



UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAZONAS
FACULDADE DE ODONTOLOGIA
PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA



JORDANNY SANTOS OLIVEIRA

**Manifestações orais de pacientes com diagnóstico de leucemia
aguda em um centro de referência em hematologia e hemoterapia
no Amazonas: análise descritiva de uma coorte**

MANAUS

2022

JORDANNY SANTOS OLIVEIRA

**Manifestações orais de pacientes com diagnóstico de leucemia
aguda em um centro de referência em hematologia e hemoterapia
no Amazonas: análise descritiva de uma coorte**

**Dissertação apresentada ao Programa de Pós-
Graduação em Odontologia da Universidade
Federal do Amazonas (UFAM) para obtenção
do título de Mestre em Odontologia.**

**Orientadora: Dra Prof^a Tatiana Nayara Libório Kimura
Coorientador: Dr. Prof. Erivan Clementino Gualberto Júnior**

MANAUS

2022

Ficha Catalográfica

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

Oliveira, Jordanny Santos
O48m Manifestações orais de pacientes com diagnóstico de leucemia aguda em um centro de referência em hematologia e hemoterapia no Amazonas : análise descritiva de uma coorte / Jordanny Santos Oliveira . 2022
115 f.: il. color; 31 cm.

Orientadora: Tatiana Nayara Libório Kimura
Coorientador: Erivan Clementino Gualberto Júnior
Dissertação (Mestrado em Odontologia) - Universidade Federal do Amazonas.

1. Incidência. 2. Leucemia aguda. 3. Manifestação oral. 4. Mucosite. I. Kimura, Tatiana Nayara Libório. II. Universidade Federal do Amazonas III. Título

FOLHA DE APROVAÇÃO

OLIVEIRA, J. S. Manifestações orais de pacientes com diagnóstico de leucemia aguda em um centro de referência em hematologia e hemoterapia no Amazonas: um estudo de coorte retrospectivo [Dissertação de mestrado]. Manaus, Amazonas; Faculdade de Odontologia da Universidade Federal do Amazonas, 2022.

Manaus, ____/____/____.

Banca Examinadora

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

Titulação: Membro Titular e Presidente.

Julgamento:_____ Assinatura:_____

2) Prof. Dr^ª. Leny Nascimento da Motta Passos

Titulação: Membro Titular.

Julgamento:_____ Assinatura:_____

3) Prof^ª. Dr^ª. Ana Paula Queiroz Herkrath.

Titulação: Membro Titular.

Julgamento:_____ Assinatura:_____

DEDICATÓRIA

“A minha família,
Amigos,
A equipe da pesquisa e
A cada um que esteve comigo nesta jornada”

AGRADECIMENTOS

A Deus, por tanto amor, pela direção e por ter me capacitado todas às vezes que achei que não conseguiria. Pelo consolo e alívio nos dias de angústia. E a alegria diante de cada vitória. “A fé é a certeza das coisas que não vemos”

Aos meus pais, por todo incentivo, amor e confiança. Pelas palavras de carinho e conforto. Obrigada por serem minha base.

A minha filha, é dela que vem a força de fazer sempre algo a mais, de continuar crescendo na profissão e como pessoa.

À minha orientadora Prof^a Dr^a Tatiana Nayara Libório Kimura, minhas palavras não serão suficientes para agradecer sua parceria durante todo o processo, a sua sensibilidade em perceber o momento, o seu lado humano de enxergar outro ser humano e o profissionalismo em saber a hora exata de atuar. Muito obrigada pelos ensinamentos, levo comigo todas as experiências adquiridas.

Ao meu co-orientador Prof Dr Erivan Clementino Gualberto Júnior. Eu sinto tanta alegria quando me lembro da graduação, que felicidade eu tinha em lhe ter como meu orientador e hoje subindo mais um degrau lhe tenho como coorientador. Obrigada por me receber tão bem no programa, me lembro de cada palavra dita no primeiro dia de aula, o seu cuidado em me dar tantas informações e ainda se preocupar que eu estivesse perto da minha filha. Sei que conto com a sua torcida. Conte com a minha também, sempre.

Aos colaboradores que foram essenciais

Ao mestrando Augusto Arcemiro Bittencourt, pela ajuda e parceria nos no decorrer do trabalho.

Ao Dr. Cleber Nunes Alexandre, pela disponibilidade e dedicação em mostrar o funcionamento da odontologia, pelos conhecimentos compartilhados, pelas horas avaliando prontuário, foi desses momentos que nasceu o coração do trabalho.

Ao Dr. Nelson Abrahim Fraiji, pela parceria no trabalho e incentivo a conhecer o sistema (Fundação HEMOAM), pelas sugestões lançadas e ensinamentos de como conhecer as divisões dos prontuários, foram detalhes enriquecedores para o andamento do trabalho.

À Dr^a Elizabeth Maria de Souza Martins Franscischini, pela disponibilidade em fazer parte da equipe e abrir as portas da odontologia da Fundação HEMOAM.

A minha tia Ivani Carvalho, também funcionária da Fundação HEMOAM me abriu o caminho e ajudou a conhecer as pessoas as quais me ajudariam a prosseguir com a pesquisa.

Aos professores e membros do Programa de Pós Graduação em Odontologia (PPGO-UFAM).

À Fundação HEMOAM, por ter aceitado minha entrada e colaborado para a realização deste trabalho. Aos seus funcionários Alexandre e Priscila do SAME pela parceria e disponibilidade.

À CAPES pela concessão da bolsa de pós-graduação.

RESUMO

A leucemia aguda, é caracterizada por um aumento da produção de células sanguíneas imaturas na medula óssea. Indivíduos com leucemia podem apresentar manifestações orais decorrentes da própria doença ou secundárias. Devido a escassez de dados sobre a incidência destes dados, este trabalho tem como objetivo avaliar a incidência de manifestações orais em pacientes com leucemia agudas, linfoides (LLA) ou mieloides (LMA), diagnosticados em um centro de referência em Hematologia e Hemoterapia do Amazonas, bem como caracterizar o perfil clínico dessa população. O estudo caracterizou-se como uma coorte retrospectiva de 2018 a 2020, com coleta de dados do prontuário físico/eletrônico durante o intervalo de um ano a contar do momento do diagnóstico. Foram encontrados 117 pacientes durante o período proposto e seus dados coletados em cinco momentos: diagnóstico (M1), 1 mês (M2), 3 meses (M3), 6 meses (M4) e 1 ano (M5). Deste total, 84,6% (n=99) dos pacientes foram diagnosticados com LLA e 15,4% (n=18) com LMA. A média e a mediana foram respectivamente 16 e 14 anos, sendo 54,70% (n=64) do sexo masculino e 45,29% (n=53) do sexo feminino. Dos 110 pacientes que passaram por avaliação odontológica, 52,72% (n=58) deles apresentaram relato de manifestações orais em alguns dos momentos, sendo a maioria 41,81% (n=46) em momentos isolados. A incidência de manifestações orais encontradas foi respectivamente de 14,56% (n=15) em M1; 35,92% (n=37) em M2; 8,73% (n=9) em M3; 18,44% (n=19) em M4; 22,33% (n=23) em M5. De maneira estratificada, LLA apresentou 50% (n=46/92) de manifestações orais, sobretudo lesão mucosite (n=27) e lesão ulcerada (n=11) e LMA 66,66% (n=12/18) com lesão ulcerada (n=4) e lesões sem especificações (n=3). A incidência de manifestações orais em pacientes com leucemias agudas mostrou-se frequente sendo a maioria delas em M2. São necessários estudos adicionais para verificar com exatidão que elementos podem interferir neste desfecho para melhor elucidação deste achado.

Palavras-Chave: Incidência, Leucemia aguda, Manifestação oral, Mucosite.

Abstract

Acute leukemia is characterized by an increase in the production of immature blood cells in the bone marrow. Individuals with leukemia may present oral manifestations resulting from the disease itself or secondary. Due to the scarcity of data on the incidence of these data, this study aims to evaluate the incidence of oral mucositis in patients with acute leukemia, lymphoid (ALL) or myeloid (AML), diagnosed at a reference center in Hematology and Hemotherapy in the Amazon, as well as to characterize the clinical profile of this population. The study was characterized as a retrospective cohort from 2018 to 2020, with data collection from the physical/electronic medical record during a period of one year from the moment of diagnosis. 117 patients were found during the proposed period and their data were collected at five moments: diagnosis (M1), 1 month (M2), 3 months (M3), 6 months (M4) and 1 year (M5). Of this total, 84.6% (n=99) of patients were diagnosed with ALL and 15.4% (n=18) with AML. The mean and median were 16 and 14 years, respectively, with 54.70% (n=64) male and 45.29% (n=53) female. Of the 110 patients who underwent dental evaluation, 52.72% (n=58) reported oral manifestations in some of the moments, with the majority 41.81% (n=46) in isolated moments. The incidence of oral manifestations found was respectively 14.56% (n=15) in M1; 35.92% (n=37) in M2; 8.73% (n=9) in M3; 18.44% (n=19) in M4; 22.33% (n=23) in M5. In a stratified manner, ALL presented 50% (n=46/92) of oral manifestations, especially mucositis lesion (n=27) and ulcerated lesion (n=11) and AML 66.66% (n=12/18) with lesion ulcerated (n=4) and unspecified injuries (n=3). Incidence of oral manifestations in patients with acute leukemias was frequent, most of them in M2. Additional studies are needed to accurately verify which elements may interfere with this outcome to better elucidate this finding

Keywords: Incidence, Acute leukemia, Oral manifestation, Mucositis.

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 Contagem de hemácias em M1	69
Gráfico 2 Contagem de hemoglobina em M1	70
Gráfico 3 Contagem de hematócrito em M1.....	70
Gráfico 4 Contagem de leucócitos em M1	71
Gráfico 5 Contagem de blastos em M1	71
Gráfico 6 Contagem de neutrófilos em M1	72
Gráfico 7 Contagem de linfócitos em M1	72
Gráfico 8 Contagem de eosinófilos em M1.....	73
Gráfico 9 Contagem de basófilos em M1	73
Gráfico 10 Contagem de plaquetas em M1	74
Gráfico 11 Contagem de hemácias em M2	78
Gráfico 12 Contagem de hemoglobina em M2.....	79
Gráfico 13 Contagem de hematócrito em M2.....	79
Gráfico 14 Contagem de leucócitos em M2.....	80
Gráfico 15 Contagem de neutrófilos em M1	80
Gráfico 16 Contagem de blastos em M2.....	81
Gráfico 17 Contagem de linfócitos em M2	81
Gráfico 18 Contagem de eosinófilos em M2	82
Gráfico 19 Contagem de basófilos em M2.....	82
Gráfico 20 Contagem de plaquetas em M2.....	83

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 Processo de Hematopoese – Adaptado de Hoffbrand (2013)	18
Figura 2 Momentos do protocolo GBTLI LLA-2009	34
Figura 3 Momentos do ALL IC-BFM 2009.....	35
Figura 4 Fluxograma dosprocedimentos da pesquisa.....	44
Figura 5 Parâmetros a serem avaliados.....	44

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 Classificação da LMA com % de blastos para diagnóstico	21
Quadro 2 Classificação da LLA (leucemia/linfoma linfoblástico) OMS 2022	27
Quadro 3 Representatividade da casuística	40
Quadro 4 Divisão dos protocolos	53
Quadro 5 Manifestações orais em LLA	55
Quadro 6 Manifestações orais em LMA	57
Quadro 7 Manifestações orais, momentos, doença de base e protocolo.....	60
Quadro 8 Parâmetros hematológicos em M1	65
Quadro 9 Parâmetros hematológicos em M2	74

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 A distribuição dos dados referentes a caracterização dos pacientes	42
Tabela 2 Parâmetros hematológicos em LLA dos pacientes (M1)	67
Tabela 3 Parâmetros hematológicos em LMA dos pacientes (M1).	68
Tabela 4 Parâmetros hematológicos em LLA dos pacientes (M2)	76
Tabela 5 Parâmetros hematológicos em LMA dos pacientes (M2)	77
Tabela 6 Pesquisa por referencial teórico na literatura sobre as manifestações orais relacionadas as leucemias agudas	85

LISTA DE ABREVIATURAS, SÍMBOLOS E UNIDADES DE MEDIDA

AcMo - Anticorpos Monoclonais
ADCC – Célula dependente de anticorpo mediadora de citotoxicidade/
Antibody Dependent Cell- mediated Cytotoxicity
ADP - Anticorpo Dependente de Fagocitose Celular/Antibody- Dependent cellular
Phagocytosis
Ag – Antígeno
alo-TCTH - Transplante de células-tronco hematopoéticas alogênico
auto TCTH - Transplante de células-tronco hematopoéticas autólogo
BFM- Berlim-Frankfurt-Munster
CEP- Comitê de Ética em Pesquisa
CMV - Vírus Epstein Barr
CTHP - Células Tronco Hematopoéticas Pluripotentes
DNA - Ácido Desoxirribonucleico
EBMTA - Sociedade Europeia de Transplante de Medula Óssea/Society for
EBV - Citomegalovírus
FISH - Hibridização in situ por Fluorescência
GBTLI – Grupo Brasileiro de Tratamento da Leucemia Linfoblástica
HEMOAM - Hospital de Hematologia e Hemoterapia do Amazonas
HSV-1 - Vírus Herpes Simples - 1
IGHV - Immunoglobulin Heavy Chain Variable
INCA - Instituto Nacional do Câncer
ITQ – Inibidor de Tirosina-Quinase
ISOO - International Society of Oral Oncology
LA – Leucemia Aguda
LLA – Leucemia Linfóide Aguda
LLA-B – Leucemia Linfóide Aguda de células B
LLA-T – Leucemia Linfóide Aguda de células T
LMA – Leucemia Mieloide Aguda
MASCC - Multinational Association of Supportive Care in Cancer
MDACC - MD Anderson Cancer Center
ME - Matriz Extracelular
MO - Médula Óssea
OMS - Organização Mundial de Saúde
PCR - Reação em Cadeia da Polimerase
Ph - Filadélfia
Ph + - Filadélfia positivo
PPGO - Programa de Pós Graduação em Odontologia
SNC – Sistema Nervoso Central
STROBE – Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
TCLE - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TMO - Transplante de Medula Óssea

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	15
REVISÃO DE LITERATURA	17
1. Hematopoiese	17
2. Leucemias	18
2.1 Leucemia mieloide aguda (LMA)	19
2.1.1 <i>Conceito</i>	20
2.1.2 <i>Epidemiologia</i>	20
2.1.3 <i>Classificação</i>	21
2.1.4 <i>Alterações Genéticas</i>	21
2.1.5 <i>Manifestações orais</i>	22
2.1.6 <i>Tratamento</i>	24
2.2 Leucemia linfóide aguda (LLA)	24
2.2.1 <i>Conceito</i>	24
2.2.2 <i>Epidemiologia</i>	26
2.2.3 <i>Classificação</i>	27
2.2.4 <i>Alterações Genéticas</i>	28
2.2.5 <i>Manifestações orais</i>	29
2.2.6 <i>Tratamento</i>	31
3. Importância do Cirurgião Dentista	35
4. Índices hematológicos e sua importância clínica	37
OBJETIVOS	39
<i>Geral</i>	39
<i>Específicos</i>	39
METODOLOGIA.....	40
<i>Comitê de Ética em pesquisa</i>	40
<i>STROBE</i>	40
<i>Tipo de estudo</i>	40
<i>População de estudo</i>	40
<i>Casuística</i>	40
<i>Procedimentos da pesquisa</i>	41
<i>Parâmetros a serem avaliados</i>	42
<i>Análise estatística</i>	43
ARTIGO.....	44

CONCLUSÃO.....	97
REFERÊNCIAS.....	98
ANEXOS	106
ANEXO A - FORMULÁRIO PARA COLETA DOS DADOS.....	106
ANEXO B – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP	109

INTRODUÇÃO

A leucemia é um tipo de neoplasia hematológica, caracterizada por distúrbios como a proliferação de células-tronco, que resulta na perda da capacidade funcional do tecido hematopoiético. Pode ser classificada de acordo com o seu curso (aguda e crônica) e linhagem celular (mieloide e linfoide) (HOFFBRAND E MOSS, 2018).

Na leucemia aguda, ocorre um rápido aumento do número de células imaturas circulantes, denominada blastos, prejudicando a medula óssea no que diz respeito à produção de células sanguíneas saudáveis (AN, FAN E XU, 2017).

A LLA é mais frequente, representando 75% das leucemias, predominante em pacientes infante juvenis enquanto LMA, representa 25%, sendo mais frequente em adultos (DORES, 2012; Barbosa, 2015).

Em LLA as anormalidades genéticas são estratificadas pelo número de cromossomos nas células tumorais (ploidia), sendo a anormalidade específica mais comum a translocação t (12;21) (p13; q22) e na LMA as alterações genéticas mais comuns encontram-se nos genes NPM1 e FLT3 (HOFFBRAND E MOSS, 2018).

Complicações podem surgir na cavidade oral dos pacientes, seja pelo caráter debilitante da doença de base devido ao quadro de leucopenia, neutropenia e linfocitopenia e ainda durante o tratamento quimioterápico, por conta da ação mucotoxicidade dos fármacos e podem estar presentes em até 89% dos estágios iniciais das leucemias (MACEDO ETA L, 2014 E LOWAL, ET AL., 2015)

As manifestações orais da LMA incluem petéquias ou sangramento espontâneo em 56% dos pacientes, ulceração da mucosa em 53% e aumento gengival em 36%, com ou sem necrose. Além da palidez da mucosa, pode ocorrer infecções oportunistas herpéticas e candidíase (CAMMARATA-SCALISI, 2020). As lesões gengivais aparecem como um aumento generalizado com coloração hemorrágica com ou sem sangramento espontâneo e ainda os sarcomas mieloides também são descritos como lesões específicas da LMA, um tumor extramedular sólido, encontrado em cavidade oral em 5% dos casos (TONETTI ET AL., 2021).

A literatura mostra dados sobre a prevalência que varia entre 36,4% e 95% de manifestações orais e a mucosite é o achado mais comum entre os pacientes submetidos a quimioterapia, podendo ser encontrada entre 85% a 100% dos pacientes submetidos ao tratamento (PONCE-TORRES, et al., 2010, AGGARWAL E PAI, 2018).

No estudo de Mendonça et al (2012) encontraram uma prevalência de 63,10% (n=65) de mucosite bucal, no D14 da indução. As lesões foram acompanhadas de dor, hiperemia e deposição de fibrina. O tempo médio para o início da mucosite oral foi de $6,8 \pm 3,9$ dias e começou a melhorar em um tempo médio de 9 dias, após a recuperação dos neutrófilos. A presença do vírus HSV-1 foi encontrado em 10,37% dos pacientes com LLA que apresentavam mucosite.

De acordo com Melo e Pias (2020) as manifestações orais mais prevalentes em pacientes com LLA foram a presença de petéquias, 31,6%, mucosite bucal 15,8% (n=3), equimose 10,5% (n=2), palidez de mucosa, úlcera bucal e pericoronarite 5,3% (n=1). Souza Filho (2022) observou manifestações orais em 30,4% dos pacientes com LLA, sendo mucosite, herpes e morsicatio buccarium.

Pacientes com mucosite oral podem apresentar infecções bacterianas, fúngicas, desnutrição, desidratação e alterações de humor, levando a uma queda do seu estado geral, podendo haver a necessidade de sondas nasogástricas e internação (BOLIGON E HUTH, 2011; SCHIRMER, FERRARI E TRINDADE, 2012)

Levando em consideração que não existem trabalhos sobre a incidência de manifestações orais em pacientes com leucemia na região Amazônica e os trabalhos existentes sobre leucemia, geralmente abordam um só tipo e nem sempre trazendo informações sobre as manifestações orais, sendo dessa forma resultados limitados. O presente estudo tem a finalidade de verificar a incidência de manifestações orais em pacientes com Leucemias agudas diagnosticados em um centro de referência em Hematologia e Hemoterapia do Amazonas.

REVISÃO DE LITERATURA

1. Hematopoiese

A hematopoese é um sistema de alta organização responsável pela formação das células sanguíneas. A regulação das sequências de proliferação, diferenciação e maturação destas células é controlada por complexos de interações moleculares entre as células com o microambiente da medula óssea (MO). Fornece a celularidade e o microambiente tissular necessário para gerar os constituintes do sangue. Em indivíduos adultos, a hematopoese se compartimentaliza na MO de ossos longos e chatos, fígado, baço, timo e linfonodos (KAUSHANSKY, 2009).

A MO é o órgão mais importante da produção das diversas células sanguíneas, pois, é onde encontram-se as Células Tronco Hematopoéticas Pluripotentes (CTHP), ou stem cell, estas sofrem sucessivas mitoses e participaram do processo de diferenciação da gênese das duas principais linhagens: mieloide e linfoide (ANJOS, ALVARES-SILVA E BORELLI, 2000).

O processo hematopoético tem como responsabilidade a formação, desenvolvimento e maturação dos elementos figurados do sangue (eritrócitos, leucócitos e plaquetas) a partir de um precursor celular indiferenciado denominado célula hematopoiética pluripotente, ou célula-tronco Unidade Formadora de Colônias (UFC), hemocitoblasto ou stem-cell, as quais, formam as células progenitoras de linhagens mielocíticas (basófilo, neutrófilo, eosinófilo, monócitos), linfocítica (células natural killers, linfócito B, linfócito T), eritroblastos (hemácias) e megacariócitos (plaquetas) (ANJOS, ALVARES-SILVA E BORELLI, 2000).

Além dos precursores hematopoiéticos, outras células, que fazem parte do estroma, são os componentes celulares representados por fibroblastos, osteoblastos, osteoclastos, macrófagos, células-tronco mesenquimais, linfócitos, adipócitos, e células endoteliais, musculares, reticulares e um componente acelular, composto pelos chamados fatores de crescimento, citocinas e proteínas de Matriz Extracelular (ME), que são substâncias que modulam as atividades celulares, chamadas e favorecem a organização e a estrutura da MO (PAIVA E REGO, 2009) .

A adesão celular pode ser afetada devido a mudanças na quantidade e afinidade de moléculas de adesão presentes nos precursores das células sanguíneas, estroma da medula óssea ou durante um processo neoplásico. Uma alteração no

comportamento biológico das células hematopoiéticas normais ou leucêmicas pode ser causada por moléculas de adesão, no processo de adesão e/ou por migração, estas também participam de outras funções celulares como apresentação de antígenos e toxicidade. (PAIVA E REGO,2009).

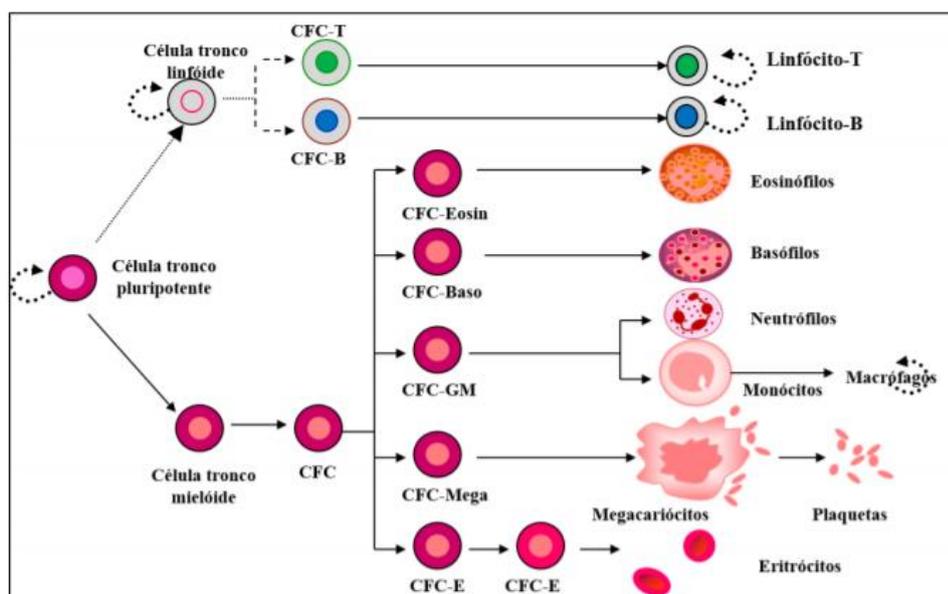


Figura 1 Processo de Hematopoese - Adaptado de Hoffbrand (2013)

2. Leucemias

A leucemia é uma desordem oncohematológica constituída por grupos de doenças malignas complexas e diferenciadas caracterizadas pela proliferação demasiada de leucócitos malignos, imaturos presentes na medula óssea e sangue periférico. Essas células anormais causam sintomas por: insuficiência da médula óssea (anemia, neutropenia, trombocitopenia) e infiltração de órgãos (fígado, baço, linfonodos, meninges, cérebro, pele ou testículos) (ANTONINI, LEMES E MOZZINI, 2018)

As leucemias agudas são doenças agressivas, nas quais a transformação maligna ocorre em progenitores primitivos ou células-tronco da hematopoese. Acredita-se que o dano genético envolva várias etapas bioquímicas, resultando em aumento da velocidade de produção, diminuição da apoptose e bloqueio na diferenciação celular. A união desses eventos causa um acúmulo de células hematopoiéticas primitivas, denominadas blastos e sua linhagem pode ser identificada

por exame microscópio (Morfologia), imunofenotipagem (citometria de fluxo), análise molecular e análise citogenética. (HOFFBRAND E MOSS, 2018).

A leucemia é caracterizada pela presença de mais de 20% de blastos na medula óssea e a classificação varia de acordo com o seu curso clínico se agudo ou crônico e linhagem celular podendo ser linfóide ou mieloide. Na Leucemia Aguda (LA) seu progresso ocorre de forma gradativa e rápida enquanto a leucemia Crônica (LC) os leucócitos manifestam-se mais lentamente (SHEN, 2018).

Foi publicada em 2016 uma revisão da classificação das leucemias pela Organização Mundial de Saúde (OMS), para substituir a de 2008, que estava em vigor até então. Seguindo a mesma divisão das anteriores (2001 e 2008), que acrescentaram achados clínicos, alterações genéticas, incluindo aspectos como morfológicos, citoquímicos, imunofenotipagem e funcionais, para definição dos subtipos da doença. Esta revisão incorporou à classificação avanços recentes como descobertas no campo do sequenciamento gênico e biomarcadores associados a determinados tipos de leucemias agudas (ARBER, et al. 2016).

A uma classificação denominada Leucemia aguda de fenótipo misto em geral, esta por sua vez há um mau prognóstico, são raras e apresentam marcadores de diferenciação mieloide e linfóide, ou blastos em duas diferentes populações (HOFFBRAND E MOSS, 2018).

A seguir será abordado cada uma das leucemias agudas de acordo com seu comportamento clínico e mieloide ou linfóide dependendo da linhagem. Dessa maneira será abordada de maneira breve seu conceito, epidemiologia, tipo de alteração genética, tratamento e possíveis manifestações orais.

2.1 Leucemia mieloide aguda (LMA)

2.1.1 Conceito

É uma desordem clonal caracterizada pelo crescimento desordenado e descontrolado das células imaturas denominadas “blastos” de linhagem mieloide na MO e sangue periférico mostrando translocação do cromossomo t (9,22). Não há uma causa plausível na maioria dos casos. Entretanto, alguns pacientes relatam contato

com radiações ionizantes, benzeno e exposição à quimioterapia, então relaciona-se esses fatores a etiologia da doença. (HAMERSCHLAK, 2008).

Os pacientes apresentam sinais e sintomas como anemia, sangramento nas mucosas, nariz e outros locais. As infecções são frequentes. É necessário que o indivíduo seja submetido ao tratamento, logo após o diagnóstico. O hemograma normalmente apresenta alterações, como presença de blastos na contagem diferencial de leucócitos, trombocitopenia e anemia. (CARNEIRO, DA SILVA E, CRUZ, 2007).

2.1.2 Epidemiologia

A predominância da LMA é 25% em relação aos outros tipos é a forma mais comum de leucemia aguda em adultos. Apresenta uma sobrevida inferior a 30% em 5 anos (BRUNNER, ET AL., 2014 E SHAN, ET AL.,2014). A prevalência é maior em adultos do sexo masculino e sua incidência aumenta com a idade em torno de 65 anos e 1/150.000 na infância e adolescência (HAMERSCHLAK, 2008; AMERICAN CANCER SOCIETY, 2016).

2.1.3 Classificação

Na LMA observa-se uma variedade de tipos de celulares que podem ser observadas no sangue e MO. Devido a esta variedade houve a necessidade de subclassificar em oito subtipos: M0 e M1, mieloblásticas imaturas; M2, mieloblástica madura; M3, promielocítica; M4, mielomonocítica; M5, monocítica; M6, eritroleucemia; e M7, megacariocítica (HAMERSCHLAK, 2008).

Hofbrand e Moss (2013) classifica em seis grupos principais: 1 A LMA como anormalidades genéticas com mutações genéticas específicas ou translocações cromossômicas (dispensa quantidade > 20% blastos). 2 LMA com alterações relacionadas a mielodisplasia. 3 As neoplasias mieloides relacionada a tratamento com fármacos (agentes alquilantes ou etoposido) 4 LMA não especificada separadamente (mutações nos genes FLT3 e NPM1). 5 Sarcoma mieloides (tumor composto por blastos mieloides) e 6 Proliferações mieloides relacionadas à síndrome de Down.

Quadro 1. Classificação da LMA com % de blastos para diagnóstico (OMS 2022)

Leucemia promielocítica aguda (LPA) com t(15;17)(q24.1;q21.2)/PML::RARA ≥ 10%
LPA com RARA rearranjo ≥ 10%
LMA com t(8;21)(q22;q22.1)/RUNX1::RUNX1T1 ≥ 10%
LMA com inv(16)(p13.1;q22) ou t(16;16)(p13.1;q22)/CBFB::MYH11 ≥ 10%
LMA com t(9;11)(p21.3;q23.3)/MLLT3::KMT2A ≥ 10%
LMA com KMT2A rearranjo ≥ 10%
LMA com t(6;9)(p22.3;q34.1)/DEK::NUP214 ≥ 10%
LMA com inv(3)(q21.3;q26.2) ou t(3;3)(q21.3;q26.2)/GATA2; MECOM(EVI1) ≥ 10%
LMA com MECOM rearranjo ≥ 10%
LMA com translocação rara ≥ 10%
LMA com t(9;22)(q34.1;q11.2)/BCR::ABL1 ≥ 20%
LMA com mutação NPM1 ≥ 10%
LMA com bZIP CEBPA mutations ≥ 10%
LMA e MDS/LMA com mutação TP53‡ 10-19% (MDS/AML) and ≥ 20% (AML)
LMA e MDS/LMA com mielodisplasia mutação 10-19% (MDS/AML) and ≥ 20% (AML)
Mutações definidas em ASXL1, BCOR, EZH2, RUNX1, SF3B1, SRSF2, STAG2, U2AF1, or ZRSR2
LMS com mielodisplasia anormalidades citogenéticas 10-19% (MDS/LMA) e ≥ 20% (LMA)
Definido pela detecção de um cariótipo complexo (≥ 3 anormalidades cromossômicas clonais não relacionadas na ausência de outras anormalidades genéticas recorrentes definidoras de classe), del(5q)/t(5q)/add(5q), -7/del(7q), +8, del(12p)/t(12p)/add(12p), i(17q), -17/add(17p) ou del(17p), del(20q), e/ou idic(X)(q13) anormalidades clonais
LMA não especificada (NOS) 10-19% (MDS/LMA) and ≥ 20% (LMA)
Sarcoma mielóide

2.1.4 Alterações Genéticas

As LMA são um grupo diversificado de neoplasias com grande heterogeneidade em seu curso clínico e resposta ao tratamento, assim como em sua base molecular e genética (mais de 300 mutações gênicas e translocações cromossômicas foram relatadas) (RENNEVILLE, ET AL., 2008).

Os prognósticos em relação a LMA estão relacionados as alterações genéticas presentes em cada caso, um prognóstico favorável é previsto quando o indivíduo apresenta cariótipo normal e mutação nos genes CEBPA e NPM, ou em ambos, enquanto um prognóstico desfavorável é previsto em quem apresenta mutação no gene FLT3. Já os casos de mutações simultâneas nos genes NPM1 e FLT3 o prognóstico é intermediário. Outros genes encontrados são DNMT3A, IDH1, TET2, (RENNEVILLE, 2008).

Anormalidades citogenéticas são usadas na classificação da maioria dos casos de LMA. Duas das mais comuns, t (8.21) e inv (16) associam-se a bom prognóstico.

A leucemia promielocítica aguda é uma variante de LMA que contém a translocação t(15;17), em que o gene PML, no cromossomo 15, funde-se com o gene receptor α do ácido retinóico, RAR(alfa), no cromossomo 17. A proteína de fusão resultante, PML-RAR α , funciona como um repressor transcricional, ao passo que o gene RAR α normal (wild-type) é um ativador. Em geral, a proteína PML forma homodímeros consigo mesma, ao passo que a RAR α forma heterodímeros com a proteína receptora do retinóide X, RXR. A proteína de fusão PML-RAR α liga-se a PML e RXR, impedindo-as de ligarem-se com suas parceiras naturais. Isso resulta no fenótipo de término de diferenciação (HOFFBRAND E MOSS, 2018).

2.1.5 Manifestações Oraís

Manifestações orais são achados comuns como hemorragia, gengivite, hiperplasia gengival, petéquias, e ulceração nas regiões de mucosa, palato e língua devido a presença de infiltrado inflamatório de células leucêmicas (COSTA, SILVA E MACEDO, 2011).

As manifestações orais da LMA são comuns e podem aparecer na fase precoce da doença. Tonetti et al., (2021) avaliou a incidência das manifestações orais como forma de diagnóstico precoce de LMA, por meio de uma revisão de literatura. Observou que os sinais e sintomas orais primários manifestam-se em aproximadamente 90% dos casos e consistem basicamente em: ulcerações, petéquias, púrpuras, sangramento oral espontâneo, hiperplasia gengival (acompanhada ou não de necrose), lábios fissurados, além de infecções oportunistas recorrentes. O grave sarcoma mielóide, um tumor extramedular sólido em 5% dos casos.

Podem ser a característica da doença ou podem ser uma resposta da condição sistêmicas do indivíduo. Na LMA as lesões gengivais aparecem como um aumento generalizado com coloração hemorrágica com ou sem sangramento espontâneo. Os sarcomas mielóides também são descritos como lesões específicas da LMA que raramente ocorrem na cavidade oral. É uma massa tumoral composta por mielócitos imaturos, podem ocorrer na gengiva, linfonodos e tecidos moles e são capazes de invadir tecidos locais. Surge em apenas 5% dos casos (BHAMBAL, 2021 e TONETTI, Et al, 2021)

Alguns autores destacam que pacientes com sangramentos orais ou púrpuras apresentam tempo de sobrevivência reduzido em relação aos demais. Outras manifestações incluem úlceras orais, lesões vesiculobolhosas, mucosa pálida, lábios ressecados, herpes e candidíase (TONETTI, Et al, 2021) BHAMBAL, 2021)

A ulceração da mucosa oral acontece por uma acentuada distribuição dos leucócitos, desta forma diminuindo a capacidade do indivíduo em combater a flora microbiana normal, assim causando uma acentuada resposta inflamatória. Com o agravamento, há necrose tecidual e o aparecimento de grande quantidade de úlceras. Infecções de mucosa gengival são comuns, resultando em gengivites e em infecções causadas por fungos, ou o surgimento de manifestações do HSV-1, que tem predileção por mucosa queratinizada. (COSTA, SILVA E MACEDO, 2011).

A hiperplasia gengival geralmente é generalizada e de gravidade variável. Nos casos graves, os dentes podem ficar quase cobertos por completo. As gengivas ficam edemaciadas, intensamente vermelhas e sangrando facilmente. Essa tumefação gengival é devido ao infiltrado leucêmico nas áreas de irritação crônica moderada. Anormalidades gengivais têm sido encontradas em portadores de leucemia com intensidades variáveis, mas com frequência maior nas formas agudas da doença (ANTONINI, LEMES E MOZZINI, 2018).

Gürkan, et al., (2015) classificam o aumento do tecido gengival como hereditário, secundário à terapia medicamentosa prolongada (anticonvulsivantes, anti-hipertensivos, bloqueadores dos canais de cálcio e imunossupressores) e resultante de diferentes reações patológicas, incluindo neste último uma série de causas que contribuem para o supercrescimento gengival, entre eles a infiltração de células leucêmicas.

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).

Pelos agentes antineoplásicos utilizados no tratamento da LMA serem tóxicos é evidente as reações adversas, especialmente os efeitos hematológicos, causando mielodepressão (leucopenia, trombocitopenia e anemia), náuseas e vômitos, limitando o uso do quimioterápico. Exames como hemograma e contagem de

plaquetas é possível detectar toxicidade da medula óssea. Esses agentes podem causar dentre as várias reações adversas mucosite, estomatite, causando dor e ulcerações, etc (SANTOS, ET AL., 2019)

2.1.5 Tratamento

O tratamento da LMA tem duas fases – indução e consolidação, que poderá incluir o TCTH. O objetivo da indução é alcançar a Remissão Completa (RC), definida com valor < 5% de blastos na medula óssea, neutrófilos acima de 1.000/mm³, e plaquetas acima de 100.000/mm³. O objetivo da consolidação é excluir as células leucêmicas residuais que continuam mesmo após a indução. (BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014).

A terapia de indução em LMA utiliza-se um esquema de fármacos como citarabina, etoposido e antraciclina, seguido de quimioterapia de consolidação. De acordo com Hoffbrand e Moss (2018) os fármacos usuais são citarabina e daunorrubicina (ambos em doses convencionais ou em altas doses); idarrubicina, mitoxantrona e etoposido também são usados em vários protocolos.

Existem possibilidades como o TCTH, alogênico (alo-TCTH) este mais conhecido como quimioterapia de alta dose com resgate autólogo de células-tronco hematopoéticas. Consideram-se indicações em situações de mau prognóstico ou recidiva da doença. Os esquemas terapêuticos diferem-se em vários aspectos, incluindo a escolha, número, doses cumulativas dos medicamentos (antraciclinas ou antracenedionas), intensidade dos blocos de tratamento e ainda a quimioterapia intratecal utilizada como forma preventiva do acometimento do SNC (BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014).

2.2 Leucemia linfoide aguda (LLA)

2.2.1 Conceito

LLA se caracteriza pelo acúmulo de linfoblastos na MO, ocasionando assim acúmulo das células jovens, caracterizadas como blastos. Devido as células leucêmicas serem heterogêneas, apresentam vasta diversidade de dados clínicos e biológicos. A mesma compromete a produção de todas as células sanguíneas. (MACEDO, 2014)

De forma que se aglomeram na MO as células leucêmicas extinguem a ampliação das células geradoras hematopoiéticas normais, observando os sintomas clínicos normalmente relatados em casos de leucemias agudas, sendo eles: insuficiência da medula óssea, anemia (palidez, dispneia e letargia), neutropenia (febre, mal-estar, infecções da boca, da garganta, da pele, das vias aéreas, da região perianal, ou outras) e Trombocitopenia (equimoses espontâneas, púrpuras, sangramento gengival) (HOFFBRAND E MOSS, 2018).

A infiltração de órgãos também é um sinal, causa dor óssea, linfonodopatia, esplenomegalia moderada, hepatomegalia, síndrome meníngea (cefaleia, náuseas e vômitos, visão turva, diplopia). Há febre na maioria dos pacientes; em geral, melhora após o começo da quimioterapia. O exame do fundo de olho pode mostrar edema de papila e, algumas vezes hemorragia. Vários pacientes têm febre, que cessa com o começo da quimioterapia. Manifestações menos comuns incluem tumefação testicular ou sinais de compressão do mediastino na LLA-T. Se houver predomínio de massas sólidas linfonodais ou extranodais com <20% de blastos na medula óssea, a doença é denominada linfoma linfoblástico, mas tratada como LLA (HOFFBRAND E MOSS, 2018).

A etiologia ainda não foi devidamente comprovada, mas estudos baseiam-se como prováveis causas: efeitos de irradiação em consequência do aumento de casos no Japão após o ataque de Hiroshima e Nagasaki, exposição a drogas antineoplásicas, fatores genéticos associados, imunológicos e exposição a alguns vírus. Como nos outros diversos de câncer partem de mutações gênicas do DNA de células somáticas. Outros fatores considerados são os ambientais tais eles como: exposição a agentes químicos, fármacos, exposição à radiação ionizante, radioterapia e quimioterapia (GIL, 2011)

Assim, como na grande maioria de doenças neoplásicas, o desenrolamento de eventos que resultam em alterações malignas parte de uma célula multifatorial. Estes mesmos eventos sucedem durante a evolução da linhagem linfoide. Os precursores linfoides têm uma alta taxa de multiplicação e ajuste genéticos. Atributos que facilitam o surgimento de mutações espontâneas e outras anomalias citogenéticas (ATIENZA, 2012).

As leucemias são consideradas diferentes dos demais tipos de cânceres, devido seu desenvolvimento, já que para sua disseminação, não são

necessários mecanismos de angiogênese, ruptura estrutural, e de produção de metástase, que são frequentes nos demais tipos de câncer. (GIL, 2011).

2.2.2 Epidemiologia

A predominância da LLA é 75% em relação aos outros tipos, ocorrendo antes dos 6 anos. A incidência é máxima entre 3 e 7 anos. Apresenta uma sobrevida de 85% e tem um maior nível de prevalência em pacientes sexo masculino. Predominam os casos de linhagem de células B (LLA-B), 85% com incidência igual em ambos os sexos; nos 15% de casos de linhagem de células T (LLA-T) há predominância masculina (DESCHLER E LUBBERT, 2006; DORES, 2012; BARBOSA, 2015).

Os sinais e sintomas da LLA são muito parecidos aos da LMA, o paciente refere cansaço, falta de ar, sinais de sangramento, infecções e febre. Além disso, podem apresentar aumento de gânglios, inflamação dos testículos, vômitos e dor de cabeça sugestivos de envolvimento do sistema nervoso (através da análise do líquido cefalorraquidiano). O diagnóstico é realizado através da análise microscópica do sangue e mielograma, além de imunofenotipagem e citogenética (HAMERSCHLAK, 2008).

A confirmação da suspeita clínica é obtida pelo mielograma, que consiste na análise microscópica da morfologia medular, o qual, em pacientes com LLA, geralmente apresenta uma infiltração linfoblástica ocupando mais de 25% da MO. Uma vez confirmado o diagnóstico, é realizada a imunofenotipagem, a qual permite classificar a leucemia na linhagem T ou B, possibilitando também detectar o nível de diferenciação em que as células se encontram, correlacionando-as a células com processo de diferenciação normal. As leucemias de linhagem B classificam-se em: pró-B (representando 5% dos casos pediátricos), comum (mais favorável ao prognóstico, representando 75%), pré-B (com 15% dos casos) e B-maduro (incomum, de 2 a 5%). (BREVIGLIERI E CHOIRY, 2010).

O hemograma, na maioria dos casos, mostra anemia normocítica normocrômica e trombocitopenia. A contagem de leucócitos pode estar diminuída, normal ou aumentada, devido ao número de blastos, e pode atingir até $200 \times 10^3/uL$ ou mais. A microscopia de distensão sanguínea costuma mostrar blastos em número variável. A medula óssea é hipercelular, com > 20% de blastos leucêmicos. A LLA-T T tem como

quadro clínico comum leucocitose considerável a expensas de blastos, massa mediastinal ou derrame pleural (HOFFBRAND E MOSS, 2018)..

O diagnóstico diferencial inclui LMA, anemia aplástica (a LLA às vezes é precedida de curto período de aplasia), infiltração da medula óssea por outras células malignas (p. ex., rabdmiossarcoma, neuroblastoma e sarcoma de Ewing), infecções, como mononucleose infecciosa e coqueluche, artrite reumatoide infantil e púrpura trombocitopênica imunológica (HOFFBRAND E MOSS, 2018)..

2.2.3 Classificação

A LLA é subclassificada em dois tipos: Leucemia Linfóide Aguda de células B (LLA-B) e Leucemia Linfóide Aguda de células T (LLA-T). A LLA-B é a que apresenta maior número de casos, sendo 85% comparados com os casos de linhagem T. O maior número de casos é alocado especificamente no grupo de baixo risco de recaída. Sua fisiopatogenia está ligada à linhagem de células precursoras dos linfócitos B, que se encontram comprometidas. 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).

Quadro 2. Classificação da LLA (leucemia/linfoma linfoblástico) (OMS 2022)

LLA-B
LLA-B com m recorrentes anormalidades genéticas
LLA-B com t(9;22)(q34.1;q11.2)/ <i>BCR::ABL1</i>
com envolvimento linfóide
com envolvimento de várias linhagens
LLA-B com t(v;11q23.3)/ <i>KMT2A</i> rearranged
LLA-B com t(12;21)(p13.2;q22.1)/ <i>ETV6::RUNX1</i>
LLA-B, hiperploídia
LLA-B, hipodiploidia
LLA-B, quase haplóide
LLA-B com t(5;14)(q31.1;q32.3)/ <i>IL3::IGH</i>
LLA-B com t(1;19)(q23.3;p13.3)/ <i>TCF3::PBX1</i>
LLA-B, <i>BCR::ABL1</i> -like, ABL-1 classe reorganizada
LLA-B, <i>BCR::ABL1</i> -like, JAK-STAT ativada
LLA-B, <i>BCR::ABL1</i> -like, NOS
LLA-B com <i>iAMP21</i>
LLA-B com <i>MYC</i> rearranjo
LLA-B com <i>DUX4</i> rearranjo

LLA-B com <i>MEF2D</i> rearranjo
LLA-B com <i>ZNF384(362)</i> rearranjo
LLA-B com <i>NUTM1</i> rearranjo
LLA-B com <i>HLF</i> rearranjo
LLA-B com <i>UBTF::ATXN7L3/PAN3,CDX2</i> ("CDX2/UBTF")
LLA-B com mutação <i>IKZF1</i> N159Y
LLA-B com mutação <i>PAX5</i> P80R
Entidade provisória: LLA-B, <i>ETV6::RUNX1-like</i>
Entidade provisória: LLA-B, com alteração <i>PAX5</i>
Entidade provisória: LLA-B, com mutação <i>ZEB2</i> (p.H1038R)/ <i>IGH::CEBPE</i>
Entidade provisória: LLA-B, <i>ZNF384</i> rearranjado
Entidade provisória: LLA-B, <i>KMT2A</i> rearranjado
LLA-B, NOS
LLA-T
Precursor de célula T LLA com <i>BCL11B</i> rearranjo
Precursor de célula T LLA, NOS
LLA-T, NOS
Entidade provisória
Entidade provisória: células natural killer LLA

2.2.4 Alterações Genéticas

As alterações citogenéticas estão presentes entre 55 a 78% dos adultos e entre 79 a 85% das crianças. A incidência de casos em que não se encontram alterações citogenéticas varia muito, em parte, porque a morfologia dos cromossomos nas metáfases dos blastos leucêmicos é de difícil avaliação. É comum não se detectar anormalidades cromossômicas pela citogenética convencional em cerca de 10 a 15% dos pacientes com LLA. Mais de 30% dos pacientes com LLA-T apresentam cariótipo normal (GIL, 2011).

Os casos são estratificados pelo número de cromossomos nas células tumorais (ploidia) ou por anormalidades genéticas moleculares específicas. Os dois parâmetros definem doença de bom e mau prognóstico. A classificação é baseada no número modal de cromossomos em cinco subtipos, que são: células hiperdiploides têm > 50 cromossomos e geralmente implica bom prognóstico, ao passo que os casos com hipodiploidia (<44 cromossomos) têm mau prognóstico. A anormalidade específica mais comum na LLA da infância é a translocação t (12;21) (p13; q22) ETV6-RUNX1. A proteína RUNX1 desempenha papel importante no controle transcrricional da hematopoese e é reprimida pela proteína de fusão ETV6-RUNX1 (HOFFBRAND E MOSS, 2018).

A Frequência da translocação Ph t(9;22) aumenta com a idade e leva consigo um mau prognóstico, embora esteja melhorando com a adição de inibidores de tirosinoquinase BCR-ABL1 à terapia. As translocações do cromossomo 11q23 envolvem o gene MLL e são vistas, sobretudo, em casos de leucemia nos dois primeiros anos de vida (HOFFBRAND E MOSS, 2018).

2.2.5 Manifestações Oraís

Várias complicações orais podem ocorrer ao decorrer da doença de base e/ou tratamento da leucemia. Durante a terapia de remissão e indução para tratamento da leucemia aguda as manifestações primárias resultam da infiltração de células malignas nas estruturas orais como infiltração gengival e óssea; secundárias estão associadas à trombocitopenia e granulocitopenia como lesões associadas à anemia, tendência a sangramento, suscetibilidade a infecções e úlceras); e terciárias estão relacionadas à terapia mielossupressiva e imunossupressiva de citotoxicidade direta ou indireta) (COSTA SS , SOUSA E COSTA IS, 2016)

As alterações orais estão relacionadas a redução do número de leucócitos (neutropenia), comprometendo o sistema hematopoiético, aumentando a susceptibilidade a infecções, dessa forma apresentando sinais e sintomas característicos no organismo (VIEIRA,2010).

Manifestações orais podem se apresentar de forma muito branda e inespecífica, com sangramentos espontâneos e hiperplasia gengival, mimetizando uma gengivite; palidez nas mucosas, infecções oportunistas e possibilidade de alterações nos contornos ósseos, equimose, ulcerações, hemorragias, lúpus eritematoso, petéquias, eritema multiforme e pênfigo vulgar o que exige do profissional um raciocínio clínico apurado (BODDU Et al., 2017).

Dentro os efeitos tóxicos das drogas antineoplásicas para tratamento de doenças hematológicas malignas, destaca-se a mucosite oral que representa uma reação tóxica inflamatória que age na cavidade oral levando a ulcerações e representando uma fonte potencial de infecções com risco de morte, principalmente no paciente imunodebilitado. Há estudos que sugerem que a presença do HSV-1 desempenha um papel importante e pode estar relacionado à severidade da mucosite oral induzida por quimioterapia em pacientes com neoplasias hematológicas (MENDONÇA et al., 2012).

Outros achados comuns são xerostomia, disgeusia, alterações no ligamento periodontal infecções fúngicas, bacterianas e virais, hemorragias gengivais, distúrbios na formação dos germes dentários, trismo muscular, cárie de radiação e osteorradionecrose (CALDAS JUNIOR, 2015).

Há estudos que sugerem que a presença do HSV-1 desempenha um papel importante e pode estar relacionado à severidade da mucosite oral induzida por quimioterapia em pacientes com neoplasias hematológicas (DE OLIVEIRA, 2015).

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).

Em pacientes com Leucemia Linfóide Aguda (LLA) esse efeito secundário está relacionado com uma frequência que varia de 18 a 33%. A imunossupressão secundária ao tratamento quimioterápico favorece a ocorrência de infecções por agentes oportunistas, como por exemplo, fungos e alta soroprevalência de vírus do herpes resultando em diminuição da qualidade de vida do paciente irradiado. As infecções orais por vírus do herpes são muito comuns, com destaque para o HSV 1, que se manifesta como lesão ulcerativa necrosante em aproximadamente 40 a 70% dos pacientes. Sua ocorrência representa um importante fator de risco para infecções sistêmicas, principalmente em pacientes neutropênicos (TSAO, ET AL., 2011, OKANO E GROSS, 2012).

2.2.5.1 Mucosite

É uma reação inflamatória da mucosa oral em consequência das altas doses de quimioterapia e/ou radioterapia se manifesta clinicamente como eritema, lesões erosivas e/ou ulcerativas, que podem causar dor leve a grave, geralmente na mucosa oral não queratinizada, ou seja, mucosas labial e jugal, margem lingual, assoalho oral e palato mole. Estas lesões geralmente levam à diminuição significativa da qualidade de vida, distúrbios do sono, uma vez que podem prolongar o tempo de internação hospitalar, influenciar no estado nutricional do paciente, aumentar o risco de infecções e aumentar a prescrição de opióides, levando a má higienização. (CURRA, ET AL., 2018)

O relato de lesão ulcerada teve importância na quantificação de manifestações tanto em LLA quanto em LMA, isso pode ser explicado por Mendonça et al., (2012) dentre os efeitos tóxicos das drogas antineoplásicas para tratamento de doenças hematológicas malignas, destaca-se a mucosite oral que representa uma reação tóxica inflamatória que age na cavidade oral levando a ulcerações e representando uma fonte potencial de infecções. (MENDONÇA et al., 2012).

A mucosite é o achado mais comum entre os pacientes submetidos a quimioterapia, podendo ser encontrada entre 85% a 100% dos pacientes submetidos ao tratamento, quando a quimioterapia encontra-se associada à radioterapia tende a ser mais severa. Manifesta-se entre o quinto e o décimo dias após a administração das drogas e apresentando resolução em 90% dos casos em duas a três semanas após a conclusão do tratamento (MENEZES, 2014).

Com relação à terapia, sabe-se que nem todos os agentes quimioterápicos são igualmente estomatotóxicos ou causam os mesmos efeitos nos tecidos orais. Medicamentos como o metotrexato, a ciclofosfamida e o 5-fluorouracil estão entre as mais relacionadas com o surgimento da mucosite oral (HESPANHOL, 2010).

O diagnóstico da mucosite deve ser correto, pois sua severidade é considerada como toxicidade dose limitante, sendo necessário, nesse caso, ajustar a dose da quimioterapia para evitar a desidratação e a desnutrição. Nos casos de mucosite severa, quando o paciente apresenta odinofagia e também disfagia, pode haver um inadequado estado nutricional, levando a uma queda do seu estado geral, podendo haver a necessidade de sondas nasogástricas, hospitalização e, nos casos mais graves, interrupção temporária ou definitiva da radioterapia (BOLIGON E HUTH, 2011).

A mucosite oral resulta do efeito inibitório direto dos quimioterápicos sobre a replicação e proliferação das células da mucosa, o que promove a redução da capacidade de renovação da camada basal do epitélio. Esses eventos favorecem a atrofia da mucosa, redução acentuada da produção de colágeno e eventual ulceração. Os efeitos tóxicos da quimioterapia na mucosa oral ocorrem logo após sua administração, atingindo pico de intensidade entre o 7º e 10º dia após o início do ciclo quimioterápico, com resolução ocorrendo em menos de duas semanas (FARIAS, 2014).

Assim, é cada vez mais importante o conhecimento do comportamento destas lesões, a fim de oferecer prevenção e tratamento adequados (MACEDO, 2015).

Desta forma, o tratamento da MO é extremamente necessário, com o objetivo de aliviar os sintomas, acelerar o reparo tecidual e controlar eventuais infecções de origem oral. Atualmente, esforços estão focados na prevenção da MO. O Mucositis Study Group of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC) and the International Society of Oral Oncology (ISOO) publicou diretrizes que orientam a prática clínica para prevenção/tratamento desta doença (LALLA, 2015).

Recomenda-se o uso tópico e bochecho de gluconato de clorexidina para terapia de controle da mucosite facilitando a eliminação e controle de infecção oral, sendo recomendável a remoção de focos de infecção de origem dentária para se evitar bacteremias. Também pode lançar mão do uso de Nistatina. O laser de baixa intensidade também é uma forma de controle de mucosite, por ser um protocolo que atua de forma positiva no processo cicatricial mais rápido do tecido lesionado (MACEDO, 2015).

O laser de baixa potência tem sido utilizado como uma terapia eficaz na prevenção e tratamento de mucosite, com o objetivo de melhorar a qualidade de vida destes pacientes, assim como a não interrupção do tratamento antineoplásico (CAMPOS, 2013). A MASCC / ISOO sugere o uso de fotobiomodulação para a prevenção de Mucosite Oral em pacientes submetidos à Radioterapia em área de cabeça e pescoço. A fotobiomodulação estimula e promove processos teciduais positivos, como cicatrização de feridas e regeneração tecidual para respostas imunológicas como inflamação, dor e respostas imunes agressivas. (ZADIK, Et al 2019).

2.2.6 Tratamento

O tratamento padrão é realizado com quimioterapia e pode ser associado ao TMO. Os pacientes necessitam ser tratados assim que o diagnóstico é confirmado, e o objetivo inicial também é a remissão com restauração da produção normal de glóbulos vermelhos, brancos e plaquetas. Uma das causas de prognóstico desfavorável e que ocorre em 5% das LLA da infância e 25% das LLA do adulto é a presença do cromossomo Ph (AMARAL, 2020).

Os pacientes diagnosticados com LLA-B e LLA-T podem apresentar uma gama de manifestações orais inerentes à própria doença de base e/ou ao seu tratamento. A

doença de base é capaz de, por si só, alterar a condição hematológica do paciente e conduzi-lo à mielossupressão e imunossupressão, o que pode favorecer o surgimento dos primeiros sinais orais da doença. Não obstante, o tratamento da doença, pautado na utilização de drogas com capacidade mielossupressora e imunossupressora, desencadeia efeitos citotóxicos com relevante potencial de alterações na cavidade oral (FREITAS DE MORAES,2014).

O protocolo terapêutico atual do Grupo Brasileiro de Tratamento da Leucemia Linfoblástica (GBTLI LLA-2009), que está atualmente em vigor, é resultado da evolução de protocolos mais antigos, como os dos resultados dos estudos GBTLI-93 e GBTLI-99. 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 (GBTLI LLA-2009).

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).

Quando realizada ao momento do diagnóstico, a estratificação de risco ocorre de acordo com o protocolo de escolha. Porém, são aspectos prognósticos usualmente relevantes tais como a idade, a contagem leucocitária, a linhagem celular, a presença de blastos em sistema nervoso central e a análise citogenética de anormalidades cromossômicas que nortearão as condutas dentro do protocolo (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, contagem leucocitária <50000 células/mm³ e não possuir citogenética de mau prognóstico (BCR-ABL, rearranjo do gene MLL e hipodiploidia < 46 cromossomos).

Já a classificação dos pacientes em LLA-B de alto risco se dá pelos seguintes critérios: ter mais de 9 anos de idade, possuir citogenética desfavorável e Resposta lenta ou refratária à prefase e indução do tratamento.

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).

FASES DO PROTOCOLO GBTLI LLA-2009				
PREFASE/INDUÇÃO	CONSOLIDAÇÃO DA REMISSÃO	INTENSIFICAÇÃO	CONSOLIDAÇÃO TARDIA	MANUTENÇÃO
4 SEMANAS	4 SEMANAS	8 SEMANAS	8 SEMANAS	18 MESES

 D0; D1; D8; D15 e D35

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

Outra terapêutica também utilizado foi o protocolo adotado pelo Grupo Europeu Berlim-Frankfurt-Munster (BFM) é baseado no resultado e experiência do ensaio clínico intercontinental BFM 2002. Trata-se de um dos protocolos de maior notoriedade internacional. A resposta precoce à terapia de indução é condição de alta relevância para a estratificação dos grupos de risco. Dessa forma, nota-se que a terapia adaptada para cada grupo de risco no que se refere a risco de recidiva é

também o cerne dos protocolos mundialmente utilizados no tratamento das leucemias linfoblásticas (ALL IC-BFM, 2009).

Os parâmetros para estratificação são avaliados de acordo com a resposta terapêutica no 8o ,15o e 33o dia, o qual coincide com o final da primeira fase do tratamento. Os critérios examinados são a resposta precoce ao tratamento e à prednisona, a quantidade de blastos na medula e avaliação da doença residual mínima (ALL IC-BFM, 2009).

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

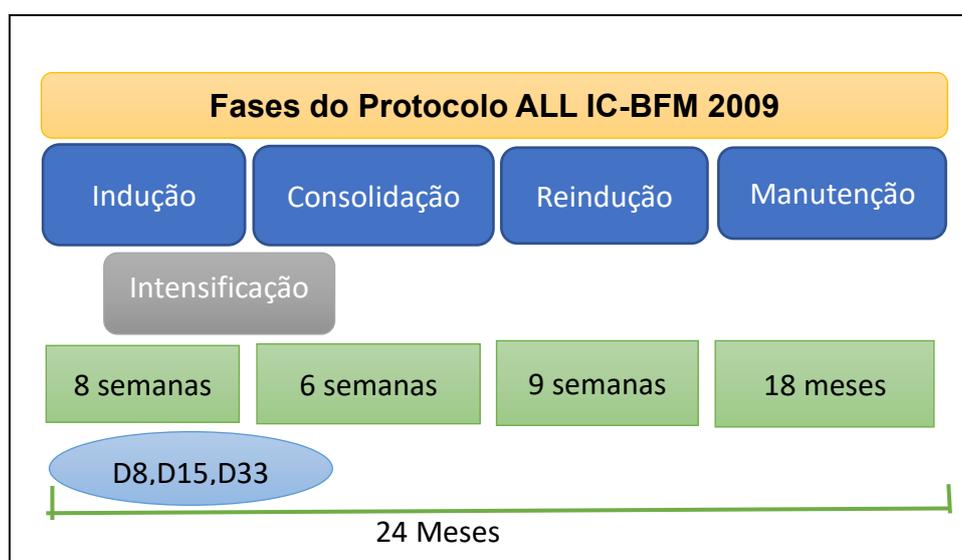


Figura 3 Momentos do protocolo ALL IC-BFM 2009

3. Importância do Cirurgião Dentista

As manifestações orais podem ser encontradas em até 89% dos estágios iniciais da leucemia e comuns nas fases agudas da doença. O cirurgião-dentista pode estar diretamente envolvido no diagnóstico da doença. (LOWAL, 2015). É importante que o cirurgião dentista possua o conhecimento técnico sobre diagnóstico, tratamento odontológico de pacientes oncológicos e o momento adequado para intervenção, mas

também a ciência sobre os aspectos éticos e legais relacionados a tema (LIM E KIM 2014).

Os pacientes com diagnosticados com leucemia agudas podem apresentar variadas de manifestações orais oriundas da doença de base e/ou ao seu tratamento. No estágio inicial a doença de base é capaz alterar a condição hematológica do indivíduo, conduzindo-o à imunossupressão e mielossupresão, desta forma surgem as manifestações primárias da doença, que embora não sejam patognomônicos, podem primeiramente ser identificadas pelo cirurgião-dentista, o qual poderá encaminhar ao serviço adequado de diagnóstico e tratamento (LOWAL,2015).

O dever do cirurgião-dentista está além do reconhecimento da manifestação oral, oferecendo o manejo necessário da condição oral deste paciente, bem como na orientação dos cuidados diários de saúde bucal durante a tratamento. A detecção precoce e/ou eficaz na condição de saúde dos pacientes expostos ao tratamento antineoplásico pode conduzir para um melhor suporte, que, por sua vez, pode regredir o índice de mortalidade, a frequência e a severidade das complicações (AGGARWAL, 2018).

As primeiras manifestações da doença surgem na boca, o que leva os pacientes a procuram atendimento odontológico acreditando serem doenças de origem oral. Procedimentos invasivos é necessário realizar tendo conhecimento dos índices hematológicos, principalmente a contagem de leucócitos e plaquetas para garantir ao paciente segurança no atendimento. É recomendado realizar a remoção de focos infecciosos para se evitar bacteremias (COSTA, 2011 E ZIMMERMANN, 2012).

O conhecimento das lesões orais causadas pelas leucemias agudas (LA) principalmente, e pelos tratamentos antineoplásicos é dever do cirurgião-dentista, assim como a utilização de tratamentos profiláticos e terapêuticos buscando propiciar ao paciente saúde oral e auxiliar na devolução do bem-estar físico (MACEDO, 2015).

A MO representa uma das principais consequências do tratamento antineoplásico, podendo acarretar em problemas durante o tratamento se não for bem administrada. A queda na qualidade de vida paciente é notável, pois devido às ulcerações dolorosas em mucosa oral, a fala, deglutição e alimentação muitas vezes ficam comprometidas. Cabe ao cirurgião dentista, portanto, conhecer a patologia como um todo e as formas de tratamento disponíveis, já que ele é o principal responsável em tratar os pacientes acometidos pela MO. Novas terapêuticas surgem

a cada dia, dentre elas destacam-se os cuidados orais com enxaguantes a base de analgésicos, soluções salinas, camomila, amitriptilina, fatores de crescimento como a palifermina, glutamina e sulfato de zinco, a crioterapia e o laser de baixa intensidade. Entretanto ainda não existe um protocolo definido de tratamento (PINHEIRO E TOLENTINO, 2018).

4. Índices hematológicos e sua importância clínica

Uma vez que haja a suspeita de leucemia, lança-se mão de exames complementares que conduzam o clínico ao diagnóstico, sendo o hemograma o exame mais simples e primordial para tal finalidade (CORNACCHION E FILHO, 2006).

De acordo com Failace e Fernandes (2015) O diagnóstico da leucemia é dado pela identificação de células hematopoiéticas anormais no sangue periférico e medula óssea. A análise dos componentes sanguíneos é composta por três séries: eritrocítica (série vermelha), leucocítica (série branca) e plaquetas, por isto se torna importante saber ler o hemograma, especialmente a série branca, fornecendo informações adicionais ao profissional sobre o estado de defesa do indivíduo, ao cruzar com os dados encontrados assim chegando num diagnóstico apropriado. (FAILACE E FERNANDES, 2015)

Os pacientes acometidos por leucemia geralmente exibem anemia normocítica e normocrômica, com valores de hemoglobina fluando entre 7,5 a 10g/dL. Pode ocorrer leucocitose com os pacientes apresentando uma contagem de leucócitos >100.000 células/mm³, em contrapartida também é frequente a contagem normal e cerca de 5% dos pacientes apresentam leucopenia, com contagem de leucócitos < 5.000 células/mm³. O valor do hemograma pode não apresentar alterações tão significativas, principalmente quando a contagens de leucócitos está baixa e não há células leucêmicas circulantes, desta forma é necessário aprofundar a investigação diagnóstica (LORENZI, 2006).

As informações obtidas através da análise do sangue periférico observam se a MO está produzindo de células maduras de linhagens diferentes suficiente e se os processos de diferenciação, proliferação e funções dos tipos celulares estão ocorrendo de forma correta em todas as linhagens. A confirmação da suspeita clínica é obtida pelo mielograma, que consiste na análise microscópica da morfologia medular (BREVIGLIERY E CHOAIRY, 2010).

A suspeita das leucemias agudas é geralmente ao acaso, através de exames rotineiros e observa-se contagem de plaquetas baixas, possíveis graus de anemias, células brancas podem apresentar diminuídas, normais ou elevadas, porém no diferencial das células brancas há presença de blastos, neutropenia (SANCHEZ,2020)

O hemograma é o primeiro exame solicitado para uma suspeita de LLA, que apresenta como características, de início, uma anemia normocítica e normocrômica e trombocitopenia. A contagem de leucócitos, na maioria das vezes está normal (PASSOS et al., 2015).

Na série branca a contagem de leucócitos pode variar da leucopenia com valores abaixo de $4000/\text{mm}^3$ até a leucocitose com valores maiores que $100000/\text{mm}^3$ Para os pacientes que apresentam leucopenia, cerca de 25% a 30% dos casos de LLA, os linfoblastos são pouco frequentes no esfregaço de sangue periférico Em relação às plaquetas, trombocitopenia com valores abaixo de $150000/\text{mm}^3$ são comuns na LLA (PEZZINI E CASTRO, 2014).

Considerando a série vermelha, frequentemente tem se relatado anemia normocítica e normocrômica .Análises mais elaboradas têm demonstrado que em 51% dos casos de LLA o nível de hemoglobina (Hb) é menor que 7,5g/dl, contudo, observou-se também que em 80% desses casos o nível de Hb é inferior a 10g/dl Portanto, a faixa de 7,5g/dl a 10g/dl de Hb pode ter um caráter sugestivo de LLA quando atrelado à clínica e a outros resultados de exames (PEZZINI E CASTRO, 2014).

OBJETIVOS

Geral

Verificar a incidência de manifestações orais em pacientes com Leucemias agudas diagnosticados em um centro de referência em Hematologia e Hemoterapia do Amazonas.

Específicos

- Verificar o tipo de leucemia aguda mais incidente;
- Avaliar as manifestações orais mais comuns nos pacientes diagnosticados com leucemia aguda;
- Identificar os protocolos de tratamento utilizados nesses pacientes;
- Caracterizar os índices hematológicos dos pacientes e relacioná-las com as manifestações orais.

METODOLOGIA

Comitê de Ética em pesquisa

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de ética em pesquisa (CEP) sob o CAAE 45173021.0.0000.5020 pela Universidade Federal do Amazonas (UFAM) e Fundação Hospitalar de Hematologia e Hemoterapia do Amazonas (HEMOAM).

STROBE

Este trabalho segue as orientações do checklist STROBE – Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology para organização da pesquisa, pois se trata de um estudo observacional (CUSCHIERI, 2019)

Tipo de estudo

Trata-se de um estudo do tipo descritivo, observacional, do tipo análise descritiva de coorte retrospectiva, vinculado ao Programa de Pós Graduação em Odontologia (PPGO) da UFAM.

População de estudo

A população do estudo é composta por um senso dos pacientes atendidos com diagnóstico de Leucemia aguda no período de janeiro de 2018 a dezembro de 2020, registrados no sistema de arquivo da Fundação HEMOAM.

Casuística

Estimou-se a inclusão de 174 pacientes, distribuídos da seguinte forma: 35/ano resultando em 105 para LLA, 23/ano resultando em 69 para LMA. Totalizando 58 pacientes por ano, cujos dados de seus prontuários avaliados desde a admissão no Hospital até o período de um ano a contar da data do diagnóstico inicial.

TIPO DE LEUCEMIA	QUANTIDADE ANUAL	TOTAL (2018-2020)
LLA	35	105
LMA	23	69
Total	58 Pac/Ano	174 pacientes totais

Quadro 3. Representatividade da casuística

Crêterios de elegibilidade:

Crêterios de inclusão:

- Pacientes com diagnóstico definitivo de leucemia aguda (LLA ou LMA), no período compreendido entre janeiro de 2018 a dezembro de 2020;
- Paciente de ambos os sexos, qualquer faixa etária e etnia;
- Pacientes com informações de acompanhamento no prontuário, mínimo de 1 ano.

Crêterios de exclusão:

- Pacientes cujo prontuário estava com ausência de dados clínicos e/ou odontológicos;
- Pacientes que abandonaram o tratamento.

Procedimentos da pesquisa

A coleta de dados foi realizada em prontuários físicos dos pacientes com diagnóstico de leucemia registrados no sistema de arquivos da Fundação HEMOAM, com busca auxiliar nos prontuários digitais denominados Idoctor e softlab, estes arquivam dados clínicos e hematológicos, respectivamente. Cada paciente teve uma busca/acompanhamento de dados por um ano após o diagnóstico da doença, com base nas informações contidas em seus registros. Verificou-se os registros odontológicos e hematológicos em 5 momentos:

M1 - Momento do diagnóstico da doença

M2 - Fase de indução (aproximadamente no primeiro mês)

M3 - Fase de consolidação (aproximadamente nos 3 primeiros meses)

M4 - Fase de manutenção do tratamento (aproximadamente nos primeiros 6 meses)

M5 - Após 1 ano desde o diagnóstico da doença

Os dados serão coletados conforme o Fluxograma, a seguir:



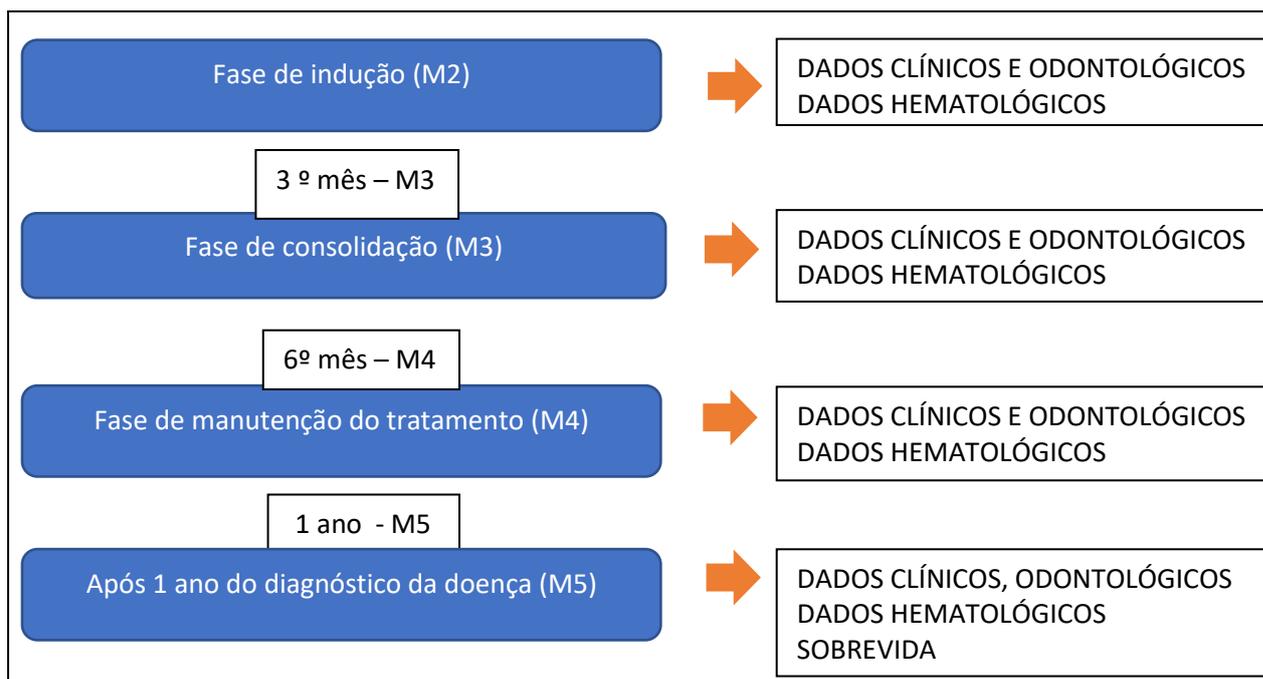


Figura 4. Fluxograma dos procedimentos da pesquisa

Parâmetros avaliados

O preenchimento do formulário foi realizado seguindo os seguintes parâmetros:

- Tipo de leucemia: Leucemia mieloide aguda (LMA) e Leucemia linfóide aguda (LLA);
- Protocolo utilizado para o tratamento;
- Acompanhamento/Evolução: realizado em 5 momentos durante 1 ano
- Manifestações orais associada a doença e/ou tratamento: aparições na cavidade oral fora do padrão de normalidade que estavam registradas no período de acompanhamento dentro dos 5 momentos;

Sobrevida "Status": vivo com doença, vivo sem doença ou óbito após um ano de acompanhamento.

- Dados hematológicos: avaliação quantidade de hemácias, hemoglobina, leucócitos, plaquetas, blastos e interpretação dos demais dados contidos nos exames.

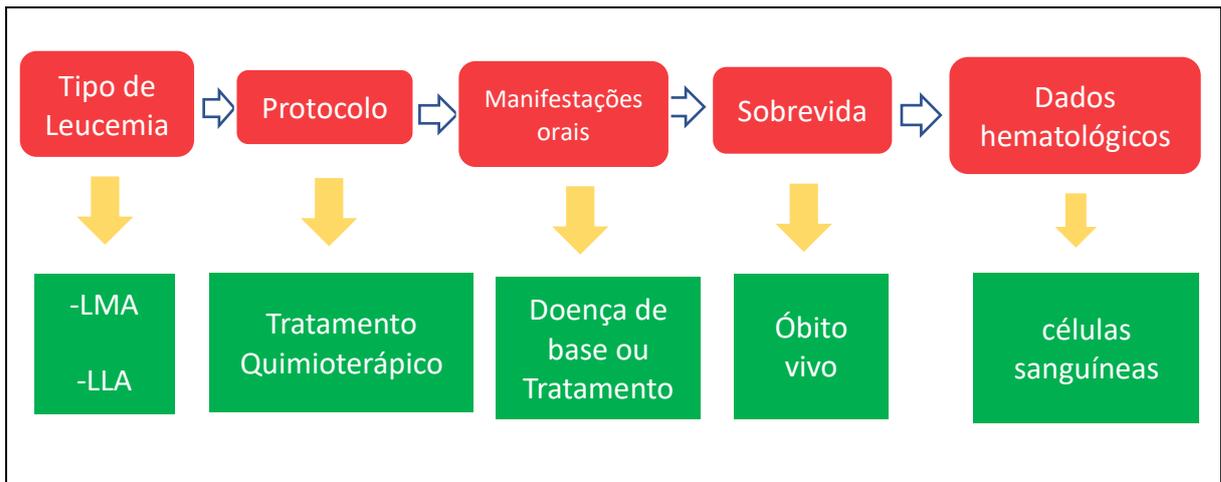


Figura 5. Parâmetros a serem avaliados

As limitações deste estudo consistem na obtenção e mensuração dos dados. Importante informar que estes dados foram coletados primariamente por dois dentistas da instituição HEMOAM, os mesmos fazem parte da equipe de pesquisadores deste estudo e estiveram presentes durante a coleta de seus setores correspondentes (EMMFS e CNA).

Os dados foram coletados via prontuário por um único pesquisador, o que caracteriza uso de dados secundários. Por esse motivo, o estudo está sujeito a vieses do tipo seleção (pois, não é uma amostra representativa e sim de conveniência) e aferição (pela forma como as informações foram interpretadas e registradas pelos dentistas).

Análise estatística

Para a análise estatística utilizou-se o programa IBM-SPSS versão 26. Foi realizado a análise descritiva das manifestações orais e parâmetros hematológicos por doença de base.

ARTIGO

Manifestações orais de pacientes com diagnóstico de leucemia aguda em um centro de referência em hematologia e hemoterapia no Amazonas: Análise descritiva de uma coorte retrospectiva

Oral manifestation of patients diagnosed with acute leukemia a reference center in hematology and hemotherapy at Amazonas: descriptive analysis of a retrospective cohort

^aJordanny Santos Oliveira, ^a Erivan Clementino Gualberto Júnior, ^bAugusto Arcemiro Bittencourt, ^c Cleber Nunes Alexandre, ^cElizabeth Maria Francischini de Souza, ^cNelson Abrahim Fraiji, ^{a,b,d}Tatiana Nayara Libório Kimura.

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

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

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

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

*Autor para correspondência

Tatiana Nayara Libório Kimura

Departamento de Patologia e Medicina Legal. Universidade Federal do Amazonas

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

Tel: 55.92.98149.7920. Fax: 55 92 3305.4721

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

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

RESUMO

INTRODUÇÃO: A leucemia aguda, é caracterizada por um aumento da produção de células sanguíneas imaturas na medula óssea. Indivíduos com leucemia podem apresentar manifestações orais decorrentes da própria doença ou secundárias. **OBJETIVOS:** Avaliar a incidência de manifestações orais em pacientes com leucemia agudas, diagnosticados em um centro de referência em Hematologia e Hemoterapia do Amazonas. **METODOLOGIA:** O estudo é uma análise descritiva de uma coorte retrospectiva de 2018 a 2020, com dados oriundos de prontuário no período de um ano em cinco momentos: diagnóstico (M1), 1 mês (M2), 3 meses (M3), 6 meses (M4) e 1 ano (M5). **RESULTADOS:** Foram encontrados 117 pacientes, sendo 84,6% (n=99) LLA e 15,4% (n=18) LMA. Dos 110 pacientes que passaram por avaliação odontológica, 52,72% (n=58) deles apresentaram relato de manifestações orais em alguns dos momentos. A incidência de manifestações orais encontradas foi respectivamente de 14,56% (n=15) em M1; 35,92% (n=37) em M2; 8,73% (n=9) em M3; 18,44% (n=19) em M4; 22,33% (n=23) em M5. De maneira estratificada, LLA apresentou 50% (n=46/92) de manifestações orais, sobretudo mucosite (n=27) e LMA 66,66% (n=12/18) lesão ulcerada (n=4). **CONCLUSÃO:** A incidência de manifestações orais em pacientes com leucemias agudas mostrou-se frequente sendo a maioria delas em M2.

Palavras-Chave: Incidência, Leucemia aguda, Manifestação oral, Mucosite

ABSTRACT

INTRODUCTION: Acute leukemia is characterized by an increase in the production of immature blood cells in the bone marrow. Individuals with leukemia may present oral manifestations resulting from the disease or secondary. **OBJECTIVE:** To evaluate the incidence of oral mucositis in patients with acute leukemia, diagnosed at a reference center in Hematology and Hemotherapy in the Amazon. **METHODS:** The study was a descriptive analysis of a retrospective cohort from 2018 to 2020, with data collection from the medical record during a period of one year at five moments: diagnosis (M1), 1 month (M2), 3 months (M3), 6 months (M4) and 1 year (M5).. **RESULTS:** 117 patients were found during the proposed period, of this total, 84.6% (n=99) of patients were diagnosed with ALL and 15,4% (n=18) with AML. Of the 110 patients was oral evaluation, 52.72% (n=58) reported oral manifestations some moments. Incidence of oral manifestations found was 14.56% (n=15) M1; 35.92% (n=37) M2; 8.73% (n=9) M3; 18.44% (n=19) M4 and 22.33% (n=23) M5. ALL presented 50% (n=46/92) of oral manifestations, especially mucositis lesion (n=27) and AML 66.66% (n=12/18) with lesion ulcerated (n=4). **CONCLUSION:** The incidence of oral manifestations were most frequent in M2.

Keywords: incidence, acute leukemia, oral manifestation, mucositis

INTRODUÇÃO

A leucemia é um tipo de neoplasia hematológica, caracterizada por distúrbios como a proliferação de células-tronco, que resulta na perda da capacidade funcional do tecido hematopoiético. Pode ser classificada de acordo com o seu curso (aguda e crônica) e linhagem celular (mieloide e linfoide) (HOFFBRAND E MOSS, 2018).

Na leucemia aguda, ocorre um rápido aumento do número de células imaturas circulantes, denominada blastos, prejudicando a medula óssea no que diz respeito à produção de células sanguíneas saudáveis (AN, FAN E XU, 2017).

A LLA é mais frequente, representando 75% das leucemias, predominante em pacientes infante juvenis enquanto LMA, representa 25%, sendo mais frequente em adultos (DORES, 2012; Barbosa, 2015).

Em LLA as anormalidades genéticas são estratificadas pelo número de cromossomos nas células tumorais (ploidia), sendo a anormalidade específica mais comum a translocação t (12;21) (p13; q22) e na LMA as alterações genéticas mais comuns encontram-se nos genes NPM1 e FLT3 (HOFFBRAND E MOSS, 2018).

Complicações podem surgir na cavidade oral dos pacientes, seja pelo caráter debilitante da doença de base devido ao quadro de leucopenia, neutropenia e linfocitopenia e ainda durante o tratamento quimioterápico, por conta da ação mucotoxicidade dos fármacos e podem estar presentes em até 89% dos estágios iniciais das leucemias (MACEDO ETA L, 2014 E LOWAL, ET AL., 2015)

As manifestações orais da LMA incluem petéquias ou sangramento espontâneo em 56% dos pacientes, ulceração da mucosa em 53% e aumento gengival em 36%, com ou sem necrose. Além da palidez da mucosa, pode ocorrer infecções oportunistas herpéticas e candidíase (CAMMARATA-SCALISI, 2020). As lesões gengivais aparecem como um aumento generalizado com coloração hemorrágica com ou sem sangramento espontâneo e ainda os sarcomas mieloides também são descritos como lesões específicas da LMA, um tumor extramedular sólido, encontrado em cavidade oral em 5% dos casos (TONETTI ET AL., 2021).

A literatura mostra dados sobre a prevalência que varia entre 36,4% e 95% de manifestações orais e a mucosite é o achado mais comum entre os pacientes submetidos a quimioterapia, podendo ser encontrada entre 85% a 100% dos

pacientes submetidos ao tratamento (PONCE-TORRES, et al., 2010, AGGARWAL E PAI, 2018).

No estudo de Mendonça et al (2012) encontraram uma prevalência de 63,10% (n=65) de mucosite bucal, no D14 da indução. As lesões foram acompanhadas de dor, hiperemia e deposição de fibrina. O tempo médio para o início da mucosite oral foi de $6,8 \pm 3,9$ dias e começou a melhorar em um tempo médio de 9 dias, após a recuperação dos neutrófilos. A presença do vírus HSV-1 foi encontrado em 10,37% dos pacientes com LLA que apresentavam mucosite.

De acordo com Melo e Pias (2020) as manifestações orais mais prevalentes em pacientes com LLA foram a presença de petéquias, 31,6%, mucosite bucal 15,8% (n=3), equimose 10,5% (n=2), palidez de mucosa, úlcera bucal e pericoronarite 5,3% (n=1). Souza Filho (2022) observou manifestações orais em 30,4% dos pacientes com LLA, sendo mucosite, herpes e morsicatio buccarium.

Pacientes com mucosite oral podem apresentar infecções bacterianas, fúngicas, desnutrição, desidratação e alterações de humor, levando a uma queda do seu estado geral, podendo haver a necessidade de sondas nasogástricas e internação (BOLIGON E HUTH, 2011; SCHIRMER, FERRARI E TRINDADE, 2012)

Levando em consideração que não existem trabalhos sobre a incidência de manifestações orais em pacientes com leucemia na região Amazônica e os trabalhos existentes sobre leucemia, geralmente abordam um só tipo e nem sempre trazendo informações sobre as manifestações orais, sendo dessa forma resultados limitados. O presente estudo tem a finalidade de verificar a incidência de manifestações orais em pacientes com Leucemias agudas diagnosticados em um centro de referência em Hematologia e Hemoterapia do Amazonas.

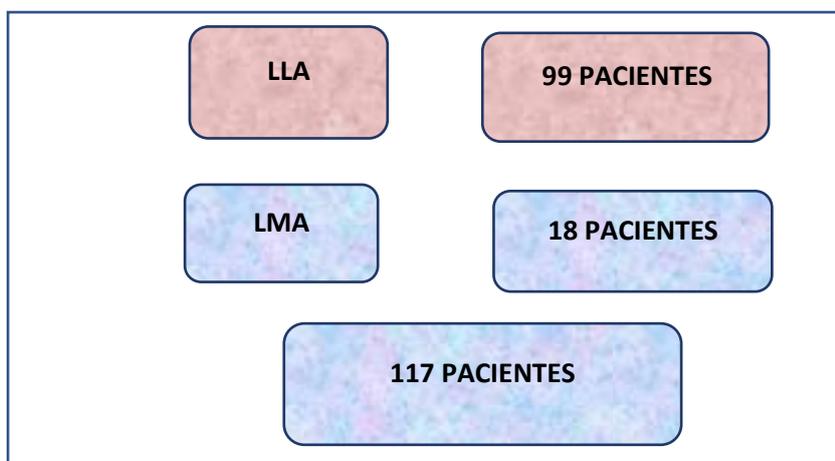
METODOLOGIA

Esta pesquisa foi aprovada pelo Comitê de ética em pesquisa sob o CAAE 45173021.0.0000.5020 pela Universidade Federal do Amazonas (UFAM) e Fundação Hospitalar de Hematologia e Hemoterapia do Amazonas (HEMOAM). Foi utilizado o checklist STROBE - Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology para organização da pesquisa

Trata-se de um estudo do tipo descritivo, observacional, do tipo análise descritiva de coorte retrospectiva. Foram incluídos pacientes com diagnósticos de leucemias agudas (LLA e LMA) na Fundação HEMOAM entre janeiro/2018 a dezembro/2020, ambos os sexos, sem restrição de idade, portanto representando uma amostra de conveniência. Foi avaliado as manifestações orais apresentadas por estes pacientes em 5 momentos no período de 1 ano, sendo estes: diagnóstico (M1), um mês após o diagnóstico (M2), 3 meses (M3), 6 meses (M4) e um ano (M5).

Foram excluídos os pacientes que vieram a óbito no período de um ano após o diagnóstico, foram transferidos em menos de um ano, abandonaram o tratamento, com as informações de difícil entendimento ou não registradas no sistema de arquivo digital (idoctor) e softlab (arquivos de exames hematológicos) da Fundação HEMOAM.

Foram encontrados 117 pacientes, somente 110 fizeram avaliação odontológica. Os dados de seus prontuários foram avaliados desde a admissão no Hospital até o período de um ano a contar da data do diagnóstico inicial, configurando assim a coorte retrospectiva.



Quadro 3. Representatividade da casuística

Procedimentos da pesquisa

A coleta de dados foi realizada em prontuários físicos dos pacientes com diagnóstico de leucemia registrados no sistema de arquivos da Fundação HEMOAM, com busca auxiliar nos prontuários digitais denominados Idoctor e softlab, estes aquivam dados clínicos e hematológicos, respectivamente. Verificou-se os registros odontológicos e hematológicos em 5 momentos:

Os dados serão coletados conforme o Fluxograma, a seguir:

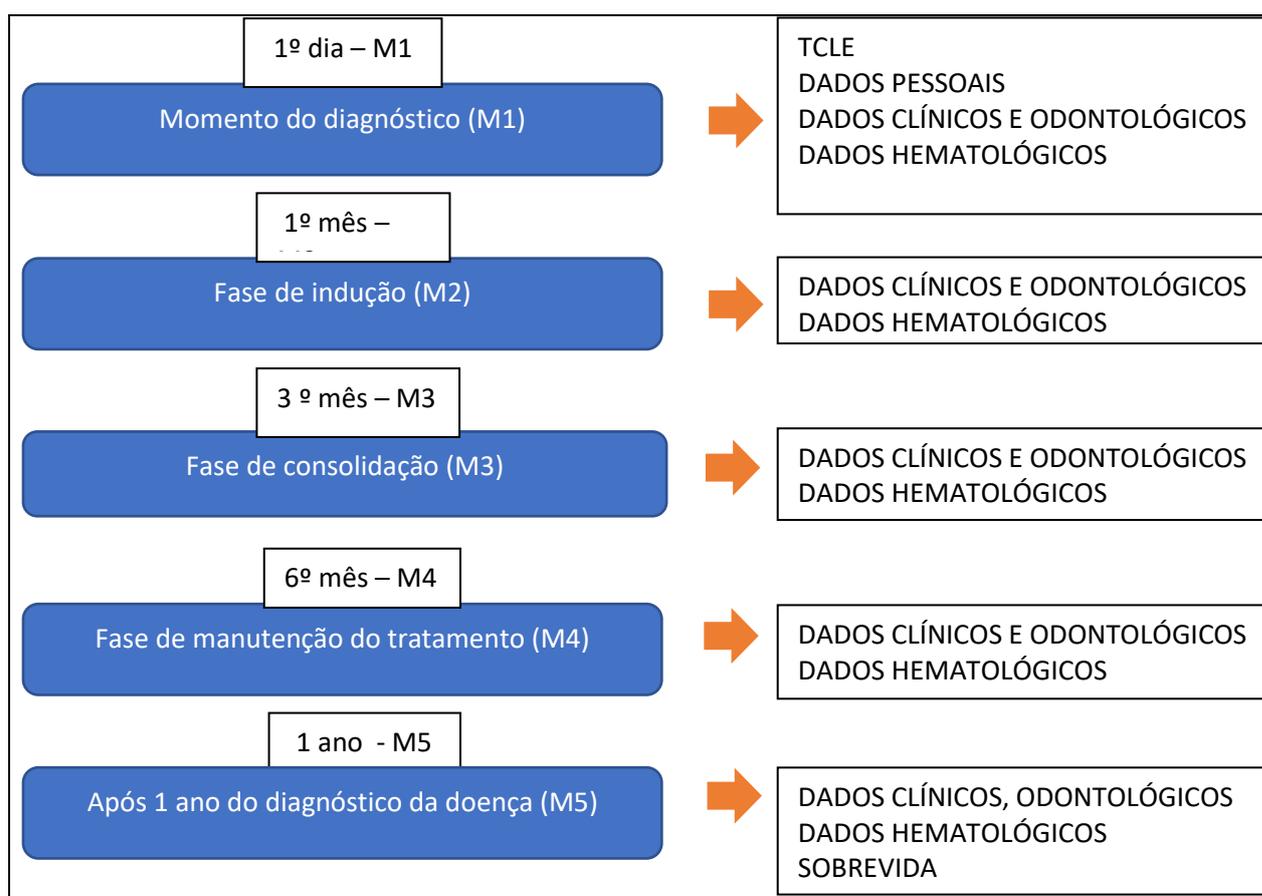


Figura 4. Fluxograma dos procedimentos da pesquisa

Parâmetros avaliados

O preenchimento do formulário foi realizado seguindo os seguintes parâmetros:

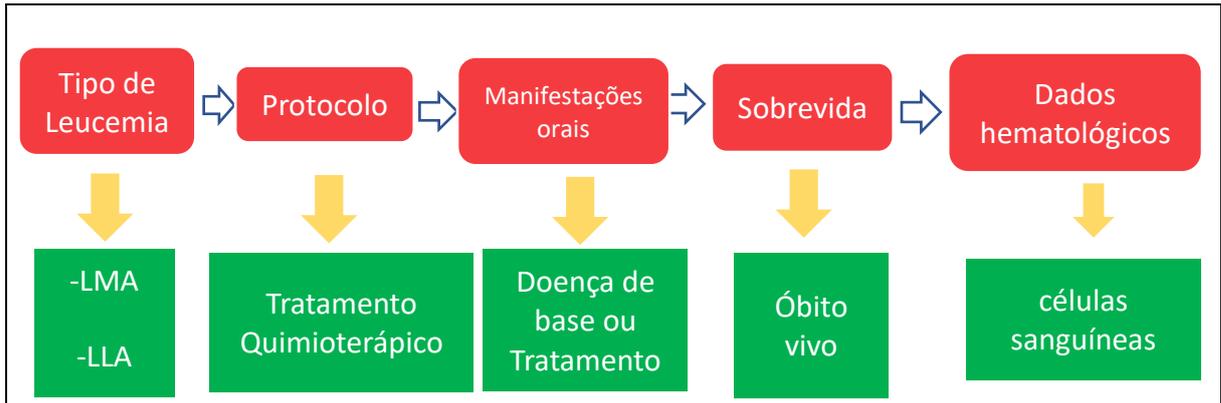


Figura 5. Parâmetros a serem avaliados

Análise estatística

Utilizou-se o programa IBM-SPSS versão 26. Foi realizado a análise descritiva das manifestações orais e parâmetros hematológicos.

RESULTADOS

Caracterização dos pacientes

Foram avaliados 117 pacientes de ambos os sexos, provenientes do SAME e odontologia da Fundação HEMOAM. Deste total, 84,6% (n=99) foram diagnosticados com LLA e 15,4% (n=18) com LMA.

A idade dos pacientes foi estratificada em grupos, de 1-18 anos 70,94%(n=83), 19-59 anos 26,49% (n=31) 38 e mais de 60 anos 2,58%(n=3). A média das idades dos participantes do estudo é 16 anos, para LLA é 14,17 anos e para LMA é 30,72 anos. A mediana total é 14 anos e distribuída por doença é 12 anos para LLA e 25,5 anos para LMA.

Em relação ao sexo dos pacientes 54,70% (n=64) correspondem ao sexo masculino e 45,29% (n=53) são do sexo feminino, formando uma proporção de 1,2:1. Somente 5 pacientes especificaram a raça sendo esta cor parda.

No decorrer do tratamento foram a óbito 10,25% (n=12) após 1 ano de acompanhamento, sendo 16,66% (n=2) LMA e 83,33% (n=10) LLA. Permaneceram vivo com doença 80,34% (n=94), sendo 14,89% (n=14) LMA e 85,10% (n=80) LLA e permaneceram vivo sem doença 9,04% (n=11), sendo 18,18% (n=2) LMA e 81,81% (n=9) LLA, estes já deram por encerrado o tratamento. Apenas 1,70% (n=2) indivíduos foram transferidos para outras unidades hospitalares, ambos com LLA, sendo estas FCECON e HUGV, pois, a FHEMOAM não possui Unidade de Terapia Intensiva (UTI) em suas instalações.

Tabela 1. A distribuição dos dados referentes a caracterização dos pacientes

Variáveis	Números de casos (n=117)	Porcentagem
Sexo		
Feminino	53	45,29%
Masculino	64	54,70%
Raça/Cor		
Pardo	5	4,27%

Não informado	112	95,72%
Idade ao diagnóstico		
0-18 anos	83	70,94%
19-59 anos	31	26,49%
60 anos a mais	3	2,56%
Diagnóstico		
Leucemia linfóide aguda	99	84,61%
Leucemia mieloide aguda	18	15,38%
Status da Sobrevida		
Óbito	12	10,25%
Vivo com doença	94	80,34%
Vivo sem doença	11	9,04%
Transferência hospitalar		
Sim	2	1,70%
Não	115	98,3%

Quanto aos tratamentos terapêuticos, 112 pacientes utilizaram diferentes protocolos isolados, são estes: BFM 2002 3,57% (n=4), BFM 2004 4,46% (n=5), BFM 2009 38,39% (n=43), GBTLI-2009 27,67% (n=31), GMALL 14,28% (n=16), 3+7 9,82% (n=11), IDA FLAG 0,89% (n=1), NOPHO 0,89% (n=1). 5 pacientes utilizaram protocolos combinados, sendo estes: BFM-2002, BFM – 2009, PROTOCOLO R17 e IDA FLAG 20% (n=1); BFM 2004 e NOPHO 20% (n=1); GMALL, HIPER CVAD e FLAG 20% (n=1); GMALL E HIPER CVAD 20% (n=1); BFM 2009 e R17 20% (n=1)

A variedade de protocolos utilizados nos tratamentos dos pacientes da fundação HEMOAM segue as diretrizes de protocolos quimioterápicos sugeridos pela Sociedade Brasileira de Hematologia e Sociedade Brasileira de Oncologia Pediátrica. Sempre que é lançado um novo protocolo, este é inserido como opção para tratamento dos pacientes.

Quadro 4. Divisão de protocolos por categoria de idade

Protocolo	Doença de base	Paciente
BFM 2002		

BFM 2004 BFM 2009 GBTLI 2009	LLA	Pediátrico
GMALL HIPER CVAD	LLA	Adulto
3+7 NOPHO	LMA	Adulto
IDA FLAG R17	LLA e LMA	Pediátrico e Adulto

IDA FLAG e R17 são protocolos de resgate para pacientes com recaída e sem resposta aos tratamentos anteriores. Ida flag para pacientes que irão fazer transplante de medula óssea (TMO).

Foram realizados exames microbiológicos em 19 pacientes. Houve somente um resultado positivo para HBV. Os demais foram todos negativos para HIV, HBV, HCV, HTLV e Sífilis.

Caracterização das manifestações orais

Dos 117 pacientes do estudo, 110 pacientes foram avaliados pela odontologia e destes foram encontradas manifestações orais em 52,72% (n=58) dos pacientes, sendo 79,3% (n=46) em LLA e 20,7 (n=12) em LMA. Uma vez identificadas, tais manifestações bucais foram divididas de acordo com a aparente relação das manifestações bucais com a doença (LLA e LMA) e que surgiram no decorrer do tratamento, além de algumas que não aparecem estar relacionadas a nenhuma das doenças.

Verificou-se 103 episódios de manifestações orais em 58 pacientes. Em LLA foram 79,61% (n=82) episódios e 20,38% (n=21) em pacientes com LMA.

Quadro 5. Manifestações orais em LLA

N de pacientes (n=46)	N de registro	Manifestações orais	Locais	Protocolo utilizado
1	2	a. Queilite angular b. Mucosite c. candidíase d. Gengivorragia	a. lábio b. não informado c. orofaringe d. gengiva	BFM 2002
2	4	a. Mucosite ora b. Queilite angular	a. comissura labial b. não informado	BFM 2009
3	7	a. Lesão b. Hiperemia c. pus	a. mucosa oral b. mucosa jugal c. mucosa jugal	GBTLI 2009
4	14	Eritema	Orofaringe	GBTLI 2009
5	16	a. Estomatites/lesão b. Lesão ulcerada	a. gengiva b. não informado	GBTLI 2009
6	18	Lesão ulcerada	gengiva	GBTLI 2009
7	22	a. Lesão ulcerada b. Lesão	a. lábio b. orofaringe	GBTLI 2009
8	30	Mucosite	Orofaringe	BFM 2002
9	31	a. Lesão aftosa b. Mucosite	a. mucosa b. não informado	BFM 2009
10	35	Lesão ulcerada	Gengiva	BFM 2009
11	39	Mucosite	Lábio	GBTLI 2009
12	41	Mucosite	não informado	GMALL
13	43	Lesão ulcerada	Mucosa jugal semimucosa labial	GMALL
14	46	a. Herpes simples b. Lesão c. Mucosite d. Lesão e. Mucosite	a. Palato duro b. Semimucosa labial c. Mucosa jugal d. Palato duro e. não informado	GMALL
15	50	Sangramento (Gengivorragia)	Gengiva	BFM 2002
16	51	a. Atrofia de mucosa b. Mucosite c. Lesões	a. Semimucosa labial b. não informado c. Semimucosa labial c. mucosa jugal	BFM 2009
17	55	Mucosite	não informado	BFM 2002
18	56	Lesões ulceradas	Semimucosa labial	BFM 2009
19	58	a. Lesão b. Sialorréia c. Sangramento (Gengivorragia)	a. Mucosa jugal b. não informado c. Gengiva	BFM 2009
20	59	Lesão ulcerada	1º molar	BFM 2009
21	62	Lesão	Mucosa	BFM 2009

22	64	Herpes	Língua e Palato duro	BFM 2009
23	65	a. Lesão b. Lesão	a. Comissura labial b. Semimucosa labial b. mucosa jugal	GMALL
24	69	Lesão	Mucosa	GBTLI 2009
25	70	Atrofia	Assoalho bucal	GBTLI 2009
26	80	a. Lesão b. Mucosite	a. não informado b. Mucosa jugal	BFM 2009
27	82	Atrofia	Mucosa	GBTLI 2009
28	85	a. Herpes b. Mucosite	a. Palato duro b. não informado	GMALL
29	86	a. Lesão gengival b. Mucosite	a. Lábios b. Lábios	BFM 2009
30	87	a. Lesão ulcerada (n=2) c. Mucosite d. Atrofia	a. Gengiva a. Palato mole c. não informado d. Mucosa jugal	BFM 2009
31	88	Mucosite	Não informado	BFM 2009
32	89	a. Mucosite (n=2) b. Lesão	a. Mucosa sublingual a. mucosa jugal e orofaringe b. Mucosa jugal b. semimucosa labial	BFM 2009
33	90	Mucosite	Não informado	BFM 2009
34	93	Lesões	Semimucosa labial mucosa jugal	BFM 2009
35	96	Mucosite	Mucosa	BFM 2009
36	98	a. Sangramento (gengivorragia) b. Mucosite	a. Gengiva b. Semimucosa labial	GMALL
37	102	a. Lesão ulcerada b. Mucosite	a. Mucosa jugal e lábio b. não informado	BFM 2009
38	104	Edema	Gengiva	GMALL
39	107	a. Hiperplasia gengival b. Herpes simples c. Lesões	a. Gengiva b. Palato duro c. Mucosa	GMALL
40	108	Mucosite	Língua	GMALL
41	109	a. Mucosite b. Candidíase	a. Mucosa jugal b. Palato mole b. mucosa jugal	GMALL
42	110	a. Mucosite b. Herpes Zoster	a. não informado b. não informado	BFM 2009
43	113	Lesão	Mucosa jugal	BFM 2009

44	114	a. Herpes b. Mucosite	a. Palato e gengiva b. Semimucosa labial b. Língua	BFM 2009/R17
45	116	a. Queilite angular b. Candidíase c. Mucosite	a. Comissura labial b. Mucosa jugal e língua c. língua	BFM 2009
46	117	a. Mucosite b. Lesão	a. Lábio b. Rebordo mandibular	BFM 2009

De acordo com a literatura, a mucosite é a manifestação oral mais comum em LLA. Leva-se consideração a casuística desta doença, com uma amostra relativamente significativa, onde o mesmo paciente apresenta diferentes lesões em um mesmo momento ou até mesmo uma única lesão em vários momentos. Desta forma nota-se a incidência de mucosite e lesão ulcerada com maior relevância. O termo “lesão ulcerada” e “lesão”, presume-se que seja mucosite, porém, estava relatada desta forma nos arquivos pela equipe odontológica da instituição, e será considerada uma manifestação oral a parte.

As demais lesões encontradas em LLA foram sangramento/gengivorragia, lesões sem especificações, atrofia, hiperplasia gengival, eritema, edema e infecções oportunistas, sendo estas, queilite angular, candidíase, herpes, herpes zoster, pois estas também são relatadas em outros estudos. Em contrapartida, hiperemia, pus e sialorréia, presentes no levantamento desta pesquisa, não foram encontradas em outros estudos.

Quadro 6. Manifestações orais em LMA

N de pacientes (n=12)	N de registro	Manifestações orais	Locais	Protocolo utilizado
1	11	Sangramento (Gengivorragia)	gengiva	BFM 2004
2	27	Lesão ulcerada	lábio	3+7
3	29	a. Lesão ulcerada b. Eritema local	a. região retromolar b. mucosa	3+7
4	47	Hiperplasia gengival	Gengiva	3+7
5	54	Palidez	Mucosa	BFM 2004

6	67	a. Atrofia b. Lesões ulceradas	a. Semimucosa labial b. Língua	3+7
7	71	a. Lesão b. Mucosite	a. Região Retromolar b. Região Retromolar	BFM 2004
8	73	a. Herpes b. Eritema c. Mucosite	a. Lábio b. Orofaringe c. não informado	NOPHO
9	75	a. Atrofia b. Eritema c. Lesão d. Petéquias e. Queilite Angular	a. Mucosa b. Mucosa e palato c. Assoalho lingual d. Palato mole e. Comissura labial	IDA FLAG
10	77	Lesão ulcerada	Palato duro	BFM 2004
11	78	a. Edema gengival b. Lesão	a. Gengiva b. Palato duro b. gengiva	3+7
12	81	Hiperplasia gengival	Gengiva	BFM 2004/NOPHO

De acordo com a literatura, a hiperplasia gengival é a manifestação oral mais comum em LMA, também sendo relatado sangramento e palidez em mucosa como primeiros sinais da doença. Neste estudo também foram encontradas estas mesmas manifestações, porém, a incidência maior foi de lesão ulcerada e lesões sem especificações. Também foram encontradas eritema, atrofia, mucosite, herpes, lesão, petéquias, queilite angular e edema.

Dos 110 pacientes que passaram por avaliação odontológica, 52,72% (n=58) deles apresentaram relato de manifestações orais em alguns dos momentos, sendo a maioria 41,81% (n=46) em momentos isolados.

Por momento foram avaliados 31 pacientes (M1), 27 (M2), 17(M3), 16 (M4) e 23 (M5), destes apresentaram manifestações orais em M1 (n=9/31), M2 (n=15/27), M3 (n= 5/17), M4 (n=7/16) e M5 (n=10/23). Em momentos combinados tiveram 10,90%, (n=12) pacientes, sendo estes em M1M2 (n=1), M1M3 (n=1), M1M4 (n=2), M1M5 (n=1), M2M4 (n=1) M2M5 (n=3) M3M4 (n=1), M2M3M4 (n=1), M2M3M5 (n=1).

Dos 58 pacientes, 96,55% (n=56) usaram protocolos isolados BFM 2002 7,14% (n=4), BFM 2004 7,14% (n=4), BFM 2009 37,5% (n=21), GBTLI 2009 17,85% (n=10), GMALL 17,85%(n=10), 3+7 8,92% (n=5), NOPHO 1,78% (n=1), IDA FLAG

1,78%(n=1) e 3,44% (n=2) usaram protocolos combinados, sendo estes BFM 2009/R17 (LLA) e BFM 2004/NOPHO (LMA).

As manifestações em LLA, foi um total de 82 episódios, sendo mucosite 32,92% (n=27), lesão ulcerada 13,41% (n=11) e lesão 23,17% (n=19), a maioria manifestaram em momentos isolados. As demais estiveram presentes em um único momento herpes 7,31% (n=6), sendo (n=5) herpes simples e (n=1) herpes zoster, atrofia 4,87% (n=4), gengivorragia 3,65% (n=3), queilite angular 3,65% (n=3), candidíase 3,65% (n=3), hiperplasia gengival 1,21% (n=1), hiperemia 1,21% (n=1), edema 1,21% (n=1), pus 1,21% (n=1), eritema (n=1), sialorréia 1,21% (n=1).

As manifestações em LMA, foi um total de 21 episódios foram hiperplasia gengival 9,52% (n=2), lesão ulcerada 19,04% (n=4), lesão 14,28% (n=3), eritema 14,28%(n=3), atrofia 9,52% (n=2), palidez em mucosa 4,76% (n=1), mucosite 4,76% (n=1), petéquias 4,76% (n=1), gengivorragia 4,76% (n=1), edema 4,76% (n=1), herpes 4,76% (n=1), e queilite angular 4,76% (n=1).

Foram observados 103 episódios de manifestações orais. O M2 foi o momento, onde foi possível observar a maior incidência, sendo 35,92% (n=37), em sequência M5 22,33% (n=23), M4 18,44% (n=19), M1 14,56% (n=15) e M3 8,73% (n=9).

De acordo com os momentos as manifestações orais mais incidentes foram em M1, lesão ulcerada (n=3) e mucosite (n=3). Em M2, lesão (n=12), mucosite (n=6) e lesão ulcerada (n=6). Em M3, lesão ulcerada (n=3), lesão (n=2) e mucosite (n=2). Em M4 mucosite (n=9) e lesão ulcerada (n=3) e em M5 mucosite (n=9) e herpes (n=3)

De maneira estratificada, LLA apresentou 50% (n=46/92) de manifestações orais, sobretudo lesão mucosite (n=27) e lesão ulcerada (n=10) e LMA 66,66% (n=12/18) com lesão ulcerada (n=4) e lesões sem especificações (n=3), foram as mais incidente

Quadro 7. Manifestações orais, momentos, doença de base e protocolo

N de pacientes (58)	N de registro	Manifestações orais	Locais	Momento	Doença de base	Idade	Protocolo utilizado
1	2	a. Queilite angular b. Mucosite c. candidíase d. Gengivorragia	a. lábio b. não informado c. orofaringe d. gengiva	M1 M5	LLA	16	BFM 2002
2	4	a. Mucosite ora b. Queilite angular	a. comissura labial b. não informado	M5	LLA	7	BFM 2009
3	7	a. Lesão b. Hiperemia c. pus	a. mucosa oral b. mucosa jugal c. mucosa jugal	M1 M4	LLA	7	GBTLI 2009
4	11	Sangramento (Gengivorragia)	gengiva	M3	LMA	16	BFM 2004
5	14	Eritema	Orofaringe	M5	LLA	16	GBTLI 2009
6	16	a. Estomatites/lesão b. Lesão ulcerada	a. gengiva b. não informado	M3 M4	LLA	4	GBTLI 2009
7	18	Lesão ulcerada	gengiva	M2	LLA	19	GBTLI 2009
8	22	a. Lesão ulcerada b. Lesão	a. lábio b. orofaringe	M2	LLA	6	GBTLI 2009
9	27	Lesão ulcerada	lábio	M1	LMA	50	3+7
10	29	a. Lesão ulcerada b. Eritema local	a. região retromolar b. mucosa	M3	LMA	21	3+7
11	30	Mucosite	Orofaringe	M1	LLA	13	BFM 2002
12	31	a. Lesão aftosa b. Mucosite	a. mucosa b. não informado	M2	LLA	5	BFM 2009

13	35	Lesão ulcerada	Gengiva	M1	LLA	6	BFM 2009
14	39	Mucosite	Lábio	M1	LLA	15	GBTLI 2009
15	41	Mucosite	não informado	M5	LLA	31	GMALL
16	43	Lesão ulcerada	Mucosa jugal semimucosa labial	M2	LLA	38	GMALL
17	46	a. Herpes simples b. Lesão c. Mucosite d. Lesão e. Mucosite	a. Palato duro b. Semimucosa labial c. Mucosa jugal d. Palato duro e. não informado	M2 M2 M3 M4	LLA	45	GMALL
18	47	Hiperplasia gengival	Gengiva	M1	LMA	48	3+7
19	50	Sangramento (Gengivorragia)	Gengiva	M1	LLA	11	BFM 2002
20	51	a. Atrofia de mucosa b. Mucosite c. Lesões	a. Semimucosa labial b. não informado c. Semimucosa labial c. mucosa jugal	M2	LLA	11	BFM 2009
21	54	Palidez	Mucosa	M1	LMA	4	BFM 2004
22	56	Mucosite	não informado	M4	LLA	13	BFM 2002
23	57	Lesões ulceradas	Semimucosa labial	M3	LLA	13	BFM 2009
24	58	a. Lesão b. Sialorréia c. Sangramento (Gengivorragia)	a. Mucosa jugal b. não informado c. Gengiva	M2	LLA	6	BFM 2009
25	59	Lesão ulcerada	1º molar	M1	LLA	9	BFM 2009
26	62	Lesão	Mucosa	M2	LLA	10	BFM 2009
27	64	Herpes	Língua e Palato duro	M5	LLA	17	BFM 2009
28	65	a. Lesão	a. Comissura labial	M2 M5	LLA	67	GMALL

		b. Lesão	b. Semimucosa labial b. mucosa jugal				
29	67	a. Atrofia b. Lesões ulceradas	a. Semimucosa labial b. Língua	M3	LMA	10	3+7
30	69	Lesão	Mucosa	M3	LLA	10	GBTLI 2009
31	70	Atrofia	Assoalho bucal	M2	LLA	6	GBTLI 2009
32	71	a. Lesão b. Mucosite	a. Região Retromolar b. Região Retromolar	M2 M5	LMA	15	BFM 2004
33	73	a. Herpes b. Eritema c. Mucosite	a. Lábio b. Orofaringe c. não informado	M1 M4 M4	LMA	29	NOPHO
34	75	a. Atrofia b. Eritema c. Lesão d. Petéquias e. Queilite Angular	a. Mucosa b. Mucosa e palato c. Assoalho lingual d. Palato mole e. Comissura labial	M2 M2 M2 M2 M2	LMA	54	IDA FLAG
35	77	Lesão ulcerada	Palato duro	M4	LMA	15	BFM 2004
36	78	a. Edema gengival b. Lesão	a. Gengiva b. Palato duro b. gengiva	M1 M2	LMA	28	3+7
37	80	a. Lesão b. Mucosite	a. não informado b. Mucosa jugal	M2 M4	LLA	17	BFM 2009
38	81	Hiperplasia gengival	Gengiva	M4	LMA	10	BFM 2004/NOPHO
39	82	Atrofia	Mucosa	M5	LLA	10	GBTLI 2009
40	85	a. Herpes b. Mucosite	a. Palato duro b. não informado	M2 M2	LLA	21	GMALL
41	86	a. Lesão gengival b. Mucosite	a. Gengiva b. Lábios	M4 M4	LLA	16	BFM 2009

42	87	a. Lesão ulcerada (n=2) c. Mucosite d. Atrofia	a. Gengiva a. Palato mole c. não informado d. Mucosa jugal	M2 M2 M4 M5	LLA	17	BFM 2009
43	88	Mucosite	Não informado	M2	LLA	8	BFM 2009
44	89	a. Mucosite (n=2) b. Lesão	a. Mucosa sublingual a. mucosa jugal e orofaringe b. Mucosa jugal b. semimucosa labial	M4	LLA	15	BFM 2009
45	90	Mucosite	Não informado	M4	LLA	6	BFM 2009
46	93	Lesões	Semimucosa labial mucosa jugal	M2	LLA	4	BFM 2009
47	96	Mucosite	mucosa	M5	LLA	9	BFM 2009
48	98	a. Sangramento (gengivorragia) b. Mucosite	a. Gengiva b. Semimucosa labial	M1 M3	LLA	18	GMALL
49	102	a. Lesão ulcerada b. Mucosite	a. Mucosa jugal e lábio b. não informado	M5	LLA	15	BFM 2009
50	104	Edema	Gengiva	M2	LLA	19	GMALL
51	107	a. Hiperplasia gengival b. Herpes simples c. Lesões	a. Gengiva b. Palato duro c. Mucosa	M2 M5	LLA	30	GMALL
52	108	Mucosite	Língua	M5	LLA	24	GMALL
53	109	a. Mucosite b. Candidíase	a. Mucosa jugal b. Palato mole b. mucosa jugal	M2	LLA	31	GMALL
54	110	a. Mucosite b. Herpes Zoster	a. não informado b. não informado	M5	LLA	12	BFM 2009
55	113	Lesão	Mucosa jugal	M4	LLA	4	BFM 2009

56	114	a. Herpes b. Mucosite	a. Palato e gengiva b. Semimucosa labial b. Língua	M1	LLA	13	BFM 2009/R17
57	116	a. Queilite angular b. Candidíase c. Mucosite	a. Comissura labial b. Mucosa jugal e língua c. língua	M5	LLA	10	BFM 2009
58	117	a. Mucosite b. Lesão	a. Lábio b. Rebordo mandibular	M2	LLA	6	BFM 2009

Parâmetros hematológicos

Os pacientes tiveram seus dados hematológicos coletados nos momentos M1 e M2. O intuito é mostrar o perfil hematológico do paciente antes e após o início do tratamento quimioterápico, devido a maior toxicidade do tratamento, coincidindo com o momento que houve a maior incidência das alterações orais, por esse motivo será detalhado a avaliação hematológica nesses momentos.

Os valores de referências utilizados na FHMOAM foram para hemácias (3,8 a 5,5 milhões/mm³), hemoglobina (10,5 a 14g/dL), hematócrito (33 a 42%), leucócitos (5.000 a 12.000/mm³), linfócitos (1000 a 4500/mm³), neutrófilos (1500 a 8500/mm³), eosinófilos (20 a 600/mm³), basófilos (0 a 200/mm³) e plaquetas (150.000 a 400.000/mm³).

- Momento 1 - Diagnóstico

Parâmetros hemtológicos	Sem manifestação oral				Com manifestação oral			
	n=110				n=52			
	Média	± Desvio padrão	Mínimo	Máximo	Média	±Desvio padrão	Média	±Desvio padrão
Hemácias milhões/mm ³	2,99	0,76	1,18	5,27	2,92	0,83	3,05	0,69
Hemoglobina g/dL	8,55	2,02	3,60	14,40	8,22	1,99	8,85	2,01
Hemátocrito %	25,36	6,48	3	41	23,89	6,75	26,68	5,99
Leucócitos /mm ³	32545,75	79679,03	250	624000	27383,46	61532,38	37174	93310,21
Linfócitos /mm ³	3294,27	3228,39	0	16004	3450,56	3163,81	3154,16	3306,43
Neutrófilos /mm ³	1416,07	1967,75	0	10285	1377,29	1872,89	1450,84	2064,78
Blastos /mm ³	22385,72	73015,37	0	592800	198630,69	57210,60	24646,8	85178,11
Eosinófilos /mm ³	499,92	2516,66	0	24984	446,19	1244,51	548,09	3274,26
Basófilos /mm ³	25,88	143,93	0	1139	32,83	169,44	19,66	117,65
Plaquetas /mm ³	105453	109848	5000	522000	112382	120168	99241	100356

Quadro 8. Parâmetros hematológicos no total da amostra (M1)

Eritograma

A média geral das hemácias foi de 2,99 milhões/mm³. A média dos pacientes com manifestações orais foi maior (3,05 milhões/mm³) que a dos pacientes sem manifestações (2,92 milhões/mm³).

Na hemoglobina a média foi de 8,85 g/dL. A média dos pacientes com manifestações orais foi maior (8,85g/Dl) foi maior que a dos pacientes sem manifestações.

O hematócrito a média foi de 25,36%. A média dos pacientes com manifestações orais foi maior (26,68%) que a dos pacientes sem manifestações orais (23,89%).

Leucograma

A média de Leucócitos foi de 32545,75/mm³. Nos pacientes com manifestações orais foi 37174/mm³ enquanto os com não alterações orais foi de 27383,46/mm³. A contagem de leucócitos do grupo com manifestações orais em média era superior ao grupo sem manifestações orais.

A média de linfócitos foi de 3294,27/mm³. Nos pacientes com manifestações orais foi 3154,16/mm³, sendo maior que o grupo sem manifestações orais (3450,56/mm³).

A média de neutrófilos foi de 1416,07/mm³. Nos pacientes com manifestações orais foi 1450,84/mm³, enquanto os com não manifestações orais foi de 1377,29/mm³.

A média de blastos foi de 22385,72,49/mm³. Nos pacientes manifestações orais foi 26646,8/ mm³, enquanto os com não manifestações orais foi de 198630,69/mm³. A contagem de leucócitos do grupo sem manifestações orais em média era superior ao grupo com manifestações orais.

A média de eosinófilos foi de 499,92/ mm³. Nos pacientes com manifestações orais foi maior (548,09/mm³), enquanto os com não manifestações orais foi de 446,19/mm³.

A média de basófilos foi de 25,88/mm³. Nos pacientes com manifestações foi 19,66/mm³, enquanto os com não manifestações orais foi de 32,83/mm³. A contagem de basófilos do grupo sem manifestações orais em média era superior ao grupo com manifestações orais.

Plaquetograma

A média de plaquetas foi de 10545/mm³. Em pacientes com manifestações orais foi de 99241/mm³ e de sem manifestações orais foi de 112382/mm. A contagem de plaquetas do grupo sem manifestações orais em média era superior ao grupo com manifestações orais.

De uma maneira geral, os pacientes apresentaram no M1, uma média de 325445,75 leucócitos/mm³, com uma média de 3294,27 linfócitos/mm³ e 1416,07 neutrófilos/mm³. As populações celulares do eritograma, leucograma e plaquetograma houve diferença de média entre os grupos, sendo superior nos pacientes com manifestações orais, exceto a contagem de blastos, basófilos e plaquetas, estes últimos foram maiores em pacientes sem manifestações orais

LLA		Hemácias milhões /mm ³	Hemoglobina g/dL	Hematócrito %	Leucócito /mm ³	Blastos /mm ³	Linfócitos /mm ³	Neutrófilos segmentado /mm ³	Eosinófilos /mm ³	Basófilos /mm ³	Plaqueta /mm ³
*Sem MO	Média	2,92	8,19	23,68	29164,78	21187,63	3656,87	1384,96	483,04	36,63	110476
	Mediana	2,86	7,80	23,10	8070,00	1552,5	3135	667,50	0	0	65500
	Mínimo	1,18	4,10	3,0	580	0	0	0	0	0	6000
	Máximo	5,27	12,30	35,8	400100	376094	16004	9360	6610	1139	522000
	Desvio Padrão	0,85	2,01	6,73	60705,82	60258,03	3276,31	1953,32	1317,22	180,02	121364
*Com MO	Média	3,14	9,08	27,27	32746,78	21121,72	2784,07	1232,13	644,67	24,13	113282
	Mediana	3,15	9,35	27,75	4560	70,00	1984,50	586,50	25,50	0	64000
	Mínimo	1,43	3,60	11,2	250	0	1	0	0	0	11000
	Máximo	4,45	14,40	41,0	624000	592800	15532	10285	24984	874	427000
	Desvio Padrão	0,69	2,00	5,92	98659,99	90100,68	2701,20	2030,67	3675,6	131,97	107773

Tabela 2. Parâmetros hematológicos em LLA (M1)

*Sem MO – sem manifestação oral

*Com MO – com manifestação oral

O grupo sem manifestação oral apresentou toda a série vermelho abaixo dos valores de referência, hemácias (2,92 milhões/mm³), hemoglobina (8,19 g/dl), hematócrito (23,68%), com quadro de anemia. Também apresentou neutropenia (1384,96/mm³). As demais células, linfócitos (3656,87/mm³), eosinófilos (483,04/mm³), basófilos (36,63/mm³) estavam dentro dos valores de referência. Houve também Leucocitose (29164,78) e blastos (21187,63/mm³). A contagem de plaquetas estava abaixo do valor de referência (110476/mm³).

O grupo com manifestação oral apresentou toda a série vermelho abaixo dos valores de referência, hemácias (3,14 milhões/mm³), hemoglobina (9,08 g/dl) , hematócrito (27,27%), também tendo uma população anêmica. Também apresentou leucopenia (32746,78), neutropenia (1232,13/mm³) e trombocitopenia (113828/mm³). As demais células, linfócitos (2784,07/mm³) e basófilos (24,13/mm³) estavam dentro dos valores de referências, em contrapartida os eosinófilos (644,67/mm³) e blastos (21121,72/mm³) estavam acima dos valores de referências.

Os parâmetros hematológicos hemácias, hemoglobina, hematócrito, leucócitos e eosinófilos dos pacientes com LLA foram maiores no grupo que apresentou manifestações orais, em contrapartida a contagem de blastos, linfócitos, neutrófilos e basófilos foram mais baixas.

LMA		Hemácias milhões/mm ³	Hemoglobina g/dL	Hematócrito %	Leucócito /mm ³	Blastos /mm ³	Linfócitos /mm ³	Neutrófilos segmentado /mm ³	Eosinófilos/mm ³	Basófilos /mm ³	Plaqueta /mm ³
*Sem MO	Média	2,87	8,40	25,48	13726,67	9713,50	1868,83	1318,50	163,67	3,67	127000
	Mediana	2,87	8,15	24,65	3260	0	1368,50	958,00	13,50	0	102000
	Mínimo	1,81	5,50	15,1	700	0	252	25	0	0	5000
	Máximo	3,81	10,80	34,4	66990	58281	4022	2880	669	12	269000
	Erro Desvio	0,72	1,97	7,29	26172,44	23793,11	1448,28	1197,95	271,67	5,71	120164
*Com MO	Média	2,69	7,95	24,42	54145	38159,83	4572,83	2289,25	177,83	2,50	45416
	Mediana	2,54	7,40	23,05	19420	6716	1842	2035	10,00	0	34500
	Mínimo	2,13	5,70	17,1	2010	0	0	226	0	0	18000
	Máximo	3,82	11,40	37,9	216900	199548	13014	6739	878	30	102000
	Erro Desvio	0,59	1,87	5,97	70005,73	64296,12	4902,30	2062,91	307,83	8,66	26214

Tabela 3. Parâmetros hematológicos em LMA (M1)

*Sem MO – sem manifestação oral

*Com MO – com manifestação oral

O grupo sem manifestação oral apresentou toda a série vermelho abaixo dos valores de referência, hemácias (2,87 milhões/mm³), hemoglobina (8,40 g/Dl), hematócrito (25,48%), com quadro de anemia. Também apresentou neutropenia (1318,5/mm³) e trombocitopenia (127000/mm³). As demais células, linfócitos (1868,83/mm³), eosinófilos (163,67/mm³) e basófilos (3,67/mm³) também estavam dentro dos valores de referência. Houve também Leucocitose (13726,67/mm³) e blastos (9713,5/mm³)

O grupo com manifestação oral apresentou toda a série vermelho abaixo dos valores de referência, hemácias (2,69 milhões/mm³), hemoglobina (7,95 g/Dl), hematócrito (24,42%), também tendo uma população anêmica. Também apresentou

neutropenia ($1232,13/\text{mm}^3$) e trombocitopenia ($45416/\text{mm}^3$). As demais células, leucócitos ($54145/\text{mm}^3$), eosinófilos ($177,83/\text{mm}^3$) e basófilos ($2,50/\text{mm}^3$) estavam dentro dos valores de referências, em contrapartida linfócitos ($4572,83/\text{mm}^3$) e blastos ($38159,83$) estavam acima dos valores de referência.

Os parâmetros linfócitos, neutrófilos e eosinófilos dos pacientes com LMA foram maiores no grupo que apresentou manifestações orais, em contrapartida a contagem das demais células foram mais altas no grupo sem manifestações orais.

As hemácias estiveram em maior quantidade em pacientes com LLA, sendo os grupos com alterações orais $3,14$ milhões/ mm^3 e sem manifestações orais $2,92$ milhões/ mm^3 . Nos pacientes com LMA, a maior quantidade esteve no grupo com manifestações orais $2,89$ milhões/ mm^3 e nos pacientes sem manifestações orais foi de $2,69$ milhões/ mm^3 .

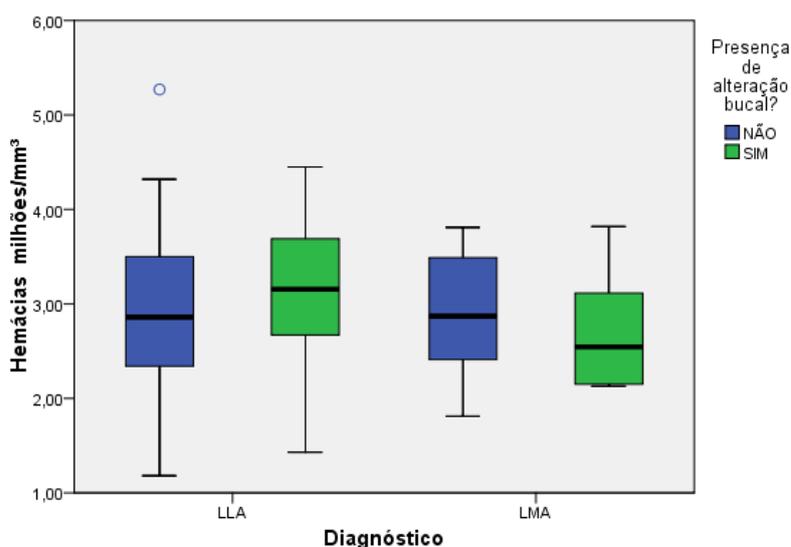


Gráfico 1. Contagem de hemácias em M1

As hemoglobinas estiveram em maior quantidade em pacientes com manifestações orais em LMA ($25,48$ g/dL) e LLA ($9,08$ g/dL), respectivamente, seguido dos grupos sem manifestações orais LLA ($8,19$ g/dL) e LMA ($7,95$ g/dL), respectivamente.

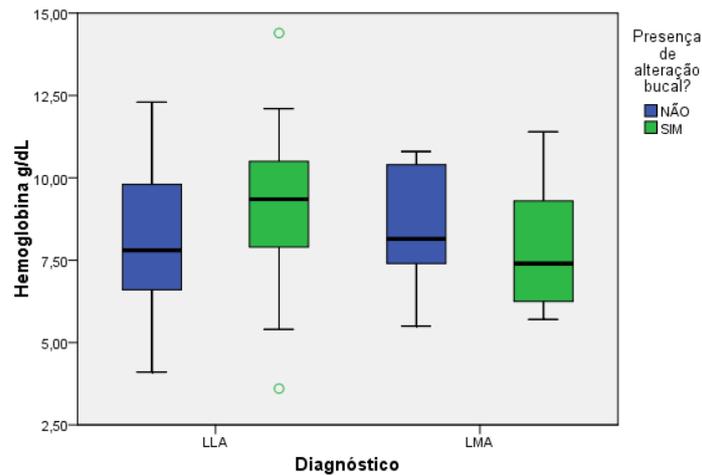


Gráfico 2. Contagem de hemoglobina em M1

Os hematócritos estiveram em maior quantidade em pacientes com manifestações orais em LLA (27,27%) e sem manifestações em LMA (25,48%), seguido dos grupos com manifestações orais LMA (24,42%) e LLA sem manifestações orais (23,68 g/dL), respectivamente.

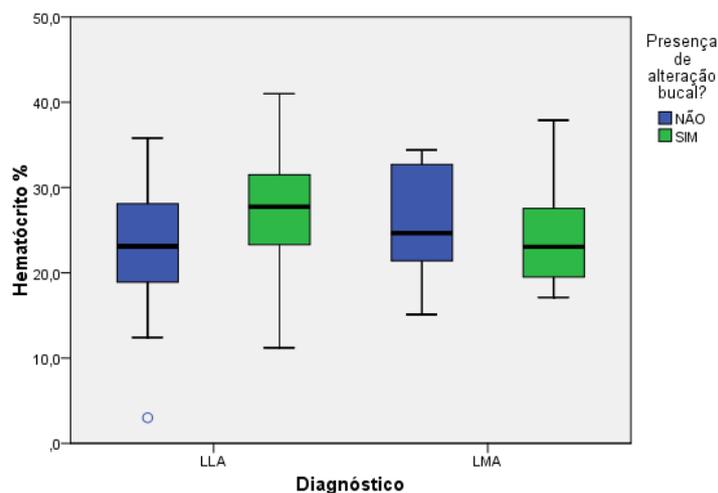


Gráfico 3. Contagem de hematócrito em M1

Os leucócitos estiveram em maior quantidade em pacientes com LMA, no grupo com manifestações orais 54145/mm³ e sem manifestações orais 13726,67/mm³. Seguido dos pacientes com LLA com alterações orais 32746 milhões/mm³ e sem manifestações orais foi 29164,7 milhões/mm³.

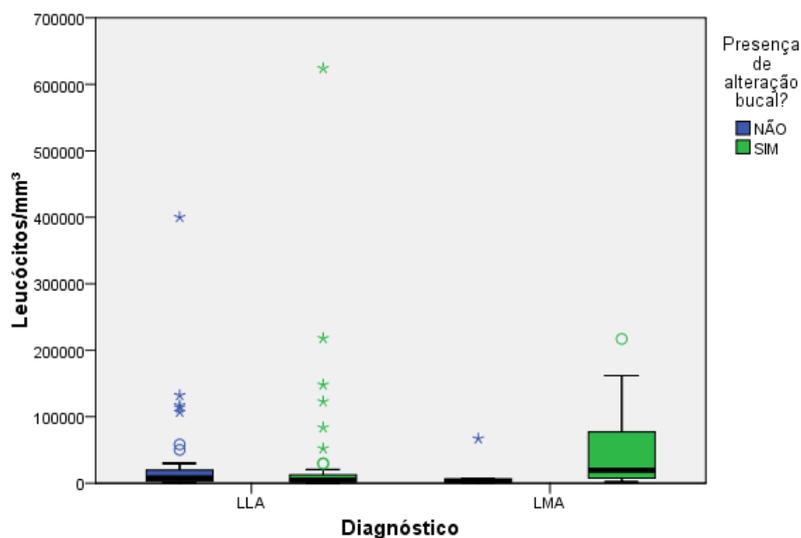


Gráfico 4. Contagem de leucócitos em M1

Os blastos estiveram em maior quantidade em pacientes com LMA no grupo com manifestações orais $38159,83/\text{mm}^3$ e LLA sem manifestações orais foi $21187,63/\text{mm}^3$, seguido de LLA com manifestações orais $21121,72/\text{mm}^3$ e LMA sem manifestações orais $9713,5/\text{mm}^3$.

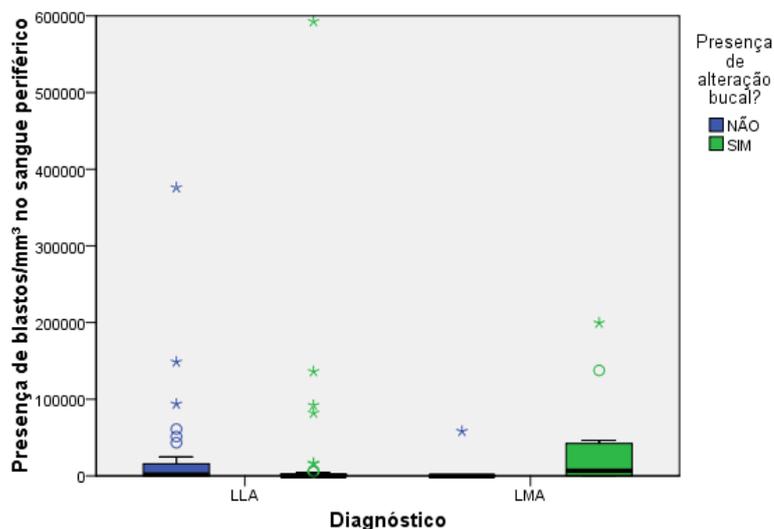


Gráfico 5. Contagem de blastos em sangue periférico em M1

Os neutrófilos estiveram em maior quantidade em pacientes com LMA sem manifestações orais foi de $2289,2 /\text{mm}^3$ e com manifestações orais $1318,5/\text{mm}^3$, seguido dos pacientes com LLA sem manifestações orais foi $1384,96/\text{mm}^3$ e com manifestações orais $1232,13/\text{mm}^3$.

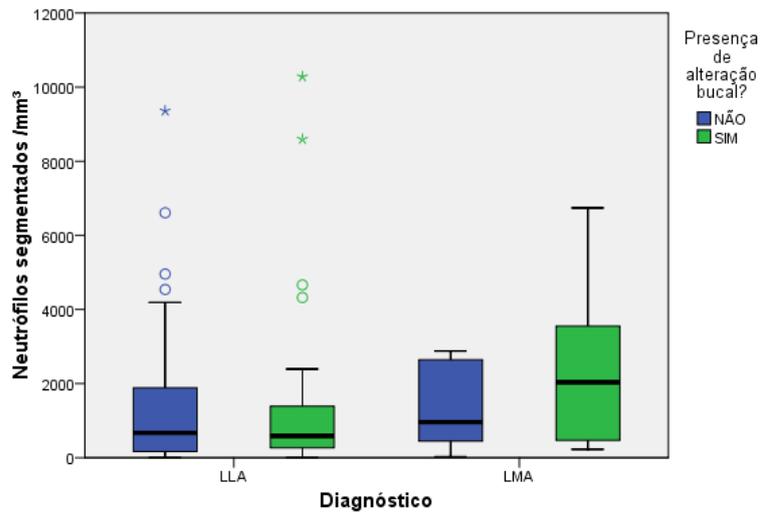


Gráfico 6. Contagem de neutrófilos em M1

Os linfócitos estiveram em maior quantidade em pacientes com LMA no grupo com manifestações orais 4572,83/mm³ e LLA sem manifestações orais 3656,87/mm³. Seguido de LLA com manifestações orais 2784,073/mm³ e LM sem manifestações orais 1868,83/mm³.

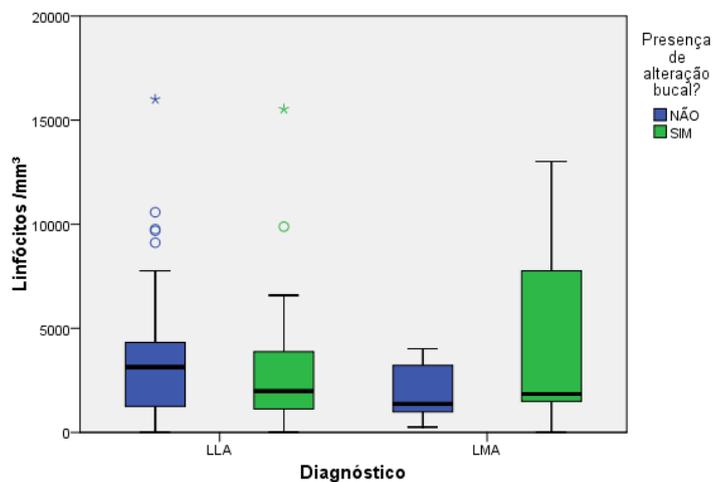


Gráfico 7. Contagem de linfócitos em M1

Os eosinófilos estiveram em maior quantidade em pacientes com LLA, sendo os grupos com manifestações orais 644,67 milhões/mm³ e sem manifestações orais foi 483,04 milhões/mm³. Nos pacientes com LMA, a maior quantidade esteve no grupo com manifestações orais 177,83 milhões/mm³, nos pacientes sem manifestações orais foi de 163,67 milhões/mm³.

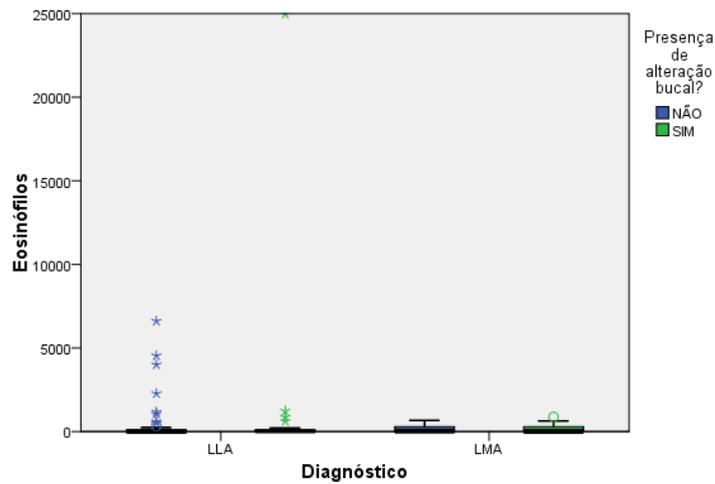


Gráfico 8. Contagem de eosinófilos em M1

Os basófilos estiveram em maior quantidade em pacientes com LLA, sendo os sem manifestações orais 36,63/mm³ e com alterações orais 24,13/mm³. Nos pacientes com LMA no grupo com manifestações orais foi de 3,67 milhões/mm³ e sem manifestações orais foi de 2,5 milhões/mm³.

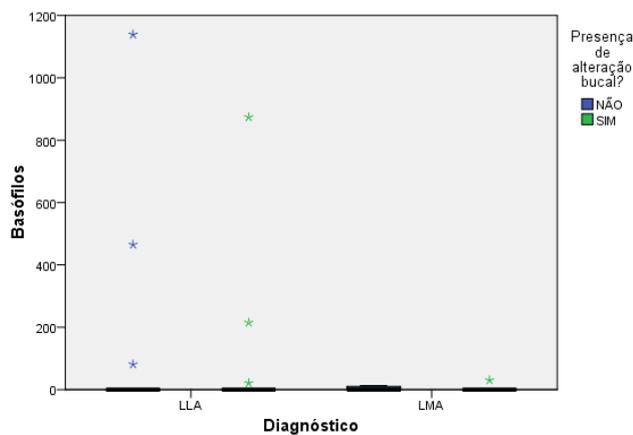


Gráfico 9. Contagem de basófilos em M1

As plaquetas estiveram em maior quantidade em pacientes com LMA no grupo com manifestações orais 127000/mm³ e sem manifestações orais 45416/mm³. Seguido de LLA, sendo os grupos com alterações orais 113282/mm³ e sem manifestações orais 110476/mm³.

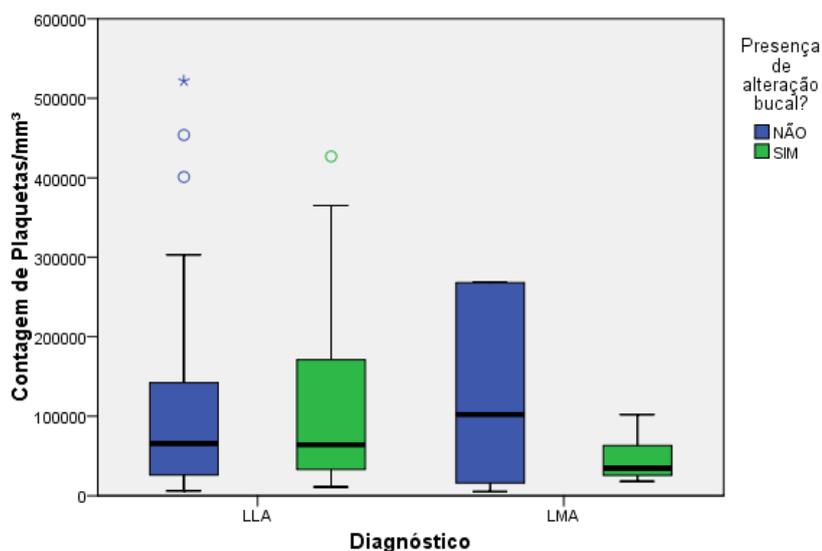


Gráfico 10. Contagem de plaquetas em M1

- Momento 2 – Um mês após o diagnóstico

Parâmetros hemtológicos	Sem manifestação oral				Com manifestação oral			
	n=110				n=58			
	Média	± Desvio padrão	Mínimo	Máximo	Média	±Desvio padrão	Média	±Desvio padrão
Hemácias milhões/mm ³	2,98	0,52	0,88	4,21	2,92	0,54	3,03	0,51
Hemoglobina g/dL	8,68	1,46	2,6	12	8,57	1,53	8,78	1,41
Hemátocrito %	25,89	4,74	7,4	36,5	25,72	4,93	26,05	4,6
Leucócitos /mm ³	3397,13	6813,44	50	61000	2551,35	2359,21	4155,41	9086
Linfócitos /mm ³	1068,73	985,60	1	5118	1107,37	1064,09	1033,4	916,29
Neutrófilos /mm ³	1427,59	2754,71	0	21501	1094,85	1588,26	1731,14	3484,37
Blastos /mm ³	66,87	454,88	0	4233	123,5	653,86	16,1	87,18
Eosinófilos /mm ³	52,95	141,94	1105	141,94	31,06	73,60	72,58	181,25
Basófilos /mm ³	6,56	34,09	341	34,09	3,48	12,66	9,33	45,41
Plaquetas /mm ³	202683	204311	3000	995000	214038	215257	192503	195303

Quadro 7. Parâmetros hematológicos no total da amostra (M2)

Eritograma

A média geral das hemácias foi de 2,98 milhões/mm³. A média dos pacientes com manifestações orais foi maior (3,03 milhões/mm³) que a dos pacientes sem manifestações orais (2,92 milhões/mm³).

Na hemoglobina a média foi de 8,68 g/dL. A média dos pacientes com manifestações orais foi semelhante a dos pacientes sem manifestações, sendo respectivamente 8,78 g/dL e 8,57 g/dL.

O hematócrito a média foi de 25,89%. A média dos pacientes com manifestações orais foi maior que a dos pacientes sem manifestações orais, sendo respectivamente, 26,05% e 25,72%.

Leucograma

A média de Leucócitos foi de 3397,13/mm³. Nos pacientes com manifestações orais foi 4155,41/mm³ enquanto os com não alterações orais foi de 2551,35. A contagem de leucócitos do grupo com manifestações orais em média era superior ao grupo sem manifestações orais.

A média de linfócitos foi de 1068,73/mm³. Nos pacientes com manifestações orais foi 1033,4/mm³, enquanto os com não manifestações orais foi de 1107,37/mm³. A contagem de linfócitos do grupo sem manifestações orais em média era superior ao grupo sem manifestações orais.

A média de neutrófilos foi de 1427,59/mm³. Nos pacientes com manifestações orais foi 1731,14/mm³, enquanto os com não manifestações orais foi de 1094,85/mm³.

A média de eosinófilos foi de 52,95/mm³. Nos pacientes com manifestações orais foi 72,58/mm³, enquanto os com não manifestações orais foi de 31,06/mm³. A contagem de eosinófilos do grupo com manifestações orais em média era superior ao dobro do grupo sem manifestações orais.

A média de blastos 66,87/mm³. Nos pacientes com alterações bucais foi 16,1/mm³, enquanto os com não manifestações orais foi de 123,5/mm³. A contagem de blastos do grupo sem manifestações bucais em média era superior ao grupo com manifestações orais.

A média de basófilos 6,56/mm³. Nos pacientes com manifestações orais foi 9,33/mm³, enquanto os com não manifestações orais foi de 3,48/mm³. A contagem de basófilos foi maior no grupo com manifestações orais comparado ao grupo sem manifestações.

Plaquetograma

A média de plaquetas foi de 202683/mm³. Em pacientes com manifestações orais foi de 195303/mm³ e de sem manifestações orais foi de 214038/mm³. A contagem de basófilos foi maior no grupo sem manifestações orais comparado ao grupo com manifestações.

De uma maneira geral, os pacientes apresentaram no M2, uma média de 3397,13 leucócitos/mm³, com uma média de 1068,73 linfócitos/mm³ e 1427,59 neutrófilos/mm³. As populações celulares do eritograma, leucograma e plaquetograma houve diferença de média entre os grupos, sendo superior nos pacientes com manifestações orais, exceto a contagem de blastos, linfócitos e plaquetas, estes últimos foram maiores em pacientes sem manifestações orais

LLA		Hemácias milhões /mm ³	Hemoglobina g/dL	Hematócrito %	Leucócito /mm ³	Blastos /mm ³	Linfócitos /mm ³	Neutrófilos segmentado /mm ³	Eosinófilos/ mm ³	Basófilos/ mm ³	Plaqueta /mm ³
*Sem MO	Média	2,95	8,63	25,98	2538,7	139,61	1115,33	1089,52	30,91	2,78	229565
	Mediana	2,92	8,60	26,05	1820	0	1012	262	0	0	162000
	Mínimo	0,88	2,60	7,4	130	0	8	0	0	0	3000
	Máximo	4,13	11,40	35,6	9360	4233	5118	5943	374,0	61	945000
	Desvio Padrão	0,54	1,56	5,02	2385,46	694,43	1084,06	1603,87	76,89	11,20	220971
*Com MO	Média	3,02	8,83	25,91	3665,96	11,85	1024	1285,38	67,02	3,33	188391
	Mediana	2,97	8,70	25,15	1820	0	801	595	10,50	0,00	154000
	Mínimo	2,03	6,10	18,4	50	0	1	0	0,0	0	4000
	Máximo	4,21	12	36,5	61000	545	4611	9391	1105,0	58	645000
	Desvio Padrão	0,51	1,42	4,47	8893,30	80,35	936,03	1736,95	179,86	10,23	169005

Tabela 4. Parâmetros hematológicos na LLA (M2)

*Sem MO – sem manifestação oral

*Com MO – com manifestação oral

O grupo sem manifestação oral apresentou toda a série vermelho abaixo dos valores de referência, hemácias 2,95 milhões/mm³, hemoglobina 8,63 g/dL, hematócrito 25,98%, tendo anemia. Também apresentou leucopenia (25338,7/mm³), neutropenia (1089,52/mm³) e blastos (139,61/mm³). As demais células, linfócitos

(1115,33/mm³), eosinófilos (30,91/mm³), basófilos (2,78/mm³) e contagem de plaquetas (229565/mm³) também estavam dentro dos valores de referência.

O grupo com manifestação oral apresentou toda a série vermelho abaixo dos valores de referência, hemácias (3,02 milhões/mm³), hemoglobina (8,83 g/Dl), hematócrito (25,91%), também tendo uma população anêmica. Também apresentou leucopenia (3665,96/mm³), neutropenia (1285,38/mm³) e blastos (11,85/mm³). As demais células, linfócitos (1024/mm³) eosinófilos (67,02/mm³), basófilos (3,33/mm³) e contagem de plaquetas (188391,30/mm³) também estavam dentro dos valores de referência.

Os parâmetros hematológicos hemácias, hemoglobina, leucócitos, neutrófilos, eosinófilos e basófilos dos pacientes com LLA foram maiores no grupo que apresentou manifestações orais, em contrapartida a contagem de hematócrito, blastos, linfócitos e plaquetas foram mais baixas.

LMA		Hemácia milhões /mm³	Hemoglobina g/dL	Hematócrito %	Leucócito /mm³	Blastos /mm³	Linfócitos /mm³	Neutrófilos segmentado /mm³	Eosinófilos /mm³	Basófilos /mm³	Plaqueta /mm³
*Sem MO	Média	2,65	8,16	23,68	2648,33	0	1046,33	1135,67	32,16	8,83	95000
	Mediana	2,56	7,90	23,45	2005	0	901,50	181,50	10,50	0,00	35500
	Mínimo	2,05	7,10	19,7	270	0	27	0	0	0	27000
	Máximo	3,45	10,50	30,3	5550	0	2388	3243	111,0	53	326000
	Desvio Padrão	0,46	1,24	3,98	2354,87	0	983,59	1605,12	45,33	21,63	118098
*Com MO	Média	3,06	8,57	26,60	6031,67	32,42	1069,08	3402,75	93,9	32,33	208266
	Mediana	3,02	8,25	25,25	1840	0	989,00	340,50	16,50	0,00	67500
	Mínimo	2,34	6,40	20,0	280	0	42	0	0,0	0	19000
	Máximo	4,03	11,10	36,0	34130	389	2817	21501	682,0	341	995000
	Desvio Padrão	0,52	1,39	5,27	9969,69	112,29	876,31	6773,39	193,01	97,62	283659

Tabela 5. Parâmetros hematológicos em LMA (M2)

*Sem MO – sem manifestação oral

*Com MO – com manifestação oral

O perfil hematológico da LMA no grupo sem manifestação oral caracterizou-se da seguinte forma, somente a série vermelha apresentou valores abaixo dos de referência, hemácias (2,65 milhões/mm³), hemoglobina (8,16 g/Dl) e hematócrito (23,68%), também tendo uma população anêmica. Na contagem de plaquetas houve trombocitopenia (95000/mm³), leucopenia (2648,33/mm³) e neutropenia

(1135,67/mm³). Todas as demais células apresentaram valores dentro da referência, linfócitos (1046,33/mm³), eosinófilos (32,16/mm³) e basófilos (8,83/mm³) também estavam dentro dos valores de referência, não houve presença de blastos.

O grupo com manifestação apresentou toda a série vermelho abaixo dos valores de referência, hemácias (3,06 milhões/mm³), hemoglobina (8,57 g/Dl) e hematócrito (26,60%), também tendo uma população anêmica. As demais células, leucócitos (6031,67/mm³), linfócitos (1069,08/mm³), neutrófilos (3402,75/mm³), eosinófilos(93,9/mm³), basófilos (32,33/mm³) e plaquetas (208266/mm³) estavam dentro dos valores de referência. Em contrapartida, os blastos estavam em 32,42/mm³, comparado ao grupo que sem manifestações, pois não houve presença de blastos.

Todos os parâmetros hematológicos foram maiores no grupo com manifestações orais. Faz-se uma observação nas contagens de leucócitos, blastos, neutrófilos segmentados, eosinófilos, basófilos e plaquetas que estão em contagem bastante acima do grupo sem manifestações orais.

As hemácias estiveram em maior quantidade em pacientes com manifestações orais em LMA e LLA, 3,06 milhões/mm³ e 3,02 milhões/mm³, respectivamente. Seguindo dos grupos sem manifestações orais de LLA e LMA, 2,95 milhões/mm³ e 2,65 milhões/mm³, respectivamente.

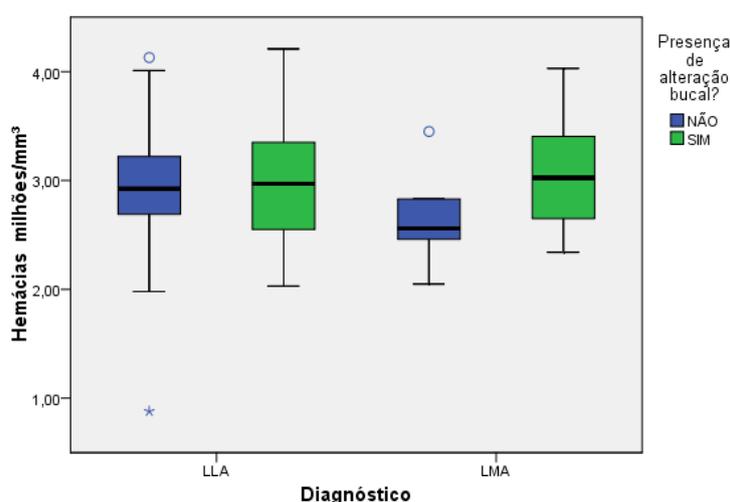


Gráfico 11. Contagem de hemácias em M2

As hemoglobinas estiveram em maior quantidade em pacientes com LLA, sendo os grupos com alterações orais 8,83 g/dL e sem manifestações orais foi 8,63 g/dL. Nos pacientes com LMA, a maior quantidade esteve no grupo com alterações orais 8,57 g/dL, nos pacientes sem alterações orais foi de 8,16 g/dL.

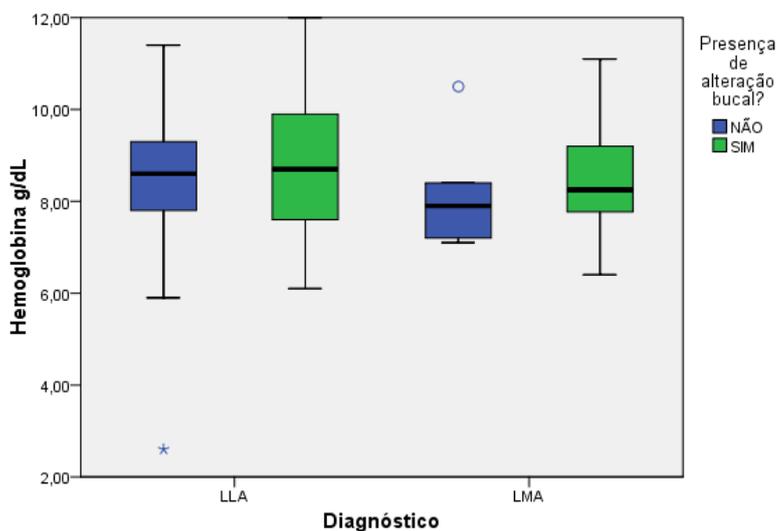


Gráfico 12. Contagem de hemoglobina em M2

Os hematócritos estiveram em maior quantidade em pacientes com LMA no grupo com manifestações orais 26,60 milhões/mm³ e LLA sem manifestações orais foi 25,98 milhões/mm³. Seguido de LLA com manifestações orais 25,91 milhões/mm³ e LMA sem manifestações orais foi de 23,68 milhões/mm³. Gráfico 13. Contagem de hematócrito em M

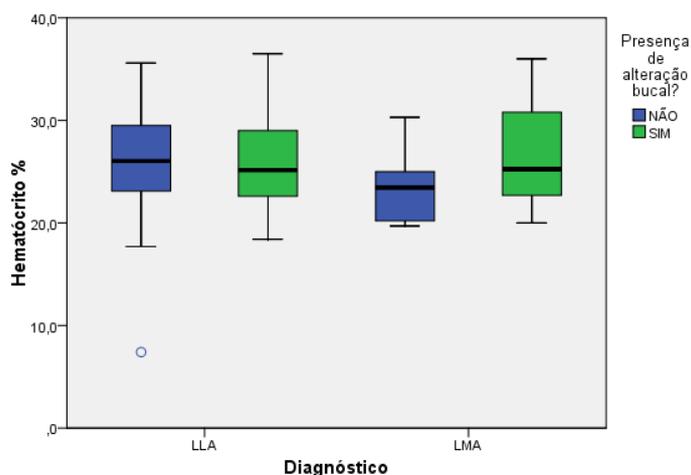


Gráfico 13. Contagem de hematócrito em M2

Os leucócitos estiveram em maior quantidade em pacientes com manifestações orais em LMA 6031,67/mm³ e LLA 3665,96/mm³. Seguido do grupo sem manifestações orais LMA 2648,33/mm³ e LLA 2538,7/mm³, respectivamente.

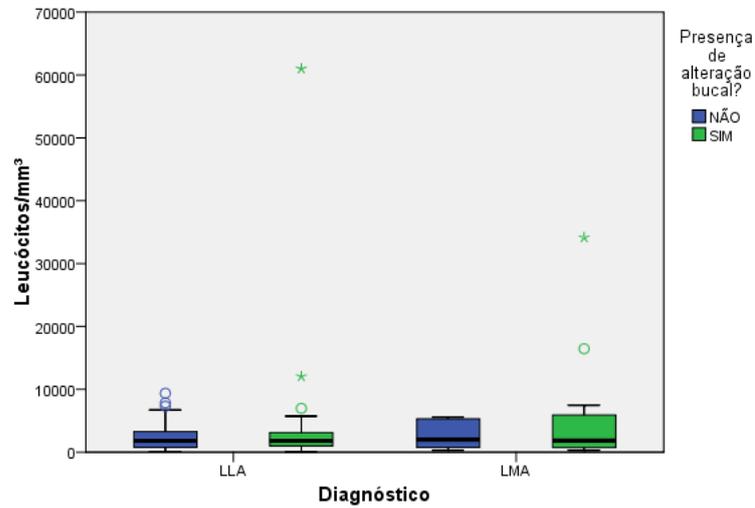


Gráfico 14. Contagem de leucócitos em M2

Os blastos estiveram em maior quantidade em pacientes com manifestações orais em LLA 139,61/mm³ e LMA 32,42/mm³. Seguido do grupo sem manifestações orais LLA 11,85/mm³ e LMA 0/mm³, respectivamente.

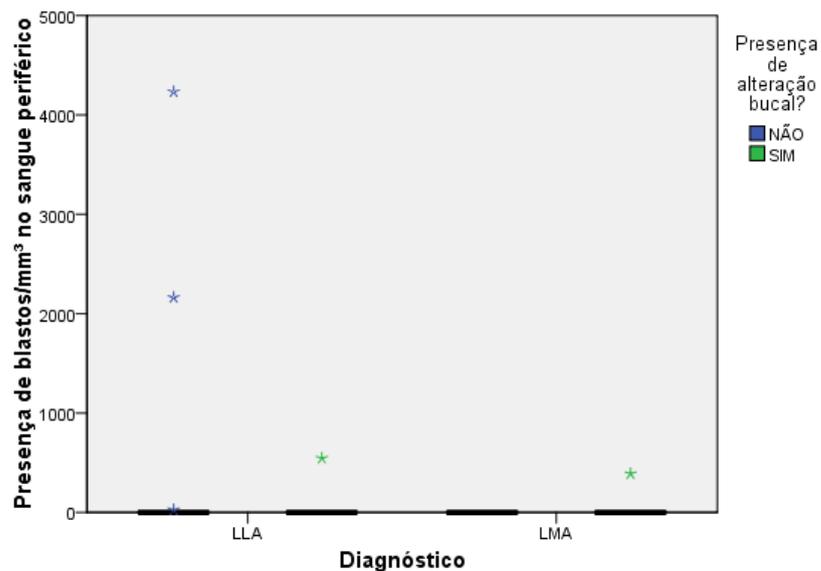


Gráfico 15. Contagem de blastos em M2

Os neutrófilos estiveram em maior quantidade em pacientes com manifestações orais em LMA 3402,75/mm³ e LLA 1285,38/mm³. Seguido do grupo sem manifestações orais LMA 1135,67/mm³ e LLA 1089,52/mm³, respectivamente.

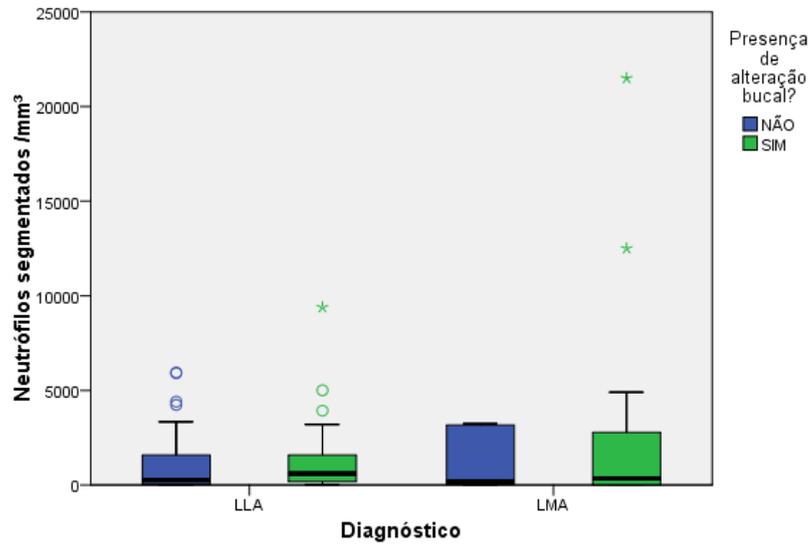


Gráfico 16. Contagem de neutrófilos em M2

Os linfócitos estiveram em maior quantidade em pacientes com LLA sem manifestações orais 1115,33/mm³ e LMA com manifestações orais 1069,08/mm³. Seguido de LMA sem manifestações orais 1046,33/mm³ e LLA com manifestações orais 1024/mm³

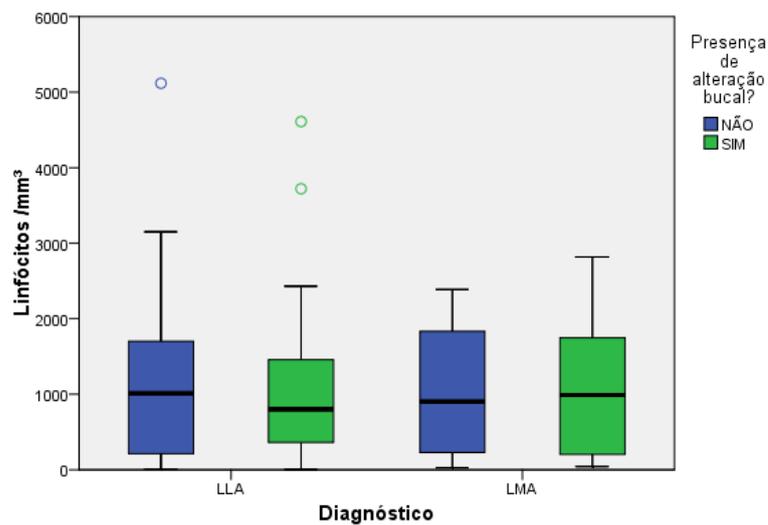


Gráfico 17. Contagem de linfócitos em M2

Os eosinófilos estiveram em maior quantidade em pacientes com manifestações orais em LMA 93,9/mm³ e LLA 67,02/mm³. Seguindo do grupo sem manifestações orais em LMA 32,16/mm³ e LLA 30,91/mm³.

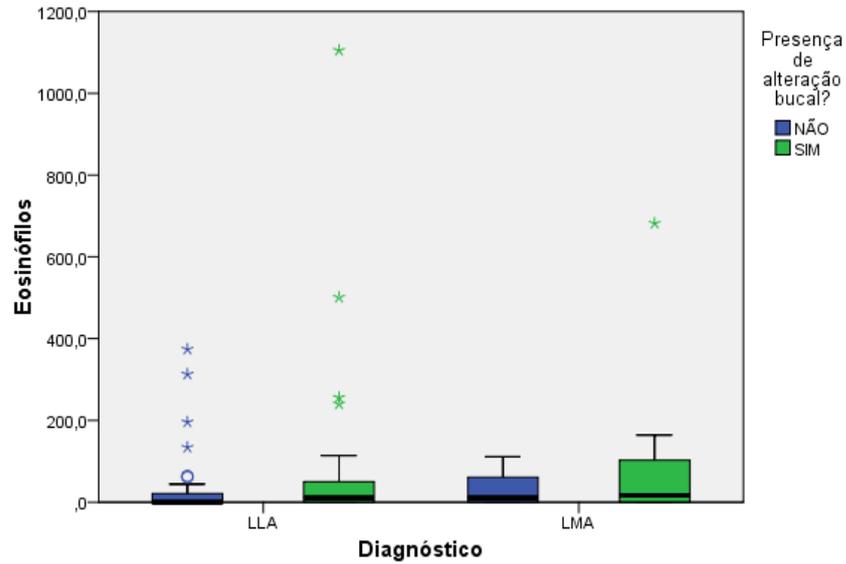


Gráfico 18. Contagem de eosinófilos em M2

Os basófilos estiveram em maior quantidade em pacientes com LMA no grupo com manifestações orais 32,33/mm³ e sem manifestações orais foi de 8,83/mm³. Seguindo de LLA com manifestações orais 3,33/mm³ e sem manifestações orais foi 2,78/mm³.

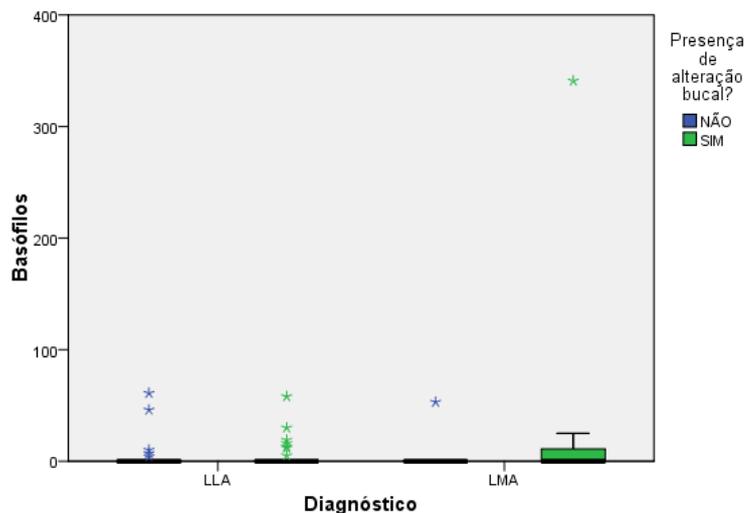


Gráfico 19. Contagem de basófilos em M2

As plaquetas estiveram em maior quantidade em pacientes com LLA sem manifestações orais foi 229565/mm³ e LMA com manifestações orais 208266/mm³. Seguido de LLA com manifestações orais 188391/mm³ e LMA sem manifestações orais de 95000/mm³.

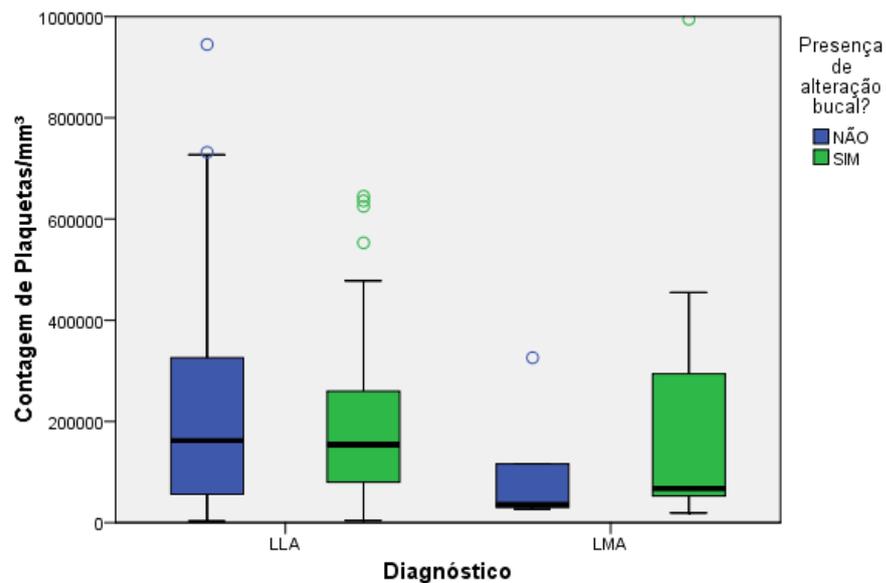


Gráfico 20. Contagem de plaquetas em M2

A diferença dos parâmetros hematológicos entre M1 e M2 deu-se da seguinte forma. Em M1 hemácias, leucócitos, linfócitos, blastos e basófilos apresentaram valores maiores que em M2. Em contrapartida, em M2 hemoglobina, hematócrito, neutrófilo, eosinófilos e plaquetas estiveram com valores mais altos que em M1.

Considera-se que a maioria das células sanguíneas estão abaixo dos valores de referências, plaquetas está abaixo apenas em M1. Os leucócitos (em M1) e blastos, estes estão acima dos valores de referência. Já os linfócitos, eosinófilos e basófilos estão dentro dos valores de referências em ambos os momentos.

DISCUSSÃO

O presente estudo avaliou a incidência de leucemias agudas, sendo estas LLA e LMA, no período de um 1 ano coletado em 5 momentos, (M1) após o diagnóstico, M2 (um mês após o diagnóstico), M3 (3 meses após o diagnóstico), M4 (6 meses após o diagnóstico) e M5 (um ano após o diagnóstico). A maneira a qual foi coletado os dados foi de acordo com as etapas do tratamento quimioterápico. O tratamento da LMA dura em torno de 7 meses e o da LLA em torno de 24 meses, tempo este determinado pelo estado de saúde do paciente. As etapas seguem o mesmo fluxo, desde a indução, consolidação e intensificação, o diferencial está no tempo, na LMA o intervalo é 4 semanas de uma etapa para outra a terminar pela etapa de consolidação com duração de 5 meses e na LLA o intervalo é de 8 semanas como adicional da etapa de manutenção com duração de 18 meses.

Durante a revisão da literatura sobre as manifestações orais constatou-se uma lacuna em relacionar esses achados com os índices hematológicos e ainda diferenciar se tais manifestações estão diretamente relacionadas a doença de base ou se representam apenas sequela do tratamento. Os achados desse estudo corroboram com os resultados dos estudos citados na revisão de literatura, os quais estão listados na tabela a seguir.

TÍTULO	AUTORES/REVISTA	DESENHO DO ESTUDO	RESULTADOS
Oral health status in adult patients with newly diagnosed acute leukemia.	BUSJAN R., Et al. Clin Oral Investigations 2018	Estudo transversal	Foram 62% (24/39) pacientes que apresentaram lesões na mucosa oral, foram estas hiperplasia, petéquias, eritema e sangramento e palidez de mucosa
Leucemia linfoblástica de células b (LLA-B): Incidência de agravos bucais e índices hematológicos em pacientes pediátricos em tratamento pelo protocolo GBTLI LLA-2009.	PAIVA-NETO, G. O. P. 2018	Estudo prospectivo	As manifestações foram mucosite 14,29% (n=3), 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)

Oral Manifestations and Complications in Childhood Acute Myeloid Leukemia.	CAMMARATA-SCALISI, F. ET AL., Cancers 2020	Revisão de literatura	Os achados foram petéquias ou sangramento espontâneo em 56% dos pacientes, ulceração da mucosa em 53% e aumento gengival em 36%
Oral health in children with acute lymphoblastic leukaemia: before and after chemotherapy treatment	PARRA, J. J.; ET AL. Eur Arch Paediatr Dent. 2019	Estudo transversal Prospectivo	Mucosite bucal acometeu 75% (n=24) dos pacientes, sendo 34,4% (n=11) grau 1 e 40,6% (n=13) grau 2 no D17. Palidez de mucosa foi observada em 31,25% (n=10) pacientes, enquanto 25% (n=8) apresentaram equimose no D1.
Manifestações bucais da leucemia linfoblástica: estudo clínico prospectivo em centro de referência hematológico no Amazonas	MELLO E PIAS, M. C; PAIVA NETO, G. O; BOLOGNESE, C. B; FERREIRA; LIBÓRIO-KIMURA, T. N.	Estudo transversal, prospectivo	Manifestações bucais vistas em 44% (n=11) dos pacientes, sem diferenças entre os dois momentos avaliados. Das 19 manifestações encontradas, petéquias foram observadas em 31,6% (n=6) dos exames, seguido de ressecamento labial em 26,3%(n=5) e mucosite bucal em apenas 15,8% (n=3) .
Disfunções orofaciais em pacientes infantojuvenis com leucemia aguda.	SOUZA FILHO, G.R. Et al Audiol., Commun. Res. 2022	Estudo prospectivo	As manifestações foram mucosite (n=4) em lábios, língua, assoalho bucal, orofaringe, herpes simples em gengiva (n=1) e palato duro e gengiva (n=1)

Tabela 6. Pesquisa por referencial teórico na literatura sobre as manifestações orais relacionadas as leucemias agudas

Os estudos anteriores realizados na instituição trazem dados sobre prevalência, apenas um tipo de leucemia, sendo em sua maioria LLA de maneira transversal, com idades limitadas até 18 anos, limitados ao dia 50 após o início da

quimioterapia. Propomos um tempo maior de acompanhamento para melhor entendimentos das manifestações orais como passar do tempo.

Esta pesquisa possui uma amostra de 117 pacientes, destes apenas 110 passaram por avaliação odontológica e 52,72% (n=58) apresentaram manifestações orais, contando com um total de 103 episódios de manifestações orais em diferentes momentos.

O estudo de Mendonça, et al (2012) contou com uma amostra de 71 pacientes de LLA, 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. Os pacientes desenvolveram úlceras na mucosa, palato duro e lábio. As lesões foram acompanhadas de dor, hiperemia e deposição de fibrina. A quantidade de episódios de diversas manifestações orais nesta pesquisa, também foi de 103 episódios, porém, distribuído em LLA (n=82) e LMA (n=21), o qual a manifestação oral mais incidente foi mucosite.

Os resultados encontrados na presente pesquisa, apontaram para uma proporção de 1,2:1 entre sexo masculino 54,70% (n=64) e feminino 45,29% (n=53), o que se mostra de acordo com a literatura e também aproximado com o trabalho de Paiva-Neto (2018), que encontrou uma proporção de 1,3:1 entre sexo masculino e feminino e Melo e Pias (2020) encontrou em sua amostra 64% sexo masculino e 56% sexo feminino pesquisas estas realizada na mesma fundação hospitalar, mostrando uma semelhança nas coletas.

A casuística encontrada na pesquisa de Paiva-Neto (2018), foi de 21 pacientes com LLA B recrutados em um período de 7 meses, no trabalho de Gualberto da Cunha (2016) foram 20 pacientes com duração de 8 meses e o de Melo e Pias (2020) 25 pacientes durante 1 ano. A pesquisa em questão conta com 117 pacientes coletadas de 2018 a 2020, equivalente a 39 pacientes por ano, considerando dois tipos de leucemia agudas, sendo LLA e LMA.

No estudo de Farias (2014) 92 pacientes foram acompanhados durante a pesquisa, sendo 53,3% do sexo masculino e 46,7% do sexo feminino, com mediana de idade de 6 anos, variando entre 2 e 10 anos. Cerca de 65 (70,7%) dos pacientes apresentaram mucosite no 7º dia. Dos 92 indivíduos testados, 59 (64,1%)

apresentaram anticorpos para HSV-1, 57 (62%) para EBV, 75 (81,5%) para CMV IgG e 21 (22,8%) para CMV IgM;

A literatura mostra dados sobre a prevalência que varia entre 36,4% e 95% de manifestações orais, tais como mucosite, candidíase, herpes simples, dentre outros, entre pacientes com LLA, durante o tratamento quimioterápico (PONCE-TORRES, et al., 2010). Devido à falta de trabalhos mostrando a incidência, neste estudo foi coletado as manifestações orais conforme sua aparição nos determinados momentos estipulados e desta forma foi observado uma incidência de manifestações orais em 52,72% (n=58), sendo 79,3% (n=46) em LLA e 20,7% (n=12) em LMA sendo mais visíveis no momento de um mês após o diagnóstico (M2).

No estudo prospectivo de Parra (2019), observou-se 32 pacientes entre 1 e 14 anos diagnosticados com LLA. Pacientes examinados antes e no 17º dia após a quimioterapia. Mucosite bucal acometeu 75% (n=24) dos pacientes, sendo 34,4% (n=11) grau 1 e 40,6% (n=13) grau 2 no D17. Palidez de mucosa foi observada em 31,25% (n=10) pacientes, enquanto 25% (n=8) apresentaram equimose no D1. Neste trabalho a mucosite oral acometeu 32,92%(n=27) em pacientes com LLA e 4,76% (n=1) em LMA, já palidez em mucosa foi encontrado em um único paciente com LMA 4,76% (n=1).

No estudo de Melo e Pias (2020), 25 pacientes diagnosticados com LL-B ou T e tratados sob protocolo GBTLI LLA-2009 e BFM 2009. Mucosa bucal avaliada no D0/D1 e D15. Manifestações bucais vistas em 44% (n=11) dos pacientes, sem diferenças entre os dois momentos avaliados. As mais incidentes foram a presença de petéquias, 31,6% (n=06), o ressecamento labial 26,3% (n=5). A manifestação específica do tratamento quimioterápico foi mucosite bucal 15,8% (n=3). As demais manifestações observadas foram equimose 10,5% (n=2), enquanto palidez de mucosa, úlcera bucal e pericoronarite foram diagnosticadas em 5,3% (n=1) em 3 paciente diferentes, respectivamente.

Esta pesquisa é um estudo de coorte retrospectivo e epidemiológico. Dentre os pacientes que apresentaram alterações orais utilizaram os protocolos terapêuticos GBTLI 15,51% (n=9) e o BFM 2009 39,65% (n=23) do total de 58 pacientes, o período de acompanhamento foram 5 momentos no total de um ano a contar da data do diagnóstico. As manifestações orais observadas nos pacientes que utilizaram estes

protocolos foram mucosite corroborando com o trabalho de Mello e Pias et al (2020), porém não foram encontradas petéquias em pacientes com LLA, mas sim em LMA. Em contrapartida, foram observadas outras manifestações como lesão ulcerada, atrofia, eritema, hiperemia, pus, lesão sem especificação, candidíase, queilite angular, herpes, sialorreia e sangramento.

O estudo transversal de Souza Filho (2022) identificou a ocorrência de disfunções orofaciais em pacientes infantojuvenis com leucemia aguda, avaliados entre o trigésimo (D30) e o trigésimo terceiro dia (D33) da fase de indução da remissão. Nos pacientes avaliados, 91,3% dos pacientes avaliados foram diagnosticados com leucemia linfóide aguda (LLA), destes 30,4% (n=7) apresentaram lesões orais no final da fase de indução. Foi observada mucosite (n=5), herpes (n=1) e morsicatio buccarium (n=1).

Nesta pesquisa 84,61% foram diagnosticados com LLA, o M2 que é o momento de 1 mês após o diagnóstico, encontra-se no momento equivalente a indução, e esta etapa foi a com maior quantidade de alterações orais 32,60% (n=15) em momentos isolados entre elas mucosite e herpes, nesta pesquisa não foi relatado morsicatio buccarium

A literatura científica produzida até o momento não inclui tantos estudos relacionados as manifestações orais em LMA e os que estão disponíveis trazem a hiperplasia gengival como manifestação oral mais comum em LMA. Ainda assim, há um número limitado de estudos relatando a incidência de alterações orais em LMA

Nesta pesquisa as manifestações orais foram encontradas em 30,7% (n=12) pacientes com LMA. As primeiras manifestações da doença LMA, no momento do diagnóstico foram hiperplasia gengival 9,52% (n=2) e lesão ulcerada 19,04% (n=4) estas duas primeiras também vistas em outros momentos, palidez em mucosa 4,76% (n=1), herpes 4,76% (n=1), edema gengival 4,76% (n=1). As demais manifestações foram observadas no decorrer do tratamento foram gengivorragia 4,76% (n=1), mucosite 4,76% (n=1), queilite angular 4,76% (n=1), eritema 14,28%(n=3), atrofia 9,52% (n=2), lesão 14,28% (n=3) e petéquias 4,76% (n=1). Não houve relatos de sarcoma mielóide. Os principais sítios acometidos foram gengiva e mucosa de revestimento.

Busjan, et al., (2018), em um estudo transversal, comparou as lesões de mucosa oral de 39 pacientes com leucemia (26 LMA e 13 LLA) com as de 38 pacientes saudáveis. Durante a inspeção oral, foram encontradas alterações orais em 69,23% dos pacientes com LMA e em 46,15% dos pacientes com LLA. No geral, 62% (24/39) dos pacientes apresentaram lesões na mucosa oral durante a triagem. Os achados foram hiperplasia, petéquias, eritema e sangramento e palidez de mucosa. As manifestações orais mais importantes para LMA e LLA foram respectivamente hiperplasia gengival e petéquias.

De acordo com a revisão de literatura de Cammarata-Scalisi (2020) as manifestações orais da leucemia mieloide aguda incluem petéquias ou sangramento espontâneo em 56% dos pacientes, ulceração da mucosa em 53% e aumento gengival em 36%, com ou sem necrose. Essas características são as manifestações diagnósticas iniciais mais comuns da leucemia. Além da palidez da mucosa, pode ocorrer infecções oportunistas herpéticas e candidíase, artrite da articulação temporomandibular e lesões osteolíticas na mandíbula.

As manifestações orais da LMA são comuns e podem aparecer na fase precoce da doença. Tonetti et al., (2021) avaliou a incidência das manifestações orais como forma de diagnóstico precoce de LMA, por meio de uma revisão de literatura. Observou que os sinais e sintomas orais primários manifestam-se em aproximadamente 90% dos casos e consistem basicamente em: ulcerações, petéquias, púrpuras, sangramento oral espontâneo, hiperplasia gengival (acompanhada ou não de necrose), lábios fissurados, além de infecções oportunistas recorrentes. O grave sarcoma mieloide, um tumor extramedular sólido em 5% dos casos.

Na revisão de literatura de Quipes, et al., (2022) um total de 31 estudos foram incluídos, com um total de 33 indivíduos identificados. Havia 57,57% (n=19) homens e 42,42% (n=14) mulheres. A faixa etária foi de 1,6 a 74 anos. A leucemia mieloide aguda (72,72%) e a leucemia linfóide aguda (18,18%) ambas apresentaram mais manifestações orais como primeiros sinais clínicos da doença. Todos os indivíduos com leucemia apresentavam lesões, como úlcera, erosão, sangramento, equimose, alteração da coloração das mucosas azuladas ou pálidas e áreas de necrose tecidual. Os principais sítios foram gengiva e mucosa de revestimento.

Leva-se em consideração a presença de uma equipe odontológica atuante na instituição, onde estes avaliam os pacientes e removem potenciais focos de infecções orais, através de raspagem e alisamento radicular, profilaxia, restaurações e exodontias, e desta forma os pacientes seguem para a quimioterapia. Notou-se também a presença de um esquema de laserterapia profilática de baixa potência nos pacientes em tratamento, também realizado pela equipe odontológica, dadas as propriedades anti-inflamatórias e de reparação deste tipo de terapia adjuvante.

Há a possibilidade de uma baixa toxicidade dos protocolos terapêuticos, esta pesquisa registrou 11 diferentes protocolos quimioterápicos utilizados ao longo do período da pesquisa. São situações que podem ocasionar possíveis interferências nas incidências.

Parâmetros hematológicos

De acordo com os achados deste estudo foram encontrados em cada momento especificado por doença de base os seguintes parâmetros odontológicos.

No momento 1 o grupo de LLA com manifestações orais apresentaram toda a série vermelho abaixo dos valores de referência, hemácias (3,14 milhões/mm³), hemoglobina (9,08 g/dL), hematócrito (27,27%), também tendo uma população anêmica. Também apresentou neutropenia (1232,13/mm³) e trombocitopenia (113828/mm³). As demais células, linfócitos (2784,07/mm³) e basófilos (24,13/mm³) estavam dentro dos valores de referências, em contrapartida os leucócitos (32746,78), eosinófilos (644,67/mm³) e blastos (21121,72/mm³) estavam acima, caracterizando leucocitose e eosinofilia.

Os pacientes LMA com manifestações orais também apresentaram toda a série vermelho abaixo dos valores de referência, hemácias (2,69 milhões/mm³), hemoglobina (7,95 g/dL), hematócrito (24,42%), também tendo uma população anêmica. Apresentou neutropenia (1232,13/mm³) e trombocitopenia (45416/mm³). As demais células, eosinófilos (177,83/mm³), basófilos (2,50/mm³) estavam dentro dos valores de referências, em contrapartida e estavam acima, leucócitos (54145/mm³), linfócitos (4572,83/mm³) e blastos (38159,83) caracterizando leucocitose e linfocitose.

No momento 2, os pacientes de LLA com manifestação oral apresentou toda a série vermelho abaixo dos valores de referência, hemácias (3,02 milhões/mm³), hemoglobina (8,83 g/dL, hematócrito (25,91%), também tendo uma população anêmica. Também apresentou leucopenia (3665,96/mm³) e neutropenia (1285,38/mm³). As demais células, linfócitos (1024/mm³) eosinófilos (67,02/mm³), basófilos (3,33/mm³) e contagem de plaquetas (188391,30/mm³) também estavam dentro dos valores de referência.

Os pacientes de LMA com manifestação apresentou toda a série vermelho abaixo dos valores de referência, hemácias (3,06 milhões/mm³), hemoglobina (8,57 g/dL) e hematócrito (26,60%), também tendo uma população anêmica. As demais células, leucócitos (6031,67/mm³), linfócitos (1069,08/mm³), neutrófilos (3402,75/mm³), eosinófilos(93,9/mm³), basófilos (32,33/mm³) e plaquetas (208266/mm³) estavam dentro dos valores de referência.

A literatura aponta para a neutropenia como fator que propicia o surgimento destas manifestações orais. 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.

Na contagem do hemograma, cerca de 60% dos pacientes apresentam leucócitos superiores a 10.000/mm³ e em 15% dos casos está acima de 100.000/mm³. Entretanto, 25% dos pacientes com LLA apresentam leucopenia com leucócitos inferiores a 4.000/mm³. Podem ainda apresentar anemia, plaquetopenia geralmente abaixo de 100.000, mas em alguns casos, abaixo de 50.000. A presença de mais de 5% de blastos no sangue periférico indica leucemia aguda. Algumas vezes, o hemograma é tão característico que não deixa dúvidas quanto ao diagnóstico, como nos casos de leucometria de 100.000 e predomínio de blastos no sangue periférico (FICHEL, 2012).

No estudo de Fichel (2012) o mesmo relatou três casos eram pacientes homens e jovens, que tiveram discreta anemia e plaquetopenia, sendo que o terceiro caso teve um número de plaquetas muito baixo, que corresponde à minoria de pacientes

acometidos pela doença. O primeiro e o terceiro caso apresentaram leucocitose que corresponde a 85% dos casos, ou seja, a maioria. O segundo caso teve leucopenia, correspondendo a apenas à 25% dos achados comuns. Além disso, o primeiro e o terceiro caso mostraram 94 e 80% de blastos no sangue periférico.

No estudo de Paiva-Neto (2018), uma vez que o paciente que desenvolveu este agravo, apresentou neutropenia em todos os momentos da préfase e indução, com uma média de 400 células/mm³, com sua contagem mais 91 baixa, de 380 células/mm³ coincidindo com o momento do tratamento em que o mesmo apresentou o agravo bucal. O paciente que desenvolveu gengivorragia ao longo de toda a préfase e indução apresentava uma plaquetopenia severa, com uma média de 40000 p/mm³, além de todos os parâmetros do eritrograma alterados para valores abaixo dos de referência em todos os momentos da préfase e 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%.

No estudo de Pierre (2019) caracterizou o perfil clínico e epidemiológico de pacientes com LMA no Estado do Amazonas tratados no HEMOAM. Foram 194 pacientes diagnosticados. A idade média da população foi de 46 anos. A mediana da hemoglobina foi 8,4 (intervalo 4,1- 14) g/dl, com mediana do VCM 89 (intervalo 69,10- 115,8) fl. A mediana da contagem de leucócitos foi 11660/mm³ e mediana da plaqueta foi 43000/mm³. A linhagem de tratamento mais usado no adulto foi 3+7, nas crianças foi o BFM 2004. A taxa de óbito foi 67,59% (PIERRE 2019)

CONCLUSÃO

A incidência de manifestações orais em pacientes com leucemias agudas mostrou-se frequente sendo a maioria delas no momento de um mês após o diagnóstico. Deve-se considerar que este trabalho é um estudo de incidência em 5 momentos, o que eleva a quantidade de manifestações orais relatadas. São necessários estudos adicionais para verificar com exatidão que elementos podem interferir neste desfecho para melhor elucidação deste achado

REFERÊNCIAS

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.

BHAMBAL, A. M., ET AL. Oral manifestations of systemic leukemia-first sign of presentation. *J Indian Soc Periodontol.* n.25, p.47-9. Jul-Aug. 2021

BODDU P.; Et al. Necrotizing fungal gingivitis in a patient with acute myelogenous leukemia: Visible yet obscure. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, v.30, n.1, p. 50-4. 2017

BUSJAN R., Et al. Oral health status in adult patients with newly diagnosed acute leukemia. *Clin Oral Investigations.* v.22, p. 411–18. 2018

CAMMARATA-SCALISI, F. ET AL.,. Oral Manifestations and Complications in Childhood Acute Myeloid Leukemia. *Cancers (Basel).* n.12, v.6, p.1634. Jun. 2020

CUNHA, R. G. Quantificação do HSV-1 na mucosa bucal de pacientes pediátricos com Leucemia Linfoblástica Aguda [Dissertação de Mestrado] Amazonas; Faculdade de Odontologia da Universidade Federal do Amazonas; 2016.

FADEL, A.P. Investigação laboratorial de Leucemia Linfóide Aguda. *AC&T CIENTÍFICA*, São José do Rio Preto, 1, 1-10, 2010.

FRANCISCONI, C. F., et al., Leukemic oral manifestations and their management. *Asian Pac. J. Cancer Prev.*, v. 17, n. 3, p. 911-3, 2016.

FICHEL, R. R. P. O hemograma do paciente com leucemia linfóide aguda. *Academia de ciência e tecnologia.* 2012

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.

GÜRKAN, A., Et al. Interleukin-6 Family of Cytokines in Crevicular Fluid of Renal Transplant Recipients With and Without Cyclosporine A-Induced Gingival Overgrowth. *J Periodontol.* v.86 p.1069–77. 2015

HOFFBRAND, A. V.; MOSS, P. A. H. *Fundamentos em Hematologia.* 6. ed. Porto Alegre: Artmed, 2018

LOWAL, K. A.; Et al. Dental considerations for leukemic pediatric patients: um updated review for general dental practitioner. *Mater Sociomed.* n.27, v.5, p.359-62. 2015

MENDONÇA, R. M.; Et al. Prospective evaluation of HSV, Candida spp., and bucal bacteria on the severity of oral mucositis in pediatric acute lymphoblastic leukemia. Support Care Cancer, v. 20, n. 5, p.1101-7. Mai. 2012

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.

PARRA, J.J., Et al. Oral health in children with acute lymphoblastic leukaemia: before and after chemotherapeutic treatment Eur Arch Paediatr Dent. n.21, v.1, p.129-36. Fev.2020

PASSOS, P; CRESPO, A. Enfermagem Oncológica Antineoplásica. São Paulo: Lemar, 2015.

PEZZINI TJ, Castro FS. Alterações hematológicas na leucemia Linfóide aguda (LLA). Estudos, 41, 4, 767-776, 2014.

PIAS M, PAIVA G NO, FERREIRA C, LIBÓRIO-KIMURA T. Manifestações bucais da leucemia linfoblástica: estudo clínico em centro de referência hematológico no Amazonas. Rev Port Estomatol Med Dentária e Cir Maxilofac.v.61, n3, p.4-10. 2020

PONCE-TORRES, E., ET AL. Oral manifestations in pediatric patients receiving chemotherapy for acute lymphoblastic leukemia., Clin Pediatr Dent. n.34, v.3, p.275-9. 2010

QUISPE, ET AL.,. Oral manifestations of leucemia as part of early diagnosis. Hematol Transfus Cell Ther. p.1-10. Nov.2021

SAINT PIERRE, S. Caracterização clínica e epidemiológica dos pacientes com diagnóstico de Leucemia Mieloide Aguda no Estado do Amazonas tratado no HEMOAM. UEA-ESA / Fhemoam. 2019. 79 f. Ilust. Dissertação (Mestrado em Ciências Aplicadas em Hematologia) – Universidade do Estado do Amazonas. Escola de Ciências da Saúde (ESA) e Fundação Hospitalar de Hematologia e Hemoterapia do Amazonas.

SANCHEZ, L. H. B. Diagnóstico laboratorial das leucemias agudas. Academia de Ciências e Tecnologia. 2020

SANTOS, M. M. F. LEUCEMIA MIELOIDE, AGUDA E CRÔNICA: DIAGNÓSTICOS E POSSÍVEIS TRATAMENTOS. Revista Saúde em Foco. n. 11, p.279-94. 2019

SOUZA FILHO, G.R. Et al. Disfunções orofaciais em pacientes infantojuvenis com leucemia aguda. Audiol., Commun. Res. 27. 2022

TONETTI, B. B. T., Et al. Detecção precoce das manifestações orais na leucemia mieloide aguda. 2021

CONCLUSÃO

A incidência de manifestações orais em pacientes com leucemias agudas mostrou-se frequente sendo a maioria delas no momento de um mês após o diagnóstico. Deve-se considerar que este trabalho é um estudo de incidência em 5 momentos, o que eleva a quantidade de manifestações orais relatadas. São necessários estudos adicionais para verificar com exatidão que elementos podem interferir neste desfecho para melhor elucidação deste achado

REFERÊNCIAS

- ABBOTT, Brian L. Chronic lymphocytic leukemia: recent advances in diagnosis and treatment. *The Oncologist*. Colorado, v.11, p.21-30. 2006
- ABRAHAMSSON, J., Et al. Response-guided induction therapy in pediatric acute myeloid leukemia with excellent remission rate. *J. Clin. Oncol.* n.29, p.310-5. 2011.
- AGGARWAL, A.; PAI, K. M. Orofacial Manifestations of Leukemic Children on Treatment: A Descriptive Study. *Int J Clin Pediatr Dent.* v.11, n.3, p.193-8. 2018
- ALL IC-BFM 2009. A Randomized Trial of the I-BFM-SG for the Management of Childhood non-B Acute Lymphoblastic Leukemia. Disponível em: <http://www.bialaczka.org/wp->
- ALVAREZ, R. H.; KANTARJIAN, H.; CORTES, J. E. The biology of chronic myelogenous leukemia: implications for imatinib therapy. *Semin Hemato.* v.44, Suppl 1, p. 4-14. Jan. 2007
- AMARAL, C. M.; JUVENALE, M. Leucemia linfóide aguda em pacientes infanto-juvenis / Acute lymphoid leukemia in child-youth patients. *Brasilian Journal of Health Review.* v. 3, n. 3. 2020
- ANDRADE, F.A.; SANTOS, P.S.S.; FREITAS, R.R. Manifestações bucais em pacientes com leucemia mieloide e aguda (LMA). *Arq Med Hosp Fac Cienc Med Santa Casa. São Paulo.* n.53, v.2, p.85-7. 2008.
- 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.
- ANJOS, A. R.; ALVARES-SILVA, M.; BORELLI, P. Matriz Extracelular e Leucemia. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter.* v.22, n.3, p.404-412. 2000
- AN, Q.; FNA, C. H.; XU, S. M. Recent perspectives of pediatric leukemia - an update. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* n.21, v.4, p.31-6. Out. 2017
- 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. 2391-406. 2016.
- ATIENZA, A. L. Leucemias. Leucemia linfoblástica aguda. *Pediatria Integral,* v. 16, n. 6, p.453-62. 2012.
- ANTONINI, M F; LEMES, L T O; MOZZINI, C B. Manifestações Oraís da Leucemia no Momento do Diagnóstico. *Rev. bras. Cancerol.* n. 64, v.2, p. 227-235. Abr-jun. 2018
- BACCARANI, M., Et al. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leucemia. *Blood.* n.122, v.6, p.872-84.2013

BACHER, U.; SCHNITTGER, S.; HAFERLACH, T. T. Molecular genetics in acute myeloid leucemia. *Curr Opin Oncol.* n. 22, v. 6, p.646-55. Nov. 2010

BAIN, B. J. Diagnosis from the blood smear. *N Engl J Med.*; v.353, n.5, p.498-507. 2005

BARBOSA, Alessandra Bigal. *Câncer - Uma Visão Multiprofissional*. 1. Ed. São Paulo: Editora Manole Ltda, 2010, p. 153-75.

BARBOSA J.M. Excesso de peso e fatores associados em sobreviventes de Leucemia Linfóide aguda tratados em um centro de referência do Nordeste do Brasil/Janine Maciel Barbosa. – Recife: O autor, 2015. 163 folhas: il.; 30 cm. Tese (doutorado) – Universidade Federal de Pernambuco, CCS. Programa de Pós-Graduação em Nutrição, 2015

BARBOSA S F C, et al. Aspectos epidemiológicos dos casos de leucemia e linfomas em jovens e adultos atendidos em hospital de referência para câncer em Belém, Estado do Pará, Amazônia, Brasil. *Rev Pan-Amazônica Saúde.* v6, p. 43–50. 2015

BHAMBAL, A. M., ET AL. Oral manifestations of systemic leukemia-first sign of presentation. *J Indian Soc Periodontol.* n.25, p.47-9. Jul-Aug. 2021

BODDU P.; Et al. Necrotizing fungal gingivitis in a patient with acute myelogenous leukemia: Visible yet obscure. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, v.30, n.1, p:50-4. 2017

BORTOLHEIRO, T. C.; CHIATTONE, C. S. Leucemia Mieloide Crônica: história natural e classificação. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter.* 2008, vol.30, suppl.1, p.3-7.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas em Oncologia/Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde – Brasília : Ministério da Saúde, 2014.

BREVIGLIERI, R M C; CHOAIKY, A C C. O Cuidado Multiprofissional do Paciente OncoHematológico. In: BIFULCO, Vera Anita; FERNANDES JÚNIOR, Hézio Jadir; BARBOSA, Alessandra Bigal. *Câncer - Uma Visão Multiprofissional*. 1. Ed. São Paulo: Editora Manole Ltda, 2010, p. 153-175.

BUSJAN R., Et al. Oral health status in adult patients with newly diagnosed acute leukemia. *Clin Oral Investigations.* v.22, p. 411–18. 2018

CALDAS JUNIOR A, ET al. Alterações bucais em pacientes submetidos ao tratamento quimioterápico de câncer na rede pública de Recife-PE. *Ciênc biol saúde.* n.2, v.2, p. 37-46. 2015

CAMMARATA-SCALISI, F. ET AL.,. Oral Manifestations and Complications in Childhood Acute Myeloid Leukemia. *Cancers (Basel)*. n.12, v.6, p.1634. Jun. 2020

CAMPOS L.; ET AL. Laserterapia no tratamento da mucosite oral induzida por quimioterapia: relato de caso. *Rev. Assoc. Paul. Cir. Dent.* v.67, n.2. Sao Paulo. 2013

CARNEIRO, F.M.; SILVA, L.C.P.; CRUZ, R.A. Manifestações bucais das leucemias agudas na infância. *Arquivo Brasileiro de Odontologia*. n.4, v.1, p. 40-54. 2010.

COOPER, T.M., Et al. AAML03P1, a pilot study of the safety of gemtuzumab ozogamicin in combination with chemotherapy for newly diagnosed childhood acute myeloid leukemia. A report from the Children's Oncology Group. *Cancer* n.118, p.761-9. 2012.

CORNACCHIONI, A. L.; ODONE FILHO, V. Leucemia na infância. *Prática Hospitalar*, v. 8, n. 44, p. 9-15, 2006

COSTA, S. S.; SILVA, A. M.; MACEDO, I. A. B. Conhecimento de manifestações orais da leucemia e protocolo de atendimento odontológico. *Revista de Odontologia da Universidade Cidade de São Paulo.*; n.23, v.1, p. 70-8, Jan/Abr. 2011

COSTA SS, SOUZA HR, COSTA IS. O papel do cirurgião-dentista no diagnóstico precoce da leucemia e sua responsabilidade ética e legal – Revisão de literatura. *Rev Bras Odontol Leg RBOL*. 2017; 4(2):65-77.

CURRA., ET AL. Protocolos quimioterápicos e incidência de mucosite bucal. *Revisão integrativa. Einstein*. v.16, n.1. São Paulo. Abr. 2018

CUSCHIERI S. The STROBE guidelines. *Saudi J Anaesth.*;v.13, n.1, p.31-4. 2019

CUNHA, R. G. Quantificação do HSV-1 na mucosa bucal de pacientes pediátricos com Leucemia Linfoblástica Aguda [Dissertação de Mestrado] Amazonas; Faculdade de Odontologia da Universidade Federal do Amazonas; 2016.

DE OLIVEIRA, J. M. S. Análise da microbiota bucal de pacientes com leucemia linfoblástica aguda / Juliana Maria Souza de Oliveira. 2015 121 f.: il.; 31 cm. Orientadora: Tatiana Nayara Libório Kimura Coorientadora: Juliana Vianna Pereira Dissertação (Mestrado em Odontologia) - Universidade Federal do Amazonas. 2015

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

DESCHLER, B., LÜBBERT, M. *Acute myeloid leukemia: Epidemiology and etiology. Cancer, v.107, n.9, p.2099–2107. 2006.*

DÖHNER., Et al. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet .*Blood. v.115, n.3, p.453-74. Jan.2010*

DORES, G.M.; Et al. Acute leukemia incidence and patient survival among children and adults in the United States, 2001–2007. *Blood. v.119, p.34–43. 2012*

FADEL, A.P. *Investigação laboratorial de Leucemia Linfoide Aguda. AC&T CIENTÍFICA, São José do Rio Preto, 1, 1-10, 2010.*

FAILACE, R.; FERNANDES, F. *Hemograma – Manual de interpretação. 6ª. Ed. Artmed. São Paulo, 2015.*

FARIAS, A. B. S. *Estudos relacionados à mucosite oral e sua repercussão em pacientes jovens com câncer/ Andreza Barkokebas Santos dde Farias – Recife: O autor. 92f.;il;30 cm. Orientador: Jair Carneiro Leão. Tese (Doutorado) – Universidade Federal de Pernambuco. CCS Pós-graduação em Odontologia. 2014.*

FICHEL, R. R. P. *O hemograma do paciente com leucemia linfoide aguda. Academia de ciência e tecnologia. 2012*

FRANCISCONI, C. F., et al., *Leukemic oral manifestations and their management. Asian Pac. J. Cancer Prev., v. 17, n. 3, p. 911-3, 2016*

FREITAS DE MORAIS, E. *Manifestações orais decorrentes da quimioterapia em crianças portadoras de leucemia linfocítica aguda. Braz. j. otorhinolaryngol. v.80, n.1. Jan-fev. 2014.*

Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. *Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil / Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. – Rio de Janeiro : INCA, 2019.*

GIL, E. A. *Investigação das alterações citogenéticas em pacientes pediátricos com leucemia linfoide/Erica Aires Gil.- Natal, 2011. 97f. Dissertação (Mestrado) – Programa de Pós Graduação em Ciências Farmacêuticas. Centro de Ciências da Saúde. Universidade Federal do Rio Grande do Norte. Natal, 2011*

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.*

GÜRKAN, A., Et al. Interleukin-6 Family of Cytokines in Crevicular Fluid of Renal Transplant Recipients With and Without Cyclosporine A-Induced Gingival Overgrowth. *J Periodontol.* v.86 p.1069–77. 2015

HAMERSCHLAK, N. Leucemia, citogenética, genética, fatores prognósticos. *J Pediatr.* n.4, v. 84, p. 52-7. Rio de Janeiro. 2008

HOFFBRAND, A. V.; MOSS, P. A. H. Fundamentos em Hematologia. 7. ed. Porto Alegre: Artmed, 2018.

HOFFBRAND, A. V.; MOSS, P. A. H.; PETIT, J. E. Fundamentos em hematologia DE Hoffbrand. 5. ed. Porto Alegre: Artmed. p.400. 2008

KAUSHANSKY, K. Determinants of platelet number and regulation of thrombopoiesis. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* p. 147-52. 2009

LALLA, R.V.; ET AL. Mucositis Guidelines Leadership Group of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer and International Society of Oral Oncology (MASCC/ISOO). MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy. *Cancer.* 2014;120(10):1453-61. Review. Erratum in: *Cancer.* v.121, n.8, p.1339. 2015

LIM, H. C.; KIM, C. S. Oral signs of acute leukemia for early detection. *J Periodontal Implant Sci.* n.44, v.6. p. 293-9. 2014

LORENZI, T. F. Manual de hematologia propedêutica e clínica. 4. Ed. P. 303. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, 2006

LOWAL, K. A.; Et al. Dental considerations for leukemic pediatric patients: um updated review for general dental practitioner. *Mater Sociomed.* n.27, v.5, p.359-62. 2015

MACEDO, D. R., ET AL. Manifestação oral da leucemia mieloide aguda como primeiro sinal para o diagnóstico: Relato de caso. *Revista Bahiana de Odontologia.* n. 5, v. 2, p.125-30. Ago. 2014

MACEDO, R. A. P.; Et al. Uso da clorexidina no tratamento da mucosite oral em pacientes com leucemia aguda: revisão sistemática. *Rev. Dor.* v.16, n.3, p.221-6. 2015

MENDONÇA, R. M.; Et al. Prospective evaluation of HSV, Candida spp., and bucal bacteria on the severity of oral mucositis in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Support Care Cancer,* v. 20, n. 5, p.1101-7. Mai. 2012

MENEZES, A. C., ET AL. Abordagem clínica e terapêutica da mucosite oral induzida por radioterapia e quimioterapia em pacientes com câncer. *Rev. bras. odontol.* v.71, n.1. Rio de Janeiro. Jan-jun. 2014

MORAES, E. F.; Et al Oral manifestations resulting from chemotherapy in children with acute lymphoblastic leukemia. Braz J Otorhinolaryngol. 2014.

MORAES, E. S.; Et al. Análise de indivíduos com leucemia: limitações do sistema de vigilância de câncer. *Ciênc. saúde coletiva*. v.22, n.10, p.3321-32. 2017

MROZEK, K.; HEEREMA. N.A.; BLOOMFIELD, C.D. Cytogenetics in acute leukemia. *Blood Rev*. n.18, p.115-36. 2004

OKANO, M. E GROSS, T. G. Acute or chronic life-threatening diseases associated with Epstein-Barr virus infection. *Am J Med Sci*. n.343 p.483-9. 2012

PARRA, J.J., Et al. Oral health in children with acute lymphoblastic leukaemia: before and after chemotherapy treatment *Eur Arch Paediatr Dent*. n.21, v.1, p.129-36. Fev.2020

PAIVA, H. H, REGO, E. M. Hematopoese. Regulação e Microambiente Tratado de hematologia. 1ª edição, Atheneu, 2013

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.

PASSOS, P; CRESPO, A. Enfermagem Oncológica Antineoplásica. São Paulo: Lemar, 2015.

PEZZINI TJ, Castro FS. Alterações hematológicas na leucemia Linfocítica aguda (LLA). *Estudos*, 41, 4, 767-776, 2014.

PIAS M, PAIVA G NO, FERREIRA C, LIBÓRIO-KIMURA T. Manifestações bucais da leucemia linfoblástica: estudo clínico em centro de referência hematológico no Amazonas. *Rev Port Estomatol Med Dentária e Cir Maxilofac*.v.61, n3, p.4-10. 2020

PINHEIRO, M. L. A. Citogenética no diagnóstico da Leucemia Linfocítica aguda em crianças - uma revisão de literatura / Maria Luiza Andrade Pinheiro. - Natal, 2018. 63 f.: il. Monografia (Graduação) - Universidade Federal do Rio Grande do Norte. Centro de Biociências. Curso de Biomedicina. Natal, 2018.

PANZER-GRUMAYER, E. R. Immunogenotype Changes Prevail in Relapses of Young Children with TEL-AML1-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia and Derive Mainly from Clonal Selection. *Clinical Cancer Research*, v.11, n.21 ,p. 7720–27. 2005

- PONCE-TORRES, E., ET AL. Oral manifestations in pediatric patients receiving chemotherapy for acute lymphoblastic leukemia., Clin Pediatr Dent. n.34, v.3, p.275-9. 2010
- PRADO. J. R. P.C.; Et al. Análise de alterações citogenéticas em crianças com leucemia linfóide aguda. X Congresso Brasileiro de Oncologia Pediátrica, Salvador - BA, 2006, p.64
- QUISPE, ET AL.,. Oral manifestations of leukemia as part of early diagnosis. Hematol Transfus Cell Ther. p.1-10. Nov.2021
- REILLY, J.T. Pathogenesis of acute myeloid leukaemia and inv(16)(p13;q22): a paradigm for understanding leukaemogenesis? Br J Haematol. v.128, n.1, p. 18-34. 2005
- REIS, R. D. S.; Et al. Childhood Leukemia Incidence in Brazil According to Different Geographical Regions. Pediatr Blood Cancer.v.56, p. 58–64. 2011
- REIS, R. D. S.; ET AL. Early childhood leukemia incidence trends in Brazil. Pediatr Hematol Oncol. v.18, p. 1–12. 2016
- RENNEVILLE, A.; Et al. Cooperating gene mutations in acute myeloid leukemia: a review of the literature. Leukemia. v. 22. n.5, p.915-31. 2008
- SAINT PIERRE, S. Caracterização clínica e epidemiológica dos pacientes com diagnóstico de Leucemia Mieloide Aguda no Estado do Amazonas tratado no HEMOAM. UEA-ESA / Fhemoam. 2019. 79 f. Ilust. Dissertação (Mestrado em Ciências Aplicadas em Hematologia) – Universidade do Estado do Amazonas. Escola de Ciências da Saúde (ESA) e Fundação Hospitalar de Hematologia e Hemoterapia do Amazonas.
- SANTOS, M. M. F. LEUCEMIA MIELOIDE, AGUDA E CRÔNICA: DIAGNÓSTICOS E POSSÍVEIS TRATAMENTOS. Revista Saúde em Foco . n. 11, p.279-94. 2019
- SANCHEZ, L. H. B. Diagnóstico laboratorial das leucemias agudas. Academia de Ciências e Tecnologia. 2020
- SANTOS, P. C. J. L. (Coord.). Hematologia: métodos e interpretação. 1. ed. São Paulo: Roca, 2013. p.450
- SHEN, Y.; ZHAO, L.; YAFEI, W.; HUANG P. Multifocal occurrence of intraoral isolated MS in a patient without leukemic presentation: A case report and literature review. Oral Medicine. v.125, n. 3, p.42-48. New York. 2018
- SILVA-JUNIOR, A. L., ET AL. Acute lymphoid and myeloid leukemia in a Brazilian Amazon population: Epidemiology and predictors of comorbidity and deaths. PLoS One. n.14, v.8, Aug. 2019

SILVA, K. R.; GOMES, D. L. R. Profilaxia com Sulfametoxazol/Trimetoprim em pacientes pediátricos com Leucemia Linfóide Aguda. Base de Trabalhos de Conclusão de Curso-IFRJ- Campus Realengo, v.1, n.1. 2014

SOCIEDADE BRASILEIRA DE ONCOLOGIA PEDIÁTRICA. Protocolo Brasileiro de tratamento da leucemia linfóide aguda na infância GBTLI LLA-2009. São Paulo: Campinas; n.1. p. 347. 2011

SOUZA FILHO, G.R. Et al. Disfunções orofaciais em pacientes infantojuvenis com leucemia aguda. *Audiol., Commun. Res.* 27. 2022

TONETTI, B. B. T., Et al. Detecção precoce das manifestações orais na leucemia mieloide aguda. 2021

TSAO, S. Y., ET AL.. Cytomegalovirus and Epstein-Barr virus-associated post-transplant lymphoproliferative disorder after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Ann Hematol.*n.90, p.113-4. 2011

VIEIRA, T. R.; PÉRET, A. C. A.; FILHO L. A. P. Alterações periodontais associadas às doenças sistêmicas em crianças e adolescentes. *Rev Paul Pediatr.* v.28, n.2. p.237-43. 2010

ZADIK, Y. Systematic review of photobiomodulation for the management of oral mucositis in cancer patients and clinical practice guidelines. *Support Care Cancer.* n.27, v.10, p. 3969-83. Out.2019

ZANICHELLI, M. A.; COLTURATO, V. R.; SOBRINHO, J. Indicações em transplante de células-tronco hematopoéticas em pacientes adultos com leucemia linfóide aguda. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter.* n.32 (suppl 1).Mai.2010

ZIMMERMANN, C. Tratamento odontológico em pacientes com leucemia de acordo com seus índices hematológicos e fase do tratamento antineoplásico - revisão da literatura. 100f. 2012. (Monografia) Universidade Federal de Santa Catarina – Florianópolis. 2012

ANEXOS

ANEXO A - FORMULÁRIO PARA COLETA DOS DADOS

ALTERAÇÕES ORAIS DE PACIENTES COM DIAGNÓSTICO DE LEUCEMIA EM UM CENTRO DE REFERÊNCIA EM HEMATOLOGIA E HEMOTERAPIA NO AMAZONAS: UM ESTUDO DE COORTE RETROSPECTIVO

DADOS PESSOAIS

Número do prontuário: _____ Ano de atendimento: _____

Nome do paciente: _____

Data de Nasc: ___/___/___ Idade: _____

Escolaridade: _____ Renda: _____ Ocupação: _____

Sexo: () 1. Masculino 2. Feminino

Raça: () 1. Branca 2. Negra 3. Amarela 4. Parda 5. Indígena 6. Sem declaração

DADOS CLÍNICOS

DATA DO DIAGNÓSTICO: ___/___/___

DIAGNÓSTICO ()

1. *Leucemia mieloide aguda (LMA);*
2. *Leucemia mieloide crônica (LMC);*
3. *Leucemia linfoide aguda (LLA)*
4. *Leucemia linfóide aguda (LLA);*

PROTOCOLO DE TRATAMENTO UTILIZADO :

DATA DO ÚLTIMO ACOMPANHAMENTO: ___/___/___

SOBREVIDA ()

1. *vivo sem doença ;*
2. *Vivo com doença;*
3. *óbito;*

FOI TRANSFERIDO?

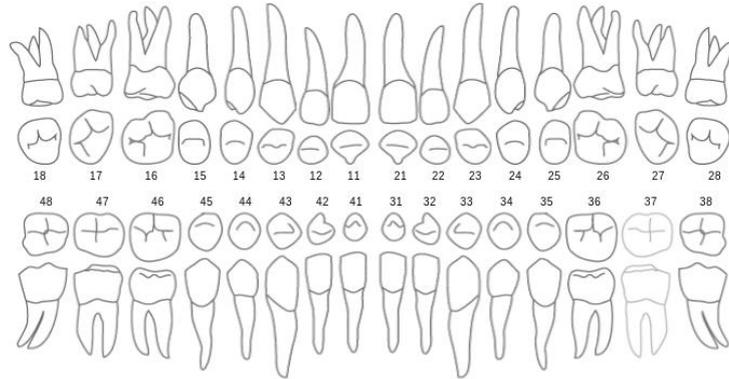
1.()sim 2.()não Qual a causa? _____

FEZ TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA?

() Sim () Não

DADOS ODONTOLÓGICOS

ODONTOGRAMA



Diagnóstico	1 mês	3 meses	6 meses	1 ano

Tratamento Odontológico realizado antes do tratamento da doença:

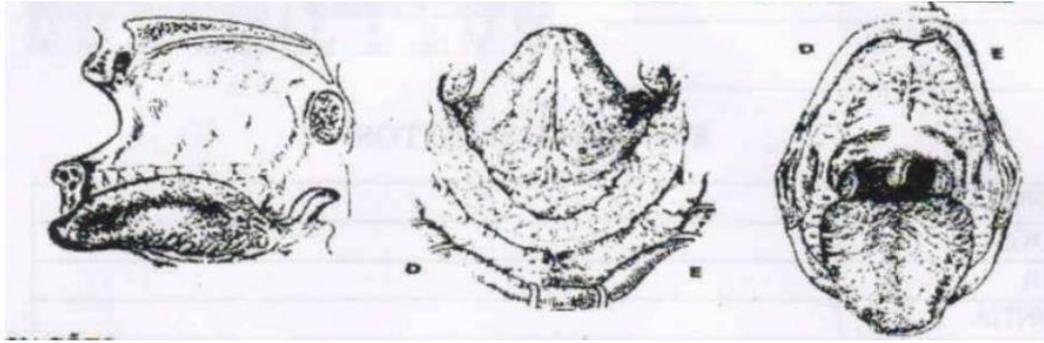
Raspagem subgengival () Restaurações () Quais elementos? _____

Raspagem supragengival () Exodontia () Quais elementos? _____

Alterações na cavidade oral:

Presença de anormalidades

() não () sim Onde (imagem)?



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

Dados sobre Exames hematológicos

Data: ___/___/___

Níveis de Hemácias:

Níveis de Hemoglobina:

Níveis de Plaquetas:

Níveis de Leucócitos:

Níveis de blastos:

Repetição

Data: ___/___/___

Níveis de Hemácias:

Níveis de Hemoglobina:

Níveis de Plaquetas:

Níveis de Leucócitos:

Níveis de blastos:

ANEXO B - PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP



UNIVERSIDADE FEDERAL DO
AMAZONAS - UFAM



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Alterações orais de pacientes com diagnóstico de leucemia em um centro de referência em hematologia e hemoterapia no Amazonas: um estudo de coorte retrospectivo

Pesquisador: JORDANNY SANTOS OLIVEIRA

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 45173021.0.0000.5020

Instituição Proponente: Faculdade de Odontologia

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.694.330

Apresentação do Projeto:

Os números de casos de Leucemia aumentam anualmente no país, segundo o INCA, não se sabe ao certo a etiologia da doença. A literatura mostra que há uma relação com manifestações bucais e leucemia. A incidência dessas manifestações varia entre 30 a 100% em pacientes leucêmicos, variação essa decorrente da estomatotoxicidade direta ou indireta da doença de base ou tratamento quimioterápico, porém é necessário estabelecer o percentual exato, já que estudos locais não trazem essa informação. Por esse motivo este estudo irá verificar a incidência de manifestações orais em pacientes com Leucemia que estejam devidamente registrados no sistema de arquivo da Fundação Hospitalar de Hematologia e Hemoterapia do Amazonas (HEMOAM) o período de janeiro de 2015 a dezembro de 2020. Os prontuários serão avaliados desde a admissão no Hospital até o período de um ano a contar da data do diagnóstico inicial, configurando assim a coorte retrospectiva. A casuística total estimada é de 640 pacientes (112/ano) que terão seus prontuários minuciosamente analisados ao longo de um ano. Será avaliado o tipo de leucemia mais prevalente, protocolos utilizados, manifestações bucais presentes e taxa de sobrevida, além de dados odontológicos e hematológicos. Será realizada a análise estatística dos dados utilizando o teste t Student considerando as diferenças estatística com $p < 0,05$.

Endereço: Rua Teresina, 495

Bairro: Adrianópolis

UF: AM

Telefone: (92)3305-1181

Município: MANAUS

CEP: 69.057-070

E-mail: cep.ufam@gmail.com



Continuação do Parecer: 4.694.330

Hipótese:

A maior incidência de manifestações bucais está na Leucemia Linfóide Aguda.

Metodologia Proposta:

A população do estudo será composta por pacientes com diagnóstico de Leucemia no período de janeiro de 2015 a dezembro de 2020 que estejam devidamente registrados no sistema de arquivo da Fundação Hospitalar de Hematologia e Hemoterapia do Amazonas (HEMOAM). A coleta de dados será realizada após aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP), referente aos atendimentos realizados entre 2015 e 2020. Estima-se a inclusão de 558 pacientes por ano, distribuídos em 348 para leucemias agudas, o qual 35/ano resultando em 210 para LLA, 23/ano resultando em 138 para LMA, 23/ano e 210 para leucemias crônicas, o qual 23/ano resultando em 138 para LMC e 12/ano resultando em 72 para LLC, totalizando 93 pacientes por ano, cujos dados de seus prontuários serão avaliados desde a admissão no Hospital até o período de um ano a contar da data do diagnóstico inicial, configurando assim a coorte retrospectiva. Os pacientes serão incluídos a partir de janeiro de 2015 a dezembro de 2020, portanto a casuística total estimada é de 560 pacientes (93/ano) que terão seus prontuários minuciosamente analisados ao longo de um ano. A coleta de dados dará a partir dos prontuários físicos dos pacientes com diagnóstico de leucemia registrados no sistema de arquivos da Fundação HEMOAM. Cada paciente terá seus dados de acompanhamento coletados até um ano após o diagnóstico da doença, com base nas informações contidas em seus registros. É previsto a verificação das condições de saúde e do status bucal dos pacientes em 5 momentos: 1. Momento do diagnóstico da doença 2. Fase de indução (aproximadamente no primeiro mês) 3. Fase de consolidação (aproximadamente nos 3 primeiros meses) 4. Fase de manutenção do tratamento (aproximadamente nos primeiros 6 meses) 5. Após 1 ano desde o diagnóstico da doença. Após o preenchimento do formulário de dados pessoais, clínicos e odontológicos, os seguintes parâmetros serão avaliados: - Tipo de leucemia: Leucemia mielóide aguda (LMA), Leucemia Mielóide Crônica (LMC), Leucemia Linfóide Aguda (LLA), Leucemia Linfóide Crônica (LLC). - Protocolo utilizado para o tratamento: quimioterapia, transplante de medula óssea ou associação de 2 tratamentos; - Alterações bucais associada a doença e/ou tratamento: será registrado o diagnóstico periodontal, dentes perdidos cariado e obturados e qualquer aparição na cavidade bucal fora do padrão de normalidade que esteja devidamente registrado no período de acompanhamento em 5 momentos, como citado anteriormente; - Acompanhamento: será por um período de 1 ano, realizado em 5 momentos; - Sobrevida: vivo com doença, vivo sem doença ou óbito. Dados hematológicos: avaliação

Endereço: Rua Teresina, 495

Bairro: Adrianópolis

CEP: 69.057-070

UF: AM Município: MANAUS

Telefone: (92)3305-1181

E-mail: cep.ufam@gmail.com



Continuação do Parecer: 4.694.330

quantidade de hemácias, hemoglobina, leucócitos, plaquetas, blastos e interpretação dos demais dados contidos nos exames.

O recrutamento e abordagem ocorrerá somente para os pacientes que ainda se encontrarem em tratamento no HEMOAM e será exclusivamente para assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido TCLE ou Termo de Assentimento e do Responsável Legal em caso de menor. Este contato ocorrerá durante suas consultas de rotina HEMOAM, não tendo previsão de qualquer tipo de abordagem ou contato fora do contexto de atendimento na Fundação. Ressaltamos que o projeto de pesquisa terá como fonte dados em prontuários, caracterizando um estudo com dados secundários com temporalidade retrospectiva e envolve a utilização de dados exclusivamente coletados em seus prontuários sem necessidade de qualquer avaliação física adicional.

Critério de Inclusão:

Paciente de ambos os sexos, qualquer faixa etária e etnia; Diagnóstico definitivo de leucemia, no período compreendido entre janeiro de 2015 a dezembro de 2020; Dados de fácil compreensão; Pacientes que tenham informações de acompanhamento no prontuário.

Critério de Exclusão:

Ausência de dados que interfira nas análises previstas; Pacientes que abandonaram o tratamento.

Metodologia de Análise de Dados:

Esses pacientes serão agrupados por ano, seguido de seus dados pessoais como idade, sexo, etnia, escolaridade, profissão e situação socioeconômica, seguido dos dados clínicos e odontológicos como tipo de leucemia, protocolo de tratamento, manifestação bucal durante o tratamento e a sobrevida de cada paciente, dados esses coletados anualmente por um período de 1 ano. Os dados referentes à evolução dos pacientes como data do diagnóstico e situação do paciente no momento da análise dos dados terão um acompanhamento de 1 ano por parte do pesquisador e serão enquadrados nos seguintes termos: vivo sem doença, vivo com doença ou óbito. Todas as informações necessárias serão anotadas e organizadas em formulários específicos para ser repassado e arquivado em uma planilha utilizando o programa Excel para então ser realizada a análise dos dados. Será utilizado o teste paramétrico t de Student para dados relacionados com as amostras dependentes, comparando a média entre dois grupos. Será utilizada a Regressão Logística Múltipla variada para ajuste e descrever a relação entre as leucemias e as

Endereço: Rua Teresina, 495
Bairro: Adrianópolis
UF: AM Município: MANAUS
Telefone: (92)3305-1181

CEP: 69.057-070

E-mail: cep.ufam@gmail.com



Continuação do Parecer: 4.694.330

respectivas variáveis dependentes, levando em consideração que são 4 tipos de leucemia. Como medida de associação será utilizada a OR (Odds Ratio). As diferenças estatísticas serão consideradas significantes quando $p < 0,05$.

Tamanho da Amostra no Brasil: 558

Financiamento próprio.

Haverá uso de fontes secundárias de dados (prontuários, dados demográficos, etc)?

Sim

Detalhamento:

Serão utilizados os dados de prontuários de pacientes com diagnóstico de leucemia mielóide aguda, leucemia mielóide crônica, leucemia linfóide aguda e leucemia linfóide crônica. Dados pessoais (identificação, idade, sexo, etnia, condição socioeconômica), dados clínicos como data de diagnóstico, tratamento realizado (quimioterapia, radioterapia, transplante de medula óssea), dados odontológicos (tratamento profilático antes do tratamento da leucemia, tratamento de intervenção, laserterapia em caso de manifestações orais pós quimioterapia), sobrevivência dos pacientes, e dados de exames laboratoriais/hematológicos. Prontuários esses com datas de diagnóstico a partir de 1 de janeiro de 2015 até 31 de dezembro de 2020. O projeto de pesquisa terá como fonte dados em prontuários, caracterizando um estudo com dados secundários com temporalidade retrospectiva. Os dados serão retirados dos prontuários localizados no Serviço de Arquivo Médico e Estatístico (SAME) do HEMOAM, prontuários esses com data de diagnóstico de leucemia de janeiro de 2015 a dezembro de 2020 (5 anos) e verificados os dados do seguimento do paciente por 1 ano após a data do diagnóstico inicial. A abordagem será realizada da seguinte forma, para os pacientes, os quais não serão possíveis a assinatura do TCLE planejamos a utilização do TCUD. O TCLE será para os pacientes que ainda se encontrarem em tratamento no HEMOAM então estes serão procurados e recrutados durante suas consultas de rotina HEMOAM. Para os pacientes menores de 18 anos será utilizado o Termo de Assentimento para crianças e TCLE para seus responsáveis. A pesquisa envolve a utilização de dados exclusivamente coletados de seus prontuários sem necessidade de qualquer avaliação física.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Verificar a incidência de manifestações orais em pacientes com Leucemia diagnosticados em um

Endereço: Rua Teresina, 495

Bairro: Adrianópolis

UF: AM

Telefone: (92)3305-1181

CEP: 69.057-070

Município: MANAUS

E-mail: cep.ufam@gmail.com



Continuação do Parecer: 4.694.330

centro de referência em Hematologia e Hemoterapia do Amazonas.

Objetivo Secundário:

•Verificar os tipos de Leucemias mais incidentes;• Identificar os protocolos de tratamento utilizados nesses pacientes;• Avaliar as alterações bucais mais comuns nos pacientes diagnosticados com leucemia assim como suas condições de saúde bucal;• Relacionar os agravos bucais presentes em pacientes com leucemia e seus respectivos índices hematológicos.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

De acordo com a pesquisadora:

Riscos:

“Os RISCOS desta pesquisa estão relacionados sobretudo com a possível quebra de sigilo. Como maneira de minimizar tais riscos, suas informações pessoais não serão expostas sob qualquer hipótese, por isso, realizaremos a codificação dos seus dados, sem que seu nome ou iniciais apareçam. Portanto, os serão armazenados com o máximo sigilo e suas informações não serão divulgadas nem compartilhadas. Dessa maneira, reforçamos que tomaremos todos os cuidados e medidas cabíveis para garantir o sigilo dos dados.

Benefícios:

Conhecimento da comunidade científica das possíveis associações e assim conduzir da melhor forma as manifestações que venham a ocorrer no paciente seja da doença de base ou do tratamento realizado nesses pacientes. Contribuir para o entendimento da relação dos fatores biológicos (doença de base e/ou tratamento), comportamentais, econômicos e sociais de pacientes com leucemia e as alterações bucais que estes pacientes podem vir a apresentar. Desta forma, esses dados poderão auxiliar no planejamento das ações de saúde voltadas ao paciente com leucemia.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Desenho:

Trata-se de um estudo do tipo descritivo, observacional, do tipo coorte retrospectivo, vinculado ao Programa de Pós Graduação em Odontologia da Universidade Federal do Amazonas. Os dados serão retirados do sistema de arquivo de prontuários da Fundação de Hematologia e Hemoterapia do Amazonas (HEMOAM), caracterizando um estudo com dados secundários. Os prontuários serão de pacientes diagnosticados com leucemia no período de 2015 a 2020 sendo estes acompanhados por um 1 ano, tanto condições bucais como condições sistêmicas. Os tipos de leucemia que

Endereço: Rua Teresina, 495

Bairro: Adrianópolis

UF: AM

Telefone: (92)3305-1181

Município: MANAUS

CEP: 69.057-070

E-mail: cep.ufam@gmail.com



Continuação do Parecer: 4.694.330

O projeto atende a RES CNS 466/2012.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1699753.pdf	28/04/2021 23:23:49		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_RESPONSAVEIS.pdf	28/04/2021 23:20:31	JORDANNY SANTOS OLIVEIRA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_ALTERADO.pdf	28/04/2021 23:06:56	JORDANNY SANTOS OLIVEIRA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO_MESTRADO_JORDANNY_ALTERADO.pdf	28/04/2021 23:04:42	JORDANNY SANTOS OLIVEIRA	Aceito
Outros	CARTA_RESPOSTA_CEP_JORDANNY.pdf	28/04/2021 23:03:12	JORDANNY SANTOS OLIVEIRA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TERMO_DE_ASSENTIMENTO.pdf	28/04/2021 22:44:18	JORDANNY SANTOS OLIVEIRA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCUD.pdf	28/04/2021 22:43:45	JORDANNY SANTOS OLIVEIRA	Aceito
Folha de Rosto	FolhaDeRosto_Jordanny.pdf	15/03/2021 23:04:14	JORDANNY SANTOS OLIVEIRA	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: Rua Teresina, 495

Bairro: Adrianópolis

UF: AM

Telefone: (92)3305-1181

Município: MANAUS

CEP: 69.057-070

E-mail: cep.ufam@gmail.com



UNIVERSIDADE FEDERAL DO
AMAZONAS - UFAM



Continuação do Parecer: 4.694.330

MANAUS, 05 de Maio de 2021

Assinado por:
Eliana Maria Pereira da Fonseca
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Teresina, 495

Bairro: Adrianópolis

UF: AM

Município: MANAUS

Telefone: (92)3305-1181

CEP: 69.057-070

E-mail: cep.ufam@gmail.com