vários órgãos, danificando-os (ZUCKERMAN, ROWE; 2014).

A LLA é mais prevalente em crianças, com 80% dos casos encontrados neste grupo de pacientes, em comparação com adultos, com 20%. Para o ano de 2017, o Instituto Nacional do Câncer estima o surgimento de 10070 novos casos, sendo 5540 em homens e 4530 em mulheres (INCA, 2017).

No ano de 2016 a Organização mundial de Saúde publicou uma revisão da classificação das neoplasias mielóides e leucemias agudas, para substituir a de 2008, que estava vigente até então. Seguindo a mesma linha das duas revisões anteriores, a de 2001 e 2008, que incorporaram aos achados clínicos, alterações de cunho genético do indivíduo, além de aspectos como imunofenotipagem, citoquímicos, morfológicos e funcionais das células envolvidas, para que se pudesse definir os subtipos da doença, esta revisão incorporou à classificação os avanços recentes no campo dos biomarcadores associados a certos tipos de leucemias agudas, além de descobertas no campo do sequenciamento gênico (ARBER, et al. 2016).

A nova classificação proposta pela OMS encontra-se no quadro a seguir:

Quadro 1 – Classificação das leucemias agudas, segundo a OMS

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>

Fonte: Adaptado de ARBER, et al. 2016.

A leucemia linfoblástica de células B (LLA-B) é a leucemia aguda mais prevalente em crianças, sendo mais prevalente em meninos. Sua fisiopatogenia está ligada à linhagem de células precursoras dos linfócitos B, que se encontram afetadas pela doença. Seus subtipos variam de acordo com os aspectos imunofenotípicos de suas células, o que vai nortear condutas clínicas e ajudará a traçar um prognóstico, bem como o risco relacionado à sua recidiva (DE SOUSA, et al., 2015).

3.2 Protocolo terapêutico atual do Grupo Brasileiro de Tratamento da Leucemia Linfoblástica

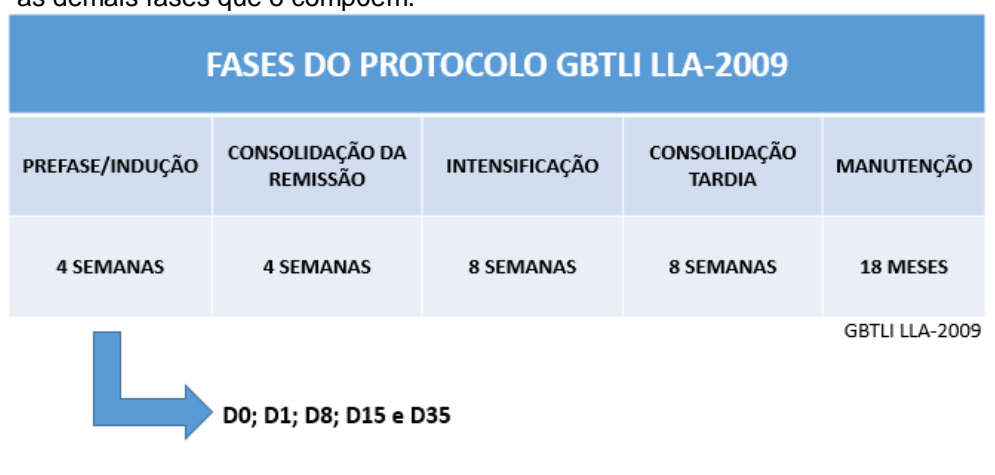
O protocolo GBTLI LLA-2009, que está atualmente em vigor, é resultado da evolução de protocolos mais antigos, como os dos anos de 1993 e 1999.

Este novo protocolo incorpora aos critérios clínicos já abordados pelos protocolos passados, novos aspectos da doença e seu subtipo, como características de fenotipagem e citogenética das células blásticas envolvidas na LLA, o que influencia fortemente tanto a escolha quanto os resultados do esquema quimioterápico a ser instituído.

Tais parâmetros são avaliados no 8º e no 15º dia do início do tratamento, além do 35º dia da fase de indução e em outros momentos, a longo prazo, nas taxas de sobrevida global e sobrevida livre de eventos (GBTLI LLA-2009).

Com estas características das células blásticas incorporadas ao novo protocolo, juntamente com a observação da resposta do paciente ao tratamento foi possível dividir os pacientes de acordo com seu risco de falha na fase de indução do tratamento e de recidiva da doença, para isso é medida a quantidade de células blásticas e seu padrão morfológico no sangue periférico do paciente no 8º dia do início do tratamento ou na medula óssea no 15º dia ou ao final da fase de indução (dia 35). A figura 1 apresenta os diferentes momentos que compõem a prefase e indução do protocolo GBTLI LLA-2009, bem como suas demais fases.

Figura 1: Momentos da prefase/indução do protocolo GBTLI LLA-2009, bem como as demais fases que o compõem.



No protocolo atual existem três grandes grupos, cada um com um esquema de tratamento próprio: LLA-B derivada, LLA-T derivada e LLA Ph⁺. Diferentemente dos protocolos anteriores, o único grupo classificado em alto e baixo risco de recaída é o LLA-B derivada. Esta subclassificação leva em consideração inúmeros fatores, como a resposta do paciente ao tratamento, contagem de leucócitos no ato do diagnóstico, idade do paciente e exame de citologia da medula óssea ao final da fase de indução (GBTLI LLA-2009).

Segundo o novo protocolo, para ser classificado como baixo risco de recaída 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 estes pacientes, preconiza-se o uso, na prefase, de corticoesteróide (Prednisona 60 mg/m²/dia, por 7 dias) e o agente antineoplásico Metotrexato em injeção intratecal, no primeiro dia de tratamento. Na fase de indução, que dura 4 semanas, segue-se com o uso do corticoesteróide, porém há a substituição da Prednisona por Dexametasona, além da administração dos agentes antineoplásicos Vincristina, Daunoblastina e L-Asparaginose. Na fase da consolidação da remissão, faz-se o uso, por quatro semanas, dos agentes antineoplásicos 6-Mercaptopurina, Citarabine e MADIT (Metotrexato, Citarabine e Dexametasona). Na fase de intensificação, composta por oito semanas de tratamento, adota-se o uso dos agentes antineoplásicos Metotrexato a cada quatro semanas e MADIT. A penúltima fase do tratamento, conhecida como consolidação tardia, emprega o corticoesteróide Dexametasona, além dos agentes antineoplásicos Doxorubicina, L-Asparaginose, 6-Tioguanina, Citarabine, MADIT e dura oito semanas. A fase de manutenção é composta pela administração dos agentes antineoplásicos 6-Mercaptopurina e Metotrexato, administrados de forma intermitente por 18 meses, com o uso de injeções intratecais de MADIT a cada 8 semanas, durante toda a fase de manutenção (GBTLI LLA-2009).

Já a classificação dos pacientes em LLA-B de alto risco se dá pelos seguintes critérios:

- Ter mais de 9 anos 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.

Para este grupo de pacientes, utiliza-se, na prefase, Prednisona por 7 dias e injeção intratecal de Metotrexato no primeiro dia de tratamento. Nas 4 semanas da fase de indução, segue-se com o uso do corticoesteróide Prednisona, além da administração dos agentes antineoplásicos Vincristina, Daunoblastina e L-Asparaginose e MADIT. Pode-se empregar também o uso de ciclofosfamida nos

pacientes que respondem lentamente na prefase e indução do tratamento. Na fase da consolidação da remissão, faz-se o uso, por 8 semanas, de Etoposide, Citarabine, 6-Tioguanina, Vincristina, 6-Mercaptopurina e Metotrexato, além do corticoesteróide Prednisona. Na fase de intensificação, composta por oito semanas de tratamento, que são divididas em dois blocos, utiliza-se, no primeiro bloco os agentes antineoplásicos Vincristina, Doxorrubicina, L-Asparaginase e do corticoesteróide Dexametasona. O segundo bloco é composto por Etoposide, Citarabine e 6-Tioguanina. A interfase dura oito semanas e nela 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. A fase de consolidação tardia também é dividida em dois blocos, com 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 representada pela administração dos agentes antineoplásicos 6-Mercaptopurina e Metotrexato, administrados 18 meses em conjunto com uso de Metotrexato, 6-Mercaptopurina, Vincristina, Prednisona, MADIT (GBTLI LLA-2009).

3.3 Índices hematológicos e sua importância clínica

O hemograma é um dos exames complementares mais simples e requisitados na prática clínica e odontológica. Ele consiste na análise dos componentes sanguíneos, que são divididos em três séries: eritrocítica (série vermelha), leucocítica (série branca) e plaquetas. A amostra sanguínea é colhida da circulação periférica dos pacientes e analisada, seja ao microscópio, seja em equipamentos específicos, de modo a encontrar a proporção entre os elementos destas três séries, fornecendo informações adicionais ao profissional que acompanha este paciente, que, ao cruzar com os dados encontrados no exame clínico e as queixas do paciente, pode chegar ao diagnóstico apropriado (FAILACE; FERNANDES, 2015).

Em pacientes com LLA, um dos primeiros sinais de alteração causada pela doença pode ser identificado através deste exame. Os pacientes acometidos por esta patologia frequentemente exibem anemia normocítica e normocrômica, com valores de hemoglobina oscilando entre 7,5 a 10g/dL. Pode

ocorrer leucocitose em variados graus com 45% dos pacientes apresentando uma contagem geral de leucócitos >100.000 células/mm³, entretanto frequentemente ocorre contagem normal e cerca de 5% dos pacientes apresentam leucopenia, com contagem geral de leucócitos < 5.000 células/mm³. Em contrapartida, por vezes os valores encontrados no hemograma podem não exibir alterações tão expressivas, especialmente quando a contagens leucocitária é baixa e não há células leucêmicas circulantes, atrasando assim o diagnóstico, o que pode comprometer o prognóstico do paciente (FARIAS; CASTRO, 2004; LORENZI, 2006).

Cerca de 92% dos pacientes apresentam blastos na contagem diferencial de leucócitos do sangue periférico, em volumes que podem chegar a ser acima de 100.000 células por mm³ de sangue, porém, uma média de 25% dos pacientes com LLA não apresenta evidência de blastos circulantes. Além disso, uma neutropenia intensa pode ser identificada em 25% dos pacientes e uma pronunciada trombocitopenia em 30% (PASQUINI, et al. 2005).

Além da doença de base em si causar estas alterações nas populações celulares encontradas no hemograma, o tratamento empregado nestes pacientes, que consiste em agentes quimioterápicos combinados, de acordo com o que é preconizado pelo protocolo GBTLI LLA-2009, em virtude de sua toxicidade, causa efeitos colaterais como alopecia, anorexia, náuseas, prostração, além de alterações hepáticas e a mielossupressão, que é a diminuição da atividade medular, e por consequência, a diminuição na produção das células sanguíneas produzidas nela, como os neutrófilos, hemácias e plaquetas, gerando assim uma queda na concentração destas células no sangue, o que pode gerar repercussões importantes para o paciente, como anemias, distúrbios de coagulação e uma maior propensão ao surgimento de infecções oportunistas (CHIENGTHONG, et al., 2016).

Além dos efeitos citotóxicos inerentes aos agentes quimioterápicos, estes pacientes ainda recebem doses de glicocorticoides como parte do tratamento, em virtude dos seus efeitos quanto a inibição periférica da proliferação de linfócitos, inibição da migração celular para sítios inflamatórios e controle da recirculação leucocitária (RANG et al., 2003). Entretanto, o uso contínuo e as altas dosagens empregadas nesta terapêutica, somado às alterações de caráter

fisiológico da imunidade do paciente com LLA, geram um quadro de imunossupressão, o que também torna o paciente mais suscetível a infecções oportunistas, em virtude da baixa resposta do seu sistema imune frente a agentes agressores (GABE, et al., 2009).

Além disso, a avaliação constante dos índices hematológicos dos pacientes em tratamento para LLA-B é parte importante do tratamento, uma vez que, pelo protocolo GBTLI LLA-2009, a avaliação para enquadramento dos pacientes quanto ao risco associado a recaída leva em consideração a contagem de leucócitos ao diagnóstico. Adicionalmente, a avaliação do sangue periférico pode prever aspectos importantes do prognóstico e condução do tratamento quimioterápico. Salina e seus colaboradores (2016), investigaram a possibilidade da avaliação do sangue periférico realizada no D8 da préfase e indução dos pacientes com LLA em tratamento pelo protocolo GBTLI LLA-2009 servir como um fator de predição de doença residual mínima a partir do D15 da mesma fase do tratamento. Amostras de sangue de 40 pacientes pediátricos em tratamento para LLA-B foram analisadas por meio de citometria de fluxo para identificar a presença de doença residual mínima durante o D8. Os resultados apontaram para uma possibilidade de previsão de doença residual mínima em D15 através da análise do sangue periférico em D8 de pacientes categorizados como sendo de alto risco de recaída, segundo o protocolo GBTLI LLA-2009, o que pode auxiliar no prognóstico deste grupo de pacientes, uma vez que identificada tal possibilidade, o tratamento quimioterápico pode ser intensificado.

3.4 Agravos bucais decorrentes da leucemia e seu tratamento

O cirurgião-dentista precisa estar atento ao examinar seus pacientes, uma vez que, assim como ocorre com outras patologias, as leucemias podem ter suas primeiras manifestações na cavidade bucal. Estas manifestações podem se apresentar de forma muito branda e inespecífica, com sangramento e hiperplasia gengival, mimetizando uma gengivite; palidez nas mucosas, infecções oportunistas e possibilidade de alterações nos contornos ósseos, o que exige do profissional um raciocínio clínico apurado (LOWAL, et al., 2015).

Em paralelo a isso, outras complicações podem surgir na cavidade oral dos pacientes, seja pelo caráter debilitante da doença de base em relação ao

sistema imunológico, causando leucopenia, neutropenia, linfocitopenia, dentre outros, seja pela característica muco e citotóxica de alguns medicamentos utilizados no tratamento antineoplásico (LOWAL, et al., 2015).

A principal manifestação bucal decorrente tanto do tratamento químico quanto radioterápico é a mucosite bucal, que se caracteriza pela inflamação e surgimento de úlceras bastante dolorosas na mucosa bucal do paciente, resultado do efeito do tratamento antineoplásico nos processos de proliferação, maturação e substituição das células da mucosa oral (ALBUQUERQUE, et al. 2010).

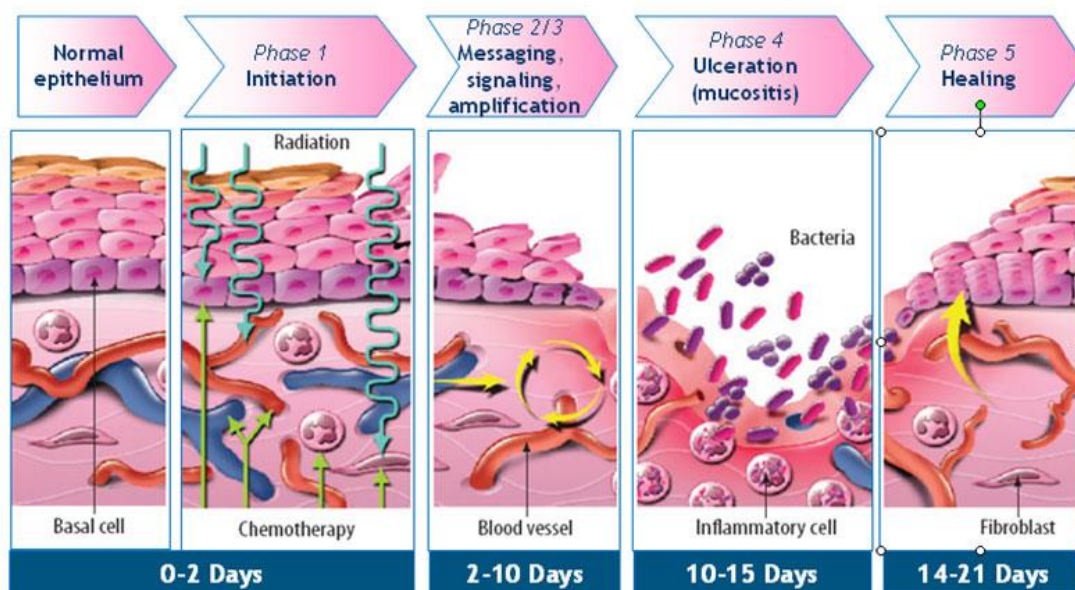
O processo da mucosite bucal pode ser simplificado de acordo com um modelo teórico proposto por Sonis (2004) (Figura 2), que segue uma cascata de reações e organiza o curso da mucosite bucal em fases:

- **Iniciação:** Ocorre rapidamente após a primeira exposição à radiação ou drogas mucotóxicas, promovendo tanto injúrias intracelulares, quanto mutações no DNA. Concomitantemente são formadas espécies altamente reativas de oxigênio, as quais têm um papel fundamental na seguinte cascata de reações. Nesta fase, ainda que a mucosa ainda apareça íntegra, as reações que resultarão na destruição da mucosa já se iniciaram em nível submucoso.
- **Sinalização:** As injúrias ao DNA levam à ativação de vias de transdução, seja pela ação direta da radiação ou das medicações mucotóxicas, seja de forma indireta, pela ação das moléculas reativas de oxigênio, ativando fatores de transcrição p53 e *nuclear factor-kB* (NF-kB), que atuam de forma *upregulator* nos genes pró apoptóticos responsáveis pela modulação do dano à mucosa, como o BCL-2 e BAX.
- **Amplificação:** Uma vez que o NF-kB ativa estes genes nos macrófagos epiteliais, endoteliais e mesenquimais, há o início de mediadores pró-inflamatórias, como o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e interleucina 1-beta (IL-1 β), as quais 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 moléculas sinalizadoras das tirosinoquinases, levando assim à ativação das metaloproteinases de matriz dos tipos 1 e 3 nas células do epitélio e da lâmina própria, promovendo injúria tecidual.

- **Ulceração:** Até o presente momento, as injúrias estavam confinadas a nível celular e tecidual, porém sem a perda de continuidade da superfície da mucosa, gerando assim poucos sintomas, porém uma vez que esta continuidade é perdida nesta fase, há o surgimento de lesões extremamente dolorosas na superfície da mucosa, que podem vir a inviabilizar a fala e a deglutição de alimentos por parte dos pacientes, além de servir como porta de entrada de microrganismos em pacientes imunologicamente comprometidos.
- **Cicatrização:** Uma vez que haja a remissão do fator que desencadeou a mucosite bucal, ocorre a quebra das cascatas de reação que mantêm o processo ativo, tendendo à reparação tecidual, com formação de novo epitélio.

Figura 2 – Esquema representando as fases da mucosite bucal. Adaptado de SONIS, 2004.



Em 1979 a OMS desenvolveu a Escala de Toxicidade Oral, que conta com uma escala de graduação da mucosite bucal, de acordo com a exibição clínica das lesões e dos sintomas experimentados pelos pacientes, como mostrado a seguir:

- Grau 0: Sem alterações visíveis;
- Grau 1: Dor e eritema;
- Grau 2: Eritema e úlceras, podendo ainda ingerir alimentos sólidos;
- Grau 3: Eritema difuso, lesões ulcerativas, requerendo a instalação de uma dieta líquida;
- Grau 4: Úlceras difusas, impossibilitando a alimentação

Em 2007, Sung et al. propuseram a validação da Escala de Avaliação da Mucosite Bucal (OMAS), que foi proposta por especialistas, de modo a ser um instrumento simples, reprodutível e acessível para a utilização na avaliação da mucosite bucal, principalmente em estudos de ensaio clínico multicêntricos. Para tal, eles avaliaram 16 pacientes entre 6 e 18 anos, 7, 10, 14 e 17 dias após a quimioterapia contendo ao menos 60mg/m² de doxorubicina. Ao todo, 45 ciclos quimioterápicos foram acompanhados e 156 avaliações OMAS foram realizadas, avaliando a presença de ulceração e eritema em lábio superior e inferior, mucosa jugal direita e esquerda, ventre e bordas de língua, assoalho bucal, palato mole e palato duro. Para cada sítio avaliado, atribuiu-se um escore de 0 a 3 quanto a formação de pseudomembrana e ulceração, sendo 0 a ausência de lesão; 1, com área acumulativa <1 cm²; 2, com área acumulativa ≥1 cm² e ≤3 cm²; e 3, com área acumulativa >3 cm². Também foi atribuído um escore que variava entre 0 e 2, de acordo com a presença de eritema, sendo 0 a ausência de mudança de cor; 1 aumento discreto na cor e 3 mucosa com coloração de sangue fresco. Ambos os escores são então somados e seu resultado classifica a mucosite entre 0, como ausência de mucosite até 5, sendo o pior escore possível. A nível comparativo, foi também realizada a avaliação segundo a escala proposta pela OMS para a graduação da mucosite e escala visual-analógica (VAS) para a

caracterização da dor presente. Os resultados foram analisados utilizando teste de correlação de Spearman, definindo-se a correlação da seguinte maneira: 0-0.25 não correlato; 0.25-0.50, correlação razoável; 0.50-0.75, correlação moderada a boa e >0.75 correlação muito boa a excelente e revelaram uma correlação moderada entre escala OMAS e da OMS ($r=0.56$; $P=0.0006$) e uma correlação razoável com a VAS ($r=0.37$; $P=0.002$). Com isso, os autores concluíram que a escala OMAS possui validade para aplicação em pacientes pediátricos.

Tomando como base a classificação proposta pela OMS, Otmani e seus colaboradores (2011) propuseram uma classificação complementar, que levava em conta a severidade do processo da mucosite, classificando as mucosites de grau 1 e 2 como moderadas, as de graus 3 e 4 como severas e excluindo as de grau 0 da classificação, uma vez que não existem alterações visíveis nem sintomas experimentados por parte dos pacientes.

Além disso, em paralelo aos mecanismos de fisiopatogenia citados anteriormente também existe uma ação de mielossupressão, o que reduz as defesas inatas do organismo do paciente, tornando-o mais suscetível a infecções, que podem alterar o curso do processo da mucosite, aumentando sua severidade, como tem sido demonstrado por estudos entre a relação da infecção pelo vírus HSV-1 e a graduação da mucosite bucal (YE, et al. 2013; MENDONÇA, 2012).

Além da mucosite, outras manifestações bucais podem acometer pacientes portadores de LLA durante seu tratamento, como a xerostomia que tende a ser transitória e autolimitada, durante os ciclos de medicações antineoplásicas, o que pode gerar disgeuguesia, sensação de queimação bucal, além de uma maior susceptibilidade à cárie, gengivite, doença periodontal e candidíase, em virtude da perda do poder protetor à cavidade bucal conferido pela saliva (LOWAL, et al., 2015).

Pacientes em tratamento também podem experimentar outras alterações, como trismo, palidez em mucosas e infecções oportunistas, como reativações frequentes do vírus HSV-1 e, em pacientes que tenham recebido transplante de medula, doença do enxerto *versus* hospedeiro. Além disso, tais manifestações tendem a ser mais frequentes durante a fase de indução do tratamento

antineoplásico, em virtude dos esquemas mais intensos de medicações e suas combinações (FREITAS DE MORAIS, et al. 2014).

Porém, uma informação que o profissional que atende este tipo de pacientes precisa ter em mente é a de que o ambiente onde este indivíduo está inserido é, em maior ou menor grau, insalubre, o que propicia o aparecimento de algumas intercorrências em relação às condições bucais do mesmo. Esta separação entre os agravos bucais decorrentes da doença, do seu tratamento e do período de internação hospitalar para que elas possam ser abordadas de maneira diferenciada e otimizada (COSTA, et al., 2016; FRANCISCONI, et al., 2016;).

Dentre as principais manifestações bucais decorrentes de internações hospitalares destaca-se o ressecamento labial e das mucosas, em decorrência da constante exposição dos mesmos ao ar refrigerado artificialmente, o que o torna mais seco (TORRES, et al. 2014). Outro ponto inerente à internação é a dificuldade em manter uma higiene bucal satisfatória em muitos casos, seja pelo fato do paciente estar sendo mantido sob sedação, por dificuldades motoras, apatia quanto ao seu estado geral o falta de acompanhamento por parte de um cirurgião-dentista durante seu período de internação, o que tende a gerar um maior acúmulo de biofilme na superfície dental, saburra em dorso lingual e tende a elevar o risco do paciente ao desenvolvimento de cárie e doença periodontal (COSTA, et al., 2016; RODRIGUES, et al., 2011; XIMENES, et al. 2008).

4. PACIENTES E MÉTODOS

Esta pesquisa foi realizada com pacientes pediátricos diagnosticados com LLA-B, que iniciaram o tratamento antineoplásico na Fundação Hospitalar de Hematologia e Hemoterapia do Amazonas – HEMOAM, através do protocolo terapêutico do Grupo Brasileiro de Tratamento da Leucemia linfoblástica Aguda na Infância (GBTLI LLA-2009) entre os meses de Abril e Novembro de 2017. Antes do início do tratamento, assim como ao longo da prefase e da indução do tratamento quimioterápico, foram realizados exames intraorais dos pacientes para avaliar as condições de saúde bucal de forma geral, além da presença de agravos bucais inerentes ao tratamento antineoplásico, como a mucosite bucal.

Em paralelo, foram coletados dados relacionados aos índices hematológicos, provenientes dos resultados dos hemogramas rotineiramente realizados pelos pacientes. Adicionalmente foram avaliados aspectos relacionados à situação socioeconômica das famílias dos pacientes. Os resultados foram correlacionados entre si para que se possa avaliar as correlações entre estes fatores.

4.1 Comitê de Ética em Pesquisa

O projeto foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Amazonas (UFAM) tendo como coparticipante a Fundação de Hematologia e Hemoterapia do Amazonas (HEMOAM), sendo aprovado com protocolo CAAE nº 63504316.0.0000.5020 (Anexo A).

4.2 Desenho do estudo

Trata-se de um estudo epidemiológico clínico, descritivo, observacional, do tipo coorte prospectiva.

4.3 População do estudo

A população do estudo foi composta por crianças e adolescentes dos sexos masculino e feminino, que receberam o diagnóstico de LLA-B e que

iniciaram o tratamento de acordo com o protocolo do Grupo Brasileiro de Tratamento da Leucemia na Infância (GBTLI LLA-2009), na Fundação de Hematologia e Hemoterapia do Amazonas, na Avenida Constantino Nery, Nº 4397, Manaus, Amazonas.

4.4 Causuística

Foram considerados sujeitos da pesquisa pacientes admitidos e que iniciaram o tratamento antineoplásico entre os meses de Abril a Novembro de 2017. A amostra proposta foi de 35 pacientes garantindo um erro amostral não superior a 5% e confiabilidade de 95%. Para tanto, utilizou-se o cálculo do tamanho de uma amostra aleatória simples para populações finitas, considerando uma prevalência de mucosite de 40% (SONIS, FAZIO e FANG, 1996) e o tamanho da população (N) de 38, visto que este é o total de pacientes que em média recebem diagnóstico de Leucemia Linfoblástica de células B ao ano na Fundação Hospitalar de Hematologia e Hemoterapia do Amazonas - HEMOAM.

- Primeira aproximação do tamanho da amostra (n_0), onde prevalência de mucosite = 0,4, ϵ (erro amostral tolerável) = 0,05 e nível de confiança = 0,95 ($\alpha=0,05$; $Z=1,96$).

$$n_0 = \frac{Z^2 \times (p) \times (1 - p)}{\epsilon^2}$$

$$n_0 = \frac{1,96^2 \times (0,4) \times (0,6)}{0,05^2} = 0,922 / 0,0025 = 369$$

- Tamanho da amostra ajustado para populações finitas (n), onde n_0 (tamanho da amostra calculado) = 369 e N (média de pacientes diagnosticados ao ano no HEMOAM) = 38.

$$n = n_0 / (1 + n_0 / N)$$

$$n = 369 / (1 + 369/38) = 369 / 10,7 = 35$$

4.5 Critérios de Inclusão

- Pacientes pediátricos que receberam diagnóstico de LLA-B;
- Pacientes que realizaram o tratamento quimioterápico no HEMOAM, de acordo com o que é preconizado pelo protocolo GBTLI LLA-2009;
- Pacientes de 1 a 18 anos, de ambos os sexos;
- Pacientes cujo Termo de Consentimento Livre e Esclarecido esteja devidamente preenchido e assinado pelo responsável e com o Termo de Assentimento Livre e Esclarecido devidamente preenchido e assinado pelo paciente de 12 anos ou mais.

4.6 Critérios de Exclusão

- Pacientes síndrômicos.

4.7 Procedimentos da pesquisa clínica

Após assinatura do TCLE e Termo de Assentimento, os pacientes diagnosticados com LLA-B passaram por uma avaliação clínica da cavidade bucal, a qual foi acompanhada pela Dra. Célia Bolognese Ferreira (HEMOAM), seguindo-se a sequência de exame clínico preconizada pela disciplina de Estomatologia Clínica da Faculdade de Odontologia da Universidade Federal do Amazonas (FAO/UFAM), onde foram analisadas na sequência: 1) lábios, 2) mucosas, 3) língua, 4) assoalho, 5) palato duro, 6) palato mole, 7) orofaringe e 8) gengiva, para verificação de presença de mucosite e outras possíveis lesões bucais, tendo seus achados registrados em formulário específico (Apêndice A), de modo a identificar qualquer alteração já instalada antes do início do tratamento e ao longo do mesmo.

No exame clínico, os pesquisadores seguiram todas as normas de biossegurança, utilizando os equipamentos de proteção individuais necessários, como jaleco, gorro, máscara e luvas. Sempre que possível as lesões encontradas foram fotografadas com finalidade ilustrativa. Foram também coletados dados referentes a cada paciente, tais como sexo, idade, raça, diagnóstico da lesão, tempo de evolução da lesão, história familiar oncológica, dose, duração e tipo de tratamento quimioterápico utilizado, obtidos dos prontuários arquivados no SAME (Serviço de Arquivo Médico e Estatística) do

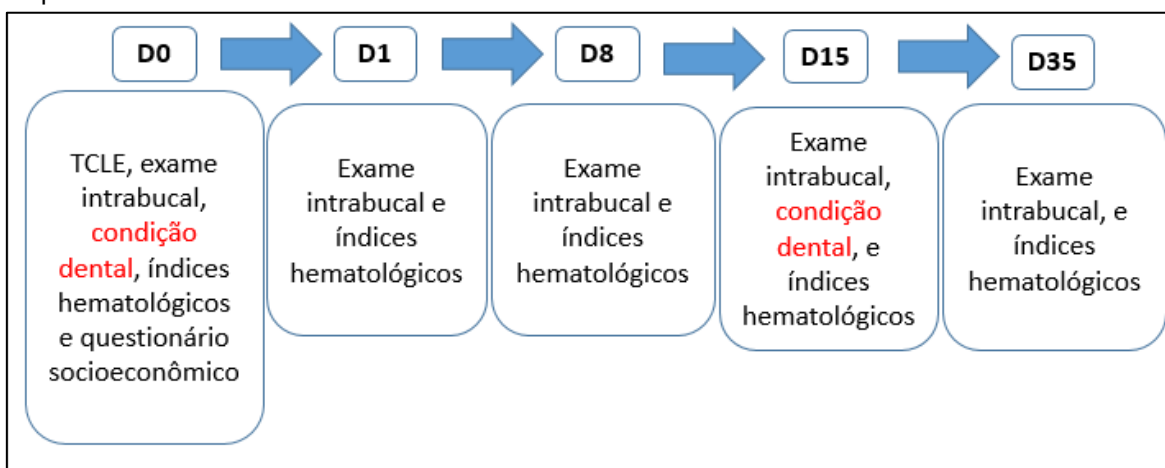
HEMOAM. Além disso, foi verificado se o paciente veio a óbito durante o período de coleta.

Os índices hematológicos provenientes de hemogramas realizados rotineiramente foram coletados em todos os momentos da fase de indução do tratamento quimioterápico, e seus achados foram anotados em uma ficha confeccionada para tal fim (Anexo A). Estas avaliações foram repetidas, ao longo da fase de indução do tratamento quimioterápico, nos tempos D1, D8, D15 e D35, para que se possa correlacionar as avaliações entre si para se obter os resultados da pesquisa.

No início do tratamento (D0), os responsáveis pelos pacientes foram submetidos a um questionário socioeconômico que seguiu as normas do Critério Brasil e da Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa (ABEP). No início e no meio da fase de indução do tratamento, ou seja, em D1 e D15 respectivamente, foi realizada também uma avaliação da condição dental dos pacientes, pelos indicadores ceo-d e CPO-D (Anexo B). Para fins de comparação, os pacientes foram divididos em três grupos, de acordo com as faixas etárias propostas pelo valor de referência para o índice hematológico dos leucócitos totais, sendo o grupo 1 (G1) composto por pacientes de 0 a 3 anos de idade, grupo 2 (G2) composto por pacientes de 4 a 7 anos de idade e grupo 3 (G3) composto por pacientes de 8 a 18 anos de idade.

A figura 3 ilustra, as etapas constituintes da coleta de cada uma das fases da fase de indução do tratamento quimioterápico

Figura 3 – Fluxograma representativo das etapas de coleta da pesquisa, com suas respectivas etapas constituintes.



4.8 Avaliação dos Agravos Bucais

Enquanto institucionalizados e durante os períodos citados anteriormente da prefase e indução do tratamento quimioterápico, os pacientes incluídos na pesquisa tiveram a mucosa bucal avaliada, de maneira 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, sempre da parte externa da cavidade bucal, em direção à sua porção posterior:

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

Os achados relacionados aos agravos bucais foram devidamente registrados e fotografados, quando possível, a fim de documentação e controle das lesões, sendo classificadas nas seguintes situações:

- Agravos bucais associados ao tratamento, ou seja, agravos que sejam resultado direto da toxicidade inerente ao tratamento, como a mucosite bucal;
- Agravos bucais vistos em pacientes em tratamento, ou seja, agravos que estejam relacionados ao caráter debilitante da doença de base, que muitas vezes leva a quadro de imunossupressão e mielossupressão, propiciando o surgimento de infecções oportunistas, por exemplo;
- Agravos bucais inespecíficos, ou seja, que não estejam relacionados nem com o tratamento nem com a doença de base, como por exemplo a cárie dental, gengivite, ressecamento dos lábios e mucosas experimentados por pacientes internados, como consequência da longa exposição a ambientes refrigerados artificialmente.

Tal divisão é proposta pelos pesquisadores usando como analogia a classificação das manifestações bucais relacionadas ao HIV por exemplo, a qual categoriza os achados em: Lesões fortemente associadas à infecção por HIV; Lesões menos comumente associadas à infecção por HIV e Lesões vistas na infecção por HIV (NEVILLE, et al. 2009).

Na classificação dos agravos encontrados em pacientes com LLA foi levada em consideração a frequência dos agravos bucais relatada na literatura científica, bem como sua relação com a doença de base e seu tratamento (COSTA, et al., 2016; FRANCISCONI, et al., 2016; FREITAS DE MORAIS, et al. 2014).

Sobre a mucosite bucal, uma vez identificada, a mesma foi graduada de acordo com a Escala de Toxicidade Bucal da Organização Mundial de Saúde.

4.9 Avaliação dos índices hematológicos dos pacientes

A avaliação dos índices hematológicos dos pacientes foi realizada em todos os momentos da préfase e indução do tratamento quimioterápico. Os dados provenientes dos hemogramas de rotina dos pacientes foram anotados em uma ficha confeccionada para tal fim (Apêndice A). Foram avaliados os seguintes índices:

- Hemácias;
- Hemoglobina;
- Hematócrito;
- Plaquetas;
- Leucócitos;
- Blastos
- Neutrófilos;
- Linfócitos;
- Monócitos;
- Basófilos
- Eosinófilos

Os valores obtidos nos exames foram cruzados com valores de referência propostos pela *American Academy of Pediatric Dentistry*, em sua versão de 2011 e estão dispostos a seguir:

Quadro 2 – Valores hematológicos de referência para crianças de ambos os sexos.

HEMOGRAMA	
Hemácias em milhões/mm ³	4,0 a 6,0 milhões/mm ³
Hemoglobina em g/dl	12,0 a 18,0 g/dl
Hematócrito em %	35 a 50%
LEUCOGRAMA	
LEUCÓCITOS p/ mm ³	
0-3 anos	8.000 a 15.000/mm ³
4-7 anos	6.000 a 15.000/mm ³
8-18 anos	4.500 a 13.500/mm ³
Segmentados	54 a 62%
	>1.500/mm ³
Linfócitos	25 a 30%
Monócitos	0 a 9%
Eosinófilos	1 a 3%
Basófilos	1%
CONTAGEM DE PLAQUETAS p/ mm³	140.000 a 340.000/mm³

Fonte: Adaptado de *American Academy of Pediatric Dentistry*, 2011.

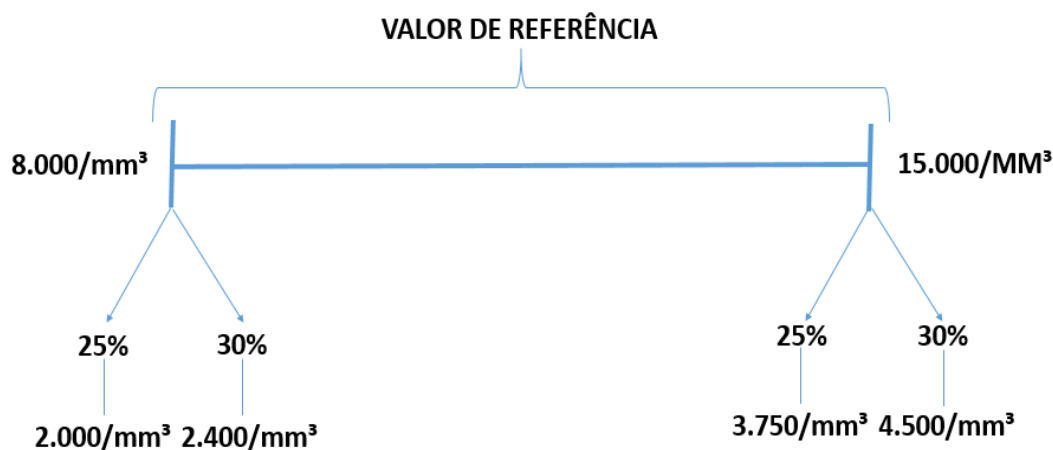
Após a coleta dos dados, os pacientes foram divididos em três grupos, levando-se em consideração as faixas etárias propostas pelo valor de referência para o índice hematológico dos leucócitos totais, sendo o grupo 1 (G1) composto

por pacientes de 0 a 3 anos de idade, grupo 2 (G2) composto por pacientes de 4 a 7 anos de idade e grupo 3 (G3) composto por pacientes de 8 a 18 anos de idade. Tal divisão foi proposta pelos pesquisadores de modo a individualizar os achados visando agrupar indivíduos de uma mesma faixa etária para fins comparativos na análise estatística, tendo em vista as diferenças fisiológicas entre os grupos estudados e mesmo à flutuação dos percentuais de células de defesa ao longo dos momentos da préfase e indução do tratamento.

Quando os pacientes apresentaram leucograma com valores situados dentro dos valores de referência, as populações celulares específicas foram avaliadas segundo os valores de referência propostos para cada tipo celular.

Entretanto, os pacientes que obtiveram uma contagem de leucócitos totais alterada, tiveram sua contagem de leucócitos específicos (linfócitos, neutrófilos, monócitos, basófilos e eosinófilos) calculada levando em consideração o percentual máximo e mínimo proposto pelo valor de referência para cada um dos calculado diretamente do número de leucócitos totais do momento da préfase e indução em questão, cruzando estes valores com os valores encontrados para cada grupo celular do hemograma do paciente com o valor de referência terminal mais próximo da sua alteração no número de leucócitos totais, para assim visualizar se o mesmo estava com uma contagem normal ou alterada de células sanguíneas, este processo está ilustrado na figura 4 e seguiu a mesma linha de raciocínio para todos os grupos etários e todos os grupos celulares, modificando apenas os valores de referência para cada grupo celular.

Figura 4 – Fluxograma da obtenção dos valores para a comparação de linfócitos para pacientes do grupo etário de 0 a 3 anos, com contagem de leucócitos totais alterada de coleta da pesquisa. A obtenção dos valores para as diferentes faixas etárias e diferentes populações celulares específicas seguiu a mesma linha de raciocínio.



4.10. Avaliação do Perfil Socioeconômico

A avaliação do perfil socioeconômico das famílias onde os sujeitos da pesquisa estão inseridos se deu em D0 pela forma de um questionário realizado sob a forma de entrevista, seguindo os preceitos do Critério Brasil, em vigor desde 2015 (KAMAKURA; MAZZON, 2013) (Apêndice C).

Este questionário é dividido em 3 partes:

- Caracterização dos bens e prestação de serviços que a família possui, bem como a quantidade dos mesmos no domicílio, sendo eles: automóvel de uso exclusivo para passeio, empregado mensalista que trabalhe ao menos 5 dias na semana, máquina de lavar roupa, banheiros, aparelho de DVD, geladeira, *Freezer*, microcomputadores, lavadora de louça, forno de micro-ondas, motocicleta de uso exclusivo para passeio e máquina de secar roupa. Para cada um destes bens ou serviços atribui-se um escore de acordo com o proposto pela Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa (ABEP), o qual será somado e gerará um total, o qual será utilizado para enquadrar as famílias de acordo com as classes sociais propostas pelos cortes do Critério Brasil, os quais podem ser observados no quadro 3;

- Caracterização da renda familiar através da soma das rendas de todos os membros da família que residam no mesmo domicílio que o sujeito da pesquisa, bem como a procedência da água utilizada na casa e se a rua na qual ela está inserida encontra-se pavimentada;
- Caracterização do grau de instrução da pessoa que contribui com a maior parte da renda familiar e da mãe do sujeito da pesquisa, tanto em anos de estudo quanto ao nível cursado.

Quadro 3: Distribuição de classes, segundo o total de pontos ABEP

Classe	Pontos
A	45-100
B1	38-44
B2	29-37
C1	23-28
C2	17-22
D-E	0-16

Adaptado de KAMAKURA; MAZZON, 2013

Após o preenchimento e a tabulação dos dados, foi possível enquadrar as famílias de acordo com os Critérios de Distribuição de Classes para 2016 (ABEP, 2015), o mais atualizado até o presente momento.

4.11 Tratamento Estatístico

Os dados foram analisados pelo programa GraphPad Prism, versão 6.0 para Windows® e SPSS. Para a comparação dos aspectos clínicos, agravos bucais apresentados e índices hematológicos, além das outras variáveis abordadas foram utilizados os testes não paramétricos Mann Whitney *two tailored test* para a comparação de dois grupos. A avaliação de cárie foi feita pelos testes de Mann Whitney para as variáveis não paramétricas e teste t de Student para as paramétricas. As diferenças foram consideradas estatisticamente significantes quando $p \leq 0,05$.

5 RESULTADOS

5.1 Caracterização dos pacientes

Ao longo de sete meses (Abril a Novembro de 2017), foram avaliados 28 pacientes consecutivos de ambos os sexos, provenientes da enfermaria da Fundação HEMOAM. Deste total, 21 pacientes foram incluídos na pesquisa por terem recebido diagnóstico leucemia linfoblástica de células B (LLA-B) e 7 pacientes foram excluídos, dentre os quais 4 receberam o diagnóstico de leucemia mielóide aguda (LMA) e 3 de outras patologias que não eram de origem onco-hematológica (Figura 5A).

Dos 21 pacientes diagnosticados com LLA-B incluídos no estudo, todos iniciaram tratamento quimioterápico pelo protocolo GBTLI LLA-2009 no momento da admissão no HEMOAM, sendo representados por 57,14% (n=12) do sexo masculino e 42,86% (n=9) do sexo feminino (Figura 5B), formando uma proporção de 1,3:1. A média de idade dos participantes foi de 5,42 anos, com mediana igual a 5 e tendo o paciente mais novo 1 ano e o mais velho, 14 anos.

Do total dos pacientes, 19,04% (n=4) foram considerados de alto risco de recaída (AR) e 80,96% (n=17) considerados baixo risco de recaída (BR) (Figura 5C). Ao longo do tratamento, o único paciente que foi a óbito era do sexo masculino, indígena, com 1 ano de idade, enquadrado como de BR.

A estratificação dos pacientes entre os grupos etários com base nos valores de referência para hemogramas proposto pela Academia Americana de Odontologia Pediátrica, revelou que 28,58% (n=6) dos pacientes se enquadravam no grupo de 0 a 3 anos, 52,38 (n=11) foram alocados no grupo de 4 a 7 anos e o restante, 19,04 (n=4), no grupo de 8 a 18 anos. A distribuição dos dados referentes a sexo, idade, risco associado, e principais agravos bucais encontrados estão condensados na tabela 1.

Figura 5: Caracterização dos pacientes. A: Distribuição dos pacientes de acordo com o diagnóstico recebido em D0; B: Distribuição dos pacientes selecionados de acordo o sexo; C: Distribuição dos pacientes selecionados de acordo risco associado.

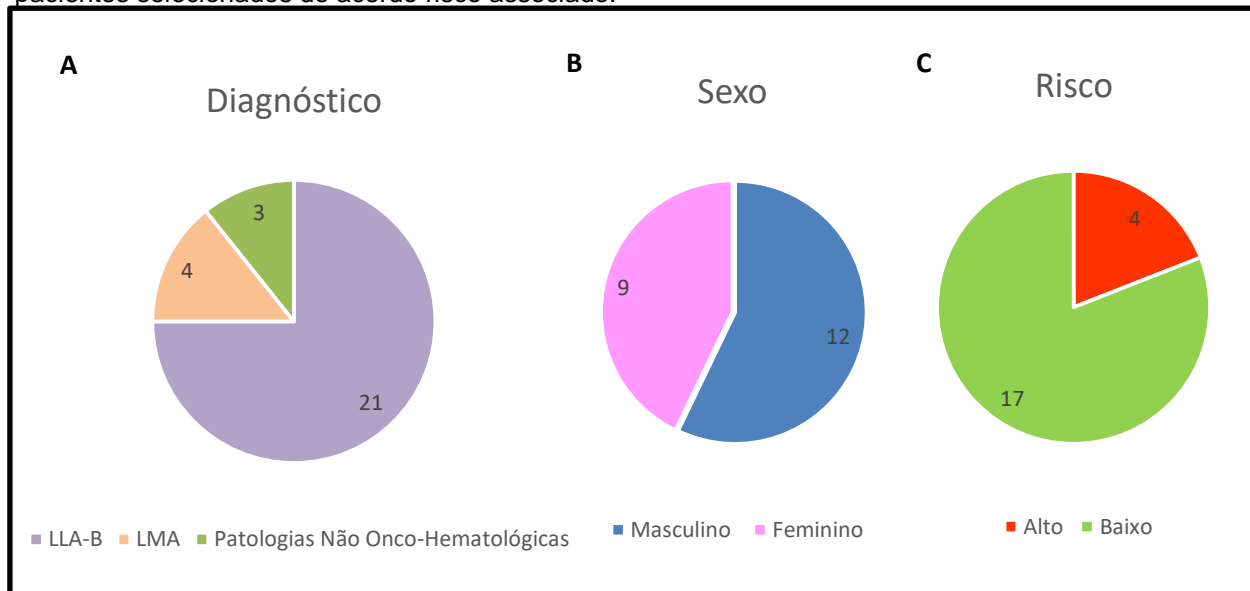


Tabela 1 - Distribuição dos dados de acordo com o sexo, idade, tipo de LLA e manifestações bucais durante a fase de indução do tratamento quimioterápico.

Características Clínicas	Número de casos (n=21)	Porcentagem
Sexo		
Masculino	12	57,14%
Feminino	09	42,86%
Idade		
Grupo 1 (0-3 anos)	06	28,58%
Grupo 2 (4-7 anos)	11	52,38%
Grupo 3 (8-18 anos)	04	19,04%
LLA		
B Baixo Risco	17	80,96%
B Alto Risco	04	19,04%
Agravos Buciais Associados ao Tratamento		
Mucosite Bucal	03	14,29%
Agravos Buciais Vistos em Pacientes em Tratamento		
Lesão Herpética	01	4,77%
Palidez nas Mucosas	01	4,77%
Sangramento Gengival Espontâneo	01	4,77%
Candidíase Pseudomembranosa	01	4,77%
Agravos Buciais Inespecíficos		
Ressecamento Labial	13	61,91%
Saburra Lingual	08	38,10%
Hiperemia em Orofaringe	06	28,58%
Gengivite	05	23,81%
Úlcera Traumática	01	7,7%
Cárie	15	71,42%
Livres de Quaisquer Agravos Buciais	4	19,04%

A análise do perfil socioeconômico das famílias dos participantes revelou que, de acordo com os cortes propostos pelo Critério Brasil de distribuição de renda, 80,95% (n=17) das famílias onde os sujeitos da pesquisa estavam classificadas como pertencentes à classe D-E. Do ponto de vista da renda familiar, a maior parte (38,10%; n=8) recebe entre 1 e 2 salários mínimos mensalmente.

No que tange ao grau de instrução dos membros das famílias, a média de anos de estudo dos chefes de família, ou seja, as pessoas responsáveis pela maior parte do aporte da renda familiar, foi de 9,24 anos de estudo, com a maioria possuindo o Ensino Médio completo (47,5%, n=10). Quanto às mães dos participantes da pesquisa, a média foi de 10,15 anos de estudo, onde a maioria também possuía o Ensino Médio completo (52,39%, n=11). A tabela 2, contida no apêndice D traz detalhadamente os dados referentes à caracterização do perfil socioeconômico das famílias dos participantes da pesquisa.

5.2 Agravos Bucais

Os agravos bucais comumente relacionados e/ou vistos em pacientes em tratamento para LLA-B foram encontrados em 28,57% (n=6) dos pacientes do estudo, sendo mais prevalentes em D15 da prefase e indução do tratamento antineoplásico. A mucosite bucal foi o principal deles, estando presente em metade desses pacientes (Figura 6) e 14,29% (n=3) do total de pacientes do estudo. Os principais achados estão dispostos na tabela 3.

Figura 6: Mucosite bucal identificada nos pacientes estudados. A: Paciente 2, AR, apresentou lesão de grau I em região retromolar esquerda no D15, continuando presente em D35; B: Paciente 16, AR, apresentou lesões de grau II em palato duro, mole e dorso de língua no D15, continuando presente em D35; C: Paciente 18, BR, apresentou lesões de grau II em palato duro e mole desde o D0, evoluindo com melhora das lesões em D15, sendo classificadas como grau I e completa remissão das mesmas em D35.

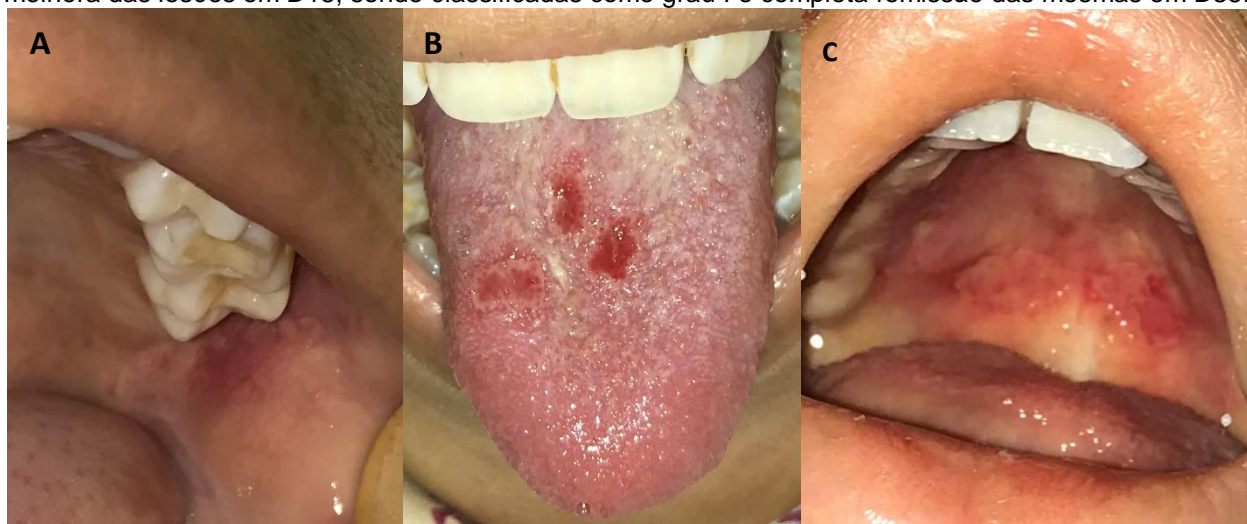


Tabela 3: Principais agravos bucais presentes nos pacientes estudados

N	NP	Sexo	Idade	Risco	Alteração bucal durante o tratamento	Momento de manifestação				
						D0	D1	D8	D15	D35
1	2	F	10	Alto	Mucosite bucal				X	X
2	4	M	6	Baixo	Lesão herpética			x		
3	5	M	1	Baixo	Palidez nas mucosas	x	x	x	X	
4	15	F	1	Baixo	Gengivorragia		x	x	X	X
5	16	M	11	Alto	Mucosite bucal ¹ e Candidíase pseudomembranosa ²				x ¹	x ^{1 e 2}
6	18	F	7	Baixo	Mucosite bucal	x	x	x	X	

Legenda: N = Número de casos; NP = Número do paciente

Por outro lado, do total de pacientes do estudo, 61,90% (n=13) apresentaram outras condições bucais inespecíficas, sendo elas: ressecamento labial (61,90%; n=13), gengivite (23,81%; n=5), saburra em dorso lingual (38,10%; n=8), hiperemia em orofaringe (28,58%; n=6) e úlcera traumática (7,7%; n=1). Além disso, 19,04% (n=4) dos pacientes não apresentou quaisquer manifestações bucais em nenhum momento da prefase e indução do tratamento

Foi realizada análise estatística do grupo de agravos bucais sabidamente relacionados ao tratamento (mucosite bucal) em conjunto com aqueles também vistos em pacientes com leucemia em comparação as seguintes variáveis: Risco

de Recaída ao tratamento quimioterápico, sexo, idade (Grupos: 0-3 anos; 4-7 anos e 8-18 anos). Nesse sentido, considerando-se os agravos bucais comumente relacionados e/ou vistos em pacientes com LLA-B, não houve correlação entre a sua presença em relação ao sexo, nem ao risco de recaída como pode ser observado nas tabelas 4 e 5, contidas nos apêndices E e F. Com relação a idade, só foi notada diferença no grupo de pacientes do grupo de 8 a 18 anos em que houve significância da presença de alterações bucais nesse grupo etário ($p=0.054$), como pode ser observado na tabela 6.

Tabela 6 – Análise estatística da correlação entre a presença de agravos bucais ao longo dos momentos da préfase e indução do protocolo GBTLI LLA-2009 com a idade dos sujeitos da pesquisa pelo teste exato de Fisher, evidenciando diferença estatística significativa entre agravos bucais em D35 e os pacientes situados no grupo entre 8 e 18 anos.

Alterações bucais durante o tratamento	Idade						p-valor
	0 a 3 anos		4 a 7 anos		8 a 18 anos		
D0							
Sim	1	16,7	1	0,0	0	0,0	1
Não	5	83,3	10	100,0	4	100,0	
	6	100,0	11	100,0	4	100,0	
D1							
Sim	2	33,3	1	9,1	0	0,0	0,393
Não	4	66,7	10	90,9	4	100,0	
	6	100,0	11	100,0	4	100,0	
D8							
Sim	2	33,3	2	18,2	0	0,0	0,607
Não	4	66,7	9	81,8	4	100,0	
	6	100,0	11	100,0	4	100,0	
D15							
Sim	2	33,3	1	9,1	2	50,0	0,201
Não	4	66,7	10	90,9	2	50,0	
	6	100,0	11	100,0	4	100,0	
D35							
Sim	1	16,7	0	0,0	2	50,0	0,054
Não	5	83,3	11	100,0	2	50,0	
	6	100,0	11	100,0	4	100,0	

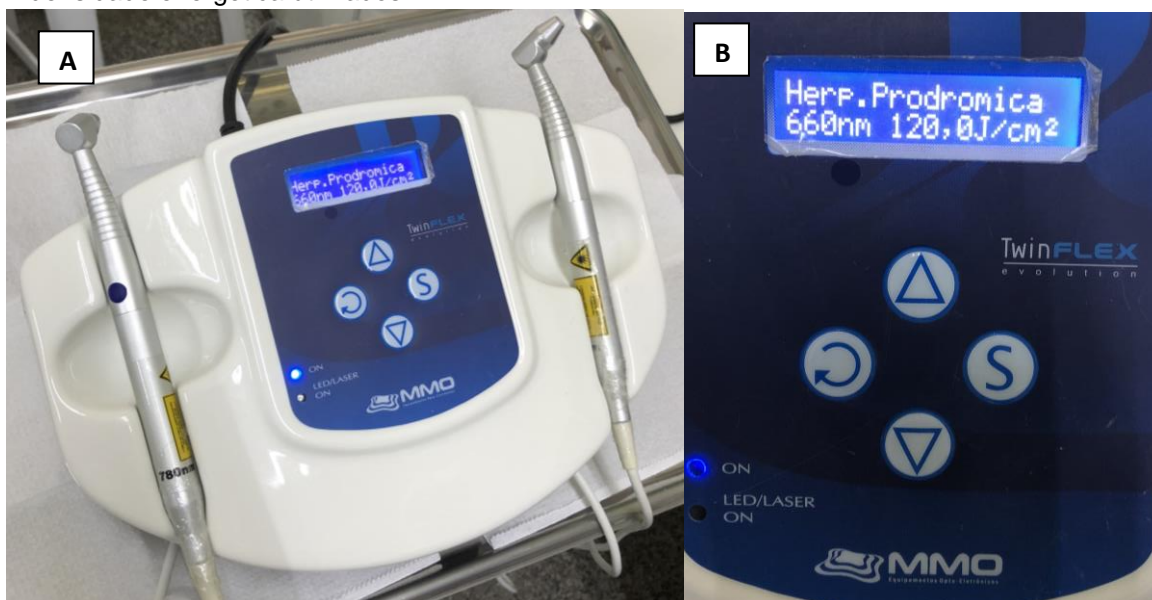
Teste de Exato de Fisher

O manejo dos pacientes com agravos bucais teve por base a adoção de medidas de higiene bucal mais incisivas, com orientações constantes sobre escovação dental e da importância da higienização da língua e uso de fio dental, além do uso de bochechos fluoretados duas vezes ao dia. Uma vez identificada alguma manifestação bucal, o manejo era direcionado para o controle da mesma e seguiam protocolos específicos:

- Mucosite bucal: cobertura das lesões com pomada de triancinolona acetona (1mg/g), a cada 8 horas, até a remissão da lesão, além de laserterapia de baixa potência;
- Lesão Herpética: cobertura das lesões com pomada de aciclovir (50mg/g) a cada 4 horas, por uma semana;
- Candidíase pseudomembranosa: bochecho e deglutição por um minuto de 4mL de suspensão de nistatina 100.000 UI, a cada 6 horas, por 10 dias;
- Ressecamento labial: hidratação dos lábios com vaselina sólida conforme a necessidade do paciente;
- Gengivite e sangramento gengival: maior controle do biofilme por meio de higiene bucal, além de bochechos com 5mL de digluconato de clorexidina 0,12% pela manhã e à noite;
- Saburra em língua: instruções sobre a importância da escovação do dorso lingual;

Além disso, todos os pacientes foram submetidos a sessões de laserterapia profilática de baixa potência, de modo a tentar reduzir o surgimento das lesões de mucosite bucal. As sessões foram feitas diariamente, exceto nos finais de semana, usando o aparelho *Twin Flex Evolution*® (MMO Equipamentos Opto-Eletrônicos) (Figura 7) onde foram irradiados 9 pontos da mucosa bucal utilizando 660 nm de comprimento de onda, com 120 J/cm² de densidade de energia, durante um minuto em cada ponto: Dois pontos em mucosa jugal, próximo aos molares superiores e inferiores bilateralmente, três pontos no assoalho bucal e um ponto em comissura labial bilateralmente.

Figura 7: A: Aparelho utilizado nas sessões de laserterapia profilática de baixa potência dos pacientes. B: Detalhe do painel do equipamento, mostrando as especificações de onda e densidade energética utilizados



A análise da incidência de cárie entre os pacientes estudados revelou que 71,42% (n=15) dos pacientes apresentaram atividade de cárie seja na forma ativa quanto inativa da doença, contra 28,58% (n=6) dos pacientes que se apresentaram livres da mesma. Os pacientes afetados por cárie apresentaram uma média de 5,27 dentes afetados pela doença à primeira observação, realizada em D0, ao passo que o segundo exame, no D15, revelou uma ligeira queda, ficando com 4,94 dentes cariados por paciente afetado, porém os dados podem estar subestimados em virtude da dificuldade de visibilidade de manchas brancas ativas de cárie em seu estágio muito inicial, mesmo com o uso de refletor de cabeça.

A média de idade dos pacientes afetados foi de 6,2 anos, em contraste com a média de 3,5 anos dos indivíduos sem cárie. Os elementos mais acometidos pela cárie foram, os primeiros e segundos molares decíduos, seguidos pelos primeiros molares permanentes, quando presentes. O acometimento de dentes anteriores foi raro, sendo observado em apenas 3 pacientes (14,29%).

5.3 Índices Hematológicos

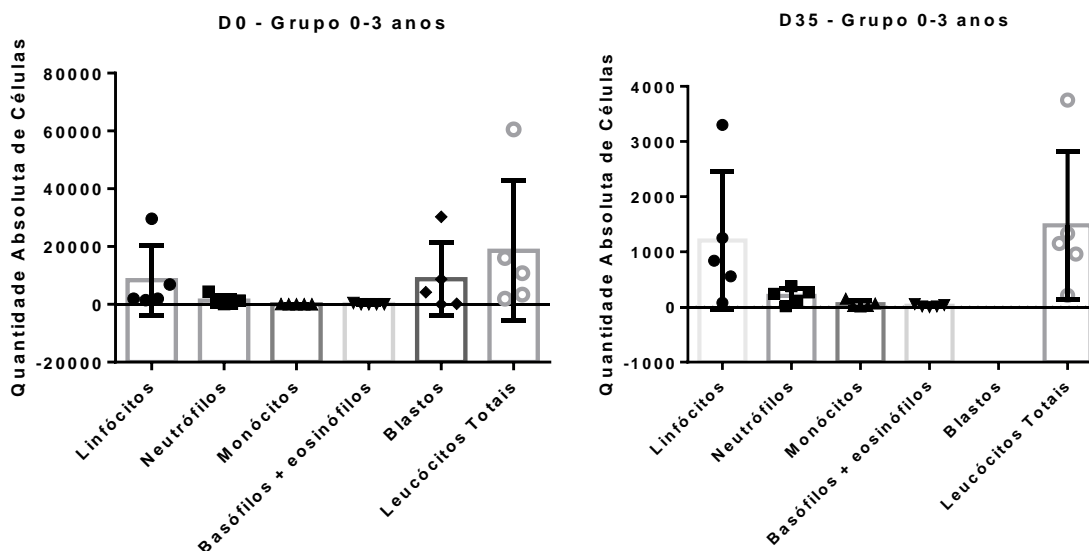
Os pacientes tiveram seus dados referentes aos índices hematológicos coletados imediatamente antes do início e ao longo de cada um dos momentos da prefase e indução (D0, D1, D8, D15 e D35).

5.3.1 Leucograma Consolidado

De uma maneira geral, os pacientes apresentaram, imediatamente antes do início do tratamento (D0), uma média de 19.578 leucócitos/mm³, com uma média de 5.445 linfócitos/mm³ e 4.303 neutrófilos/mm³, ao passo que ao final da prefase e indução do tratamento quimioterápico, foram encontradas médias de 1.598 leucócitos/mm³, 893 linfócitos/mm³ e 591/mm³. As demais células estudadas não tiveram uma flutuação expressiva ente os diferentes momentos desta fase do tratamento quimioterápico.

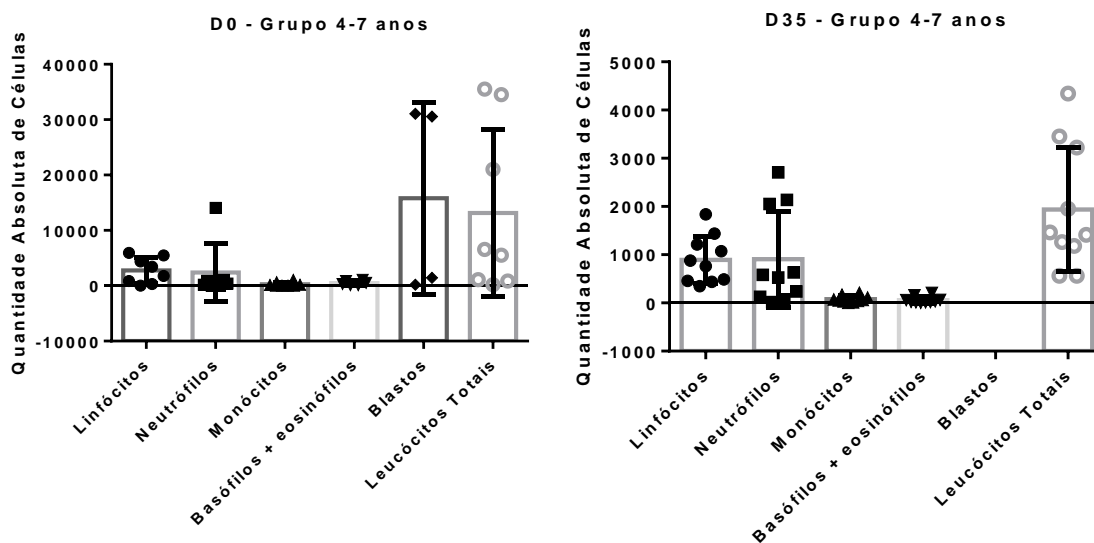
Entre as subdivisões dos grupos realizada tendo como base a idade dos pacientes, o grupo composto por pacientes entre 0 e 3 anos de idade apresentou uma média de leucócitos de 18.526 células/mm³ em D0 e 1480 células/mm³ em D35. A análise individual de grupo celular revelou uma média de 8.877 linfócitos/mm³ em D0 e 1.244 linfócitos/mm³ em D35, além de uma média de 1.324 neutrófilos/mm³ em D0 e 200 neutrófilos/mm³ em D35. Além disso, houve uma queda na média de 8687 blastos/mm³ em D0 para valores nulos em D35. A figura 8 exibe um panorama comparativo entre as diferentes populações celulares nos dois momentos abordados.

Figura 8 – Comparação entre as diferentes populações celulares pertencentes ao leucograma dos pacientes alocados no grupo referente às idades de 0 a 3 anos nos dois extremos da prefase e indução do protocolo GBTLI LLA-2009 (D0 e D35).



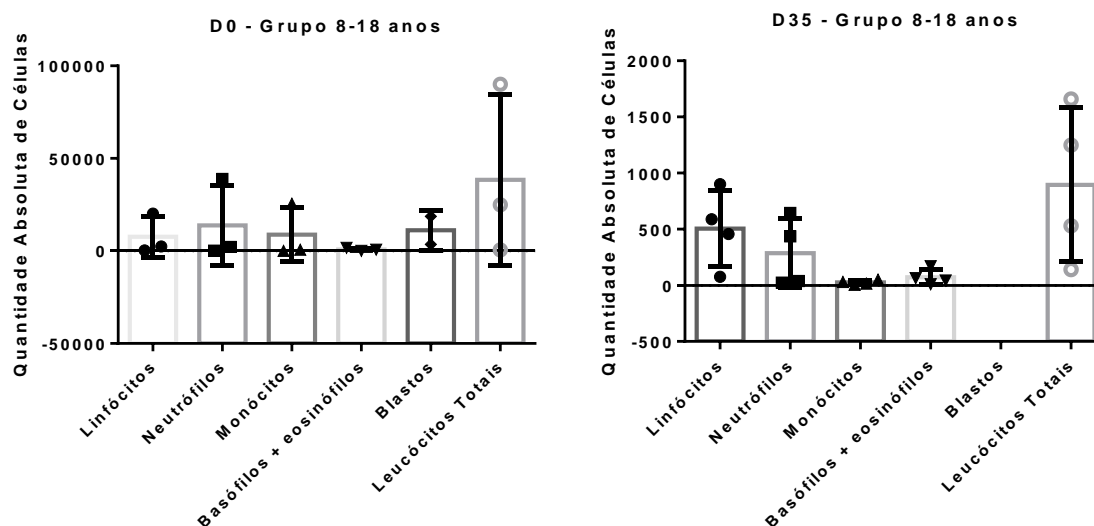
O grupo composto por pacientes entre 4 e 7 anos apresentou, em D0, uma média de 13.154 leucócitos/mm³ e de 1.939 leucócitos/mm³ em D35. A análise dos grupos específicos de leucócitos revelou uma média de 2.277 linfócitos/mm³ em D0 e de 893 linfócitos/mm³ em D35, além de uma média de 2.376 neutrófilos/mm³ em D0 e 909 neutrófilos/mm³ em D35. A média de blastos em D0 foi de 15.798 blastos/mm³ e assim como no grupo anterior, a contagem foi nula em D35. As demais populações celulares não sofreram alterações expressivas entre o início e o final da prefase e indução do protocolo, conforme evidenciado na figura 9.

Figura 9 – Comparação entre as diferentes populações celulares pertencentes ao leucograma dos pacientes alocados no grupo referente às idades de 4 a 7 anos nos dois extremos da prefase e indução do protocolo GBTLI LLA-2009 (D0 e D35).



Por fim, o grupo composto por pacientes entre 8 e 18 anos exibiu uma média de leucócitos totais de 38.464 células/mm³ em D0 e de 895 células/mm³ em D35. Para as populações específicas, a média de linfócitos foi de 7677 células/mm³ em D0 e 506 células/mm³ em D55. A análise das médias de neutrófilos apontou para uma média de 13.763 células/mm³ em D0 e 286 células/mm³ em D35. A média de blastos neste grupo foi de 11.134 células/mm³ em D0 e, assim como nos demais grupos, nula em D35. O mesmo foi notado com os demais grupos celulares, que assim como nos outros grupos, se mantiveram constantes entre D0 e D35. A figura 10 ilustra os achados do leucograma neste grupo de pacientes.

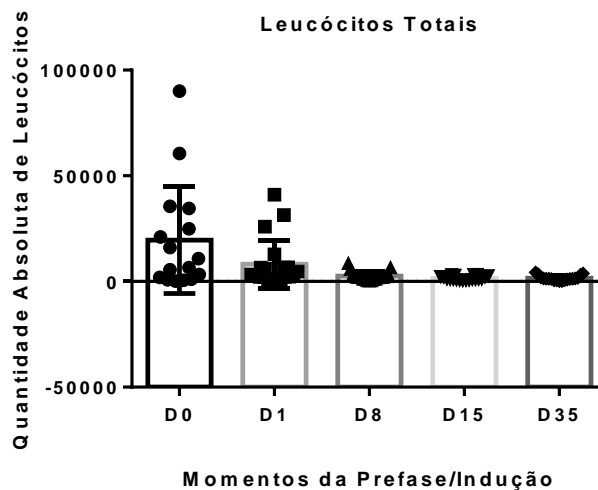
Figura 10 – Comparação entre as diferentes populações celulares pertencentes ao leucograma dos pacientes alocados no grupo referente às idades de 8 a 18 anos nos dois extremos da prefase e indução do protocolo GBTLI LLA-2009 (D0 e D35).



5.3.2 Leucócitos totais

Os leucócitos totais mostraram-se alterados em pelo menos um momento da prefase e indução do tratamento quimioterápico, seja leucocitose ou leucopenia, em pelo menos três momentos desta primeira etapa do tratamento quimioterápico. Enquanto a leucocitose foi prevalente apenas entre o D0 e D1, afetando 52,39% (n=11), a leucopenia foi identificada especialmente no D8, D15 e D35, afetando 95,24% (n=20) dos pacientes, com o agravamento desta última acompanhando o avançar dos momentos da prefase e indução do tratamento antineoplásico. Nesse sentido, foi ainda observada diferença significativa na quantidade de leucócitos totais no início (D0) e fim (D35) da prefase / indução ($p=0.0054$) (Figura 11).

Figura 11 – Variação dos níveis de leucócitos totais ao longo dos momentos da prefase/indução do tratamento, evidenciando diminuição estatisticamente significativa, pelo teste de Mann Whitney entre seus valores, especialmente na comparação entre D0 e D1 com os demais momentos da prefase e indução do tratamento quimioterápico, D0xD1 ($p=0.3337$); **D0xD8 (0.0318)**; **D0xD15 (0.0022)**; **D0xD35 (0.0054)**; **D1xD8 ($p=0.0421$)**; **D1xD15 ($p=0.0006$)**; **D1xD35 ($p=0.0017$)**; D8xD15 ($p=0.0705$); D8xD35 ($p=0.0583$), D15xD35 ($P=0.6215$).



A análise da associação entre o nível de leucócitos totais em relação a variáveis clínicas, demonstrou que houve correlação entre variações no índice de leucócitos totais e pacientes do sexo feminino ($p=0,0226$), em D0 do tratamento quimioterápico, não apresentando diferenças estatisticamente significativas nos demais momentos, conforme demonstrado na tabela 7.

Tabela 7 – Análise estatística da correlação entre o índice de leucócitos ao longo dos momentos da prefase e indução do protocolo GBTLI LLA-2009 com o sexo dos sujeitos da pesquisa pelo teste exato de Fisher, evidenciando diferença estatística significativa apenas em D0.

Índices Hematológicos – Leucócitos	Sexo				OR (IC 95%)	p-valor
	Feminino	%	Masculino	%		
D0						
Sim	9	100,0	5	41,7		
Não	0	0,0	2	16,7	-	0,0226
Em Branco	0	0,0	5	41,7		
	9	100	12	100		
D1						
Sim	8	88,9	9	75,0		
Não	1	11,1	2	16,7	-	1
Em Branco	0	0,0	1	8,3		
	9	100	12	100		
D8						
Sim	8	88,9	11	91,7	1.353989	1

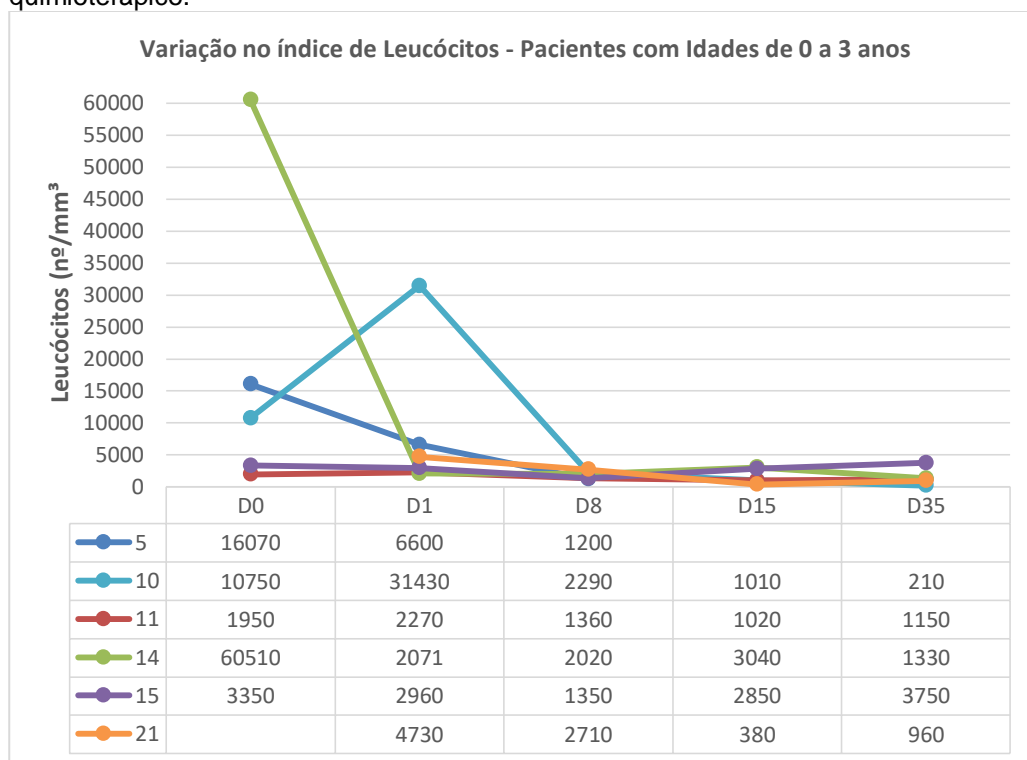
Não	1	11,1	1	8,3	(0.0156 - 117.4883)	
	9	100,0	12	100,0		
<hr/>						
D15						
Sim	9	100,0	11	91,7	0	
Em Branco	0	0,0	1	8,3	(0.0000 - 51.9586)	1
	9	100,0	12	100,0		
<hr/>						
D35						
Sim	8	88,9	11	91,7	1.353989	
Em Branco	1	11,1	1	8,3	(0.0156 - 117.4883)	1
	9	100	12	100		

Teste de Exato de Fisher

Entretanto não foi observada diferença estatisticamente significativa no cruzamento desta variável com o risco de recaída dos pacientes, segundo o protocolo GBTLI LLA-2009, como pode ser observado na tabela 8, localizada no apêndice G.

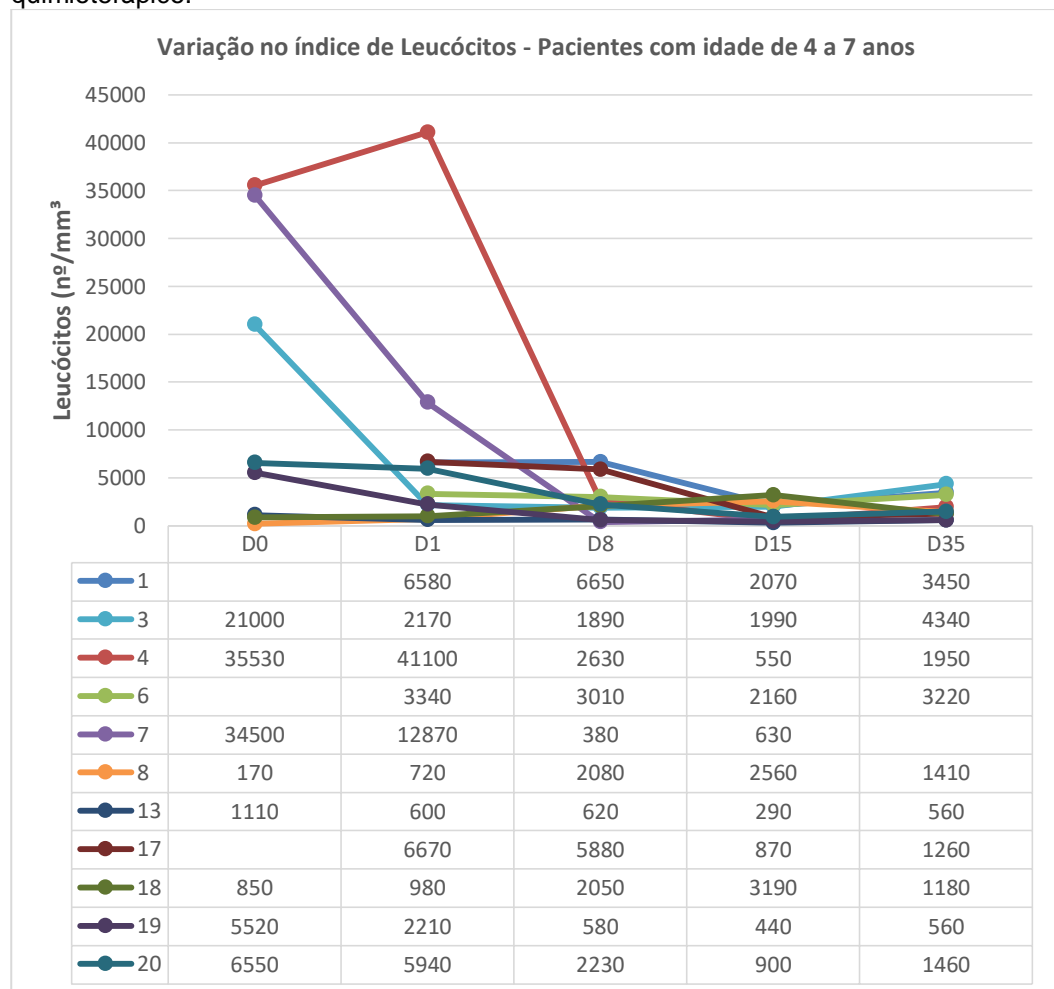
A variação no número de leucócitos ao longo de todos os períodos da prefase e indução do protocolo quimioterápico, estratificando a amostra entre os grupos etários propostos, revelou, para o grupo de pacientes de 0 a 3 anos, valores que variaram entre 60.510 células/mm³ em D0, representando o valor mais alto neste grupo, até 210 células/mm³, em D35, sendo este o valor mais baixo encontrado entre os indivíduos deste grupo. A figura 12 ilustra a flutuação de células dos pacientes alocados neste grupo ao longo dos 5 momentos da prefase e indução.

Figura 12 – Flutuação do número total de leucócitos dos pacientes pertencentes ao grupo com idades de 0 a 3 anos, ao longo de toda a prefase e indução do tratamento quimioterápico.



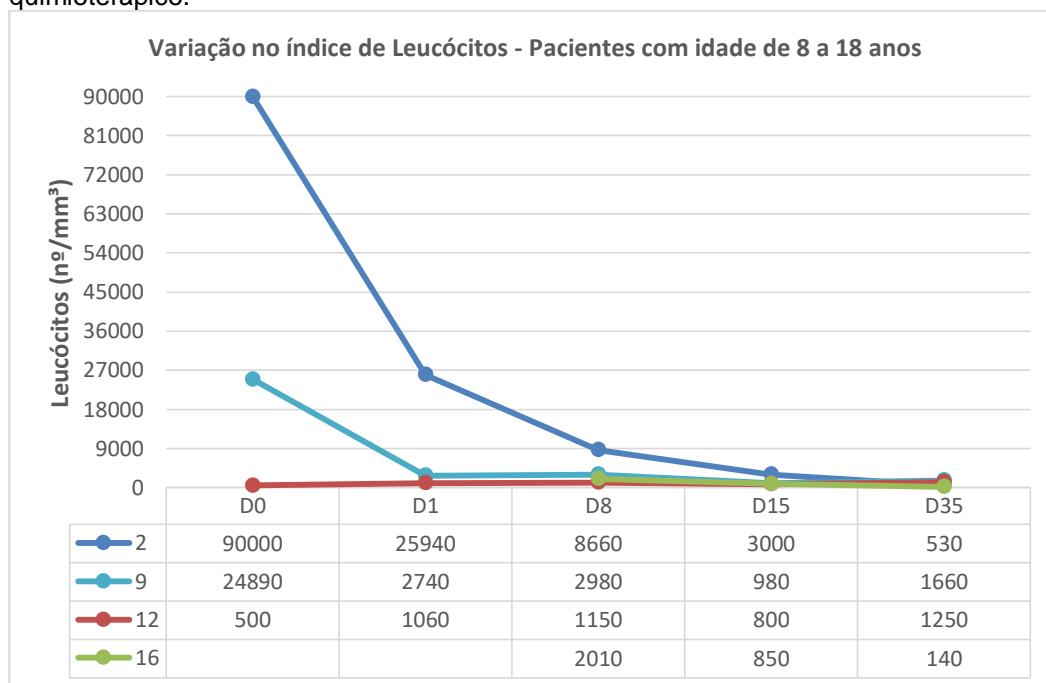
No grupo de pacientes de 4 a 7 anos, os valores variaram entre 35.530 células/mm³ em D0, representando o valor mais alto neste grupo, até 380 células/mm³, em D8, sendo este o valor mais baixo encontrado entre os indivíduos deste grupo. A figura 13 ilustra a flutuação de células destes pacientes ao longo da profase e indução.

Figura 13 – Flutuação do número total de leucócitos dos pacientes pertencentes ao grupo com idades de 4 a 7 anos, ao longo de toda a profase e indução do tratamento quimioterápico.



O grupo de pacientes de 8 a 18 anos, obteve valores que variaram entre 90.000 células/mm³ em D0 e 140 células/mm³, em D35, sendo este o valor mais baixo encontrado entre os indivíduos deste grupo. A figura 14 ilustra a flutuação de células destes pacientes nos dias estudados.

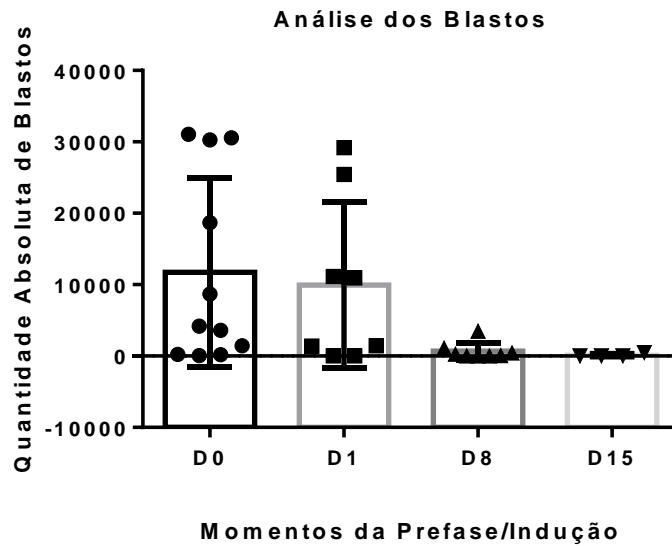
Figura 14– Flutuação do número total de leucócitos dos pacientes pertencentes ao grupo com idades de 8 a 18 anos, ao longo de toda a prefase e indução do tratamento quimioterápico.



5.3.3. Blastos

Foi detectada uma expressiva quantidade de blastos no sangue periférico de 52,39% (n=11) pacientes, sendo encontrada uma média, em D0, de 11.873 blastos/mm³. Com a progressão do tratamento estas células foram se tornando mais raras na corrente sanguínea dos pacientes, com apenas 4,77% (n=1) dos pacientes apresentando este tipo celular na sua circulação periférica em D15, com concentração de 480 blastos/mm³. Em D35 os blastos não puderam mais ser observados em nenhum dos pacientes. Foi ainda observada diferença significativa na quantidade de blastos no início (D0) e meio (D8 e D15) da prefase /indução (p=0.0119 e p=0,0103, respectivamente). A figura 15 apresenta a distribuição dos valores encontrados para a concentração de blastos ao longo dos diferentes momentos da prefase e indução do tratamento quimioterápico.

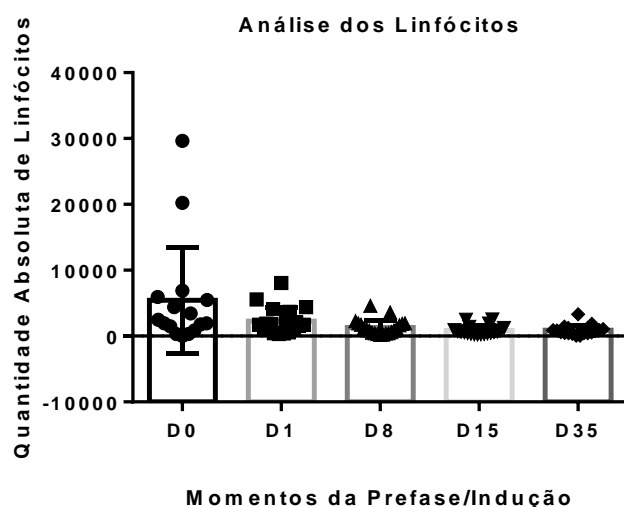
Figura 15 – Variação dos níveis de blastos longo dos momentos da prefase/indução do tratamento, evidenciando diminuição estatisticamente significativa entre D0, D8 e D15, até valores nulos em D35, pelo teste de Mann Whitney. D0xD1 ($p=0.38377$); **D0xD8 (0.0119)**; **D0xD15 (0.0103)**; D1xD8 ($p=0.0783$); D1xD15 ($p=0.0606$); D8xD15 ($p=0.0705$); D8xD35 ($p=0.03798$).



5.3.4 Linfócitos

O índice de linfócitos, revelou linfocitose em 9,53% ($n=2$) dos participantes, entre D0 e D1. Foi notada linfocitopenia em pelo menos três momentos da prefase e indução, sendo mais comum em D15, afetando 95,24% ($n=20$) e em D35, afetando 100% ($n=21$) dos indivíduos pesquisados.

Figura 16 – Variação dos níveis de linfócitos ao longo dos momentos da prefase/indução do tratamento, evidenciando diminuição estatisticamente significativa, pelo teste de Mann Whitney entre seus valores, especialmente na comparação entre D0 e D1 com os demais momentos da prefase e indução do tratamento quimioterápico, D0xD1 ($p=0.2896$); **D0xD8 (0.0300)**; **D0xD15 (0.0044)**; **D0xD35 (0.0046)**; D1xD8 ($p=0.1421$); **D1xD15 ($p=0.0052$)**; **D1xD35 ($p=0.0067$)**; D8xD35 ($p=0.2355$); D8xD35 ($p=0.2112$), D15xD35 ($P=0.6814$).



De maneira geral, foi observada diferença significativa na quantidade de linfócitos no início (D0) e fim (D35) da prefase / indução ($p=0.0046$) (Figura 16).

A análise da associação entre o nível de linfócitos em relação a variáveis clínicas, demonstrou que houve correlação entre variações no índice de linfócitos e pacientes do sexo feminino. ($p=0,026$), em D0 do tratamento quimioterápico, não apresentando diferenças estatisticamente significativas nos demais momentos, conforme demonstrado na tabela 9.

Tabela 9 – Análise estatística da correlação entre o índice de linfócitos ao longo dos momentos da prefase e indução do protocolo GBTLI LLA-2009 com o sexo dos sujeitos da pesquisa pelo teste exato de Fisher, evidenciando diferença estatística significativa apenas em D0.

Índices Hematológicos - Linfócitos	Sexo				OR (IC 95%)	p-valor
	Feminino	%	Masculino	%		
D0						
Sim	9	66,7	6	58,3		
Não	0	33,3	1	8,3	-	0,026
Em Branco	0	0,0	5	33,3		
	9	100,0	12	100,0		
D1						
Sim	8	88,9	8	75,0		
Não	1	11,1	2	16,7	-	0,593
Em Branco	0	0,0	2	8,3		
	9	100	12	100		

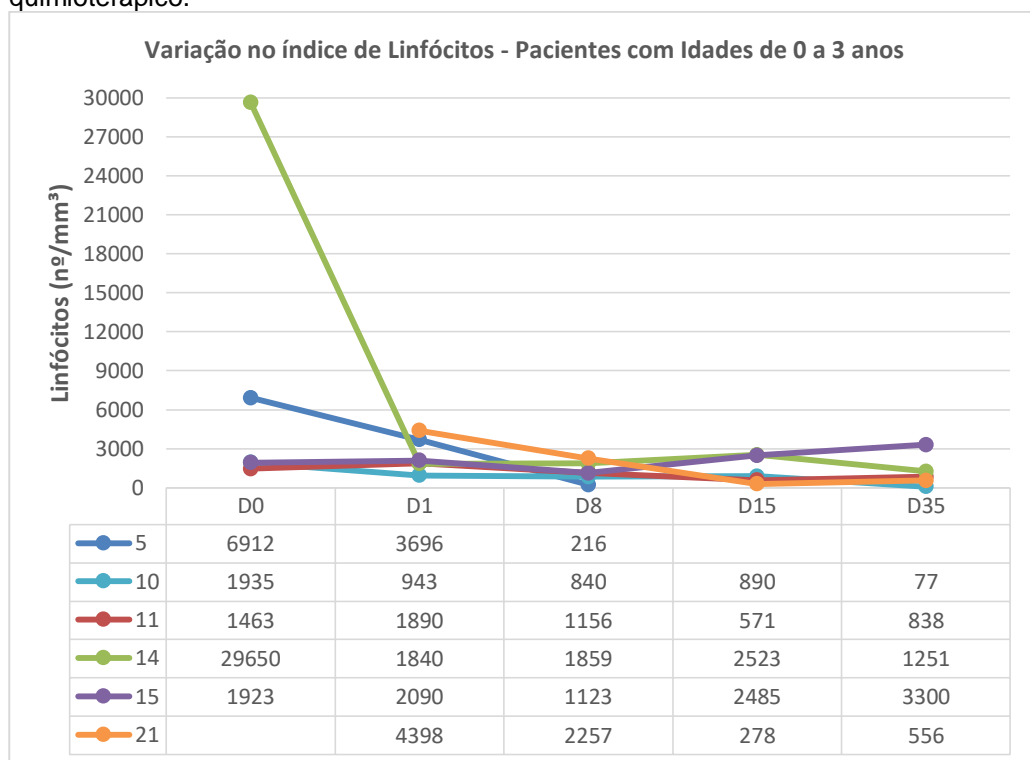
D8						
Sim	8	77,8	9	58,3	0.4177184	0,603
Não	1	22,2	3	41,7	(0.02994 - 3.738915)	
	9	100,0	12	100,0		
<hr/>						
D15						
Sim	8	88,9	11	91,7		0,687
Não	1	11,1	0	0,0	-	
Em Branco	0	0,0	1	8,3		
	9	100,0	12	100,0		
<hr/>						
D35						
Sim	8	88,9	11	91,7		1
Em Branco	1	11,1	1	8,3	-	
	9	100,0				

Teste de Exato de Fisher

Em contrapartida, não foi observada diferença estatisticamente significativa no cruzamento desta variável com o risco de recaída dos pacientes, segundo o protocolo GBTLI LLA-2009, como pode ser observado na tabela 10, localizada no apêndice H.

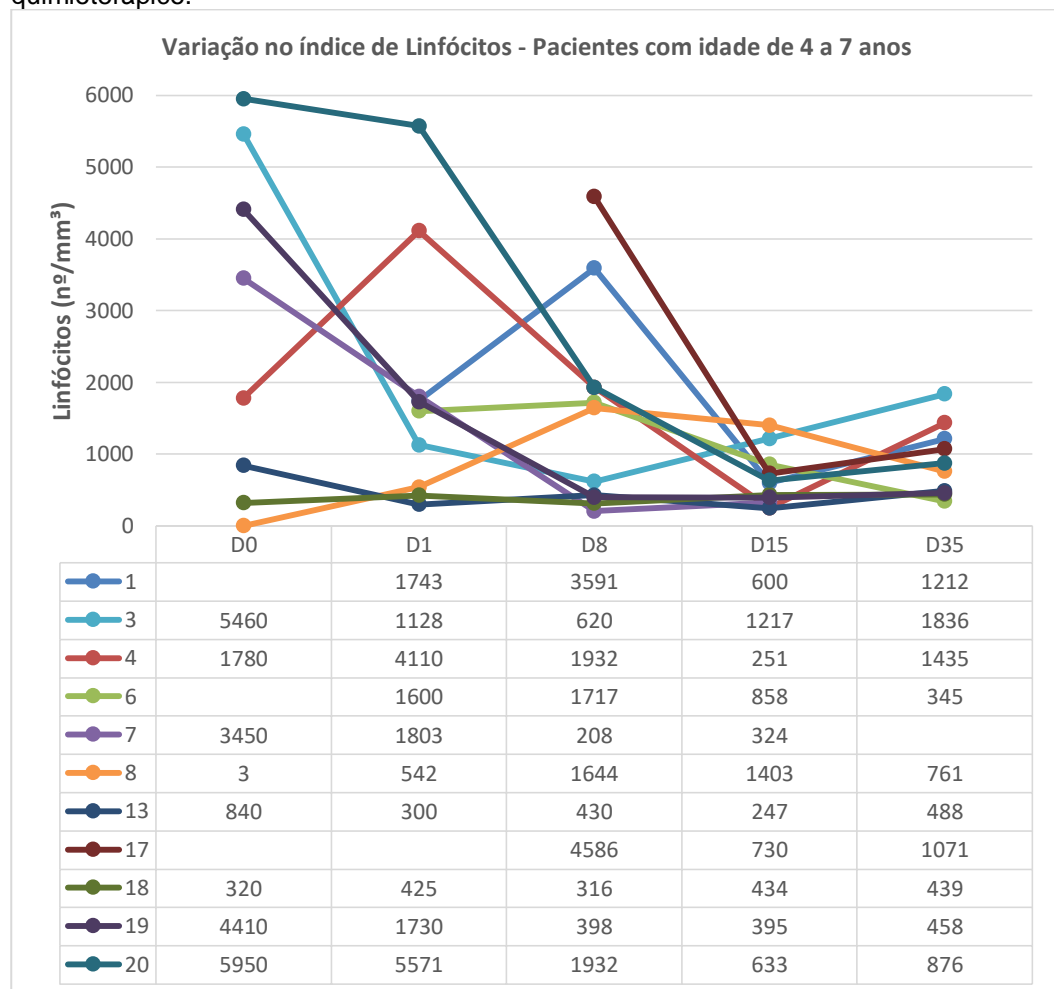
A variação no número destas células ao longo de todos os períodos da prefase e indução do protocolo quimioterápico, seguindo a estratificação etária, revelou, para o grupo de pacientes de 0 a 3 anos, revelou um valor de 29.650 células/mm³ em D0, sendo o mais alto neste grupo, até 77 células/mm³, em D35, sendo este o valor mais baixo encontrado entre os indivíduos deste grupo. A figura 17 ilustra a flutuação de células dos pacientes deste grupo ao longo da prefase e indução.

Figura 17 – Flutuação do número total de linfócitos dos pacientes pertencentes ao grupo com idades de 0 a 3 anos, ao longo de toda a prefase e indução do tratamento quimioterápico.



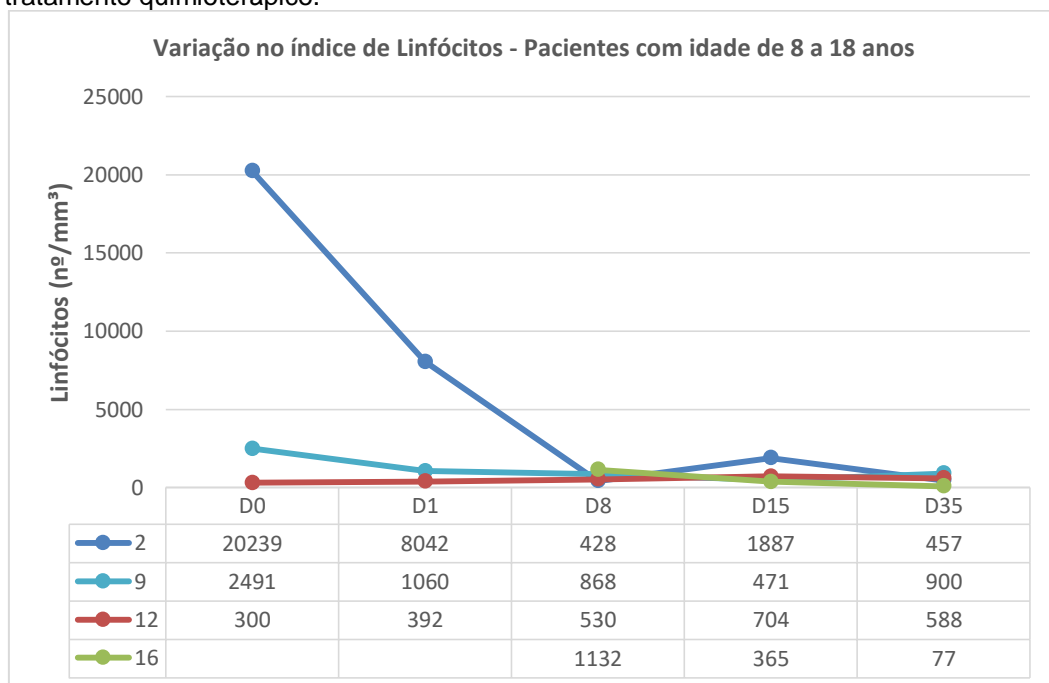
O grupo de pacientes de 4 a 7 anos, apresentou valores que variaram entre 5.460 células/mm³ em D0, representando o valor mais alto neste grupo, até 316 células/mm³, em D8, sendo este o valor mais baixo encontrado entre os indivíduos deste grupo. A figura 18 ilustra a flutuação de células destes pacientes ao longo da profase e indução.

Figura 18 – Flutuação do número total de linfócitos dos pacientes pertencentes ao grupo com idades de 4 a 7 anos, ao longo de toda a profase e indução do tratamento quimioterápico.



O grupo de pacientes de 8 a 18 anos, apresentou valores que variaram entre 20.239 células/mm³ em D0 e 77 células/mm³, em D35, sendo este o valor mais baixo encontrado entre os indivíduos deste grupo. A figura 19 ilustra a flutuação de células destes pacientes nos dias estudados.

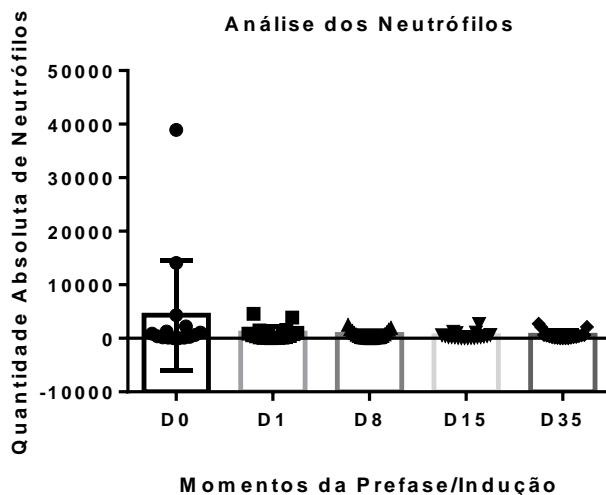
Figura 19 – Flutuação do número total de linfócitos dos pacientes pertencentes ao grupo com idades de 8 a 18 anos, ao longo de toda a prefase e indução do tratamento quimioterápico.



5.3.5 Neutrófilos

O índice hematológico referente ao número de neutrófilos apresentou-se alterado em pelo menos quatro momentos do tratamento, distribuindo-se homogeneamente quanto ao número de pacientes afetados entre D1 e D35, com 95,24% (n=20). Não houve diferença significativa na quantidade de neutrófilos no início (D0) e fim (D35) da prefase / indução (p=0.1890) (Figura 20).

Figura 20 – Variação dos níveis de neutrófilos ao longo dos momentos da prefase/indução do tratamento, mostrando distribuição uniforme ao longo do tratamento, portanto não apresentando diferença estatisticamente significativa pelo teste de Mann Whitney. D0 e D1 com os demais momentos da prefase e indução do tratamento quimioterápico, D0xD1 ($p=0.6157$); D0xD8 (0.5105); D0xD15 (0.1785); D0xD35 (0.1890); D1xD8 ($p=0.8202$); D1xD15 ($p=0.1226$); D1xD35 ($p=0.3124$); D8xD35 ($p=0.3619$); D8xD35 ($p=0.4828$), D15xD35 ($P=0.8625$).



A análise da associação entre o nível de neutrófilos em relação a variáveis clínicas, demonstrou que houve correlação entre variações no índice de neutrófilos e pacientes do sexo feminino ($p=0,045$) em D0 do tratamento quimioterápico, não apresentando diferenças estatisticamente significativas nos demais momentos, conforme demonstrado na tabela 11.

Tabela 11 – Análise estatística da correlação entre o índice de neutrófilos ao longo dos momentos da prefase e indução do protocolo GBTLI LLA-2009 com o sexo dos sujeitos da pesquisa pelo teste exato de Fisher, evidenciando diferença estatística significativa apenas em D0.

Índices Hematológicos	Sexo				OR (IC 95%)	p-valor
	Feminino	%	Masculino	%		
D0						
Sim	9	100,0	7	58,3	-	0,045
Em Branco	0	0,0	5	41,7		
	9	100,0	12	100,0		
D1						
Sim	9	88,9	10	83,3	-	1
Não	0	11,1	1	8,3		
Em Branco	0	0,0	1	8,3		
	9	100	12	100		

D8						
Sim	9	100,0	12	100,0	-	0,513 *
	9	100,0	12	100,0		
<hr/>						
D15						
Sim	9	100,0	11	91,7	0	1
Em Branco	0	0,0	1	8,3	(0.0000 - 51.9586)	
	9	100,0	12	100,0		
<hr/>						
D35						
Sim	8	88,9	11	91,7	1.353989	1
Em Branco	1	11,1	1	8,3	(0.0156 - 117.4883)	
	9	100,0	12	100,0		

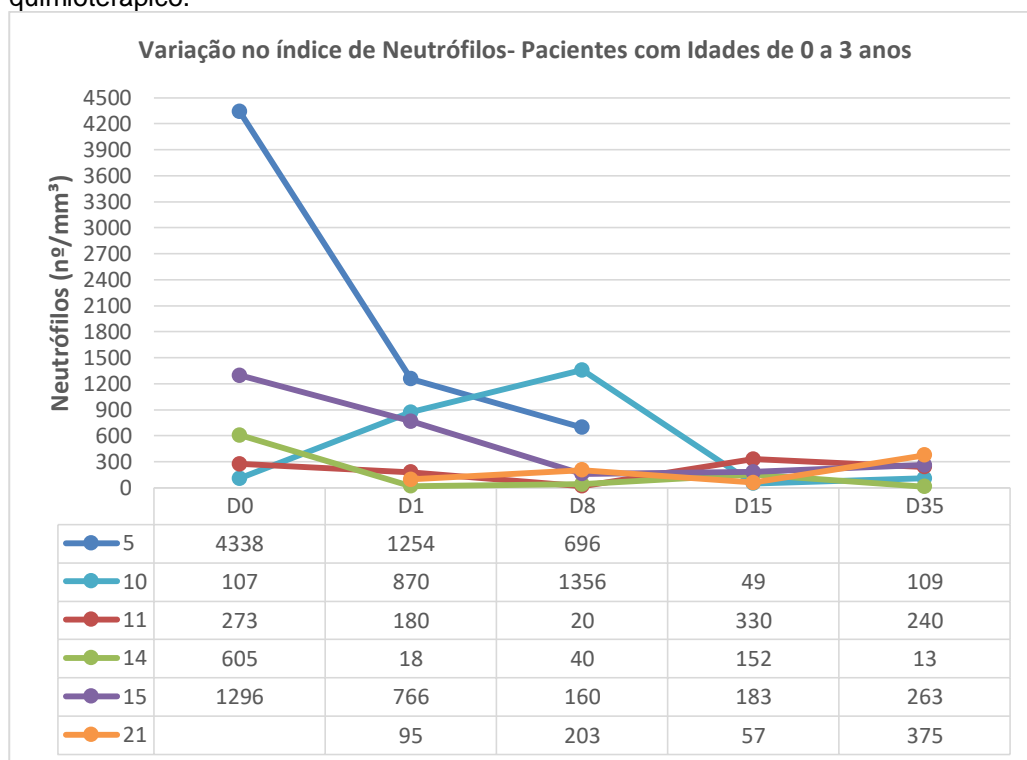
Teste de Exato de Fisher

**Teste de Qui-Quadrado*

Entretanto, também como nos índices anteriores, não foi observada diferença estatisticamente significativa no cruzamento desta variável com o risco de recaída dos pacientes, segundo o protocolo GBTLI LLA-2009, como pode ser observado na tabela 12, localizada no apêndice I.

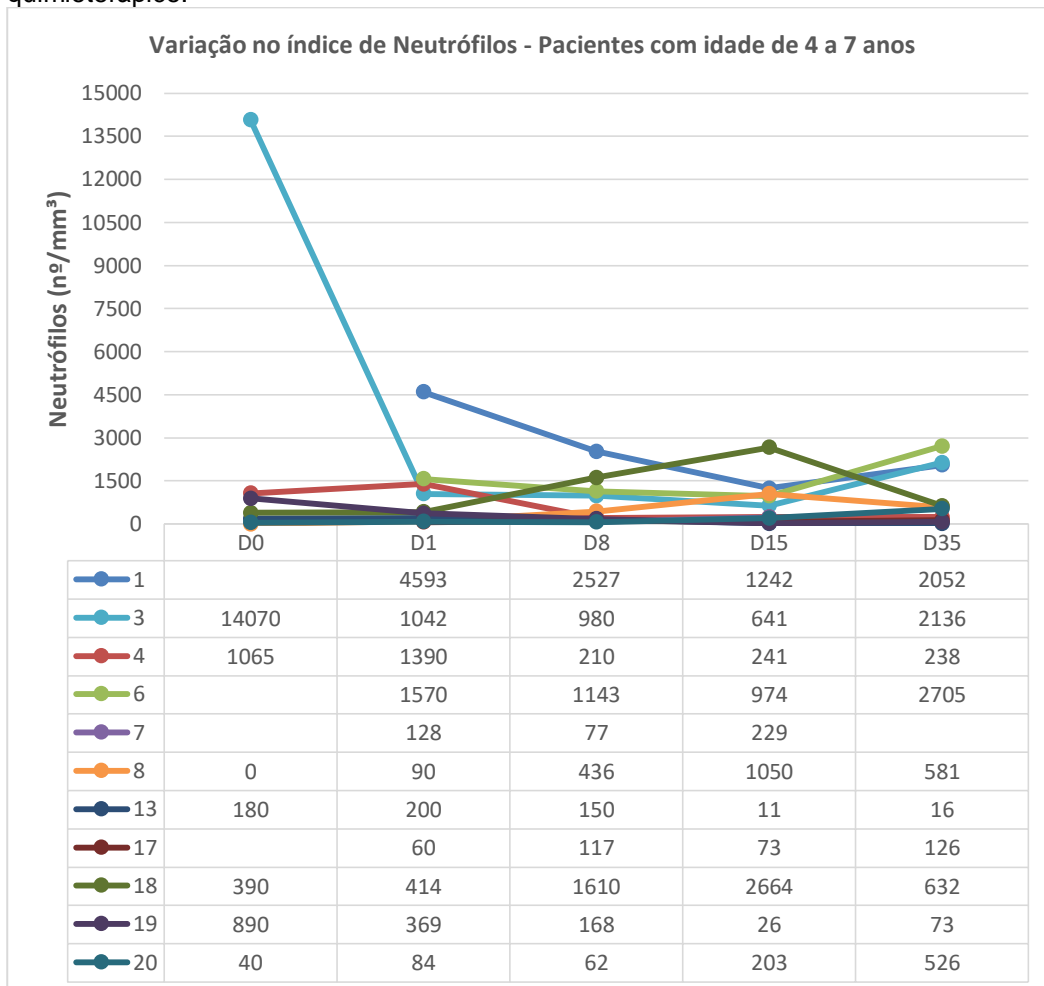
A variação no número de neutrófilos ao longo de todos os períodos da prefase e indução do protocolo quimioterápico, por estratificação de grupo etário, revelou, para o grupo de pacientes de 0 a 3 anos, valores entre 4.338 células/mm³ em D0, sendo este o valor mais alto, e 49 células/mm³, em D15, sendo este o valor mais baixo neste grupo. A figura 21 ilustra a flutuação de células dos pacientes alocados neste grupo ao longo dos 5 momentos da prefase e indução.

Figura 21 – Flutuação do número total de neutrófilos dos pacientes pertencentes ao grupo com idades de 0 a 3 anos, ao longo de toda a prefase e indução do tratamento quimioterápico.



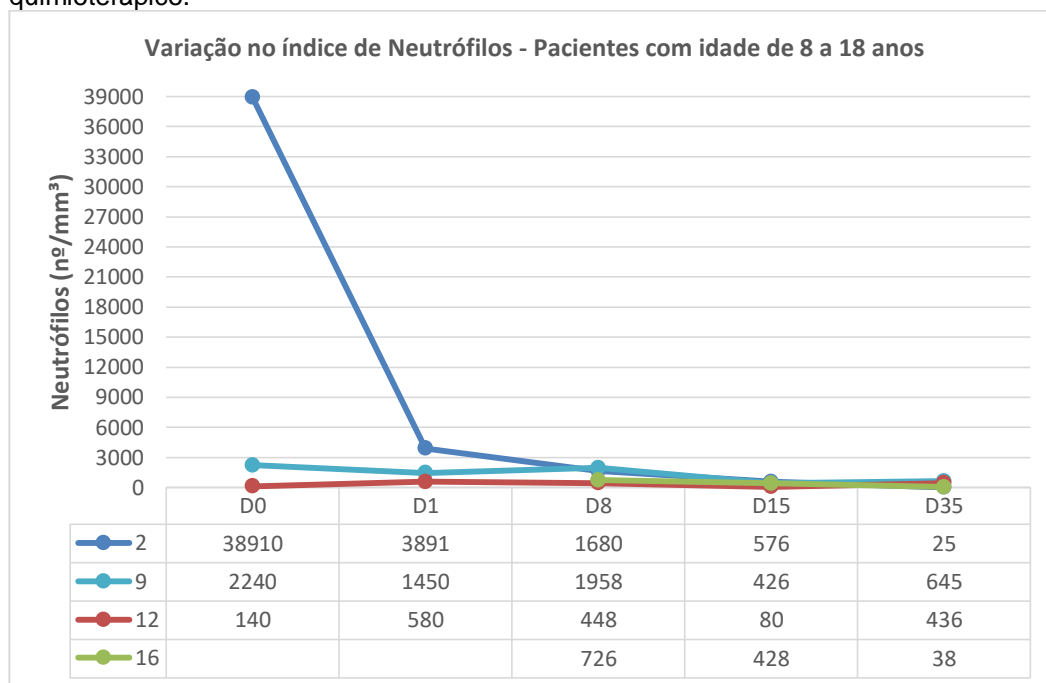
Para os pacientes de 4 a 7 anos, os valores foram de 14.070 células/mm³ em D0, representando o valor mais alto, até 16 células/mm³, em D35, sendo este o valor mais baixo entre os indivíduos deste grupo. A figura 22 ilustra a flutuação de células destes pacientes ao longo da profase e indução.

Figura 22 – Flutuação do número total de neutrófilos dos pacientes pertencentes ao grupo com idades de 4 a 7 anos, ao longo de toda a profase e indução do tratamento quimioterápico.



Por fim, no grupo de pacientes de 8 a 18 anos, foram observados valores que variaram entre 38.910 células/mm³ em D0 e 25 células/mm³, em D35, sendo este o valor mais baixo encontrado entre os indivíduos deste grupo. A figura 23 ilustra a flutuação de células destes pacientes nos dias estudados.

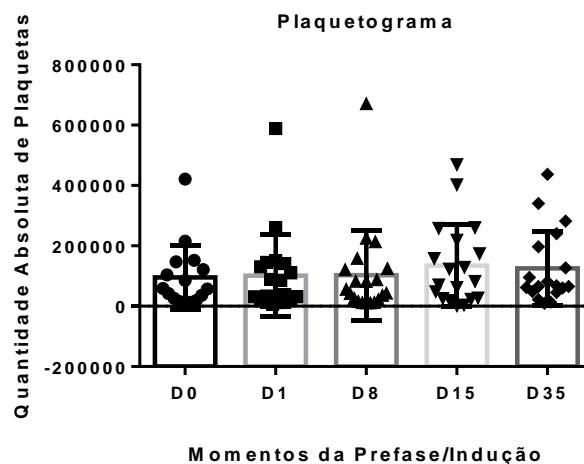
Figura 23 – Flutuação do número total de neutrófilos dos pacientes pertencentes ao grupo com idades de 8 a 18 anos, ao longo de toda a prefase e indução do tratamento quimioterápico.



5.3.6 Plaquetograma

A análise dos dados referentes ao índice hematológico das plaquetas revelou que o mesmo mostrou-se alterado em todos os pacientes estudados (n=21), demonstrando trombocitose (acima de 400000 p/mm³ do sangue) ou trombocitopenia (abaixo de 150000 p/mm³ do sangue), em pelo menos dois momentos da prefase e indução do tratamento quimioterápico, sendo mais expressivos em D8, com 85,71% (n=18) e D1, com 80,96% (n=17). Não houve diferença significativa na quantidade de plaquetas no início (D0) e fim (D35) da prefase / indução (p=0.34) (Figura 24).

Figura 24 – Variação dos níveis de plaquetas ao longo dos momentos da prefase/indução do tratamento mostrando distribuição praticamente uniforme ao longo do tratamento, portanto não apresentando diferença estatisticamente significativa pelo teste de Mann Whitney. D0 e D1 com os demais momentos da prefase e indução do tratamento quimioterápico, D0xD1 ($p=0.76$); D0xD8 (0.82); D0xD15 (0.39); D0xD35 (0.34); D1xD8 ($p=0.96$); D1xD15 ($p=0.38$); D1xD35 ($p=0.33$); D8xD15 ($p=0.32$); D8xD35 ($p=0.27$), D15xD35 ($P=0.97$).



5.3.7 Eritograma

O eritograma dos pacientes mostrou-se alterado em pelo menos dois momentos do tratamento, sempre com valores abaixo dos valores de referência estabelecidos. O índice de hemácias apresentou-se alterado em 76,19% ($n=16$) dos pacientes, enquanto o hematócrito e a hemoglobina apresentaram-se alterados em 95,24% ($n=20$). Na contagem de hemácias, as médias dos valores obtidos pelos pacientes ao longo dos momentos da prefase e indução do protocolo GBTLI LLA-2009 foram de 2,93 milhões/ mm^2 no D0 e 2,87 milhões/ mm^3 no D35. As médias dos valores encontrados para a hemoglobina foram de 8,11 g/dL em D0 e 7,94 g/dL em D35. Para o hematócrito, as médias variaram entre 24% em D0 e 23,58% em D35. As variações dos índices que compõem o eritograma, ao longo da prefase e indução do tratamento quimioterápico podem ser observadas nas figuras 25, 26 e 27. Não houve diferença significativa na quantidade de neutrófilos no início (D0) e fim (D35) da prefase / indução, exceto pontualmente no cruzamento entre D8 e D35 do índice de hemoglobina ($p=0,0526$).

Figura 25 – Variação dos níveis de hemácias ao longo dos momentos da prefase/indução do tratamento mostrando distribuição praticamente uniforme ao longo do tratamento, portanto não apresentando diferença estatisticamente significativa pelo teste de Mann Whitney. D0 e D1 com os demais momentos da prefase e indução do tratamento quimioterápico, D0xD1 ($p=0.4834$); D0xD8 (0.5105); D0xD15 (0.7353); D0xD35 (0.7250); D1xD8 ($p=0.7421$); D1xD15 ($p=0.2450$); D1xD35 ($p=0.1864$); D8xD15 ($p=0.1436$); D8xD35 ($p=0.1586$), D15xD35 ($P=0.8731$).

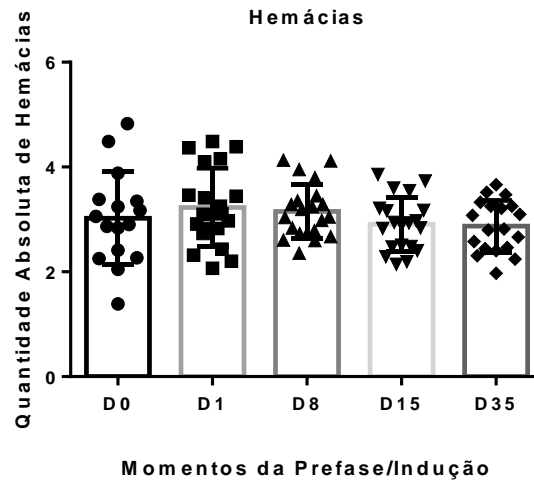


Figura 26 – Variação dos níveis de hemoglobina ao longo dos momentos da prefase/indução do tratamento mostrando distribuição praticamente uniforme ao longo do tratamento, porém apresentando diferença estatisticamente significativa no cruzamento entre D8 e D35 pelo teste de Mann Whitney. D0 e D1 com os demais momentos da prefase e indução do tratamento quimioterápico, D0xD1 ($p=0.2345$); D0xD8 (0.2523); D0xD15 (0.5313); D0xD35 (0.7600); D1xD8 ($p=0.7616$); D1xD15 ($p=0.3722$); D1xD35 ($p=0.0619$); D8xD15 ($p=0.4041$); **D8xD35 ($p=0.0526$)**, D15xD35 ($P=0.3464$).

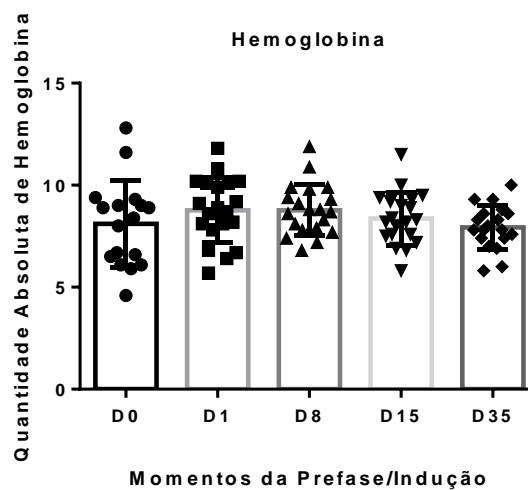
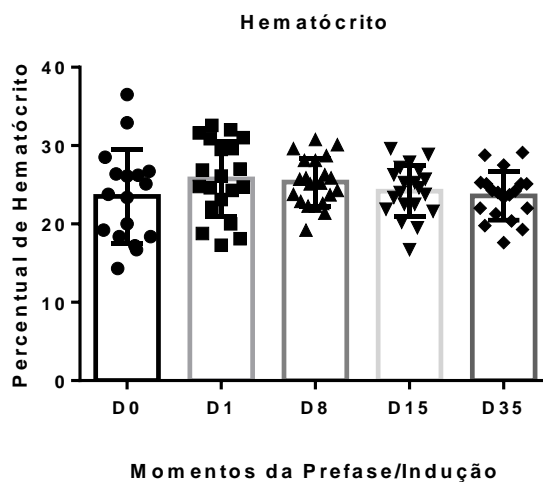


Figura 27 – Variação dos níveis de hematócrito ao longo dos momentos da prefase/indução do tratamento mostrando distribuição praticamente uniforme ao longo do tratamento, portanto não apresentando diferença estatisticamente significativa pelo teste de Mann Whitney. D0 e D1 com os demais momentos da prefase e indução do tratamento quimioterápico, D0xD1 ($p=0.2170$); D0xD8 (0.2841); D0xD15 (0.5415); D0xD35 (0.8448); D1xD8 ($p=0.6101$); D1xD15 ($p=0.2449$); D1xD35 ($p=0.1082$); D8xD15 ($p=0.3548$); D8xD35 ($p=0.0840$), D15xD35 ($P=0.4734$).



5.3.8 Índices hematológicos *versus* agravos bucais

De uma maneira geral, todos os pacientes que apresentaram algum tipo de agravo bucal tiveram alterações nos índices hematológicos no momento da prefase e indução do tratamento quimioterápico em que houve o surgimento do agravo.

Comparando-se os achados de leucócitos em relação aos agravos bucais encontrados, notou-se que 100% ($n=3$) dos pacientes que apresentavam mucosite bucal, encontravam-se em leucopenia severa, tendo uma média de 1567 células/mm³ no momento da manifestação desta alteração bucal. Quanto às outras duas manifestações de origem infecciosa: a lesão herpética e a candidíase pseudomembranosa, os pacientes acometidos ($n=2$) apresentaram uma média de 1385 células/mm³ no momento do aparecimento do agravo bucal.

Comparando-se os achados de linfócitos em relação aos agravos bucais encontrados, notou-se que, 100% ($n=3$) dos pacientes que apresentavam mucosite bucal, apresentavam linfocitopenia expressiva no momento do surgimento do agravo bucal, tendo uma média de 858 células/mm³. Os achados referentes à lesão herpética e candidíase pseudomembranosa diferem um pouco dos índices anteriores, uma vez que o paciente acometido pela lesão herpética apresentava, no ato do surgimento de tal manifestação bucal, este índice dentro

dos valores de referência aceitáveis, ao passo que o paciente que desenvolveu candidíase demonstrou uma profunda leucopenia (80 células/mm³) no momento em que desenvolveu tal condição.

Comparando-se os achados de neutrófilos com os agravos bucais encontrados, nota-se que, os pacientes que desenvolveram mucosite bucal estavam neutropênicos no momento da sua manifestação, estando com uma média de 465 células/mm³. Na manifestação da lesão herpética e candidíase pseudomembranosa, os pacientes acometidos (n=2) apresentaram uma média de 124 células/mm³.

Descrição individualizada dos pacientes

A paciente de número 2, que apresentou mucosite bucal entre D15 e D35 do tratamento antineoplásico, apresentou leucopenia, com uma média de 1.755 células/mm³ entre estes dois momentos. Suas médias de linfócitos e neutrófilos entre estes dois momentos foi de 1.172 células/mm³ e 300 células/mm³, respectivamente. O plaquetograma revelou trombocitopenia, com uma média de 23.900 p/mm³ entre os dois momentos e o eritrograma também mostrou-se alterado, com uma média de 2,75 milhões de hemácias por mm³ do sangue, 7,9 g/dL de hemoglobina e hematócrito de 22,95% nos dois períodos.

O paciente 4, que apresentou lesão herpética no D8 apresentou leucopenia, com 2.630 células/mm³ neste momento do tratamento. Seus índices de linfócitos e neutrófilos em D8 foram de 1.932 células/mm³ e 210 células/mm³, respectivamente. O plaquetograma revelou trombocitopenia, com 13.000 p/mm³ e o eritrograma também revelou estar alterado, com 3,19 milhões de hemácias por mm³ do sangue, 7,8 g/dL de hemoglobina e hematócrito de 22,9% no momento do surgimento do agravo bucal.

O paciente 5, que apresentou palidez na mucosa bucal desde D0 até D15 do tratamento antineoplásico, apresentou leucocitose em D0, com 16.070 células/mm³ e leucopenia entre os demais momentos, com média de 3.900 células/mm³. Suas médias de linfócitos e neutrófilos entre estes momentos do tratamento foi de 3.608 células/mm³ e 2.096 células/mm³, respectivamente. O plaquetograma revelou trombocitopenia, com uma média de 37.000 p/mm³ entre

os momentos e o eritrograma também apresentou alterações, com uma média de 2,75 milhões de hemácias por mm^3 do sangue, 8,23 g/dL de hemoglobina e hematócrito de 22,4% nos períodos.

A paciente de número 15, que apresentou gengivorragia durante toda a prefase e indução do tratamento antineoplásico, apresentou leucopenia, com uma média de 2.852 células/ mm^3 durante o período. Suas médias de linfócitos e neutrófilos foram de 2.184 células/ mm^3 e 534 células/ mm^3 , respectivamente. O plaquetograma revelou trombocitopenia, com uma média de 35.900 p/ mm^3 entre ao longo desta fase do tratamento quimioterápico e o eritrograma também apresentou alterações, com uma média de 2,93 milhões de hemácias por mm^3 do sangue, 8,56 g/dL de hemoglobina e hematócrito de 25,14%.

O paciente de número 16, que apresentou mucosite bucal em D15 e D35, com candidíase pseudomembranosa disseminada por toda a mucosa bucal em D35, apresentou leucopenia severa, com uma média de 495 células/ mm^3 durante o período, com um número de 140 células/ mm^3 no momento do surgimento da candidíase. Suas médias de linfócitos e neutrófilos foram de 221 células/ mm^3 e 233 células/ mm^3 , respectivamente, com valores de 77 linfócitos/ mm^3 e 38 neutrófilos/ mm^3 no momento do surgimento da candidíase. O plaquetograma revelou trombocitopenia, com uma média de 123.000 p/ mm^3 entre D15 e D35, e 62.000 p/ mm^3 . O eritrograma também apresentou alterações, com uma média de 2,59 milhões de hemácias por mm^3 do sangue entre D15 e D35 e de 1,97 milhões de hemácias por mm^3 no momento de acometimento pela candidíase. A média de hemoglobina nos dois momentos foi de 7,87 g/dL, e de 5,8g/dL em D35. O hematócrito para o período de D15 e D35 foi de 22,25% e de 17,6% no momento de surgimento da candidíase.

A paciente de número 18, que também apresentou mucosite bucal entre D0 e D15, apresentou leucopenia, com uma média de 1.767 células/ mm^3 durante o período. Suas médias de linfócitos e neutrófilos foram de 374 células/ mm^3 e 1.269 células/ mm^3 , respectivamente. O plaquetograma revelou trombocitopenia apenas em dois dos momentos da prefase e indução, com valores dentro do estipulado pela referência nos outros dois, com uma média de 157.000 p/ mm^3 entre D0 e D15. O eritrograma apresentou alterações, com uma média de 2,79

milhões de hemácias por mm^3 do sangue, 8,15 g/dL de hemoglobina e hematócrito de 24,43% entre D0 e D35.

A flutuação do total de leucócitos e dos índices de linfócitos e neutrófilos e plaquetas podem ser observadas nas figuras 28, 29, 30 e 31.

Figura 28 – Flutuação do total de leucócitos dos pacientes que apresentaram agravos bucais associados ao tratamento e vistos em pacientes em tratamento pelo protocolo GBTLI LLA-2009, ao longo de toda a préfase e indução do tratamento.

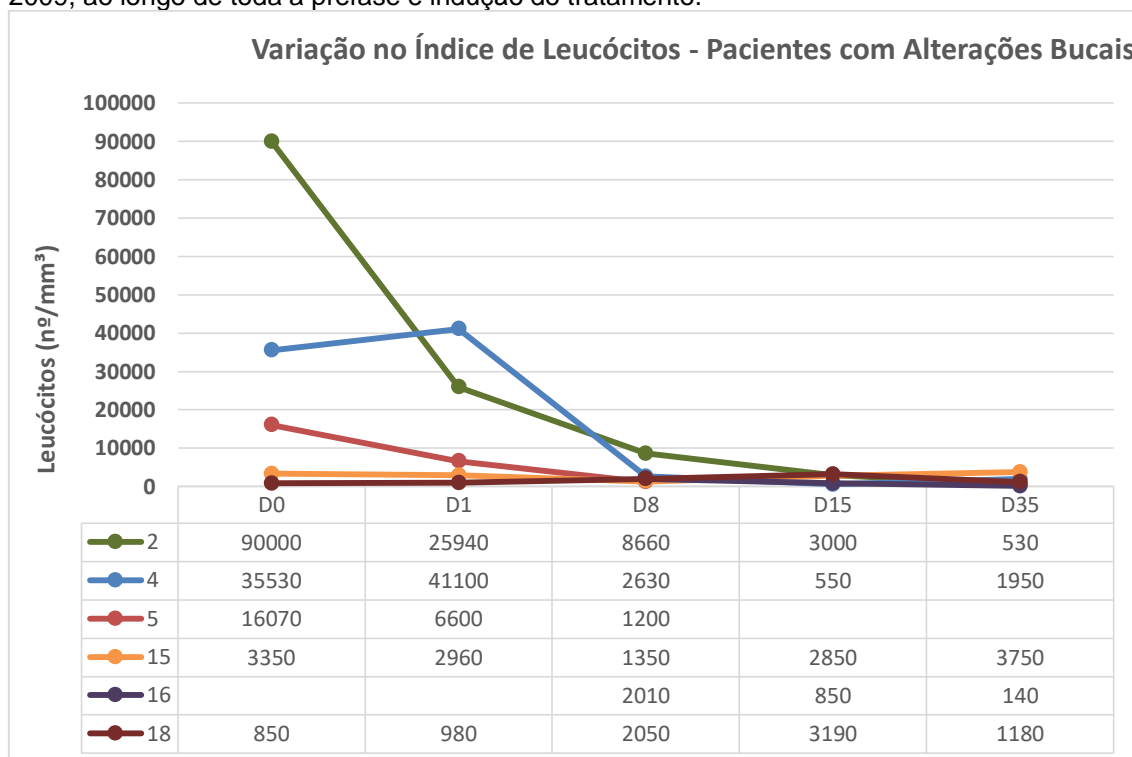


Figura 29 – Flutuação número de linfócitos dos pacientes que apresentaram agravos bucais associados ao tratamento e vistos em pacientes em tratamento pelo protocolo GBTLI LLA-2009, ao longo de toda a prefase e indução do tratamento.

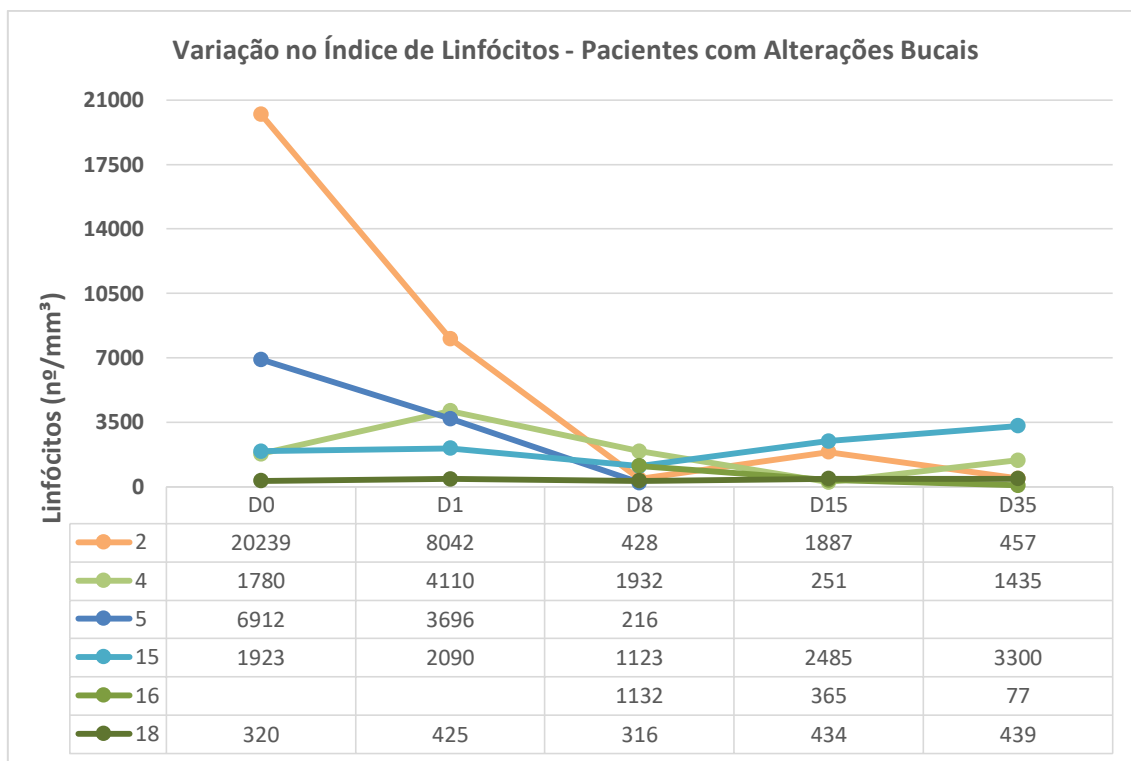


Figura 30 – Flutuação número de neutrófilos dos pacientes que apresentaram agravos bucais associados ao tratamento e vistos em pacientes em tratamento pelo protocolo GBTLI LLA-2009, ao longo de toda a prefase e indução do tratamento.

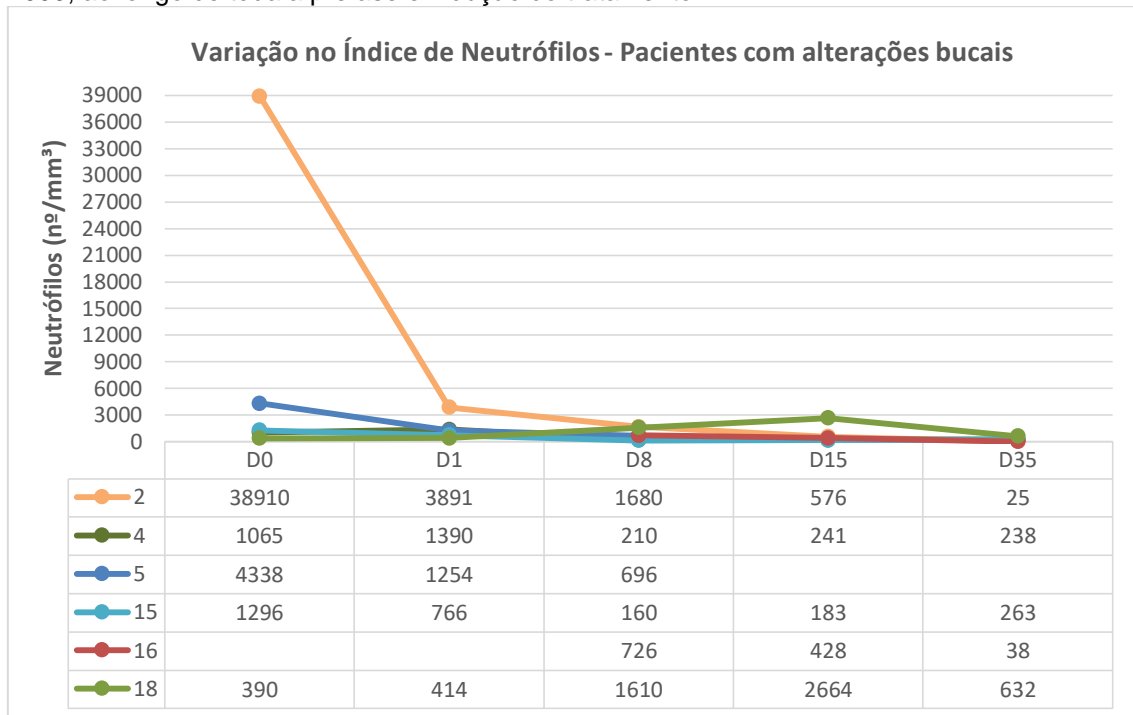
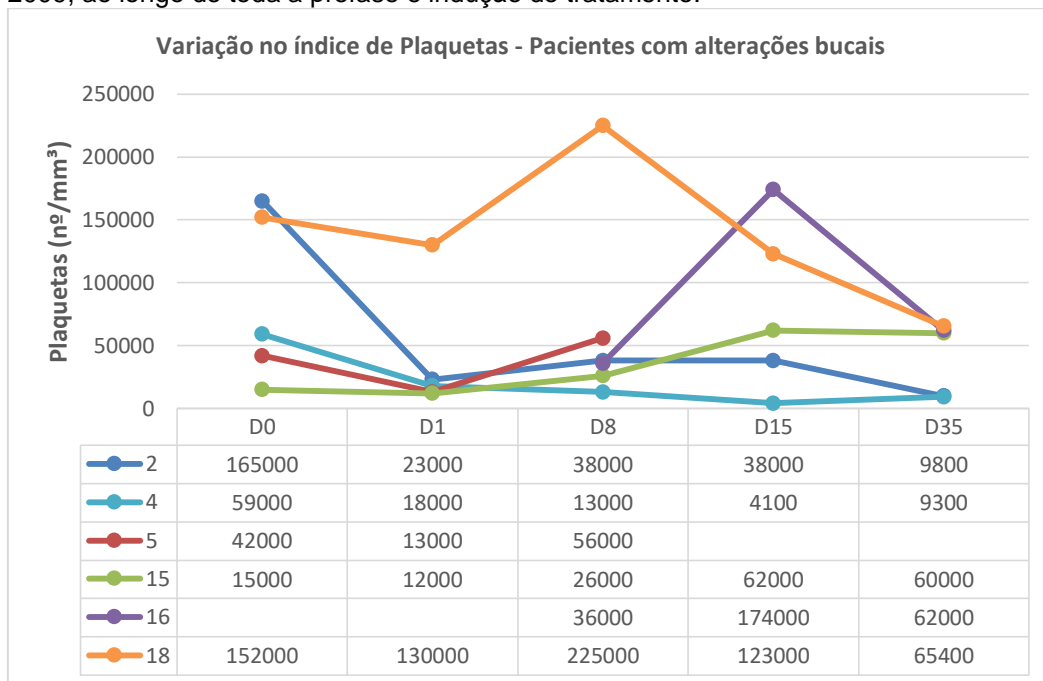


Figura 31 – Flutuação número de plaquetas dos pacientes que apresentaram agravos bucais associados ao tratamento e vistos em pacientes em tratamento pelo protocolo GBTLI LLA-2009, ao longo de toda a prefase e indução do tratamento.



A análise estatística do cruzamento entre os diferentes índices hematológicos abordados e a presença de alterações bucais entre D0 e D35 da prefase e indução do tratamento quimioterápico não demonstrou nenhuma diferença estatística significativa, como pode ser evidenciado nas tabelas 13, 14, 15 e 16, contidas no apêndice J.

6 DISCUSSÃO

Os índices hematológicos, sua interpretação e correlação clínica sempre fizeram parte da rotina da equipe médica que acompanha pacientes institucionalizados. Com a crescente tendência de multidisciplinaridade que tem permeado as práticas do cuidado em saúde, tal realidade tem se feito cada vez mais presente para os cirurgiões-dentistas, especialmente os que lidam com pacientes complexos, como é o caso de pacientes acometidos por patologias de base, como a LLA-B.

Em virtude da pouquíssima disponibilidade de estudos envolvendo o protocolo quimioterápico vigente, e da inexistência de estudos que correlacionem os índices hematológico de pacientes mantidos em tratamento sob este regime terapêutico e os agravos bucais encontrados, os pesquisadores se propuseram a analisar tais aspectos ao longo de todos os momentos da fase de indução do protocolo GBTLI LLA-2009.

Esta pesquisa mostrou-se útil não apenas para a produção de conhecimentos acerca deste protocolo de tratamento e suas repercussões nos pacientes tratados por ele, mas também para a produção de dados epidemiológicos acerca da população estudada, que é composta por pacientes pediátricos em tratamento para leucemia linfoblástica de células B (LLA-B) em tratamento na Fundação de Hematologia e Hemoterapia do Amazonas (HEMOAM), o qual é o único centro de referência para este tipo de paciente no estado do Amazonas, e um dos centros brasileiros a já adotar este protocolo quimioterápico.

6.1 Pacientes com LLA

Do ponto de vista epidemiológico, Miranda-Filho e seus colaboradores (2018), ao analisar os padrões epidemiológicos da leucemia em 184 países, mostraram que a maior taxa de incidência deste grupo de patologias é encontrada na Austrália e Nova Zelândia, com uma proporção de 11,3 casos por 100.000 habitantes, ao passo que as menores taxas são encontradas na África Subsaariana, com 1,4 casos para cada 100.000 habitantes. Ao estratificar os achados por subtipo de leucemia, a LLA foi a mais prevalente entre pacientes pediátricos. Os autores não subdividiram a LLA em seus dois tipos celulares e revelaram uma prevalência de 1,6 casos para cada 100.000 habitantes.

De acordo com o Instituto Nacional de Câncer (INCA) em seu último levantamento, referente ao biênio 2016/2017 previu o surgimento de 10.070 novos casos de leucemias, sendo sexto tipo de câncer mais comum na região Norte, quando excluídos os tumores de pele do tipo não melanoma. Especificamente para o estado do Amazonas, a previsão foi de 120 casos, sendo 90 deles na cidade de Manaus. Tal previsão também levou em consideração as leucemias como um todo, e não especificamente a LLA-B.

A casuística encontrada pela pesquisa, que foi de 21 pacientes com LLA-B recrutados em um período de 7 meses, corrobora com os valores encontrados por Salina e seus colaboradores (2016), que, na mesma unidade hospitalar e em um período de 1 ano, chegou a uma casuística de 40 pacientes, além de corroborar também com pesquisas realizadas anteriormente na mesma unidade hospitalar, chegando a um n de 20 (GUALBERTO DA CUNHA; 2016).

Dados relativos à prevalência da LLA em relação a sexo e idade dos pacientes acometidos estão bastante sedimentados na literatura científica. Em seu trabalho, Leite e colaboradores (2007) encontraram uma proporção de 1,7:1 indivíduos do sexo masculino afetados pela LLA, variando de 1,0 a 1,4 em outros trabalhos citados pelo autor. Freitas de Moraes e seus colaboradores (2014) encontraram uma maior prevalência de LLA em indivíduos do sexo masculino em todos os trabalhos avaliados. Os resultados encontrados na presente pesquisa, apontaram para uma proporção de 1,3:1 entre sexo masculino e feminino, o que se mostra de acordo com a literatura e também corroboram com os encontrados por Salina e seus colaboradores (2016), que encontrou uma

proporção de 1,35:1 entre sexo masculino e feminino em uma pesquisa realizada na mesma fundação hospitalar, apontando também para uma uniformidade nas coletas entre os dois trabalhos.

Quanto à idade dos pacientes, Leite e colaboradores (2007) apontaram 8 anos como mediana das idades dos pacientes incluídos em sua amostra, em comparação à mediana de 5 anos encontrada na presente pesquisa, o que pode ser explicado pelo fato de o autor englobar todos os tipos de leucemias linfoblásticas, enquanto que esta pesquisa foi restrita à LLA-B. Um dado que apoia esta observação é o fato de que a pesquisa realizada por Pombo-de-Oliveira e seus colaboradores (2005) estratificou a LLA em seus subtipos celulares e situou a maior parte dos seus pacientes (48%; n=388) em uma faixa etária que varia entre 2 e 5 anos.

O tratamento empregado na LLA se baseia em regimes quimioterápicos específicos, que geralmente são específicos para a realidade epidemiológica e de disponibilidade medicamentosa e de infraestrutura do país onde será empregado. Alguns exemplos de protocolos internacionais são o UKALL2011, do Reino Unido; POG 9906 ALL, dos Estados Unidos, ALL IC-BFM 2009, adotado na Alemanha e também internacionalmente (OMS, 2011).

No Brasil, o protocolo utilizado tem sido o proposto pelo Grupo Brasileiro de Tratamento da Leucemia na Infância, o qual teve sua primeira versão lançada na década de 80, passando por modificações nos anos de 1993, 1999 e 2009, os quais conferiram ao protocolo menor toxicidade, maior taxa de sobrevida para os pacientes tratados e a incorporação de avanços no campo citogenético e biomolecular para a categorização de risco dos pacientes (CAZÉ; BUENO; SANTOS, 2010).

Atualmente, o protocolo em vigor no HEMOAM é o GBTLI LLA-2009, porém por ser um protocolo ainda em fase final de estudo, possui literatura escassa quanto a sua utilização e nenhuma abordando a correlação entre as manifestações bucais presentes em pacientes tratados por ele, sendo este, portanto, um estudo pioneiro. De fato, em uma busca realizada na base de dados *PubMed*, utilizando GBTLI como palavra-chave, foram obtidos 17 artigos, dentre os quais apenas um utilizava o protocolo em questão, enquanto os outros

utilizavam os protocolos de 1993 e 1999, mesmo em artigos bastante recentes, datados de 2017.

Este protocolo prevê uma estratificação dos pacientes em dois grupos, relativo ao risco de recidiva da LLA-B, de acordo com critérios predefinidos, relativos a idade, contagem de leucócitos totais ao diagnóstico, presença de blastos no sistema nervoso central ao diagnóstico, possuir citogenética desfavorável e ser um respondedor lento ou refratário durante esta primeira fase do tratamento quimioterápico (GBTLI LLA-2009). Salina e seus colaboradores (2016) obtiveram uma amostra composta por 40% (n=16) de pacientes com LLA-B de alto risco de recaída e 60%(n=24) de pacientes com alto risco de recaída. Gualberto da Cunha (2016) encontrou uma amostra composta por 25% (n=5) de pacientes com LLA-B de alto risco de recaída e 75%(n=15) de pacientes com alto risco de recaída. Ambos os trabalhos corroboram com os resultados desta pesquisa, os quais apontaram para 19,04% (n=4) de pacientes classificados como LLA-B de alto risco de recaída e 80,96%(n=17) de pacientes com alto risco de recaída, que a despeito da pequena variação encontrada entre os três estudos, todos apontaram para uma prevalência mais expressiva da LLA-B de baixo risco de recaída e as amostras encontradas para cada estrato do risco demonstraram disposição semelhante entre os trabalhos, quando confrontados com suas respectivas amostras.

A escolha da realização do acompanhamento dos pacientes apenas durante a prefase e indução do tratamento antineoplásico se deu pelo fato de que a literatura coloca esta fase como a mais permeada de manifestações bucais, em virtude da maior mucotoxicidade dos agentes quimioterápicos utilizados nela (FREITAS DE MORAIS, et al. 2014)

Os determinantes sociais estão intimamente ligados a alguns agravos bucais, especialmente os decorrentes do acúmulo de biofilme na superfície dental, como a cárie e a gengivite. A literatura mostra uma notável relação entre a classe econômica e a prevalência de cárie, mostrando que quanto menor a classe, maior a prevalência destes dois agravos (MENDES; MATOS; BASTOS, 2016). O grau de instrução dos responsáveis, especialmente das mães aparece como sendo um dos melhores indicadores socioeconômicos, uma vez que seus conhecimentos acerca de boas práticas de higiene e cuidados bucais irão refletir

diretamente na saúde bucal especialmente de crianças menores, as quais são completamente dependentes dos cuidados de outrem neste aspecto (BRIZON, et al., 2014). Tal aspecto é especialmente importante quando confrontado com a realidade dos pacientes contemplados pela pesquisa, os quais encontravam-se institucionalizados, na maioria das vezes acompanhados pela mãe, para quem as instruções de higiene bucal eram transmitidas por parte da equipe odontológica, exigindo da mesma um certo grau de cognição para a internalização das instruções dadas para posterior aplicação no paciente por parte da mesma.

Entretanto, tais determinantes não parecem ter uma relação com a prevalência de LLA. Cazarin, Augusto e Melo (2007) chamam atenção, ainda que na forma de suposição, para uma possível relação entre menor grau de escolaridade, estratos mais baixos da divisão sociais com condições mais precárias de moradia, o que pode levar à vulnerabilidade de populações a determinados riscos ambientais.

Na presente pesquisa a maior parte dos sujeitos de pesquisa (80,95%; n=17) estava inserido em famílias classificadas como pertencentes à classe D-E. Os pesquisadores atribuem isto ao fato de o HEMOAM ser uma Fundação conveniada ao Sistema Único de Saúde (SUS), o qual recebe, acolhe e trata os pacientes sem nenhum tipo de fim lucrativo, sendo muitas vezes o único canal de diagnóstico e tratamento para pacientes dos estratos socioeconômicos mais baixos, ao passo que os indivíduos situados em estratos superiores, e conseqüentemente com maior poder aquisitivo, também têm a possibilidade de buscar tratamento na rede médica privada.

6.2 Agravos bucais em pacientes com LLA: Visão geral

Durante o tratamento quimioterápico, é comum que os pacientes apresentem agravos bucais, tanto por conta da ação mucotóxica das medicações utilizadas, quanto pelo prejuízo que a doença de base e seu tratamento causam às defesas do paciente, propiciando o surgimento de uma série de comorbidades.

O surgimento destes agravos bucais é de importância para a equipe que está assistindo este paciente, uma vez que, dependendo da severidade deste agravo, o paciente pode ter prejuízo em inúmeras atividades, como a higiene bucal e a alimentação, além de ter uma piora em sua qualidade de vida. Isto reflete diretamente no tratamento do paciente, aumentando seu tempo de internação, de sua necessidade medicamentosa e em casos mais graves, levar ao óbito. A preocupação com a prevenção e o manejo destes agravos levou à criação de protocolos específicos para as condições mais prevalentes, como é o caso do protocolo da Associação Multinacional de Cuidado e Suporte ao Câncer/Sociedade Internacional em Oncologia Oral (MASCC/IsOO) para o manejo da mucosite bucal que é o agravo mais importante entre os pacientes com LLA-B, em virtude de sua potencial morbidade.

A literatura aponta para uma prevalência que varia entre 36,4% e 95% de agravos bucais, tais como mucosite, candidíase, herpes simples, dentre outros, entre pacientes com LLA-B, durante o tratamento quimioterápico (SUBRAMANIAM, et al., 2008; TORRES, et al., 2010), o que condiz com os resultados encontrados na pesquisa, que apontaram para uma prevalência de agravos bucais em 80,96% (n=17) dos pacientes, sendo mais prevalentes durante o D15 da fase de indução do protocolo GBTLI LLA-2009 (n=5). Em contrapartida, apenas 19,04% (n=4) não apresentaram nenhum tipo de manifestação bucal ao longo de toda a fase de indução do tratamento antineoplásico. Outro dado encontrado pela pesquisa aponta para uma relação entre o surgimento de agravos bucais em pacientes alocados no grupo entre 8 e 18 anos de idade. Tal achado pode ser explicado pela transferência da dependência dos cuidados relacionados à saúde bucal dos responsáveis para a criança, uma vez que nesta idade a mesma possui coordenação motora suficiente para realizar o autocuidado, porém o mesmo ainda deve ser

supervisionado, especialmente nos pacientes mais jovens alocados neste grupo, para garantir que a higiene bucal esteja sendo realizada de maneira adequada. Outro fato que pode explicar tal correlação é a de que os indivíduos categorizados como sendo de alto risco de recaída estão alocados neste grupo, o que, por conta do prognóstico mais desfavorável em relação à LLA-B, possa contribuir para o surgimento dos agravos bucais por conta da repercussão na saúde como um todo do indivíduo.

Os agravos, após identificados, foram categorizados de acordo com a classificação proposta pelos pesquisadores, em agravos bucais associados ao tratamento, agravos bucais vistos em pacientes em tratamento e agravos bucais inespecíficos, tomando como base um sistema de classificação semelhante, designado a classificar as lesões associadas à infecção por HIV (NEVILLE, et al., 2009).

6.2.1 Agravos bucais associados ao tratamento QT em pacientes com LLA

A mucosite bucal é uma condição que, segundo a literatura, é a mais prevalente nos pacientes com LLA de um modo geral. De acordo com a classificação proposta pelo presente trabalho, este agravo foi categorizado como “agravo bucal associado ao tratamento”, tendo em vista sua grande prevalência e íntima relação com o caráter mucotóxico das medicações empregadas no tratamento da LLA (ALBUQUERQUE, et al. 2010).

Em 2014 a Associação Multinacional de Cuidado e Suporte ao Câncer/Sociedade Internacional em Oncologia Oral (MASCC/IsOO) criou um protocolo que visa prover ferramentas para a prevenção e controle da mucosite bucal em pacientes em tratamento quimioterápico, radioterápico, pós transplante de medula óssea ou células tronco, o qual apresenta sugestões a favor ou contra e recomendações a favor ou contra uma determinada intervenção clínica, de acordo com o nível de evidência disponível acerca da efetividade daquela técnica. Entretanto, tal protocolo foi desenvolvido de acordo com esquemas quimioterápicos internacionais, o que impede sua transposição para os pacientes em tratamento pelo protocolo GBTLI LLA-2009 de forma fidedigna pois fogem ao escopo do que é abordado em suas diretrizes e recomendações, deixando claro que para tais situações não existem protocolos específicos.

Freitas de Moraes e seus colaboradores, em 2014, com uma revisão sistemática englobando 8 artigos que satisfaziam seus critérios de inclusão trazem uma prevalência que varia de 20,6 a 38,7% e de 30 a 75%, segundo Aggarwal e seus colaboradores, em 2014.

A presente pesquisa revelou uma prevalência de 14,29% (n=3), sendo mais prevalente no D15 da prefase e indução do protocolo GBTLI-LLA 2009, o que corrobora com os achados encontrados na pesquisa de Mendonça e seus colaboradores (2015) que de uma amostra de 71 pacientes, totalizando 103 episódios de mucosite bucal, encontraram uma prevalência de 63,10% (n=65) de mucosite bucal, que era a única afecção abordada em seu estudo, no D14 da indução. Ainda que a autora estivesse avaliando um protocolo anterior ao utilizado (GBTLI LLA-99), seus resultados podem ser transpostos e comparados com o achado por esta pesquisa, dada a similaridade dos dois protocolos nesta primeira etapa e da distância de apenas 24 horas entre o período o D14 e o D15 entre os dois protocolos

Adicionalmente, Gualberto da Cunha (2016), proveniente do mesmo grupo de pesquisa do presente trabalho, no qual, dos seis pacientes que apresentaram mucosite ao longo do tratamento quimioterápico, 66,7% foi durante a prefase e indução.

A prevalência da mucosite bucal entre os pacientes desta pesquisa, de 14,29% (n=3) se mostrou um tanto abaixo da prevalência fixada pela literatura científica. Os pesquisadores supõem que esta baixa prevalência possa ter ocorrido por conta da adoção, por parte da equipe odontológica que atendia estes pacientes, de um esquema de laserterapia profilática de baixa potência para todos os pacientes em tratamento, dadas as propriedades anti-inflamatórias e de reparação deste tipo de terapia adjuvante (RAMPINI, et al.; 2009).

Ultimamente, as pesquisas têm ventilado a possibilidade da influência de outros fatores na patogênese e severidade da mucosite bucal. O principal deles tem sido a correlação da presença do vírus HSV-1 na mucosa dos pacientes, porém os pesquisadores ainda não chegaram a um consenso sobre o verdadeiro papel deste vírus na patogênese da mucosite bucal, com trabalhos que não encontram nenhuma relação entre este agravo e a presença do HSV-1 na cavidade bucal dos pacientes (AGGARWAL, et al. 2014).

Em contrapartida, outras pesquisas têm apontado não só a correlação entre a presença do vírus e o surgimento da mucosite bucal, mas também com a sua severidade. Santos de Faria, e seus colaboradores (2014) avaliou 92 pacientes e demonstrou, por meio de uma regressão logística, que a presença do vírus HSV-1 era 4,10 vezes maior nas lesões de mucosite grau 2 quando comparada com as lesões de grau 1, concluindo que a presença do vírus pode ser um fator que influencia no agravamento da mucosite bucal de pacientes que estão em tratamento quimioterápico.

Como perspectiva futura para esta pesquisa, os pesquisadores planejam realizar uma avaliação da presença do vírus HSV-1 na mucosa dos pacientes estudados, de modo a correlacionar mais este dado com as outras variáveis abordadas por este trabalho.

Quanto aos índices hematológicos, a literatura é um tanto quanto limitada ao demonstrar a relação destes parâmetros com tal agravo bucal. Mendonça e seus colaboradores (2015) encontraram uma associação significativa entre o índice de neutrófilos, associando neutropenia e a presença de mucosite bucal no D14 da fase de indução do tratamento quimioterápico, o que corrobora com o presente estudo, uma vez que a maioria dos casos de mucosite encontrados na pesquisa se deram do D15 da fase de indução do tratamento, especialmente em pacientes exibindo uma neutropenia severa, com média de 465 células/mm³. Outro índice abordado pela autora no mesmo estudo foi o de plaquetas, o qual mostrou uma relação entre a presença e severidade da mucosite bucal, o que a autora atribui ao fato de que uma maior propensão a sangramentos decorrente de uma trombocitopenia irá retardar o processo de cicatrização da mucosa afetada pela mucosite bucal, aumentando sua severidade. Este dado também corrobora com os achados desta pesquisa, uma vez que em D15, dos pacientes afetados pela mucosite bucal, dois deles apresentavam trombocitopenia, com média de 111.667 pl/mm³.

Além disso, esta pesquisa encontrou uma associação entre as alterações nos índices hematológicos em D0 tanto na contagem de leucócitos totais, quanto nas contagens de linfócitos e neutrófilos. Os autores atribuem isso à possibilidade de variações fisiológicas existentes entre o sexo masculino e feminino, uma vez que existem laboratórios que adotam valores de referência

diferentes para a comparação de hemogramas entre pacientes do sexo masculino e feminino.

6.2.2 Agravos bucais vistos em pacientes em tratamento QT para LLA

O outro grupo de agravos bucais, pertencente à categoria dos agravos bucais vistos em pacientes em tratamento diz respeito a alterações mais comumente encontradas em pacientes com LLA. Neste grupo encontramos condições relacionadas com o caráter debilitante da doença de base, como a maior propensão a infecções oportunistas, como repetidas lesões de herpes simples e candidíase pseudomembranosa, além de outras condições, como a palidez em mucosas e a gengivorragia.

Quanto a candidíase e lesões recorrentes de herpes, duas infecções oportunistas encontradas rotineiramente em pacientes com LLA, devido ao comprometimento do sistema imune inerente a doença de base e a seu tratamento, a literatura aponta para uma prevalência de 3,5 a 6,12% para a candidíase e 12,24% para lesões recorrentes de herpes. Nesta pesquisa, ambos agravos apresentaram uma prevalência de 4,77% (n=1), o que se mostrou congruente com a prevalência que a literatura aponta para a candidíase, porem um pouco aquém da encontrada na literatura, o que pode ser explicado pelo fato de os pacientes serem de uma faixa etária mais jovem, ainda não tendo tido a primo infecção herpética, e conseqüentemente ainda não tendo desenvolvido lesões recorrentes pelo vírus HSV-1.

A literatura aponta para a neutropenia como fator que propicia o surgimento destes agravos. Gordon-Nuñez e seus colaboradores (2010) avaliaram 40 pacientes quanto ao surgimento de candidíase, encontrando 12,5% (n=5) de pacientes com este tipo de agravo. Da sua amostra total, 37,5% (n=15) dos pacientes apresentou algum episódio de neutropenia, sendo que 5 (19,2%) dos 26 episódios ocorreram concomitantemente ao desenvolvimento da candidíase, demonstrando relação entre tal índice e o surgimento deste agravo, o que corrobora com o achado desta pesquisa, uma vez que o paciente que desenvolveu este agravo, apresentou neutropenia em todos os momentos da prefase e indução, com uma média de 400 células/mm³, com sua contagem mais

baixa, de 380 células/mm³ coincidindo com o momento do tratamento em que o mesmo apresentou o agravo bucal.

Entre os pacientes com LLA alguns dos achados mais corriqueiros no hemograma são a anemia normocítica normocrômica e a plaquetopenia, o que pode explicar alguns agravos bucais experimentados por pacientes com LLA. Angst e seus colaboradores (2011), avaliaram a relação entre gengivorragia e a contagem de plaquetas em 37 pacientes diagnosticados com leucemia, porém os autores não encontraram uma correlação entre a contagem de plaquetas e o sangramento gengival. No presente estudo, o paciente que desenvolveu gengivorragia ao longo de toda a fase de indução apresentava uma plaquetopenia severa, com uma média de 40000 p/mm³. O fato de que o sangramento apresentado por este paciente diferia em suas características de um típico sangramento decorrente de gengivite induzida por biofilme, por seu caráter espontâneo, disseminado e com os dentes do paciente apresentando-se livres de depósito de biofilme podem indicar uma relação entre a trombocitopenia e o agravo experimentado por este paciente.

Com relação à palidez de mucosas, a literatura não dispõe de informações quanto a sua prevalência, apenas se referindo a possibilidade de seu surgimento, especialmente em pacientes com anemia associada a leucemia (FRANCISCONI, et al., 2016), o que corrobora com os achados desta pesquisa, uma vez que o paciente acometido por ela apresentou todos os parâmetros do eritrograma alterados para valores abaixo dos de referência em todos os momentos da fase de indução do protocolo GBTLI LLA-2009, apresentando uma média de 2,8 milhões/mm³ de hemácias 8,23g/dL de hemoglobina e hematócrito de 22,4%.

6.2.3 Agravos bucais inespecíficos

As manifestações bucais de caráter mais inespecífico, como por exemplo ressecamento labial e saburra em dorso lingual, foram descartadas da análise estatística, permanecendo apenas na análise descritiva, pelo fato de estas condições estarem mais associadas à internação do paciente em um ambiente insalubre, como a enfermaria de um hospital, do que com a patologia de base ou o tratamento antineoplásico em si. A exceção é dada para a cárie dental, que

mesmo estando englobada nos agravos bucais inespecíficos, recebeu tratamento estatístico à parte, dada sua importância clínica no contexto da saúde geral do paciente.

No Brasil, SB Brasil – 2010, que foi o último levantamento de saúde bucal realizado pelo Ministério da Saúde apontou para uma média de 2,07 dentes afetados para dentição mista e permanente e 2,4 para a dentição decídua para a população brasileira de um modo geral.

Em pacientes com LLA, Hegde e seus colaboradores (2011) encontraram uma média de 3,40 dentes afetados por cárie durante a fase de indução do tratamento quimioterápico, o qual foi significativamente maior do que o encontrado em um grupo controle composto por pacientes saudáveis, tendo uma média de 0,70 dentes afetados. Os autores atribuem resultado a mudanças no fluxo e pH salivar dos pacientes com LLA.

A experiência de cárie por parte dos participantes da pesquisa foi de 5,27 dentes afetados em D0 e 4,95 em D15 e mostrou-se além do dobro de apontado pela pesquisa do Ministério da Saúde, porém se aproximando um pouco, especialmente na reavaliação dos pacientes, em D15, dos resultados encontrados por Hegde e seus colaboradores. A xerostomia, o comprometimento da imunidade e a dificuldade de realizar a higiene dental durante o curso da mucosite bucal experimentados pelos pacientes em tratamento para LLA-B pode explicar este resultado expressivo (JAVED, et al., 2012).

O outro ponto que apoia o fato deste maior número de dentes cariados reside no fato de que a cárie é uma doença de cunho multifatorial, tendo os determinantes socioeconômicos um papel em seu surgimento. Tal observação se apoia no fato de que a maior parte destes pacientes se encontra inserida em famílias provenientes do estrato mais baixo da classificação proposta pelo Critério Brasil e tendo a maioria das mães parando seus estudos ao completar o Ensino Médio, o que pode comprometer seu acesso a materiais de higiene bucal básica, além de conhecimentos por parte de seus responsáveis acerca de bons hábitos de higiene e saúde bucal.

6.4 Índices hematológicos em pacientes com LLA durante o tratamento QT

Na maioria dos casos, o objetivo da quimioterapia é destruir tantas células neoplásicas quanto for possível em um curto período de tempo; essa fase é denominada de quimioterapia de indução, e envolve altas doses de quimioterápicos, gerando inúmeras repercussões sistêmicas no paciente. Uma vez que a remissão das células tenha sido induzida, este estado deve ser mantido, sendo este o propósito da quimioterapia de manutenção, que tipicamente envolve doses mais baixas administradas por um longo período (NEVILLE et al., 2009).

No tratamento da LLA pelo protocolo GBTLI LLA-2009 não é diferente. As células blásticas são eliminadas na prefase/indução para que o paciente possa ser mantido sob controle desta população celular ao longo das outras etapas. Os resultados desta pesquisa demonstraram a constante redução até o desaparecimento dos blastos da corrente sanguínea dos pacientes, onde em D0 foi notada uma média de 11.875 blastos/mm³ na circulação dos pacientes, até atingirem um valor nulo em D35, o que está de acordo com o que a literatura prevê para esta modalidade de tratamento.

Entretanto, os agentes empregados na quimioterapia não são específicos, atuando tanto em células neoplásicas quanto normais, especialmente de regiões do corpo com alta atividade celular, o que acarreta efeitos colaterais nestes pacientes. Alguns agentes quimioterápicos propostos pelo protocolo GBTLI LLA-2009, como o Metotrexato e a L-Asparginase, possuem efeitos deletérios importantes na medula óssea, podendo levar a um estado de mielossupressão com concomitante imunossupressão. Entretanto sua utilização é necessária para que haja redução da contagem de leucócitos periféricos circulantes (principalmente na população linfoblástica maligna) objetivando remissão total da doença e cura (LAUGHTON et al, 2005). Os resultados encontrados por esta pesquisa evidenciaram justamente esta ação do tratamento sobre redução na contagem de leucócitos circulantes, especialmente às custas dos blastos, e dentro dos subtipos leucocitários, neutrófilos e principalmente de linfócitos, evidenciado pelas variações de número absoluto deste subtipo celular ao longo da prefase e indução.

As outras populações celulares, componentes do eritrograma e plaquetograma, a despeito de se apresentarem abaixo dos valores de referência ao longo da profase e indução do tratamento, mantiveram uma contagem constante, o que pode representar que as mesmas não são afetadas pelo tratamento da mesma forma que a série leucocitária.

Porém, a despeito das flutuações encontradas no leucograma dos pacientes, cabe a ressaltar de que este achado não necessariamente possui relação direta com a imunidade dos pacientes, uma vez que a avaliação realizada foi uma avaliação quantitativa e não qualitativa destas células.

7. CONCLUSÕES

- Sugere-se uma baixa incidência de agravos bucais em pacientes com LLA-B;
- A população celular característica de pacientes com LLA-B é a de blastos, os quais são o alvo do tratamento quimioterápico e sofrem uma diminuição significativa ao longo da prefase e indução do protocolo GBTLI LLA-2009, até a obtenção de um valor nulo destas células na circulação periférica.
- Em pacientes com LLA-B é comum a variação significativa do leucograma, sobretudo as custas de linfócitos mas também de neutrófilos, ao longo da prefase e indução do tratamento quimioterápico, o que não ocorre com o plaquetograma e eritrograma;
- Sugere-se que não exista correlação entre os agravos bucais e índices hematológicos de pacientes com LLA-B tratados pelo protocolo GBTLI LLA-2009 na prefase e indução do tratamento;
- Sugere-se que a prevalência de cárie entre as crianças portadoras de LLA-B seja maior que a da maioria de crianças que não são acometidas por esta patologia;
- É necessária a condução de mais estudos utilizando o protocolo GBTLI LLA-2009, de modo a serem gerados novos protocolos de manejo de agravos bucais específicos para ele, ou que protocolos preexistentes possam ser transpostos para a realidade deste protocolo quimioterápico de maneira satisfatória.

REFERÊNCIAS

1. AGGARWAL, R.; et al., HSV-1 as well as HSV-2 is frequent in oral mucosal lesions of children on chemotherapy. **Support Care Cancer**. V. 22, n. 7, p. 1773-9, 2014.
2. ALBUQUERQUE, A. C. L., et al. Mucosite oral: patobiologia, prevenção e tratamento. *Com Ciências Saúde*. V. 21, n. 2, p. 133-138, 2010.
3. ANGST, P. D., et al., Gingival inflammation and platelet count in patients with leukemia: preliminary results. **Braz. Oral. Res.** V. 25, n. 6, p. 544-9, 2011.
4. ARBER D. A. et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. **Blood**. v. 127, n. 20, p. 2391-2406, 2016.
5. BRIZON, V. C., et al., Indicadores socioeconômicos associados à cárie dentária: Uma revisão crítica. **Ver. Unimontes Cient.**, v. 16, n. 1, p. 79-91, 2014.
6. CAZARIN, G.; AUGUSTO, L. G. S.; MELO, R. A. M., Doenças Hematológicas e situações de risco ambiental: a importância do registro para a vigilância epidemiológica. **Rev. Bras. Epidemiol.**, v. 10, n. 3, p. 380-390, 2007.
7. CAZÉ, M. O.; BUENO, D.; SANTOS, M. E. F.; Estudo Referencial de um protocolo quimioterápico para leucemia linfocítica aguda infantil. **Ver. HCPA**, v. 30, n. 1, p. 5-12, 2010.
8. COSTA, D. C., et al., Perfil da saúde bucal dos pacientes internados no Hospital Universitário Maria Aparecida Pedrossian, Campo Grande (MS). **Arch. Health Invest**. V. 5, n. 2, p. 70-77, 2016.
9. CHIENGTHONG K, et al. *NUDT15* c.415C>T increases risk of 6-mercaptopurine induced myelosuppression during maintenance therapy in children with acute lymphoblastic leukemia. **Haematologica**. V. 101, n. 1, p. e-24-26, 2016.
10. DE SOUSA, D. W. L., et al. Acute lymphoblastic Leukemia in children and adolescents: prognostic factors and analysis of survival. *Rev Bras Hematol Hemoter*. V. 37, n. 4, p. 223-29, 2015.
11. FAILACE, R.; FERNANDES, F. **Hemograma – Manual de interpretação**. 6ª. Ed. Artmed. São Paulo, 2015.
12. FARIAS, M. G.; CASTRO, S. M. Diagnóstico laboratorial das leucemias linfoides agudas. **J. Bras. Patol. Med. Lab**. v. 40, n. 2, p. 91-8, 2004.
13. FRANCISCONI, C. F., et al., Leukemic oral manifestations and their management. **Asian Pac. J. Cancer Prev.**, v. 17, n. 3, p. 911-3, 2016.

14. FREITAS DE MORAIS, E. F., et al., Oral manifestations resulting from chemotherapy in children with acute lymphoblastic leukemia. **Braz. Jour. Otorrin.** V. 80, n. 1, p. 78-85, 2014
15. GABE, C., et al., Avaliação de eventos infecciosos oportunistas em crianças portadoras de leucemias. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.** V. 31, n. 2, p.74-79, 2009.
16. GBTLI-LLA-2009. Protocolo de tratamento da leucemia linfoblástica aguda na infância. Coordenadores: Silvia R. Brandalise, Vitória Régia Pinheiros e Maria Lúcia M Lee. Sociedade Brasileira de Oncologia Pediátrica. Campinas, 2009. *Disponível no Departamento de Atendimento ao Paciente/HEMOAM. Manaus, 2016.*
17. GORDON-NUNEZ, M. A., et al., Neutropenia e mucosite oral: fatores de risco para candidíase em crianças com câncer. **Ver. Odontol. Bras. Central**, v. 18, n. 48, p. 51-56, 2010.
18. GUALBERTO DA CUNHA, R. *Quantificação do HSV-1 na mucosa bucal de pacientes pediátricos com leucemia linfoblástica aguda.* 2016. 117 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Odontológicas) – Faculdade Odontologia, Universidade Federal do Amazonas, Manaus. 2016.
19. HEGDE, A. M., et al. Evaluation of oral hygiene status, salivary characteristics and dental caries experience in acute lymphoblastic leukemic (ALL) children. **J. Clin. Pediatr. Dent.**, v. 35, n. 3, p. 319-23, 2011.
20. JAVED, F., et al. Oral health status in children with acute lymphoblastic leukemia. **Crit. Rev. Oncol. Hematol**, v. 83, n. 3, p. 303-9, 2012.
21. KAMAKURA, W., MAZZON, A. **Estratificação Socioeconômica e Consumo no Brasil.** 1ª Ed., Blucher, São Paulo, 2013.
22. LAUGHTON, S. J.; et al. Early responses to chemotherapy of normal and malignant hematologic cells are prognostic in children with Acute Lymphoblastic Leukemia. **J. Clin. Onco.** V. 23, no. 10, p. 2264-2271, 2005.
23. LEITE, E. P., et al., Fatores prognósticos em crianças e adolescentes com leucemia linfóide aguda. **Ver. Bras. Saúde Matern. Infant.** V. 7, n. 4, p. 413-421, 2007.
24. LORENZI, T. F. **Manual de hematologia propedêutica e clínica.** 4. Ed. P. 303. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, 2006.
25. LOWAL, K. A., et al., Dental considerations for leukemic pediatric patients: an updated review for general dental practitioner. **Mater. Sociomed.** V. 27, n. 5, p. 359-362, 2015.

26. MASCC/ISOO; MASCC/ISOO Evidence-base clinical practice guidelines for mucositis secondary to câncer therapy., 2014. Disponível para consulta em www.mascc.org/guidelines/mucositis0245. Acessado em 23 de Dezembro de 2017.
27. MENDES, H. J.; MATOS, P. E. S; BASTOS, J. R. M. Cárie dentária e desigualdades socioeconômicas no Brasil. **Ver. Saúde Com.** V. 12, n. 1, p. 454-62, 2016.
28. MENDONÇA, R. M. et al. Prospective evaluation of HSV, *Candida* spp., and bucal bacteria on the severity of bucal mucositis in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Support Care Cancer*, v. 20, n. 5, p. 1101-7, may, 2012.
29. MENDONÇA, R. M. et al. Oral Mucositis in pediatric acute lymphoblastic leukemia patients: Evaluation of microbiological and hematological factors. *Pediatr hematol oncol.* V. 32, n. 5, p. 322-330, 2015.
30. MIRANDA-FILHO, A. et al., Epidemiological patterns of leucemia in 184 countries: a population-based study. **The Lancet Hematol.** V. 5, n.1, p. 14-24. 2018
31. NEVILLE, B. et al., **Patologia Oral e Maxilofacial.** Tradução da 3ª. Edição. Editora Elsevier, São Paulo, 2009.
32. ONUOHA, C. et al., Novel developments in leucopenia and pancytopenia. **Prim. Care.**, v. 43, n. 4, p. 559-73, 2016.
33. OTMANI N. et al. Determinants of severe bucal mucositis in paediatric câncer patients: a prospective study. *Int J Paediatr Dent.* V. 21, n. 3, p.210-6, 2011.
34. PASQUINI, R. et al. **Hematologia Fundamentos e práticas.** P. 478-91, Editora Atheneu, São Paulo, 2005.
35. POMBO-DE-OLIVEIRA, M. S., et al., Biological diversity variations of pediatric acute leukemia in Brazil: contribution of immunophenotypic profiles to epidemiological studies; **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.** v. 27, n. 1, p. 227-30, 2005.
36. RAMPINI, M. P., et al., Utilização da terapia com laser de baixa potência para prevenção de mucosite oral: revisão de literatura. **Rev. Bras. Cancer.** v. 55, n.1, p. 59-65. 2009.
37. RANG, H. P.; DALE, M. M.; RITTER, J. M.; **Farmacologia.** 5. ed. Ed. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, 2003.
38. RODRIGUES, V. P., et al., Avaliação dos hábitos de higiene bucal de crianças durante o período de internação hospitalar. **Odontol. Clin. Cient.** V. 10, n. 1, p. 49-55, 2011.

39. SALINA, T. D. C., et al., Role of peripheral blood minimum residual disease at day 8 of induction therapy in high-risk pediatric patients with acute lymphocytic leukemia. **Sci. Rep.** n. 6, v. 8, p. 1-6, 2016.
40. SONIS, S. T.; FAZIO, R. C.; FANG, L. Complicações bucais da terapia do câncer. In: SONIS, S. T.; FAZIO, R. C.; FANG, L. **Princípios e prática da medicina oral**, 2 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p. 358-383, 1996.
41. SONIS, S. T. The pathobiology of mucositis. *Nature Reviews Cancer*, v. 4, p. 277-84, apr., 2004.
42. SANTOS DE FARIA, A. B. et al., Seroprevalence of herpes vírus associated with the presence and severity of oral mucositis in children diagnosed with acute lymphoid leucemia. **J. Oral Pathol. Med.** V. 43, n. 4, p. 298-303 2014.
43. SUBRAMANIAM, P., et al., Oral manifestations in acute lymphoblastic leukemic children under chemotherapy. **J. Pediatr.**, v. 84, p. 52-57, 2008.
44. SUNG, L., et al., Validation of Oral Mucositis Assessment Scale in Pediatric Cancer, **Pediatr. Blood Cancer.** v. 149, n.3, p. 149-153, 2007.
45. TORRES, E. P., et al., Oral manifestations in pediatric patients receiving chemotherapy for acute lymphoblastic leukemia. **J. Clin. Pediatr. Dent.**, v. 34, n.3, p. 275-80, 2010.
46. WORLD HEALTH ORGANIZATION, 1979. *Handbook for Reporting Results of Cancer Treatment.* World Health Organization, Switzerland: Geneva, 1979. E-book disponível no site < <http://whqlibdoc.who.int/publications/9241700483.pdf>> Acesso em agosto/2016.
47. WORLD HEALTH ORGANIZATION, 1979. *Handbook for Reporting Results of Cancer Treatment.* World Health Organization, Geneva, Switzerland, pp. 15–22.
48. WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2011. *Second Meeting of the Subcommittee of the Expert Committee on the Selection and Use of Essential Medicines.* Geneva, Switzerland, 2011.
49. XIMENES, R. C., et al. Avaliação dos cuidados com a saúde oral de crianças hospitalizadas. **Rev. Fac. Odontol. Porto Alegre.** V. 49, n. 1, p. 21-25, 2008.
50. YE, Y., et al., Oral bacterial community dynamics in pediatric patients with malignancies in relation to chemotherapy-related oral mucositis: a prospective study. **Clin. Microbiol. Infect.**, v.19, n.12, p.221-28, 2013.
51. ZUCKERMAN, T.; ROWE, J. M. Pathogenesis and prognostication in acute lymphoblastic leukemia. *F1000Prime Reports*, v.6, n. 59, 2014.

APÊNDICE A

FICHA DE COLETA DE DADOS CLÍNICOS E LABORATORIAIS DOS PACIENTES

PROJETO: Leucemia Linfoblástica de Células B (LLA-B): incidência de agravos bucais e índices hematológicos em pacientes pediátricos em tratamento pelo protocolo GBTLI LLA-2009.

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: _____

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 ()

Data do diagnóstico (D0): _____

Protocolo de tratamento: GBTLI LLA-2009 () Outro: _____

Momentos dentro da Prefase-Indução (Protocolo GBTLI LLA-2009)	Data de realização	Medicamentos utilizados
D1		
D8		
D15		
D35		

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

() SIM. Graduação segundo OMS: _____ () NÃO () Não foi possível realizar

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

() SIM () NÃO () Não foi possível realizar (especificar o momento): _____

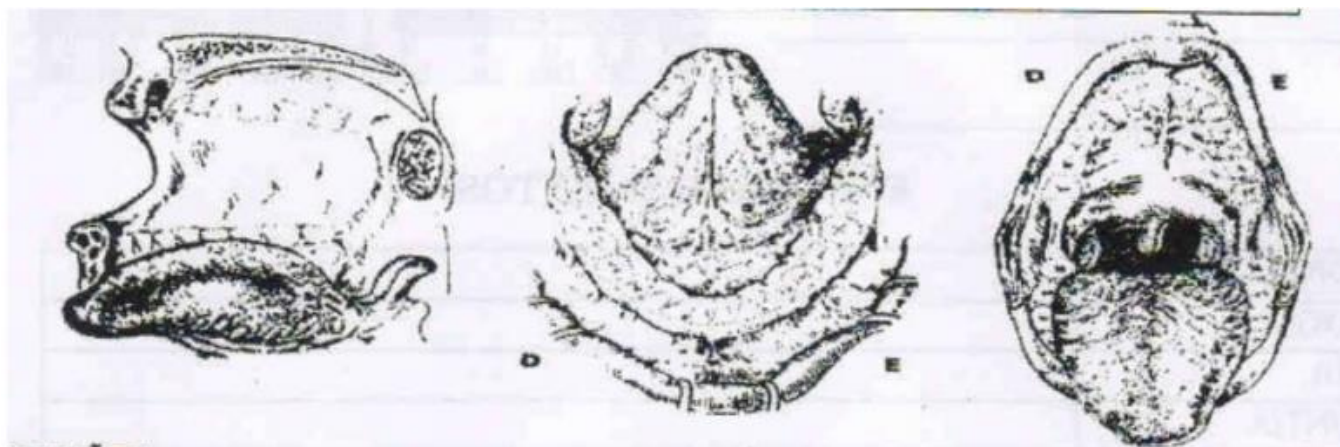
Se sim:

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.

Momento da Prefase-Indução	Presença de mucosite bucal	Local de acometimento	Graduação da mucosite bucal (segundo OMS)
D1			
D8			
D15			
D35			

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:

DADOS LABORATORIAIS DOS PACIENTES: ÍNDICES HEMATOLÓGICOS E SOROLOGIA PARA HSV-1

Valores Hematológicos de Referência para Crianças de ambos os sexos.

HEMOGRAMA	
Hemácias em milhões/mm ³	4,0 a 6,0 milhões/mm ³
Hemoglobina em g/dl	12,0 a 18,0 g/dl
Hematócrito em %	35 a 50%
LEUCOGRAMA	
LEUCÓCITOS p/ mm ³	
0-3 anos	8.000 a 15.000/mm ³
4-7 anos	6.000 a 15.000/mm ³

8-18 anos	4.500 a 13.500/mm ³
Segmentados	54 a 62% >1.500/mm ³
Linfócitos	25 a 30%
Monócitos	0 a 9%
Eosinófilos	1 a 3%
Basófilos	1%
CONTAGEM DE PLAQUETAS p/ mm³	140.000 a 340.000/mm ³

FONTE: American Academy of Pediatric Dentistry, 2011.

Número de Células Sanguíneas (Índice Hematológico) e Presença do HSV-1 No Sangue Periférico na Prefase/Indução do tratamento

	Quantidade de células				
	Prefase/Indução				
	D0	D1	D8	D15	D35
Hemograma					
<i>Hemácias (milhões/mm³)</i>					
<i>Hemoglobina (g/dl)</i>					
<i>Hematócrito (%)</i>					
Plaquetograma					
<i>Plaquetas (p/ mm³)</i>					
Leucograma					
<i>Blastos (%)</i>					
<i>Leucócitos (n^o/mm³)</i>					
<i>Segmentados (Neutrófilos)</i>					
<i>Linfócitos</i>					
<i>Eosinófilos e Basófilos</i>					

APÊNDICE B

Ficha de avaliação da condição dental (ceo-d e CPO-D)

FICHA CLÍNICA

Nome: _____

—

Idade: _____

Sexo: () Masculino () Feminino

Fase do tratamento: () D0 () D15

ODONTOGRAMA

18	17	16	15	14	13	12	11	21	22	23	24	25	26	27	28	
48	47	46	45	44	43	42	41	31	32	33	34	35	36	37	38	

Código	Legenda
0	Hígido
1	Cariado
2	Restaurado com cárie
3	Restaurado sem cárie
4	Ausente devido à cárie
5	Ausente por outros motivos
6	Selante de fissura

7	Suporte para prótese, coroa, faceta
8	Dente não erupcionado
9	Traumatismo dental
-	Não registrado

APÊNDICE C

Questionário socioeconômico

Número do paciente: _____

1. Sexo do paciente 1. Masculino 2. Feminino

2a. Qual a data do nascimento do paciente? ___/___/_____ 2b. Quantos anos o paciente tem? _____

3. Quantos bens têm em sua residência?

-Automóveis de passeio exclusivamente para uso particular () Escore ABEP: 0-3-5-8-11

-Empregados mensalistas, considerando apenas os que trabalham ao menos cinco dias por semana () Escore ABEP: 0-3-7-10-13

-Máquinas de lavar roupa, excluindo tanquinho () Escore ABEP: 0-2-4-6-6

-Banheiros () Escore ABEP: 0-3-7-10-14

-DVD, incluindo qualquer dispositivo que leia DVD e desconsiderando DVD de automóvel () Escore ABEP: 0-1-3-4-6

-Geladeiras () Escore ABEP: 0-2-3-5-5

-Freezers independentes ou parte da geladeira duplex () Escore ABEP: 0-2-4-6-6

-Microcomputadores, considerando computadores de mesa, laptops, notebooks e netbooks e desconsiderando tablets, palms ou smartphones () Escore ABEP: 0-3-6-8-11

-lavadora de louças () Escore ABEP: 0-3-6-6-6

-forno de micro-ondas () Escore ABEP: 0-2-4-4-4

-motocicletas, desconsiderando as usadas exclusivamente para uso profissional () Escore ABEP: 0-1-3-3-3

-máquinas secadoras de roupas, considerando lava e seca () Escore ABEP: 0-2-2-2-2

Total ABEP: _____

4. Qual é a renda familiar total dos moradores do seu domicílio (quanto recebem, em reais, juntas, todas as pessoas que moram na sua casa incluindo salários, bolsa-família, pensão, aluguel, aposentadoria ou outros rendimentos)?

1 – Até 1 salário mínimo;

2 – Mais de 1 até 2 salários mínimos (Entre R\$ 937 e 1084);

3 – Mais de 2 até 5 salários mínimos; (Entre R\$ 1084 e 4685);

4 – Mais de 5 até 10 salários mínimos; (Entre R\$ 4685 e 9370);

5 – Mais de 10 salários mínimos. (Acima de R\$9370)

5. A água utilizada em seu domicílio é proveniente de?

-Rede geral de distribuição () / Poço ou nascente () / Outro meio ()

Escore ABEP: 0 - 4

6. Considerando o trecho da rua do seu domicílio, você diria que a rua é:

-Asfaltada/pavimentada () / Terra/cascalho () Escore ABEP: 0 - 2

7. Qual o grau de instrução do chefe da família? Considere como chefe da família a pessoa que contribui com a maior parte da renda do domicílio.

|___| Série / anos completos de faculdade |___| 1. Fundamental 2. Médio 3. Superior

8. Qual foi a última série/ano que você (mãe ou principal cuidador) completou na escola ou faculdade? (se nunca estudou colocar 0 e 0)

|___| Série / anos completos de faculdade |___| 1. Fundamental 2. Médio 3. Superior

APÊNDICE D

Tabela 2 - Características socioeconômicas das famílias nas quais os pacientes estão inseridos

Características Socioeconômicas	Número de casos (n=21)	Porcentagem
Estrato Socioeconômico (Critério Brasil/ABEP)		
A	0	0%
B1	0	0%
B2	0	0%
C1	01	4,8%
C2	03	14,29%
D-E	17	80,95%
Água Encanada no Domicílio		
Sim	20	95,24%
Não	01	4,76%
Rua Pavimentada		
Sim	17	80,96%
Não	4	19,04%
Renda Familiar (Em salários mínimos)		
Até 1 Salário	07	33,34%
Entre 1 e 2	08	38,10%
Entre 2 e 5	06	28,56%
Entre 5 e 10	0	0%
Mais de 10 salários	0	0%
Grau de Instrução do Chefe da Família		
Analfabeto	02	9,53%
Fundamental Incompleto	02	9,53%
Fundamental Completo	04	19,04%
Médio Incompleto	01	4,8%
Médio Completo	10	47,5%
Superior Incompleto	01	4,8%
Superior Completo	01	4,8%
Pós-Graduação	00	0%
Grau de Instrução da Mãe		
Analfabeto	01	4,8%
Fundamental Incompleto	05	23,81%
Fundamental Completo	01	4,8%
Médio Incompleto	01	4,8%
Médio Completo	11	52,39%
Superior Incompleto	00	0%
Superior Completo	01	4,8%
Pós-Graduação	01	4,8%

APÊNDICE E

Tabela 4 – Análise estatística da correlação entre a presença de agravos bucais ao longo dos momentos da prefase e indução do protocolo GBTLI LLA-2009 com o sexo dos sujeitos da pesquisa pelo teste exato de Fisher, não evidenciando diferença estatística significativa.

Agravos bucais durante o tratamento	Sexo				OR (IC 95%)	p-valor
	Feminino	%	Masculino	%		
D0						
Sim	1	11,1	1	91,7	0,7385585	1
Não	8	88,9	11	8,3	(0.00851 - 64.11553)	
	9	100,0	12	100,0		
D1						
Sim	2	22,2	1	8,3	0.336454	0,553
Não	7	77,8	11	91,7	(0.00496 - 7.61451)	
	9	100,0	12	100,0		
D8						
Sim	2	22,2	2	16,7	0.7121896	1
Não	7	77,8	10	83,3	(0.0419 - 12.06651)	
	9	100,0	12	100,0		
D15						
Sim	3	33,3	2	16,7	0.41858	0,611
Não	6	66,7	10	83,3	(0.0273 - 4.80432)	
	9	100,0	12	100,0		
D35						
Sim	2	22,2	1	8,3	0.336454	0,553
Não	7	77,8	11	91,7	(0.00496 - 7.61451)	
	9	100,0	12	100,0		

Teste de Exato de Fisher

APÊNDICE F

Tabela 5 – Análise estatística da correlação entre a presença de agravos bucais ao longo dos momentos da prefase e indução com o risco, de acordo com a estratificação proposta pelo protocolo GBTLI LLA-2009 não evidenciando diferença estatística significativa.

Alterações bucais durante o tratamento	Risco				OR (IC 95%)	p-valor
	Alto	%	Baixo	%		
D0						
Sim	0	0,0	2	11,8	-	1
Não	4	100,0	15	88,2		
	4	100,0	17	100,0		
D1						
Sim	0	0,0	3	17,4	0 (0 - 3,86595)	1
Não	4	100,0	14	82,4		
	4	100,0	17	100,0		
D8						
Sim	0	0,0	4	23,5	0,7385585 (0.00851 - 64.11553)	0,546
Não	4	100,0	13	76,5		
	4	100,0	17	100,0		
D15						
Sim	2	50,0	3	17,6	0.2353249 (0.01201 - 4.4351)	0,228
Não	2	50,0	14	82,4		
	4	100,0	17	100,0		
D35						
Sim	2	50,0	1	5,9	0.07842246 (0.00101 - 2.074012)	0,079
Não	2	50,0	16	94,1		
	4	100,0	17	100,0		

Teste de Exato de Fisher

APÊNDICE G

Tabela 8 – Análise estatística da correlação entre o índice hematológico de leucócitos e o risco de recaída dos sujeitos da pesquisa, segundo o protocolo GBTLI LLA-2009, pelo teste exato de Fisher, não evidenciando diferença estatística significativa.

Índices Hematológicos – Leucócitos	Risco				p-valor
	Alto	%	Baixo	%	
D0					
Sim	3	75,0	11	64,7	1
Não	0	0,0	2	11,8	
Em Branco	1	25,0	4	23,5	
	4	100,0	17	100,0	
D1					
Sim	3	75,0	14	82,4	0,255
Não	0	0,0	3	17,6	
Em Branco	1	25,0	0	0,0	
	4	100,0	17	100,0	
D8					
Sim	3	75,0	16	94,1	0,352
Não	1	25,0	1	5,9	
	4	100,0	17	100,0	
D15					
Sim	4	100,0	16	94,1	1
Em Branco	0	0,0	1	5,9	
	4	100,0	17	100,0	
D35					
Sim	4	100,0	15	88,2	1
Em Branco	0	0,0	2	11,8	
	4	100,0	17	100,0	

APÊNDICE H

Tabela 10 – Análise estatística da correlação entre o índice hematológico de linfócitos e o risco de recaída dos sujeitos da pesquisa, segundo o protocolo GBTLI LLA-2009, pelo teste exato de Fisher, não evidenciando diferença estatística significativa.

Índices Hematológicos - Linfócitos	Risco				p-valor
	Alto	%	Baixo	%	
D0					
Sim	3	75,0	12	70,6	1
Não	0	0,0	1	5,9	
Em Branco	1	25,0	4	23,5	
	4	100,0	17	100,0	
D1					
Sim	3	75,0	13	76,5	0,41
Não	0	0,0	3	17,6	
Em Branco	1	25,0	1	5,9	
	4	100,0	17	100,0	
D8					
Sim	4	100,0	13	76,5	0,546
Não	0	0,0	4	23,5	
Em Branco	0	0,0	1	5,9	
	4	100,0	17	100,0	
D15					
Sim	4	100,0	15	88,2	1
Não	0	0,0	1	5,9	
Em Branco	0	0,0	1	5,9	
	4	100,0	17	100,0	
D35					
Sim	4	100,0	15	88,2	1
Em Branco	0	0,0	2	11,8	
	4	100,0	17	100,0	

APÊNDICE I

Tabela 12 – Análise estatística da correlação entre o índice hematológico de neutrófilos e o risco de recaída dos sujeitos da pesquisa, segundo o protocolo GBTLI LLA-2009, pelo teste exato de Fisher, não evidenciando diferença estatística significativa.

Índices Hematológicos - Neutrófilos	Risco				OR (IC 95%)	p-valor
	Alto	%	Baixo	%		
D0						
Sim	3	75,0	13	76,5	1.079152 (0.0166 - 18.851)	1
Em Branco	1	25,0	4	23,5		
	4	100,0	17	100,0		
D1						
Sim	3	75,0	16	76,5	-	0,3524
Não	0	0,0	1	5,9		
Em Branco	1	25,0	0	17,6		
	4	100,0	17	100,0		
D8						
Sim	4	100,0	17	100,0	-	-
	2	100,0	17	100,0		
D15						
Sim	4	100,0	16	94,1	0 (0.0000 - 165.3244)	1
Em Branco	0	0,0	1	5,9		
	4	100,0	17	100,0		
D35						
Sim	4	100,0	15	88,2	0 (0.00000 - 24.61068)	1
Em Branco	0	0,0	2	11,8		
	4	100,0	17	100,0		

Teste de Exato de Fisher

APÊNDICE J

Tabela 13 – Análise estatística da correlação entre o índice hematológico de leucócitos e as alterações bucais apresentadas pelos pacientes, onde foi realizado o cruzamento de cada um dos momentos referentes ao índice hematológico com o momento correspondente do tratamento, para a verificação da presença de agravos bucais, pelo teste exato de Fisher, não evidenciando diferença estatística significativa.

Alterações bucais durante o tratamento	Índices Hematológicos – Leucócitos						p-valor
	Sim	%	Não	%	Em Branco	%	
D0							
Sim	2	14,3	0	0,0	0	0,0	1
Não	12	85,7	2	100,0	5	100,0	
	14	100,0	2	100,0	5	100,0	
D1							
Sim	3	17,6	0	0,0	0	0,0	1
Não	14	82,4	3	100,0	1	100,0	
	17	100,0	3	100,0	1	100,0	
D8							
Sim	4	21,1	0	0,0	0	0,0	1
Não	15	78,9	1	100,0	1	100,0	
	19	100,0	1	100,0	1	100,0	
D15							
Sim	4	20,0	0	0,0	1	100,0	0,238
Não	16	80,0	0	0,0	0	0,0	
	20	100,0	0	0,0	1	100,0	
D35							
Sim	3	15,8	0	0,0	0	0,0	1
Não	16	84,2	0	0,0	2	100,0	
	18	100,0	0	0,0	2	100,0	

Teste de Exato de Fisher

Tabela 14 – Análise estatística da correlação entre o índice hematológico de linfócitos e as alterações bucais apresentadas pelos pacientes, onde foi realizado o cruzamento de cada um dos momentos referentes ao índice hematológico com o momento correspondente do tratamento, para a verificação da presença de agravos bucais, pelo teste exato de Fisher, não evidenciando diferença estatística significativa.

Alterações bucais durante o tratamento	Índices Hematológicos – Linfócitos						p-valor
	Sim	%	Não	%	Em Branco	%	
D0							
Sim	2	13,3	0	0,0	0	0,0	1
Não	13	86,7	1	100,0	5	100,0	
	15	100,0	1	100,0	5	100,0	
D1							
Sim	2	12,5	1	33,3	0	0,0	0,581
Não	14	87,5	2	66,6	2	100,0	
	13	100,0	3	100,0	1	100,0	
D8							
Sim	4	23,5	0	0,0	0	0,0	0,546
Não	13	76,5	4	100,0	0	0,0	
	17	100,0	4	100,0	0	0,0	

D15							
Sim	4	21,1	0	0,0	1	100,0	0,423
Não	15	78,9	1	100,0	0	0,0	0,238
	19	100,0	1	100,0	1	100,0	
D35							
Sim	3	15,8	0	0,0	0	0,0	
Não	16	84,2	0	0,0	2	100,0	1
	19	100,0	0	0,0	2	100,0	

Teste de Exato de Fisher

Tabela 15 – Análise estatística da correlação entre o índice hematológico de neutrófilos e as alterações bucais apresentadas pelos pacientes, onde foi realizado o cruzamento de cada um dos momentos referentes ao índice hematológico com o momento correspondente do tratamento, para a verificação da presença de agravos bucais, pelo teste exato de Fisher, não evidenciando diferença estatística significativa.

Alterações bucais durante o tratamento	Índices Hematológicos – Neutrófilos						p-valor
	Sim	%	Não	%	Em Branco	%	
D0							
Sim	2	12,5	0	0,0	0	0,0	1
Não	14	87,5	0	0,0	5	100,0	
	16	100,0	0	0,0	5	100,0	
D1							
Sim	3	15,8	0	100,0	0	0,0	1
Não	16	84,2	1	0,0	1	100,0	
	19	100,0	1	100,0	1	100,0	
D8							
Sim	4	19,0	0	0,0	0	0,0	-
Não	17	81,0	0	0,0	0	0,0	
	21	100,0	0	0,0	0	0,0	
D15							
Sim	4	20,0	0	0,0	1	100,0	0,238
Não	16	80,0	0	0,0	0	0,0	
	20	100,0	0	0,0	1	100,0	
D35							
Sim	3	15,8	0	0,0	0	0,0	1
Não	16	84,2	0	0,0	2	100,0	
	18	100,0	0	0,0	2	100,0	

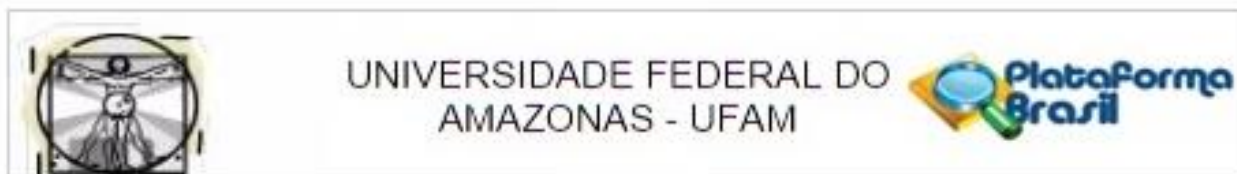
Teste de Exato de Fisher

Tabela 16 – Análise estatística da correlação entre o índice hematológico de plaquetas e as alterações bucais apresentadas pelos pacientes, onde foi realizado o cruzamento de cada um dos momentos referentes ao índice hematológico com o momento correspondente do tratamento, para a verificação da presença de agravos bucais, pelo teste exato de Fisher, não evidenciando diferença estatística significativa.

Alterações bucais durante o tratamento	Índices Hematológicos - Plaquetas						p-valor
	Sim	%	Não	%	Em Branco	%	
D0							
Sim	1	7,1	1	33,3	0	0,0	0,3
Não	13	92,9	2	66,7	4	100,0	

	14	100,0	3	100,0	4	100,0	
D1							
Sim	2	12,5	0	0,0	0	0,0	1
Não	14	87,5	3	100,0	1	100,0	
	16	100,0	3	100,0	1	100,0	
D8							
Sim	3	16,7	1	33,3	0	0,0	
Não	15	83,3	2	66,7	0	0,0	0,4887
	18	100,0	3	100,0	0	0,0	
D15							
Sim	3	20,0	1	20,0	1	100,0	
Não	12	80,0	4	80,0	0	0,0	0,2934
	15	100,0	5	100,0	1	100,0	
D35							
Sim	3	18,8	0	0,0	0	0,0	
Não	13	81,3	3	100,0	2	100,0	1
	16	100,0	3	100,0	2	100,0	

Teste de Exato de Fisher

Anexo A – Parecer Consubstanciado do CEP**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP****DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

Título da Pesquisa: MUCOSITE BUCAL EM PACIENTES PEDIÁTRICOS COM LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA DE CÉLULAS B (LLA-B) EM UM CENTRO DE REFERÊNCIA DO AMAZONAS: IMPACTO NA QUALIDADE DE VIDA E POSSÍVEL

Pesquisador: Gerson de Oliveira Paiva Neto

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 63504316.0.0000.5020

Instituição Proponente: Faculdade de Odontologia

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio
MINISTERIO DA CIENCIA, TECNOLOGIA E INOVACAO

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.955.265

Apresentação do Projeto:

Trata-se de um estudo epidemiológico descritivo observacional do tipo coorte prospectiva. Esta pesquisa será realizada com pacientes pediátricos diagnosticados com LLA-B, que iniciarão tratamento antineoplásico na Fundação Hospitalar de Hematologia e Hemoterapia do Amazonas – HEMOAM, através do protocolo terapêutico do Grupo Brasileiro de Tratamento da Leucemia linfoblástica Aguda na Infância (GBTLI LLA-2009). Antes do início do tratamento, assim como ao longo da fase de indução do tratamento quimioterápico, serão realizados exames intraorais dos pacientes para avaliar as condições de saúde bucal de forma geral, além da presença, graduação e severidade da mucosite bucal bem como seu impacto na qualidade de vida dos pacientes. Será ainda pesquisada a possível relação do HSV-1 com a incidência da

Continuação do Parecer: 1.955.265

Folha de Rosto	Folha_de_rosto.pdf	27/12/2016 01:30:36	Gerson de Oliveira Paiva Neto	Aceito
----------------	--------------------	------------------------	----------------------------------	--------

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

MANAUS, 09 de Março de 2017

Assinado por:
Eliana Maria Pereira da Fonseca
(Coordenador)