

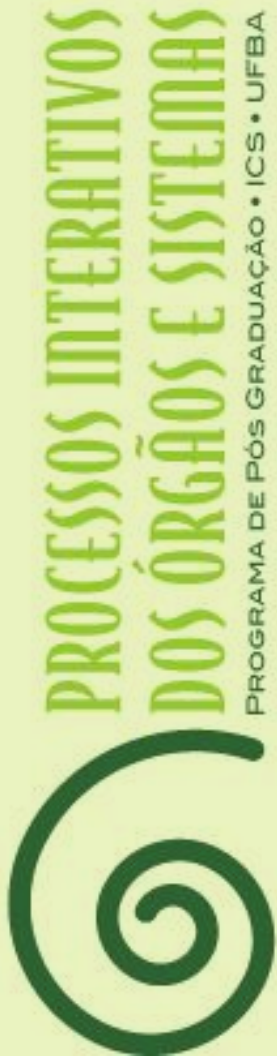
# UFBA

Universidade Federal da Bahia  
Instituto de Ciências da Saúde

**LICIANE MARIANO DOS SANTOS MENEZES**

**AVALIAÇÃO RADIOMORFOMÉTRICA MANDIBULAR DE  
PACIENTES PEDIÁTRICOS COM  
DIAGNÓSTICO DE LEUCEMIA**

Salvador-Bahia  
2024





**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA  
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM  
PROCESSOS INTERATIVOS DOS  
ÓRGÃOS E SISTEMAS**



**LICIANE MARIANO DOS SANTOS MENEZES**

**AVALIAÇÃO RADIOMORFOMÉTRICA MANDIBULAR DE  
PACIENTES PEDIÁTRICOS COM DIAGNÓSTICO DE  
LEUCEMIA**

Salvador – Bahia

2024

**LICIANE MARIANO DOS SANTOS MENEZES**

**AVALIAÇÃO RADIOMORFOMÉTRICA MANDIBULAR DE  
PACIENTES PEDIÁTRICOS COM DIAGNÓSTICO DE LEUCEMIA**

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas do Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Bahia como requisito parcial para obtenção do título de Doutora em Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas.

Orientadora: Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Patrícia Miranda Leite Ribeiro

Salvador – Bahia  
2024



Ficha catalográfica: Keite Birne de Lira CRB-5/1953

Menezes, Liciane Mariano dos Santos

Avaliação radiomorfométrica mandibular de pacientes pediátricos com diagnóstico de leucemia. / [Manuscrito]. Liciane Mariano dos Santos Menezes Salvador, 2024.  
86 f.: il.

Orientadora: Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Patrícia Miranda Leite Ribeiro.  
Tese (Doutorado) – Universidade Federal da Bahia, Instituto de Ciências da Saúde. Programa de Pós-Graduação em Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas, 2024.

1. Leucemia 2. Crianças. 3. Radiografia panorâmica. 4. Maxilares. I. Ribeiro, Patrícia Miranda Leite. II. Universidade Federal da Bahia. Instituto de Ciência da Saúde. Programa de Pós- Graduação em Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas. III. Título.

CDD: 616.99431 21 ed.

# FOLHA APROVAÇÃO



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA  
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO  
PROCESSOS INTERATIVOS DOS ÓRGÃOS E SISTEMAS



## TERMO DE APROVAÇÃO DA DEFESA DE TESE

**Liciane Mariano dos Santos Menezes**

**AVALIAÇÃO RADIOMORFOMÉTRICA MANDIBULAR DE PACIENTES  
PEDIÁTRICOS COM DIAGNÓSTICO DE LEUCEMIA**

Salvador, Bahia, 18 de dezembro de 2024

Comissão examinadora:

Documento assinado digitalmente  
**gov.br** PATRICIA MIRANDA LEITE RIBEIRO  
Data: 04/02/2025 11:35:15-0300  
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>


Profa. Dra. Patrícia Miranda Leite Ribeiro (Examinadora interna)

Documento assinado digitalmente  
**gov.br** THAIS FEITOSA LEITAO DE OLIVEIRA GONZALEZ  
Data: 19/12/2024 16:19:45-0300  
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Profa. Dra. Thais Feitosa Leitão de Oliveira Gonzalez (Examinadora externa)

Documento assinado digitalmente  
**gov.br** GABRIELA BOTELHO MARTINS  
Data: 18/12/2024 16:11:41-0300  
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Profa. Dra. Gabriela Botelho Martins (Examinadora interna)

  
Prof. Dr. Plauto Christopher Aranha Watanabe (Examinador externo)

DocuSigned by:  
  
34D56ECFCB37481...

Prof. Dr. Paulo Sérgio Flores Campos (Examinador Interno)

Dedico este trabalho todos que, de alguma forma, contribuíram para que este sonho se tornasse realidade. Em especial:

- A meus pais e meu irmão, pelo amor incondicional, pelo apoio em todos os momentos e por acreditarem em mim mesmo nos dias mais difíceis.  
Vocês são a minha base e minha força.
- A meu esposo, pelo companheirismo, compreensão e incentivo constantes e por estar a meu lado em cada etapa dessa jornada.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço a Deus, cuja presença constante ilumina cada momento de minha vida, guiando-me e colocando, a meu lado, seus mais dedicados ajudantes, que tornam meu caminho mais leve e significativo a cada dia.

A minha orientadora, Prof.<sup>a</sup> Patrícia, minha gratidão por acreditar em mim e acreditar no potencial deste trabalho. Agradeço também pela paciência e pela relação que construímos ao longo desses anos.

A minha querida amiga, Thaísa Pinheiro, minha sincera gratidão por ter facilitado a obtenção da amostra para esta pesquisa. Sua disponibilidade, generosidade e apoio foram fundamentais para a realização deste trabalho. Obrigada por acreditar em mim e por contribuir, de forma tão significativa, para o alcance deste objetivo.

Ao Prof. Plauto Watanabe, meu mais sincero agradecimento por ter gentilmente autorizado meu acesso à Faculdade de Odontologia de Ribeirão Preto e ao banco de dados. Sua colaboração foi indispensável para o desenvolvimento deste trabalho, e sua receptividade demonstrou grande compromisso com o avanço do conhecimento científico. Obrigada!

Ao Prof. Hugo Gaeta, meu primeiro contato para acesso ao banco de dados, muito obrigada!

A Letícia Castro, pela receptividade, ensinamentos e ajuda no acesso aos prontuários e radiografias.

A Emi Suzane, por compartilhar gentilmente comigo seu conhecimento sobre uma área tão complexa e interessante.

A Ananda Pereira, minha gratidão, por nunca me deixar desanimar durante a realização desta pesquisa. Sua motivação, suas palavras de encorajamento e sua presença constante foram fundamentais nos momentos mais desafiadores.

A minha amiga Rayle, meu profundo agradecimento por sua compreensão nos momentos em que a dedicação à pesquisa exigiu minha ausência. Sua paciência e apoio foram fundamentais para que eu pudesse me concentrar e concluir esta etapa tão importante.

A minha família baiana, Célia, Crispim, Renata, Pedrinho e Felipe, por serem lar e porto seguro em Salvador. Sou imensamente grata a vocês.

A minha família que vibra e torce por mim e por todas as minhas conquistas: obrigada!



A meus amigos que, independentemente da hora e do motivo, estão sempre torcendo por mim e dispostos a ajudar de alguma forma.

No Programa de Pós-Graduação em Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas, agradeço aos professores por todo aprendizado compartilhado e aos colaboradores pela presteza e atenção.

À CAPES: o presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES), Código de Financiamento 001.

*"Fazendo o melhor que podemos com o que sabemos, quando soubermos mais, faremos  
melhor."*

Maya Angelou

MENEZES, L.M.S **Avaliação radiomorfométrica mandibular de pacientes pediátricos com diagnóstico de leucemia.** 2024. 86 f. Tese (doutorado) - Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Bahia, Salvador, 2024.

## RESUMO

A leucemia é um dos tipos de câncer mais comuns na infância, frequentemente associada a terapias intensivas que podem causar alterações significativas na saúde geral e bucal dos pacientes. Este estudo teve como objetivo avaliar as alterações na microarquitetura e qualidade óssea mandibular de pacientes pediátricos diagnosticados com leucemia, utilizando índices radiomorfométricos, como a dimensão fractal e a classificação de Klemetti. Trata-se de um estudo transversal, retrospectivo e observacional. Foram analisadas 23 radiografias panorâmicas de pacientes diagnosticados com leucemia (grupo de estudo 1) e 13 radiografias de pacientes tratados para leucemia (grupo de estudo 2). Ambos os grupos foram pareados por idade e sexo, na proporção de 1:1, por crianças que compunham o grupo de controle. Os resultados mostraram que houve associação estatisticamente significativa dos grupos com o índice de Klemetti ( $p < 0,05$ ). E 22,2%, 39,2% e 61,5% dos pacientes dos grupos de controle, de estudo 1 e de estudo 2, respectivamente, apresentaram grau 2 ou 3 do índice de Klemetti (córtex moderadamente erodido, severamente erodido ou poroso). Quando considerada a média dos dois lados dos pacientes, a dimensão fractal na região localizada abaixo das raízes dos pré-molares inferiores foi significativamente menor nos grupos de estudo 1 e 2 do que no grupo de controle ( $p < 0,05$ ). Os achados confirmam que a terapia oncológica em pacientes pediátricos impacta significativamente a qualidade do tecido ósseo mandibular, aumentando o risco de complicações como osteopenia e dificuldades em tratamentos odontológicos futuros. A análise radiomorfométrica se mostrou uma ferramenta acessível e eficaz para o monitoramento dessas alterações, especialmente em contextos de recursos limitados. Este estudo reforça a necessidade de acompanhamento multidisciplinar para pacientes pediátricos com histórico de leucemia, com foco na identificação precoce de complicações tardias e na implementação de estratégias preventivas. Além disso, destaca-se a importância de incorporar avaliações radiográficas regulares ao protocolo de acompanhamento, garantindo melhores resultados para a saúde geral e bucal desses pacientes.

**Palavras-chave:** Leucemia; crianças; radiografia panorâmica; maxilares.

MENEZES, L.M.S. Mandibular Radiomorphometric Evaluation of Pediatric Patients Diagnosed with Leukemia. 2024. 86f. Thesis (doctorate) Salvador: Health Sciences Institute, Federal University of Bahia, Salvador, 2024.

### **ABSTRACT**

*Leukemia is one of the most common childhood cancers, often associated with intensive therapies that may significantly alter patients' overall and oral health. This study evaluated the changes in mandibular bone microarchitecture and quality in pediatric patients diagnosed with leukemia using radiomorphometric indices such as fractal dimension and the Klemetti classification. It is a cross-sectional, retrospective, and observational study that analyzed 23 panoramic radiographs of patients diagnosed with leukemia (group Study 1) and 13 radiographs of patients treated for leukemia (group Study 2). Both groups were paired by age and sex at a ratio of 1:1 per child in group Control. The groups showed a statistically significant association with the Klemetti index ( $p < 0.05$ ), as 22.2%, 39.2%, and 61.5% of patients, respectively of groups Control, Study 1, and Study 2, presented grade 2 or 3 of the Klemetti index (moderately eroded, severely eroded, or porous cortex). Considering the mean of both sides of patients, the fractal dimension below lower premolar roots was significantly smaller in groups Study 1 and 2 than in group Control ( $p < 0.05$ ). The findings confirm that oncological therapy in pediatric patients significantly affects mandibular bone tissue quality, increasing the risk of complications, such as osteopenia, and challenges for future dental treatments. The radiomorphometric analysis was accessible and efficient for monitoring these changes, especially in resource-limited settings. This study highlights the need for multidisciplinary follow-up of pediatric patients with a history of leukemia, focusing on detecting late complications early and implementing preventive strategies. Also, the relevance of incorporating regular radiographic evaluations into follow-up protocols stands out, ensuring improved overall and oral health outcomes for these patients.*

**Keywords:** *Leukemia; children; panoramic radiograph; maxillary teeth.*

## LISTA DE QUADROS

<b>Quadro 1</b>	Principais sintomas da leucemia mieloide aguda	24
<b>Quadro 2</b>	Principais sinais e sintomas da leucemia linfóide aguda	30
<b>Quadro 3</b>	Manifestações orais da doença do enxerto contra o hospedeiro	39
<b>Quadro 4</b>	Classificação de Klemetti	51

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1</b>	Transplante alogênico de medula óssea	27
<b>Figura 2</b>	Transplante autólogo de medula óssea	27
<b>Figura 3</b>	Terapia células Car-T	35
<b>Figura 4</b>	Processamento da análise da dimensão fractal em uma região de interesse em uma radiografia panorâmica	50
<b>Figura 5</b>	Classificação de Klemetti	51
<b>Figura 6</b>	Distribuição do Índice de Klemetti em função do grupo	55
<b>Figura 7</b>	Distribuição do Índice de Klemetti em função do grupo (unificando o grupo de controle)	56
<b>Figura 8</b>	<i>Box plot</i> da dimensão fractal (DF), média dos lados direito e esquerdo, na região localizada abaixo das raízes dos pré-molares inferiores em função do grupo	58
<b>Figura 9</b>	<i>Box plot</i> da dimensão fractal (DF), média dos lados direito e esquerdo, na região localizada abaixo das raízes dos pré-molares inferiores em função do grupo (unificando o grupo de controle)	60
<b>Figura 10</b>	<i>Box plot</i> da dimensão fractal (DF), média dos lados direito e esquerdo, na região localizada na cortical mandibular em função do grupo.	62
<b>Figura 11</b>	<i>Box plot</i> da dimensão fractal (DF), média dos lados direito e esquerdo, na região localizada na cortical mandibular em função do grupo (unificando o grupo de controle)	64

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b>	Resultados das análises das variáveis do perfil dos pacientes participantes do estudo	54
<b>Tabela 2</b>	Distribuição do Índice de Klemetti em função do grupo	55
<b>Tabela 3</b>	Distribuição do Índice de Klemetti em função do grupo (unificando o grupo de controle)	56
<b>Tabela 4</b>	Dimensão fractal (DF) na região localizada abaixo das raízes dos pré-molares inferiores em função do grupo	57
<b>Tabela 5</b>	Dimensão fractal (DF) na região localizada abaixo das raízes dos pré-molares inferiores em função do grupo (unificando o grupo de controle)	59
<b>Tabela 6</b>	Dimensão fractal (DF) na região localizada na cortical mandibular, em função do grupo	61
<b>Tabela 7</b>	Dimensão fractal (DF) na região localizada na cortical mandibular, em função do grupo (unificando o grupo de controle)	63

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

<b>BCR</b>	Receptor de células B
<b>CAAE</b>	Certificado de Apresentação de Apreciação Ética
<b>CAR T</b>	Receptor quimérico de antígeno do linfócito T
<b>CCI</b>	Correlação intraclasse
<b>cGy</b>	Centigray
<b>DXA</b>	Absortometria de dupla energia por raios X
<b>DESCOL</b>	Departamento de Estomatologia, Saúde Coletiva e Odontologia Legal
<b>DF</b>	Dimensão Fractal
<b>DMO</b>	Densidade mineral óssea
<b>Dpi</b>	Pontos por polegada linear
<b>DRM</b>	Doença residual mínima
<b>FOUFBA</b>	Faculdade de Odontologia da Universidade Federal da Bahia
<b>GM-CSF</b>	Fator estimulante de colônias de granulócitos-macrófagos
<b>G-CSF</b>	Fator estimulador de colônias de granulócitos
<b>HCFMRP</b>	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto
<b>HIV</b>	Vírus da imunodeficiência humana
<b>ICM</b>	Índice cortical mandibular
<b>ICT</b>	Irradiação corporal total
<b>IK</b>	Índice de Klemetti
<b>KVp</b>	Quilovoltagem de pico
<b>LLA</b>	Leucemia linfoide aguda
<b>LLC</b>	Leucemia linfoide crônica
<b>LMA</b>	Leucemia mieloide aguda
<b>MO</b>	Medula óssea
<b>OMS</b>	Organização Mundial da Saúde
<b>PCR</b>	Reação em cadeia da polimerase
<b>Ph</b>	Cromossomo Philadelphia
<b>RNA</b>	Ácido ribonucleico
<b>ROI</b>	Região de interesse
<b>SAMEHCFMRP/USP</b>	Serviço de Arquivo Médico do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto
<b>SNC</b>	Sistema nervoso central
<b>TCTH</b>	Transplante de células-tronco hematopoiéticas
<b>TIFF</b>	Tagged Image File Format
<b>TMO</b>	Transplante de medula óssea



## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b>	17
<b>2 OBJETIVOS</b>	19
2.1 OBJETIVO GERAL	19
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	19
<b>3 REVISÃO DE LITERATURA</b>	20
3.1 CÂNCER EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES: REALIDADES NO BRASIL E NO MUNDO	20
3.2 TIPOS DE LEUCEMIA	21
<b>3.2.1 Leucemia mieloide aguda</b>	22
<b>3.2.2 Leucemia mieloide crônica</b>	29
<b>3.2.3 Leucemia linfoide aguda</b>	29
<b>3.2.4 Leucemia linfocítica crônica</b>	37
3.3 EFEITOS COLATERAIS DAS LEUCEMIAS NO COMPLEXO MAXILOMANDIBULAR	37
3.4 ÍNDICES RADIOMORFOMÉTRICOS	42
<b>3.4.1 Dimensão fractal</b>	42
<b>3.4.2 Classificação de Klemetti</b>	43
3.5 CORRELAÇÃO CLÍNICA DO PADRÃO ÓSSEO E ODONTOLOGIA	43
<b>4 MATERIAL E MÉTODOS</b>	46
4.1 TIPO DO ESTUDO	46
4.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	46
4.3 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	46
4.4 ASPECTOS ÉTICOS E COLETA DE DADOS CLÍNICOS	47
4.5 ANÁLISE DAS IMAGENS	48
4.6 AVALIAÇÃO RADIOMORFOMÉTRICA	48
<b>4.6.1 Dimensão fractal</b>	48
<b>4.6.2 Classificação de Klemetti ou índice cortical mandibular</b>	50
4.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA	52
<b>5 RESULTADOS</b>	53

<b>6</b>	<b>DISCUSSÃO</b>	65
<b>7</b>	<b>CONCLUSÃO</b>	71
	<b>REFERÊNCIAS</b>	72
	<b>ANEXO- Parecer Consubstanciado do Comitê de Ética e Pesquisa</b>	79

## 1 INTRODUÇÃO

A leucemia é uma das formas mais comuns de câncer na infância, afetando significativamente o desenvolvimento físico e emocional de crianças e adolescentes. Entre os tipos mais prevalentes estão a leucemia mieloide aguda (LMA) e a leucemia linfóide aguda (LLA), que requerem tratamentos intensivos, incluindo quimioterapia, radioterapia e, em alguns casos, transplante de células-tronco hematopoiéticas<sup>1</sup>. Embora essas terapias sejam vitais para a sobrevivência, elas também estão associadas a várias complicações de saúde, incluindo alterações no complexo ósseo<sup>2</sup>.

O tratamento quimioterápico em pacientes pediátricos traz a possibilidade de cura e, junto a isso, efeitos colaterais severos na cavidade oral, desde lesões ou alterações bucais, como mucosite oral, candidíase pseudomembranosa, lesões aftosas, disgeusia, disfagia e exacerbação da gengivite, causando sangramento e (ou) hemorragia gengival, xerostomia devido à baixa produção salivar, denominada hipossalivação, e maior suscetibilidade a infecções bacterianas, fúngicas e virais<sup>3-5</sup>.

Embora as manifestações orais da leucemia e as manifestações imediatas ao tratamento antineoplásico sejam mais discutidas na literatura, os efeitos da terapia no longo prazo, em pacientes oncológicos pediátricos, ainda não estão claros<sup>6</sup>. Dentre os efeitos tardios, encontramos anomalias dentárias e radiculares e maior prevalência de lesão cáriosa<sup>6-9</sup>. Outras alterações do complexo maxilo-mandibular podem ser percebidas em radiografias panorâmicas dos maxilares em crianças diagnosticadas com leucemia aguda, como alterações no desenvolvimento das criptas dentárias, destruição da lâmina dura, deslocamento de dentes e alteração na cronologia de erupção dentária<sup>10</sup>.

Algumas terapias antineoplásicas, com o uso de corticosteroides, quimioterápicos e radioterapia predisõem o paciente à perda mineral óssea<sup>11</sup>, sendo crucial o acompanhamento mesmo após o tratamento oncológico. Os primeiros dois anos após o término do tratamento constituem o período mais crítico para a perda óssea, com recuperação e neoformação óssea após esse tempo<sup>12</sup>.

No que diz respeito às alterações na densidade óssea, a absorciometria de dupla energia por raios X (DXA) é, atualmente, o padrão ouro para a determinação da densidade mineral óssea, mas o alto custo desse procedimento não permite sua aplicação no contexto de todos os pacientes. Como alternativa ao DXA, a avaliação radiomorfométrica se apresenta como uma opção viável e de baixo custo, através da avaliação de determinados padrões mandibulares<sup>13</sup>.

Estudar as possíveis alterações no complexo maxilomandibular, em pacientes pediátricos com leucemia, não é apenas crucial para compreender os mecanismos subjacentes dessas complicações, mas também para desenvolver estratégias preventivas e terapêuticas. Essas alterações podem impactar significativamente a qualidade de vida dos pacientes, afetando funções básicas, como mastigação, fala e estética facial. Além disso, complicações ósseas podem persistir em longo prazo, influenciando o desenvolvimento craniofacial e aumentando o risco de problemas dentários, como atraso na erupção dentária, má oclusão e cáries dentárias<sup>3-5</sup>.

Embora avanços significativos tenham sido feitos no tratamento das leucemias pediátricas, ainda há muito a ser explorado quanto aos impactos em longo prazo dessas terapias no desenvolvimento ósseo e craniofacial. Diante disso, o presente estudo tem como objetivo realizar avaliação radiomorfométrica mandibular por meio de radiografias panorâmicas em crianças e adolescentes com diagnóstico de leucemia e que realizaram o tratamento da leucemia.

## 2 OBJETIVOS

### 2.1 OBJETIVO GERAL

Mensurar os índices radiomorfométricos por meio da análise da dimensão fractal e classificação de Klemetti em radiografias panorâmicas de crianças e adolescentes com diagnóstico de leucemia e após tratamento oncológico.

### 2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Mensurar a dimensão fractal em radiografias panorâmicas de regiões da mandíbula de crianças e adolescentes com diagnóstico de leucemia e tratados da leucemia.

Avaliar a qualidade óssea em radiografias panorâmicas através da classificação de Klemetti.

Comparar os dados dos grupos de estudo com um grupo controle constituído de crianças e adolescentes saudáveis.

### 3 REVISÃO DE LITERATURA

#### 3.1 CÂNCER EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES: REALIDADES NO BRASIL E NO MUNDO

O câncer é uma das principais causas de morbidade e mortalidade em todo o mundo, afetando milhões de pessoas anualmente. Em crianças, embora seja relativamente raro em comparação com adultos, continua sendo uma preocupação significativa de saúde pública. No Brasil e globalmente, os tipos mais comuns de câncer infantil incluem leucemias, tumores do sistema nervoso central, linfomas e tumores sólidos, como neuroblastomas e rabdomiossarcomas<sup>14</sup>.

No contexto mundial, estima-se que cerca de 300.000 crianças são diagnosticadas com câncer a cada ano, com taxas variando significativamente entre os países de baixa e alta renda<sup>15</sup>. Nos países desenvolvidos, as taxas de sobrevivência para muitos tipos de câncer infantil aumentaram significativamente nas últimas décadas, devido aos avanços nos tratamentos e diagnósticos precoces. No entanto, nos países em desenvolvimento, as taxas de sobrevivência ainda são menores, devido a desafios no acesso ao diagnóstico precoce e ao tratamento adequado<sup>16</sup>.

No Brasil, o câncer infantil também representa uma preocupação crescente. Estima-se que cerca de 12.500 novos casos de câncer infantil são diagnosticados anualmente no país. As leucemias são os tipos mais comuns de câncer infantil no Brasil, seguidas por tumores do sistema nervoso central. Segundo dados do Instituto Nacional do Câncer, o câncer é a principal causa de morte por doença entre crianças e adolescentes de 1 a 19 anos<sup>14</sup>.

Os fatores de risco para o câncer infantil incluem predisposição genética, exposições ambientais e infecções virais. A predisposição genética pode ocorrer através de variantes germinativas que aumentam o risco de desenvolvimento de câncer em crianças. Além disso, exposições ambientais, como poluição e radiação, bem como infecções virais (como HIV – vírus da imunodeficiência humana e Epstein-Barr) têm sido relacionadas ao aumento de casos de câncer pediátrico em algumas populações<sup>17</sup>.

Apesar dos avanços significativos nos últimos anos, ainda existem desafios relacionados à disponibilidade de tratamentos especializados, acesso a centros de referência e equidade no sistema de saúde<sup>14</sup>.

O impacto do câncer infantil vai além dos aspectos médicos, afetando a qualidade de vida da criança, de sua família e cuidadores. Desafios emocionais, financeiros e sociais são comuns, exigindo apoio psicológico e assistencial adequado para enfrentar o longo processo de tratamento e recuperação<sup>18</sup>.

Para combater o câncer infantil, tanto no Brasil quanto globalmente, são necessários esforços contínuos para melhorar o acesso a diagnósticos precisos, tratamentos eficazes e cuidados de suporte adequados. Além disso, investimentos em pesquisa são fundamentais para desenvolver novas terapias, menos invasivas e mais eficazes, visando melhorar as taxas de cura e a qualidade de vida das crianças afetadas pelo câncer<sup>19,20</sup>.

### 3.2 TIPOS DE LEUCEMIA

As leucemias são a forma mais comum de câncer pediátrico em crianças menores de 15 anos, com incidência mundial de 3,7 por 100.000, e são responsáveis por cerca de 4% das mortes por doenças malignas<sup>9</sup>.

A denominação leucemia se aplica aos tipos de cânceres das células sanguíneas da medula óssea, um tecido esponjoso que ocupa o interior dos ossos, local onde se desenvolvem as células maduras que circulam no sangue<sup>14</sup>.

Ao nascimento, todos os ossos apresentam medula ativa. No entanto, à medida que a pessoa alcança a idade adulta, a medula óssea ativa é encontrada predominantemente nos ossos das vértebras, quadris, ombros, costelas, esterno e crânio, onde ocorre o processo de hematopoese, responsável pela produção contínua de células sanguíneas<sup>21</sup>.

A hematopoese é mediada por um grupo restrito de células, denominadas células-tronco hematopoiéticas, que residem na medula óssea. Essas células possuem a capacidade única de se autorrenovar e se diferenciar em todas as linhagens celulares sanguíneas, incluindo eritrócitos, leucócitos e plaquetas. O processo de diferenciação dessas células-tronco hematopoiéticas é coordenado por complexas interações moleculares e microambientais dentro da medula óssea, garantindo a homeostase do sangue ao longo da vida do indivíduo<sup>22</sup>.

O sangue é um tecido vital, que circula pelo corpo transportando oxigênio e nutrientes para todos os órgãos. Ele é produzido na medula óssea e é composto por uma porção líquida (plasma) e uma porção celular (glóbulos brancos, glóbulos vermelhos e plaquetas). A leucemia se desenvolve quando há um aumento anormal de glóbulos brancos no sangue,

resultante de uma mutação que transforma essas células brancas em células cancerosas<sup>21</sup>. Sendo assim, a leucemia corresponde um grupo heterogêneo de doenças hematológicas malignas, decorrentes da proliferação descontrolada de células neoplásicas, por conta de diferenciação prejudicada e morte celular programada. A falha de maturação das células precursoras desencadeia um acúmulo de blastos na medula óssea, com supressão da hematopoiese normal, levando à deficiência de leucócitos maduros, eritrócitos e plaquetas<sup>9</sup>. Desse modo, as células sanguíneas saudáveis da medula óssea vão sendo substituídas por células anormais cancerosas, e essas alterações malignas das células tronco-hematopoiéticas podem ser resultantes de uma combinação de fatores genéticos e (ou) ambientais<sup>23</sup>.

A classificação das leucemias é complexa, e seus subtipos são reconhecidos com base no estágio de diferenciação e na origem da célula. As leucemias podem ser agudas, quando as células sanguíneas não conseguem completar seu processo de maturação, levando ao rápido crescimento das células imaturas; ou crônicas, quando as células atingem um estado maduro, porém, devido a erros genéticos, se tornam morfológica, histológica e funcionalmente anormais. Com relação ao tipo da célula de origem, as células podem ser do tipo linfoide, linfocítica ou mieloides. As células de defesa, como os linfócitos B, T e as células NK (*natural killer*), têm sua origem nas células progenitoras linfoides. Por outro lado, as células-tronco mieloides dão origem às progenitoras das células vermelhas do sangue (eritrócitos), à maioria das células brancas (neutrófilos, eosinófilos, basófilos, monócitos, mastócitos e células dendríticas), e às células que originam as plaquetas, conhecidas como megacariócitos<sup>1</sup>.

Desse modo, os quatro tipos de leucemia são: leucemia mieloide aguda; leucemia mieloide crônica; leucemia linfoide aguda; e leucemia linfoide crônica. As do tipo agudo mais comum em pacientes pediátricos.

### **3.2.1 Leucemia mieloide aguda**

A leucemia mieloide aguda (LMA) é um tipo de leucemia caracterizada pela proliferação descontrolada de células mieloides imaturas na medula óssea. É comumente associada a mutações genéticas adquiridas, que afetam a diferenciação e a maturação das células progenitoras mieloides<sup>24</sup>. Dessa forma, os blastos se desenvolvem de forma muito rápida e passam a dificultar o desenvolvimento de células saudáveis. Como resposta, a medula óssea começa a ter uma quantidade enorme de blastos<sup>25</sup>.



A etiologia da LMA ainda não é muito clara. No entanto, alguns fatores de risco são conhecidos, dentre eles:

- Idade – a LMA representa, aproximadamente, 20% das leucemias nas crianças, mas também pode ocorrer em adultos<sup>1,26</sup>, em especial, maiores de 60 anos<sup>27</sup>.
- Exposição a produtos químicos – exposição, por longos períodos, a produtos químicos como o benzeno, pode estar relacionada a um maior risco de LMA. O benzeno costuma ser encontrado em produtos industriais e na gasolina<sup>28</sup>.
- Cigarro – o hábito de fumar também pode ser um agente causador da LMA, pois o tabaco contém benzeno e outras substâncias cancerígenas<sup>21</sup>.
- Tratamentos prévios para o câncer – tratamentos como a quimioterapia (em especial com o uso de agentes aniquilantes, como a ciclofosfamida), e a radioterapia também podem ser fatores de risco para o surgimento da leucemia mieloide aguda<sup>21</sup>.
- Exposição a altas doses de radiação – pessoas expostas a altas doses de radiação, como, por exemplo, os sobreviventes à bomba nuclear, têm maior probabilidade de desenvolver LMA<sup>21</sup>.
- Outras doenças do sangue – pessoas com desordens sanguíneas, como as mieloproliferativas, a exemplo da policitemia vera, trombocitopenia essencial e mielofibrose, ou com mielodisplasia, apresentam maiores chances de desenvolver a doença<sup>21</sup>.
- Desordens genéticas – algumas doenças genéticas, presentes desde o nascimento, parecem ter ligação com a LMA. Dentre elas, podemos citar<sup>21,27</sup>: síndrome de Down; neurofibromatose tipo; síndrome de Bloom; anemia de Fanconi; trissomia 8; síndrome de Klinefelter; síndrome de Wiskott-Aldrich; síndrome Kostmann; síndrome Shwachman-Diamond.

A apresentação clínica da LMA inclui sintomas como febre, fadiga, hemorragias, infecções frequentes e esplenomegalia<sup>24</sup>. Os principais sintomas estão apresentados no Quadro 1.

**Quadro 1** – Principais sintomas da leucemia mieloide aguda

<b>Sintomas devido à anemia</b>
Fadiga
Dispneia durante atividades físicas normais
Lipotimia ou síncope
Cefaleia
Palidez
Leucopenia
Infecções frequentes
Febre
<b>Sintomas devido ao número reduzido de plaquetas</b>
Hematomas
Petéquias
Sangramentos
<b>Outros sintomas comuns</b>
Inapetência
Emagrecimento sem motivo aparente
Esplenomegalia e hepatomegalia

Fonte: adaptado de ABRALE<sup>21</sup> (2024).

A suspeita das leucemias agudas normalmente se deve ao acaso, através de exames de rotina. O diagnóstico é confirmado por análises laboratoriais que revelam uma alta contagem de blastos mieloides na medula óssea e no sangue periférico. Contudo, o número de células saudáveis (células vermelhas, células brancas e plaquetas), pode cair<sup>25</sup>.

As técnicas utilizadas para o diagnóstico laboratorial incluem imunofenotipagem, citogenética e estudos de biologia molecular, quando são necessários e estão disponíveis. Essas abordagens permitem a identificação dos marcadores presentes nas células patogênicas, sendo fundamental para determinar o tipo específico de célula envolvida, o que é crucial para o tratamento adequado e a avaliação prognóstica<sup>29</sup>.

O hemograma, muitas vezes é o ponto de partida para o diagnóstico da LMA, pois, afinal, é um exame de fácil acesso e baixo custo. Nele, pode ser mensurado o número de glóbulos vermelhos, brancos e plaquetas nas amostras de sangue. Além disso, pode ser verificada a quantidade de hemoglobina nas células vermelhas e a porcentagem dessas células

nas amostras. Indivíduos com LMA podem apresentar<sup>21</sup>: baixo número de células vermelhas, baixo número de plaquetas, número elevado de glóbulos brancos (muito imaturos) e blastos.

Achados como esses podem sugerir leucemia, mas o diagnóstico preciso somente será confirmado com outros exames complementares.

O exame HLA integra, também, o rol dos exames complementares para pacientes com leucemia. Trata-se de um tipo de exame sanguíneo que identifica o tipo HLA de uma pessoa. Os antígenos leucocitários são proteínas presentes na superfície da maioria das células, desempenhando um papel crucial no sistema imunológico, ao ajudar o corpo a distinguir suas próprias células das células doadas. Embora o exame de HLA não faça parte do diagnóstico da leucemia, é essencial para encontrar um doador compatível, caso seja indicado um transplante alogênico de medula óssea<sup>21</sup>.

A imunofenotipagem por citometria de fluxo é amplamente utilizada para identificar o tipo específico de leucemia, seja linfóide ou mieloide. Além do diagnóstico inicial, desempenha um papel crucial na monitorização pós-diagnóstico, orientando o início do tratamento e na detecção da doença residual mínima, caracterizada pela presença de quantidades muito pequenas de células malignas, o que torna sua detecção desafiadora. As amostras mais comuns para esse exame são o aspirado de medula óssea e o sangue periférico, embora cortes histológicos também possam ser utilizados<sup>29</sup>. Os antígenos mais associados às células da LMA são o CD13, CD14, CD33 OU CD34<sup>21</sup>.

Outro exame importante para o diagnóstico é o mielograma, em que o hematologista ou patologista irá examinar uma amostra de células da medula óssea ao microscópio. Será analisado tamanho, formato, tipo e contagem dessas células. Quando a porcentagem de blastos (célula imatura) é igual ou maior a 20%, o diagnóstico de leucemia aguda é confirmado<sup>21</sup>.

O diagnóstico geralmente envolve a identificação de 20% ou mais de blastos no sangue periférico e (ou) na medula óssea. A LMA não constitui uma única doença, mas sim um grupo de doenças caracterizadas por múltiplas anomalias cromossômicas e genéticas. A LMA é categorizada em subtipos com base nos resultados laboratoriais<sup>21</sup>.

A leucemia mieloide aguda (LMA) em crianças continua sendo uma doença desafiadora de curar, com resultados subótimos, especialmente quando comparados aos das leucemias linfóides mais comuns. Avanços recentes na caracterização genética da LMA têm melhorado a compreensão do risco individual dos pacientes, o que também tem levado ao desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas<sup>30</sup>.

O tratamento envolve quimioterapia intensiva, com possibilidade de transplante de células-tronco hematopoiéticas em casos selecionados<sup>24</sup>.

O tratamento principal atualmente consiste na terapia de indução para controle da doença, embora não constitua uma cura definitiva, resultando na não detecção da doença pelos métodos morfológicos de avaliação, o que enfatiza a necessidade de terapias de manutenção. A terapia de indução é adaptada de acordo com a faixa etária do paciente e é dividida em dois ciclos. A primeira fase é a indução da remissão, que inclui dois ciclos de daunorrubicina, idarrubicina e citarabina. A segunda fase é a consolidação da remissão, com dois a quatro ciclos de citarabina em altas doses, podendo ser seguida por transplante de medula óssea. Atualmente, os agentes alquilantes são os medicamentos mais empregados na quimioterapia, uma classe de agentes antineoplásicos que induzem mielodepressão, interrompendo o ciclo celular e levando à morte das células em proliferação<sup>1</sup>.

Se ocorre a remissão completa, a consolidação é utilizada para destruir qualquer residual de células leucêmicas. Os tratamentos básicos para a terapia de consolidação são a quimioterapia e o transplante de medula óssea. Para pacientes com alto risco de recaída, o transplante é uma opção de tratamento a ser avaliada<sup>21</sup>.

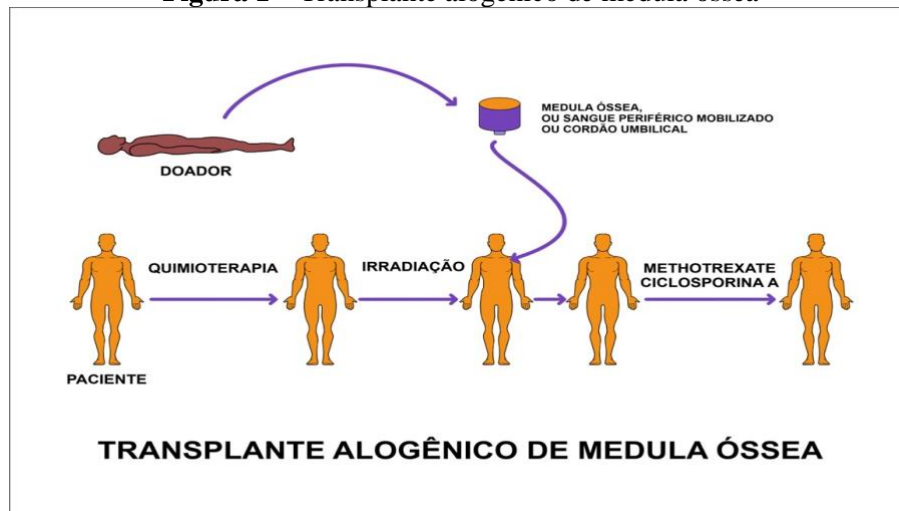
O transplante de células-tronco hematopoiéticas tem sua indicação nos casos em que o paciente não entra em remissão apenas com a quimioterapia e quando a doença apresenta alto risco de recaída, com base nos exames realizados ao diagnóstico ou quando se deseja reduzir o número de ciclos de quimioterapia de consolidação. No público pediátrico, aproximadamente 70% dos casos da LMA alcançam remissão completa após a terapia de indução, e de 60 a 65% são curados após a terapia de consolidação<sup>21</sup>.

As crianças frequentemente recebem um regime de profilaxia para o sistema nervoso central com o intuito de prevenir a disseminação das células malignas nessa região do corpo. Esse procedimento é conhecido como quimioterapia intratecal, no qual agentes quimioterápicos são administrados diretamente no líquido cefalorraquidiano. Esses agentes eliminam as células malignas que poderiam estar presentes no cérebro ou na medula espinhal, mesmo na ausência de evidências de células cancerígenas nessas áreas. A quimioterapia intratecal pode ser realizada concomitantemente ao uso de outros agentes quimioterápicos<sup>21</sup>.

No transplante de medula óssea, há três tipos de doadores distintos. O transplante alogênico (Figura 1) ocorre quando as células são provenientes de um membro da família compatível ou de um banco de medula óssea. O transplante singênico é realizado com células de um irmão gêmeo idêntico, enquanto o transplante autólogo (Figura 2), ou autogênico, utiliza as células progenitoras do próprio paciente<sup>31</sup>.

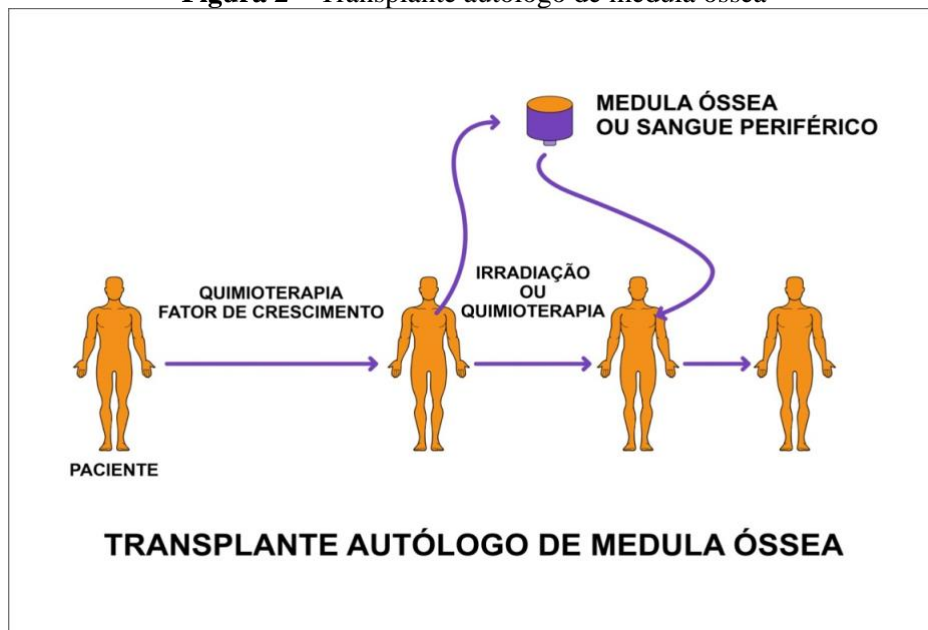
A coleta das células-tronco pode ser realizada através da punção da medula óssea, utilizando-se uma agulha inserida no osso da bacia. Nos primeiros 100 dias após o transplante de medula óssea (TMO), ocorre a fase de aplasia medular, caracterizada pela diminuição de todas as células sanguíneas. Nesse período, é crucial o uso de antibióticos, antivirais e medicamentos que estimulam a produção de glóbulos brancos, devido à alta susceptibilidade a infecções decorrente da supressão do sistema imunológico<sup>21</sup>.

**Figura 1 – Transplante alogênico de medula óssea**



Fonte: adaptado de Saad *et al.*<sup>32</sup> (2020).

**Figura 2 – Transplante autólogo de medula óssea**



Fonte: adaptado de Saad *et al.*<sup>32</sup> (2020).

O transplante alogênico continua sendo o tratamento preferido para pacientes de alto risco, devido a seu efeito de "enxerto contra leucemia". O transplante autólogo está voltando a ganhar importância, especialmente para pacientes de risco intermediário, devido à menor taxa de mortalidade relacionada a esse transplante. Entretanto, esse benefício é contrabalanceado por uma maior taxa de recaída, pois não há o efeito "enxerto contra leucemia" do enxerto alogênico<sup>33</sup>.

Com relação à radioterapia, alguns estudos afirmam que ela é considerada uma opção terapêutica final, devido à sua limitada eficácia na eliminação de tumores sólidos presentes em locais como baço, cérebro e outras áreas com presença de células leucêmicas<sup>34</sup>.

Historicamente, a radiação foi incorporada nos regimes de condicionamento para o transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) como irradiação corporal total (ICT) e utilizada para tratar LMA no sistema nervoso central e em locais extramedulares selecionados. Contudo, devido ao aumento do risco de efeitos tardios e malignidades secundárias, o uso de radiação na LMA praticamente cessou. Resultados semelhantes para o TCTH são alcançados com regimes de condicionamento que não incluem ICT, como busulfano/ciclofosfamida. Para doença no sistema nervoso central, a maioria dos grupos de estudo agora depende exclusivamente de quimioterapia intratecal intensiva<sup>35</sup>.

Efeitos adversos sistêmicos do tratamento a curto prazo.

A maioria dos efeitos colaterais são temporários e resolvidos quando o corpo se ajusta à terapia ou quando a terapia é completada. Uma vez que as drogas quimioterápicas atacam a divisão das células, células que se dividem rapidamente, como as da medula óssea, da mucosa da boca, do intestino e dos folículos do cabelo são fortemente afetadas. A intensidade dos efeitos pode ser diferente, a depender dos medicamentos utilizados. Dentre os principais efeitos colaterais, podemos citar<sup>21</sup>: diminuição da produção das células sanguíneas normais; infecção, pela redução dos neutrófilos e monócitos; febre; mucosite; diarreia; perda temporária do cabelo; erupções cutâneas; náuseas e vômitos; e fadiga. Os danos causados à mucosa da boca e ao intestino também aumentam o risco de infecção, diminuindo, assim, a barreira das bactérias para adentrar o sangue.

As complicações do tratamento continuam sendo significativas para a morbidade e mortalidade na LMA pediátrica, mesmo em países desenvolvidos, sendo a infecção a principal causa<sup>21</sup>.

Infecções bacterianas e fúngicas são comuns durante a terapia para LMA e representam uma causa importante de mortalidade. Além disso, infecções sanguíneas podem aumentar o risco de cardiotoxicidade, o que pode atrasar ou resultar em reduções na terapia sistêmica, impactando ainda mais a sobrevida livre de eventos e a sobrevida global. A profilaxia com levofloxacino pode reduzir significativamente as taxas de bacteremia em crianças que recebem quimioterapia intensiva para leucemia aguda, incluindo LMA. Da mesma forma, a profilaxia antifúngica diminuiu o risco de infecções fúngicas invasivas em pacientes pediátricos submetidos à terapia para LMA<sup>35</sup>.

#### Efeitos adversos sistêmicos e tardios do tratamento

Crianças e jovens adultos submetidos ao tratamento para leucemia mieloide aguda (LMA) podem apresentar aumento do risco de complicações cardíacas, cânceres secundários, bem como problemas neurológicos e cognitivos. Outros problemas como infertilidade, disfunção da tireoide e fadiga crônica também podem surgir de forma tardia<sup>21</sup>.

### **3.2.2 Leucemia mieloide crônica**

Na LMC, há uma proliferação anormal de células mieloides maduras na medula óssea, causada pela presença do cromossomo Philadelphia (Ph), resultado de uma translocação entre os cromossomos 9 e 22. A maioria dos pacientes é assintomática na fase crônica inicial, sendo diagnosticada incidentalmente durante exames de rotina. À medida que a doença progride para fases mais avançadas, podem ocorrer sintomas como fadiga, perda de peso, dor abdominal e esplenomegalia. O tratamento inclui terapia com inibidores de tirosina quinase, como imatinibe, que têm demonstrado eficácia significativa na supressão da atividade da tirosina quinase BCR-ABL<sup>36</sup>.

### **3.2.3 Leucemia linfóide aguda**

Na leucemia linfóide aguda (LLA), ocorre a proliferação de linfócitos imaturos e danificados na medula óssea devido a mutações no seu material genético (DNA). Essas

mutações genéticas resultam na formação de células blásticas leucêmicas (linfoblastos ou blastos leucêmicos), que ficam estagnadas nos estágios iniciais do desenvolvimento celular. Os linfoblastos não conseguem amadurecer adequadamente para se tornarem células sanguíneas funcionais. Em contraste, as células saudáveis normalmente cessam sua divisão e eventualmente morrem. Cada linfoblasto derivado, após o início da leucemia, carrega as mutações no DNA e se multiplica de maneira descontrolada. Os blastos leucêmicos proliferam rapidamente na medula óssea, suprimindo a produção de células sanguíneas normais e maduras. Como resultado, há um acúmulo de linfoblastos disfuncionais e uma redução de células sanguíneas maduras funcionais<sup>37</sup>.

É o tipo mais comum de leucemia em crianças, correspondendo a 80% dos casos infantis e 20% dos casos em adultos. A LLA é mais comum em crianças, especialmente entre 1 a 4 anos, com uma taxa de sobrevivência de 5 anos de quase 90% em crianças. Em contrapartida, a sobrevivência em adultos acima de 50 anos é muito menor, em torno de 25%. Isso destaca a disparidade de resultados entre crianças e adultos<sup>38</sup>.

A leucemia linfóide aguda (LLA) pode ser adquirida devido a alterações genéticas, que podem ser numéricas ou estruturais. Um dos exemplos mais frequentes na LLA é a translocação genética, que ativa fatores de transcrição e modifica o ciclo celular.

Em crianças, um dos principais indícios da LLA é a dor óssea, podendo ser até mesmo o primeiro sintoma. A dor é difusa em membros superiores e inferiores com dificuldade de deambulação. Esses sintomas podem ser justificados pela infiltração dos linfoblastos no periosteio ou em cortical óssea. Acometem mais prevalentemente membros como joelhos, tornozelos, punhos, cotovelos e quadris. Ademais, outros sinais como cefaleia, náuseas, êmese e aumento da pressão intracraniana podem indicar infiltração para o sistema nervoso central<sup>1</sup>.

Os principais sinais e sintomas estão apresentados no Quadro 2.

**Quadro 2** – Principais sinais e sintomas da leucemia linfóide aguda

<b>Sintomas devidos à anemia:</b>
Fadiga
Vertigem
Dispneia durante atividades físicas normais
Palidez
<b>Sintomas devidos à leucopenia:</b>
Infecções frequentes



Febre
<b>Sintomas devido à trombocitopenia:</b>
Tempo de sangramento prolongado
Petéquias
Epistaxe frequente
Sangramento gengival
Hematúria
<b>Outros sintomas gerais da LLA</b>
Desconforto nos ossos ou articulações
Esplenomegalia, hepatomegalia ou linfodomegalia
Perda de peso ponderal
Inapetência

Fonte: adaptado de Hunger e Mullighan<sup>39</sup> (2015) e Schmiegelow *et al.*<sup>40</sup> (2008).

Com o decorrer dos anos, novas técnicas e padrões diagnósticos emergiram, levando a Organização Mundial da Saúde (OMS) a propor uma nova classificação baseada na morfologia celular, citotóxica, imunofenotipagem, citogenética e biologia molecular. Com a nova classificação, a presença de linfoblastos na medula óssea (MO), passou de 30% para 20%, sendo então essa a quantidade suficiente para o diagnóstico da doença<sup>29</sup>.

O diagnóstico é confirmado por citometria de fluxo e análises moleculares que identificam marcadores específicos de linfoblastos. Destacam-se diversos métodos diagnósticos para leucemias, incluindo a análise da morfologia celular através de amostras de sangue periférico ou aspirado de MO, onde a presença de 20% ou mais de blastos é indicativa da doença.

Exames de imagem, como ultrassonografia, tomografia computadorizada, ressonância nuclear magnética e ecocardiograma são também utilizados para um diagnóstico mais preciso da LLA, uma vez que a leucemia pode comprometer outros órgãos além da medula óssea<sup>37</sup>.

O tratamento é intensivo, com protocolos de quimioterapia que visam a indução de remissão e a prevenção de recidivas<sup>39</sup>. Dessa forma, são denominadas três fases terapêuticas: indução, consolidação e manutenção.

A fase inicial da quimioterapia chama-se terapia de indução, cujo objetivo é destruir o máximo de células possível para remissão. A dosagem e o tipo do quimioterápico dependerá da idade do paciente, do tipo de leucemia e do quadro sistêmico geral. Espera-se a eliminação

total de células leucêmicas na medula óssea ao final dessa fase, menos de 5% de blastos, nenhum blasto em sangue periférico, níveis normais de células sanguíneas e ausência de sintomas do câncer. No entanto, ainda podem existir algumas células “sobreviventes”, que não podem ser vistas ao microscópio e que constituem a chamada “doença residual mínima”, apresentando, assim, maior chance de recidiva<sup>37</sup>.

Dentre os tipos de agentes utilizados na fase da indução, podem ser citados os antibióticos antitumorais (daunorubicina), inibidor de enzima de reparo de DNA (ciclofosfamida), enzimas que impedem a sobrevivência das células (asparaginase, pegaspargase), inibidor de tirosina quinase (imatinibe, desatinibe, nilotinibe), antimetabólitos (clofarabina, citarabina, fludarabina, mototrexato), drogas que impedem a divisão celular (vincristina), corticoides (prednisona, dexametasona) e imunoterapia (alemtuzumabe, rituximabe)<sup>37</sup>.

A fase de consolidação tem como objetivo eliminar todas as células remanescentes no corpo, com quimioterápicos e dosagens mais altas do que na primeira etapa, e tem duração de quatro a seis meses. Alguns protocolos empregam reindução, utilizando agentes similares aos utilizados na indução, visando evitar resistência leucêmica. Entre esses agentes, estão metotrexato em altas doses, citarabina, vincristina, 6-mercaptopurina, blinatumomabe, inotuzumabe, ozogamicina, ciclofosfamida, asparaginase e corticosteroides (prednisona, dexametasona)<sup>41</sup>.

A terceira fase, conhecida como manutenção, é destinada à profilaxia contra recidivas. Durante esse período, são administrados medicamentos via oral, incluindo quimioterapia em doses baixas, com duração aproximada de 2 anos para adultos e de 1 ano e meio a 2 anos para crianças. Durante o curso da quimioterapia, é crucial que o paciente tome precauções adicionais devido ao risco aumentado de diversas infecções<sup>37</sup>.

A quimioterapia combinada se mostra como uma excelente alternativa terapêutica em 80 a 90% dos casos de crianças com LLA. Entretanto, a doença apresenta altíssimas taxas de recidiva nessas crianças, geralmente envolvendo o sistema nervoso central, com taxas de sobrevivência de 10 a 20%. A sobrevivência aumentou consideravelmente com a adição de radioterapia craniospinal, ou craniana, e quimioterapia intratecal<sup>39</sup>.

No tocante à irradiação craniana, existem algumas controvérsias, pois seu uso melhorou dramaticamente as taxas de cura entre pacientes com LLA nas décadas de 1960 e 1970, mas foi associada a um aumento no risco de tumores secundários no sistema nervoso central, crescimento retardado, endocrinopatias e efeitos neurocognitivos. Consequentemente, a irradiação do sistema nervoso central (SNC) tem sido limitada a subgrupos de pacientes

progressivamente menores ao longo do tempo<sup>35</sup>. Vários grupos de pesquisa eliminaram a irradiação do SNC para a maioria ou todos os pacientes com LLA recém-diagnosticada, e seus resultados são bastante semelhantes aos obtidos por grupos que continuam a incluir a irradiação na terapia para crianças com LLA. O papel atual da irradiação do SNC é questionável, mas todos os grupos agora tratam pelo menos 80% das crianças com LLA recém-diagnosticada sem o uso de irradiação craniana<sup>42</sup>.

A recidiva ocorre em 15 a 20% das crianças com LLA, e as taxas de cura são muito mais baixas após a recidiva. Fatores prognósticos na recidiva incluem o tempo até a recidiva (um tempo mais curto está associado a um prognóstico pior), o imunofenótipo (o imunofenótipo de células T está associado a um prognóstico pior) e o local da recidiva (a doença da medula óssea está associada a um prognóstico pior do que a doença extramedular). As células leucêmicas obtidas de pacientes com recidiva precoce frequentemente apresentam mutações que diminuem a sensibilidade aos medicamentos quimioterápicos comuns. Se a recidiva ocorrer após a conclusão do tratamento primário, a maioria das crianças entrará em uma segunda remissão, e a chance de cura é de cerca de 50%. Se a recidiva ocorrer durante a terapia, a chance de alcançar uma segunda remissão é apenas de 50 a 70%, e apenas 20 a 30% dos pacientes são curados<sup>37</sup>.

O tratamento por meio do transplante de células hematopoiéticas alogênicas é utilizado muito mais comumente após a recidiva (em  $\geq 50\%$  dos pacientes) do que durante o tratamento primário (em 5 a 10% dos pacientes). A avaliação da resposta da doença residual mínima pode ser útil para determinar os pacientes que devem passar por transplante durante uma segunda remissão e os que não devem<sup>39</sup>.

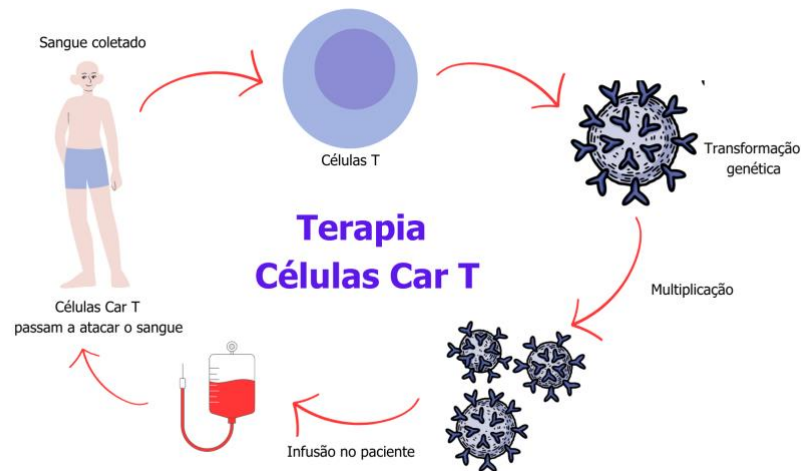
Novas terapias para o tratamento da leucemia linfóide aguda

#### Terapias-alvo

As terapias-alvo utilizam medicamentos ou substâncias que se direcionam especificamente às células cancerígenas, destruindo-as com menor propensão a afetar células normais. Essas terapias bloqueiam a ação de enzimas, proteínas ou outras moléculas envolvidas no crescimento e na divisão das células cancerígenas. Além disso, algumas terapias-alvo auxiliam o sistema imunológico na destruição das células cancerígenas, ou entregam substâncias tóxicas diretamente a essas células, resultando em sua morte.

Comparadas a outros tipos de tratamentos oncológicos, as terapias-alvo podem causar menos efeitos colaterais. Elas incluem<sup>37</sup>:

- Inibidores de tirosina quinase – Aproximadamente 25% dos adultos e 3% das crianças com leucemia linfóide aguda (LLA) possuem um subtipo denominado "LLA Ph-positiva" (LLA cromossomo Philadelphia positivo). Na LLA Ph+, o cromossomo Philadelphia contém a fusão genética anormal BCR-ABL, que produz uma proteína aberrante, responsável por promover o crescimento das células leucêmicas. Os inibidores de tirosina quinase são utilizados no tratamento da LLA Ph+, devido a sua capacidade de inibir a proteína BCR-ABL. Além do uso de inibidores de tirosina quinase, a LLA Ph+ também é tratada com uma combinação de quimioterapia.
- Imunoterapia – A imunoterapia utiliza substâncias que estimulam ou suprimem o sistema imunológico para auxiliar o organismo no combate ao câncer. Alguns tratamentos de imunoterapia visam antígenos presentes na superfície dos blastos da leucemia linfóide aguda por meio de anticorpos monoclonais.
- Anticorpos monoclonais – São proteínas produzidas em laboratório, que se ligam especificamente a antígenos nas células cancerígenas. Esses anticorpos podem ser utilizados isoladamente para destruir células cancerígenas ou para transportar medicamentos, toxinas ou substâncias radioativas diretamente para essas células. Na LLA, os anticorpos monoclonais têm como alvo antígenos na superfície dos blastos. Anticorpos monoclonais importantes no tratamento da LLA incluem aqueles direcionados contra os antígenos CD19, CD20, CD22, CD33 e CD52, visando a destruição dessas células leucêmicas.
- Terapia com Células CAR-T – Esse é um dos tipos mais promissores de terapia celular, uma descoberta inovadora e recente da ciência, visando a cura de certos tipos de câncer hematológico. "CAR" se refere a receptor quimérico de antígeno (*chimeric antigen receptor*), enquanto "T" se refere ao linfócito T, um tipo de leucócito essencial para a proteção do organismo, capaz de reconhecer antígenos na superfície de agentes patogênicos, como tumores, e produzir anticorpos para combatê-los. Esse novo tratamento é produzido através da modificação genética dos linfócitos T do próprio paciente, transformando-os em células CAR-T (Figura 3).

**Figura 3** – Terapia células Car-T

Fonte: adaptado de Almeida *et al.*<sup>43</sup>(2021).

#### Efeitos adversos sistêmicos do tratamento em curto prazo

Os principais efeitos colaterais da quimioterapia se dão por conta dos baixos índices de glóbulos brancos. Medicamentos, com fator estimulador de colônias de granulócitos (G-CSF) e fator estimulante de colônias de granulócitos-macrófagos (GM-CSF), são utilizados para estimular a medula óssea a produzir novos glóbulos brancos, reduzindo as chances de infecções graves. Para minimizar o risco de infecções, os pacientes e seus familiares são estimulados a práticas de higiene mais rigorosas e aconselhados a aplicar algumas vacinas nas crianças, como a vacina anual contra a influenza (gripe)<sup>37</sup>.

Por volta de 1 a 2% das crianças com LLA morrem antes de atingir a remissão da doença, e um adicional de 1 a 2% morrem dos efeitos adversos durante o período de remissão. Pacientes com diagnóstico de síndrome de Down, bebês, adolescentes e outros, recebendo uma terapia mais intensiva, possuem um maior risco de morte por causa dos efeitos adversos da terapia, na maioria das vezes, por conta de infecções. Esses riscos podem ser atenuados por meio de modificações na terapia e cuidados de suporte<sup>39</sup>.

A síndrome de lise tumoral pode também ocorrer na fase de indução, quando o número de glóbulos brancos está aumentado. À medida que as células leucêmicas se deterioram, elas se rompem, liberando seu conteúdo na corrente sanguínea e perturbando o equilíbrio químico normal. Isso pode sobrecarregar os rins, incapazes de eliminar essas substâncias rapidamente. O ácido úrico é um dos produtos químicos liberados por células de LLA em degeneração. Níveis elevados de ácido úrico e outros compostos podem causar danos graves aos rins e ao

coração. Sem tratamento adequado, os pacientes podem desenvolver arritmias cardíacas, convulsões, fraqueza muscular, insuficiência renal aguda e até mesmo chegar a óbito. Portanto, durante o início do tratamento, pacientes com LLA são rigorosamente monitorados quanto ao desenvolvimento da síndrome de lise tumoral, recebendo medicamentos como alopurinol ou rasburicase para prevenir ou mitigar seus efeitos adversos<sup>37</sup>.

Outros efeitos colaterais<sup>37</sup> comuns são: aftas, diarreia, perda de cabelo, erupções cutâneas, comichão na pele, náusea e vômito, dores de cabeça, perda de apetite, fadiga e neuropatia.

Esses efeitos colaterais decorrentes do tratamento de curto prazo tendem a desaparecer após a conclusão do tratamento. Medicamentos antieméticos podem ser administrados para neutralizar náuseas e vômitos associados<sup>37</sup>.

Corticoides, como prednisona e dexametasona, são componentes fundamentais em praticamente todos os protocolos de indução para LLA e são frequentemente incorporados aos protocolos de consolidação e manutenção. Os efeitos colaterais agudos dos corticoides podem incluir hiperglicemia e diabetes mellitus, exigindo monitoramento rigoroso dos níveis glicêmicos dos pacientes. Além disso, a administração de corticoides pode levar ao desenvolvimento de úlceras gástricas, recomendando-se o uso de medicamentos que reduzam a acidez estomacal para mitigar esse risco<sup>37</sup>.

#### Efeitos adversos sistêmicos tardios do tratamento

Os avanços no tratamento aumentaram significativamente as taxas de sobrevida, mas os sobreviventes enfrentam desafios de longo prazo relacionados aos efeitos colaterais do tratamento.

Um dos problemas mais desafiadores associados à terapia contemporânea para a LLA é a osteonecrose, que ocorre em 5 a 10% dos pacientes. O risco é muito maior entre os adolescentes (15 a 20%) do que entre as crianças pequenas, e as meninas são afetadas mais frequentemente que os meninos. A osteonecrose afeta mais comumente as articulações principais, especialmente quadris, joelhos, ombros e tornozelos, e frequentemente requer manejo cirúrgico, incluindo a substituição articular. Modificações nos esquemas de administração de glicocorticoides podem reduzir o risco de osteonecrose<sup>39</sup>.

Os efeitos ósseos tardios são uma preocupação significativa para os sobreviventes de LLA, devido aos tratamentos intensivos, incluindo quimioterapia com agentes alquilantes e corticosteroides, além de possível uso de radioterapia. Esses tratamentos podem comprometer

a densidade mineral óssea (DMO) e a estrutura óssea, aumentando o risco de osteopenia e osteoporose precoces. Estudos indicam que as alterações na DMO podem persistir anos após o tratamento, predispondo os pacientes a fraturas e comprometendo a qualidade de vida em longo prazo<sup>44,45</sup>.

Outros efeitos adicionais decorrentes do tratamento incluem o comprometimento cardiovascular e efeitos tóxicos no sistema nervoso central e periférico. Esses efeitos são ocasionados por agentes antileucêmicos altamente eficazes, e o risco de toxicidade varia conforme fatores genéticos do hospedeiro que influenciam o metabolismo e a atividade dos medicamentos. Portanto, um objetivo crucial é ajustar a exposição aos medicamentos com base no risco previsto de recidiva e de efeitos tóxicos específicos<sup>39</sup>.

### **3.2.4 Leucemia linfocítica crônica**

A leucemia linfocítica crônica (LLC) é a forma mais comum de leucemia em adultos, caracterizada pela proliferação clonal de linfócitos B maduros na medula óssea, sangue periférico e tecidos linfoides. A etiologia exata ainda não é totalmente conhecida, mas fatores genéticos e de microambiente têm sido implicados. A apresentação clínica pode variar de assintomática a sintomas como linfadenopatia, esplenomegalia, sudorese noturna e perda de peso. O diagnóstico é confirmado por imunofenotipagem e análise molecular, que revelam a presença de células B monoclonais. O manejo pode envolver monitoramento ativo em pacientes assintomáticos e tratamento com imunoterapia ou quimioterapia em casos sintomáticos ou progressivos<sup>46</sup>.

## **3.3 EFEITOS COLATERAIS DAS LEUCEMIAS NO COMPLEXO MAXILOMANDIBULAR**

Como anteriormente já foi debatido, as taxas de sobrevida de crianças com câncer aumentaram. Desse modo, a presença das complicações advindas do tratamento é uma realidade que também tem aumentado. Além dos efeitos colaterais sistêmicos, em curto e em longo prazo, complicações orais também são identificadas e são importantes de serem estudadas e debatidas<sup>47</sup>.

A falta de especificidade tanto dos agentes quimioterápicos quanto da radioterapia, em termos de diferenciação de células neoplásicas de células normais metabolicamente ativas, pode resultar em anormalidades dentárias e faciais<sup>7</sup>, levando os indivíduos com esse diagnóstico a apresentar, além das comorbidades decorrentes da própria doença, efeitos adversos consequentes do próprio tratamento antineoplásico<sup>12,23</sup>.

A extensão dessas anormalidades depende de fatores como o tipo de agente quimioterápico usado, a meia-vida do agente e o número de células em fases suscetíveis do ciclo celular<sup>6</sup>.

As alterações em cavidade bucal podem ocorrer como os primeiros sinais da doença, tais como sangramento gengival espontâneo, hiperplasia gengival, ulceração oral e petéquias, sem presença de traumas locais, fatores irritantes associados aos sinais e sintomas sistêmicos que podem levar a uma detecção precoce da doença aumentando as chances de cura.<sup>4</sup> Devido aos altos índices de renovação celular na cavidade bucal de crianças, elas desenvolvem mais manifestações orais, quando comparadas aos adultos<sup>3</sup>.





O tratamento quimioterápico em pacientes pediátricos traz a possibilidade de cura e, junto a isso, efeitos colaterais severos na cavidade oral, desde lesões ou alterações bucais, como a mucosite oral, candidíase pseudomembranosa, lesões aftosas, disgeusia, disfagia, exacerbação da gengivite causando sangramento e (ou) hemorragia gengival, xerostomia, devido à baixa produção salivar, denominada hipossalivação, e maior suscetibilidade a infecções bacterianas, fúngicas e virais<sup>3-6</sup>.



Após o transplante de células-tronco alogênicas, há o risco de desenvolvimento da doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH), na qual as células do enxerto reconhecem as células do corpo do paciente como estranhas e as atacam. Pele, fígado, estômago e intestino são os órgãos mais frequentemente afetados<sup>8</sup>. Além desses órgãos, a cavidade bucal também pode ser afetada<sup>48</sup>.

A DECH pode ser aguda, quando surge nos primeiros 100 dias depois do transplante ou crônica quando se desenvolve-se depois dos 100 dias iniciais e pode persistir por meses ou anos. As manifestações orais da DECH podem ser variadas e afetar tanto os tecidos moles quanto os duros da cavidade bucal (Quadro 3).



**Quadro 3** – Manifestações orais da doença do enxerto contra o hospedeiro

<b>Manifestações orais da DECH</b>	
<p>Mucosite oral</p> 	<p>Inflamação e ulceração das mucosas orais, causando dor intensa, dificuldade para comer e falar.</p>
<p>Hipossalivação</p> 	<p>Redução da produção de saliva, levando à boca seca, dificuldade para engolir, falar e maior risco de cáries dentárias e infecções.</p>
<p>Leucoplasias e eritroplasias</p> 	<p>Lesões brancas (leucoplasia) ou vermelhas (eritroplasia) que podem ser precursoras de neoplasias.</p>
<p>Hiperplasia gengival</p> 	<p>Crescimento excessivo do tecido gengival, dificultando a higienização e aumentando o risco de doenças periodontais.</p>
<p>Líquen plano oral</p>	<p>Lesões reticulares brancas ou erosivas dolorosas nas mucosas orais, frequentemente associadas à DECH crônica.</p>

	
<p data-bbox="304 551 501 584">Infecções orais</p> 	<p data-bbox="608 551 1437 696">A imunossupressão, associada ao TCTH e à DECH, pode predispor os pacientes a infecções orais por fungos (como candidíase), vírus (como herpes simples) e bactérias.</p>

Fonte: autoria própria. Adaptado de Soares, Alencar e Antunes<sup>48</sup> (2016).

Embora as manifestações orais da leucemia e as manifestações imediatas ao tratamento antineoplásico sejam mais discutidas na literatura, os efeitos da terapia no longo prazo, em pacientes oncológicos pediátricos, ainda não estão muito claros<sup>6</sup>.

Complicações de longo prazo não foram documentadas até a década de 1970, devido ao período de observação pós-tratamento ainda ser limitado. Recentemente, tratamentos anticancerígenos combinados foram reconhecidos como causadores de efeitos tardios na cavidade oral, como defeitos no desenvolvimento craniofacial e dental, além de disfunção das glândulas salivares, especialmente quando administrados em idade precoce<sup>47</sup>.

Dentre os efeitos tardios, anomalias dentárias e radiculares e a presença de lesão cáriosa são mais prevalentes<sup>6-8,9</sup>. Outras alterações do complexo maxilo-mandibular podem ser percebidas em radiografias panorâmicas dos maxilares, em crianças diagnosticadas com leucemia aguda, como alterações no desenvolvimento das criptas dentárias, destruição da lâmina dura, deslocamento de dentes, alteração na cronologia de erupção dentária<sup>10</sup>.

Lupi *et al.*<sup>8</sup> (2018) descrevem um caso de um paciente pediátrico tratado para LMA e os efeitos de longo prazo do tratamento no sistema oral. Após 18 anos do tratamento, o paciente apresentou comprometimento grave no desenvolvimento dentário e perda prematura de dentes permanentes. Os tratamentos para LMA, incluindo quimioterapia e radioterapia, podem apresentar efeitos adversos graves no desenvolvimento dentário em pacientes pediátricos. Esses tratamentos interferem no processo de ossificação e crescimento dos dentes, levando a anomalias como hipoplasia do esmalte, agenesia dentária e falhas no desenvolvimento

radicular.

Essas complicações dentárias graves comprometem significativamente a qualidade de vida do paciente. Problemas como a perda dentária precoce e a necessidade de próteses dentárias impactam na estética, na função mastigatória e na saúde oral geral. Sendo assim, é crucial o monitoramento de longo prazo de pacientes pediátricos tratados para LMA.

Um estudo desenvolvido por Sonis *et al.*<sup>7</sup> (1990) avaliou o desenvolvimento dentofacial de crianças sobreviventes à leucemia linfóide aguda e comparou esses efeitos em três tipos de modalidades de tratamento. O estudo avaliou 97 crianças diagnosticadas com leucemia linfóide aguda (LLA) antes dos 10 anos e tratadas com quimioterapia apenas, com quimioterapia mais irradiação craniana de 1800-cGy, ou com quimioterapia mais 2400-cGy de irradiação craniana. Os resultados mostraram anomalias dentárias em 94% dos pacientes e anomalias craniofaciais em 90% dos pacientes tratados com a maior dose de irradiação.

Esse estudo revelou uma alta incidência de anomalias dentárias, incluindo agenesia dentária, desenvolvimento radicular interrompido, microdontia e displasias de esmalte. Essas anomalias são mais severas em crianças tratadas antes dos 5 anos e naquelas que receberam irradiação craniana. Crianças que receberam 2400-cGy de irradiação apresentaram desenvolvimento mandibular deficiente. A irradiação craniana tem um efeito significativo no crescimento dos ossos da face, resultando em desarmonias faciais. Esses achados sugerem a necessidade de abordagens menos agressivas, quando possível, e a importância de serem considerados os efeitos a longo prazo, ao se planejar o tratamento para LLA em crianças.

Algumas terapias antineoplásicas aumentam o risco de perda de mineral óssea<sup>11</sup>, o que pode comprometer significativamente a qualidade do osso, levando a condições como a osteoporose induzida pela quimioterapia<sup>48</sup>. Estudos mostram que a osteoporose e a baixa DMO, causadas pela quimioterapia em pacientes pediátricos, são frequentemente detectadas nos ossos longos por meio da absorciometria de raios-X de dupla energia (DXA)<sup>29</sup>. No entanto, devido ao alto custo, sua aplicação em todos os pacientes é limitada. Como uma alternativa viável e de baixo custo ao DXA, a avaliação radiomorfométrica se destaca, permitindo a análise de padrões mandibulares a partir de radiografias dentárias<sup>13</sup>.

### 3.4 ÍNDICES RADIOMORFOMÉTRICOS

A avaliação radiográfica para levantamento dessa estrutura óssea passível de análise 2D, correlacionada à investigação das possíveis alterações ósseas do complexo maxilomandibular dos pacientes portadores de leucemia podem ser realizadas através de ferramentas como a dimensão fractal e a classificação de Klemetti.

#### 3.4.1 Dimensão fractal

O termo "fractal" se refere a formas geométricas que se repetem em diferentes escalas<sup>49</sup>. A análise da dimensão fractal (DF) é um método quantitativo usado para estudar estruturas autossimilares complexas, como o osso trabecular, e pode ser aplicada em radiografias dentárias. O valor da DF obtida reflete a complexidade das estruturas avaliadas<sup>50</sup>.

A dimensão fractal é uma metodologia utilizada para demonstrar as alterações estruturais em imagens bidimensionais da arquitetura do osso basal. O cálculo da dimensão fractal mede figuras não euclidianas, a exemplo das trabéculas ósseas. O resultado é expresso em logaritmos que indicam se essas trabéculas ósseas estão mais esparsas ou não em um determinado espaço.

Na Geometria Euclidiana, a dimensão caracteriza a natureza do espaço em que uma forma está contida, sendo usualmente representada por um número inteiro. No entanto, formas complexas, como as trabéculas ósseas, não podem ser plenamente descritas por métodos convencionais que se limitam a números inteiros, exigindo a utilização de valores não inteiros para uma representação adequada<sup>51</sup>.

Portanto, considera-se que a estrutura óssea em imagens panorâmicas pode ser avaliada por meio da dimensão fractal, a qual quantifica a densidade com que uma forma ocupa o espaço em que está inserida. Entre os métodos disponíveis para sua determinação, o mais prevalente, na radiologia odontológica, é a técnica de contagem de caixas. Os resultados variam conforme a região de interesse selecionada e as condições específicas da imagem analisada<sup>52</sup>.

### 3.4.2 Classificação de Klemetti

O índice cortical mandibular (ICM), conhecido como índice de Klemetti (IK), é amplamente utilizado para diagnosticar e avaliar alterações ósseas osteoporóticas em radiografias panorâmicas<sup>53</sup>. A determinação do IK envolve a avaliação qualitativa da aparência do osso cortical mandibular. Pesquisas anteriores estabeleceram uma correlação estatisticamente significativa entre os valores de DMO obtidos por DXA e a classificação do IK, reforçando seu potencial como ferramenta diagnóstica para prever o risco de perda óssea<sup>54</sup>.

A classificação de Klemetti é um método qualitativo para avaliar a erosão do córtex mandibular localizada a distal do forame mental. O padrão morfológico pode ser classificado dentro de três graus, conforme a classificação de Klemetti, Kolmakov e Kröger<sup>53</sup> (1994) e Klemetti e Kolmakow<sup>55</sup> (1997) (Quadro 4 e Figura 13). Para essa medida, será considerado o padrão morfológico mais avançado, comparando-se os dois lados da mandíbula. Quando observada erosão do córtex, o paciente deve ser encaminhado para diagnóstico e tratamento médico.

## 3.5 CORRELAÇÃO CLÍNICA DO PADRÃO ÓSSEO E ODONTOLOGIA

Na odontologia, tratamentos reabilitadores, como o uso de implantes, requerem estabilidade óssea no processo de osseointegração, e, assim, investigar e ter ciência do padrão ósseo do indivíduo é indispensável<sup>56</sup>. Desse modo, a implementação de avaliações radiográficas panorâmicas como parte do cuidado regular pode ajudar a identificar e gerenciar precocemente os riscos de baixa DMO, melhorando os cuidados preventivos e a saúde óssea, em longo prazo, desses pacientes.

Fraschino et al.<sup>57</sup> (2019) desenvolveram um estudo retrospectivo, que avaliou a densidade mineral óssea (DMO) em sobreviventes de transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) na infância, utilizando radiografias panorâmicas para análises quantitativas e qualitativas. O estudo comparou a eficácia desses métodos de avaliação em sobreviventes de TCTH com controles saudáveis, pareados por idade e sexo. Foram avaliadas radiografias de 21 sobreviventes de TCTH (idade: 3,69 a 18,88 anos) e 31 controles saudáveis

(idade: 3,69 a 25,1 anos). Para avaliação quantitativa, foi realizada a medição da largura do osso cortical mandibular bilateralmente, no nível do forame mentual, e, para avaliação qualitativa, foi utilizado o índice cortical mandibular para classificar a erosão cortical mandibular. Observou-se: 1) a largura do osso cortical mandibular foi 17% menor nos sobreviventes de TCTH, se comparados aos controles (2,420 *versus* 3,307;  $p=0,00617$ ); 2) frequência aumentada de erosão cortical mandibular severa nos sobreviventes de TCTH, embora sem diferença significativa (1,540 *versus* 1,490;  $p=0,32$ ). Sendo assim, os resultados indicaram que sobreviventes de TCTH infantil apresentam comprometimentos ósseos significativos, tanto quantitativos quanto qualitativos, em comparação com indivíduos saudáveis.

Estudos como esses sugerem que dentistas podem identificar pacientes em risco de baixa DMO através da erosão cortical mandibular por meio de radiografias panorâmicas, uma ferramenta de triagem de baixo custo e de fácil realização, para prevenir efeitos tardios do TCTH na vida adulta. Além disso, ressaltam a importância da inclusão de dentistas na equipe de saúde multidisciplinar, para melhorar o diagnóstico precoce e a prevenção de complicações ósseas em sobreviventes de TCTH, contribuindo para uma melhor qualidade de vida.

Allen *et al.*<sup>58</sup> (2016) investigaram se a espessura cortical mandibular determinada por radiografias panorâmicas se correlaciona com a densidade mineral óssea (DMO) derivada da tomografia computadorizada quantitativa, em sobreviventes de leucemia linfoblástica aguda infantil (LLA). A amostra foi constituída de 181 pacientes, sendo 62% do sexo masculino e 71% brancos, com idade mediana, no diagnóstico, de 6,4 anos, e idade mediana, no estudo, de 11,9 anos. A avaliação radiográfica foi realizada por quatro avaliadores, utilizando-se a técnica de Klemetti. O estudo revelou associações muito fracas entre a espessura cortical mandibular das radiografias panorâmicas e a DMO média da tomografia computadorizada. Destaca-se que a experiência do avaliador não influenciou os resultados. Pode-se concluir que a técnica de Klemetti não previu déficits de DMO em crianças e jovens adultos sobreviventes de LLA, independentemente da expertise do revisor. Esse estudo evidencia que sobreviventes de LLA infantil estão em maior risco de desenvolver déficits de DMO devido ao tratamento com quimioterapia e radiação, aumentando o risco de fraturas precoces. No entanto, as radiografias panorâmicas, embora rotineiras na avaliação odontológica, não se mostraram eficazes para prever alterações na DMO nessa população específica.

Já em um estudo realizado por Kis *et al.*<sup>49</sup> (2022), foram avaliadas possíveis alterações ósseas mandibulares em 49 crianças sobreviventes ao tratamento de câncer por meio da dimensão fractal (DF) e índice de Klemetti (IK), tendo esses resultados comparados a um

grupo de controle. Nesse estudo, concluiu-se que a espessura do osso cortical mandibular, em sobreviventes de câncer infantil, foi afetada em termos do índice de Klemetti, em comparação ao grupo de controle. Contudo não foram observadas diferenças nas estruturas trabeculares da mandíbula. Houve diferença estatisticamente significativa nos valores médios da DF para ROI\_3, entre pacientes com tumores sólidos e câncer sanguíneo, sendo os valores mais altos no grupo de câncer sanguíneo.

Vale ressaltar, que os tratamentos antineoplásicos utilizados foram diversos, mas que todas as crianças incluídas no estudo fizeram uso de, pelo menos, um desses agentes quimioterápicos: dexametasona, prednisona ou metotrexato. Sabe-se que os glicocorticoides aumentam a reabsorção óssea e inibem a formação óssea, bem como os eixos gonadotrópico e somatotrópico. Eles também reduzem a absorção de  $\text{Ca}^{+2}$  pelo intestino e alteram o metabolismo da vitamina D e o nível plasmático do hormônio paratireoidiano (PTH), causando hipercalcemia<sup>59</sup>. O metotrexato induz apoptose de condrócitos, suprime a proliferação de condrócitos, desencadeia apoptose de osteócitos, além de suprimir a proliferação do osso esponjoso secundário, reduzindo a espessura total da placa de crescimento e a expressão de mRNA de colágeno-II. Isso leva à redução na produção de osso esponjoso primário e, conseqüentemente, diminui o volume de osso esponjoso secundário<sup>49</sup>. Conclui-se que a quimioterapia infantil pode afetar a estrutura óssea mandibular ao longo da vida, e o índice de Klemetti é uma ferramenta diagnóstica útil para avaliar mudanças ósseas mandibulares em sobreviventes de câncer infantil.

Em 2023, Seremidi et al.<sup>60</sup> (2023) realizaram um estudo cujo objetivo foi avaliar a espessura do osso cortical mandibular em sobreviventes de câncer infantil e correlacionar os achados com características da doença e do tratamento. Radiografias panorâmicas dentárias de 60 crianças com câncer e 120 indivíduos saudáveis, pareados por idade e gênero, foram avaliadas por dois observadores independentes. O osso foi categorizado como normal, moderadamente ou severamente erodido, e sua largura foi medida em quatro locais bilaterais. Quarenta e cinco por cento dos sobreviventes de câncer infantil apresentaram osso moderadamente erodido, enquanto 67% dos indivíduos saudáveis apresentaram osso normal. Nenhuma dessas diferenças foi significativa. Sobreviventes diagnosticados em idade mais jovem tiveram uma probabilidade cinco vezes maior de apresentar osso levemente erodido. Desse modo, esse estudo não demonstrou um efeito direto do tratamento antineoplásico na qualidade do osso cortical. Os achados reforçam a necessidade de mais estudos bem desenhados para avaliar os efeitos a longo prazo do tratamento do câncer infantil na estrutura óssea mandibular.

## 4 MATERIAL E MÉTODOS

### 4.1 TIPO DE ESTUDO

Trata-se de um estudo transversal, retrospectivo, observacional, realizado sob os paradigmas quantitativo e qualitativo.

### 4.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Foram incluídos pacientes:

- diagnosticados com leucemia mieloide aguda ou leucemia linfóide aguda abaixo dos 18 anos de idade;
- que realizaram tratamento para leucemia no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (HCFMRP);
- que realizaram exames e (ou) tratamento odontológico no serviço de estomatologia no HCFMRP, entre o período de janeiro de 2015 a novembro de 2023;
- que realizaram exame radiográfico panorâmico, no aparelho de raios X do HCFMRP (Ortophos XG 3D/Ceph) da Sirona Dental Co., com fator de ampliação constante de 1,25x, fatores de exposição variando de acordo com o perfil dos pacientes, e operando de 60-90KVp, 5-16mA, no ciclo de exposição de P1-Panoramic exposure.

### 4.3 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Foram excluídos pacientes:

- com histórico prévio de deformidades ósseas, trauma facial, assimetrias ou submetidos a cirurgias maxilares;
- cujas imagens radiográficas estivessem fora dos padrões de qualidade estabelecidos para este estudo.



#### 4.4 ASPECTOS ÉTICOS E COLETA DE DADOS CLÍNICOS

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Odontologia (FOUFBA) da Universidade Federal da Bahia (UFBA) (CAAE 79463124.7.0000.5024, em Anexo). Como se trata de uma pesquisa que envolve seres humanos, foram observadas as normas da Resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde (CNS), e foi solicitada ao Serviço de Arquivo Médico do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto (SAMEHCFMRP/USP) a autorização para levantamento nosológico e acesso aos prontuários dos pacientes que apresentaram leucemia mieloide aguda e leucemia linfóide aguda, diagnosticados até os 18 anos, que possuíam imagens radiográficas panorâmicas da maxila ou mandíbula com qualidade padrão, atendidos no serviço de estomatologia entre os anos de 2015 e 2023.

Em seguida, foi realizada a exportação das radiografias panorâmicas do sistema de armazenamento de imagens do HCFMRP para o Google Drive e dos dados de interesse do sistema de acesso aos prontuários denominado ATHOS. O acesso ao sistema foi realizado nas dependências da Faculdade de Odontologia de Ribeirão Preto, na sala de radiologia localizada no prédio do Departamento de Estomatologia, Saúde Coletiva e Odontologia Legal – DESCOL.

Foram obtidos os seguintes dados dos prontuários médicos dos pacientes: diagnóstico, sexo, etnia, idade, data de nascimento, data de diagnóstico, data de óbito, tempo de sobrevivência, peso, altura, medicamentos, tratamento, hábitos, óbito e motivo do óbito.

Participaram deste estudo pacientes diagnosticados com leucemia mieloide aguda ou leucemia linfóide aguda até os 18 anos, atendidos no HCFMRP entre os anos de 2015 e 2023, o que caracteriza este estudo como retrospectivo. Inicialmente, foram identificadas 363 radiografias panorâmicas, e, dessas, 93 foram selecionadas pois contemplavam o perfil de paciente deste estudo. No entanto, 55 radiografias foram excluídas e apenas 38 foram elegíveis, pois contemplavam os critérios de inclusão deste estudo. Dentre elas, 23 radiografias pertenciam ao grupo de estudo 1 (pacientes com exame radiográfico prévio ao tratamento) e 15 radiografias panorâmicas pertenciam ao grupo de estudo 2 (pacientes com exame radiográfico após tratamento oncológico).

Foi também incluído um grupo de controle, composto por radiografias panorâmicas do arquivo digital da disciplina de Radiologia Odontológica da Faculdade de Odontologia da Universidade Federal da Bahia. Esse grupo foi pareado por idade e sexo, na proporção de 1:1,

e composto por crianças sem histórico prévio de câncer e (ou) outras deformidades ósseas, trauma facial, assimetrias faciais ou submetidos a cirurgias maxilares.

#### 4.5 ANÁLISE DAS IMAGENS

Para a análise das imagens, foram convidados dois cirurgiões-dentistas com experiência média de 8 anos em radiologia e imaginologia odontológica. Para início das análises, foi necessária a calibração dos avaliadores, e, para isso, 10% da amostra foi utilizada. Após um treinamento prévio junto a um pesquisador com mais de 20 anos de experiência em radiologia e imaginologia odontológica, e somente quando o coeficiente de correlação intraclasse (CCI) foi superior a 0.90, os avaliadores iniciaram a avaliação. Em caso de discordância entre os dois avaliadores, foi realizado um consenso forçado. Permanecendo a discordância, um terceiro avaliador foi convidado para a resolução da discordância.

As radiografias selecionadas foram salvas como arquivo de imagem TIFF, com dimensões máximas de 2432 x 1272 pixels e resolução de 600 dpi, e posteriormente armazenadas e examinadas em um computador pessoal MacBook Air de 13,3 polegadas (Apple, processador Intel Core i5, 8GB de memória, armazenamento de 512 GB, Intel HD Graphics 6000 e display LED).

#### 4.6 AVALIAÇÃO RADIOMORFOMÉTRICA

A avaliação radiográfica para levantamento da microarquitetura óssea passível de análise 2D, correlacionada à investigação das possíveis alterações ósseas do complexo maxilo-mandibular dos pacientes portadores de leucemia, foi realizada através da análise da dimensão fractal e da classificação de Klemetti.

##### **4.6.1 Dimensão fractal**

A dimensão fractal é uma metodologia utilizada para demonstrar as alterações estruturais em imagens bidimensionais da arquitetura do osso basal. O cálculo da dimensão

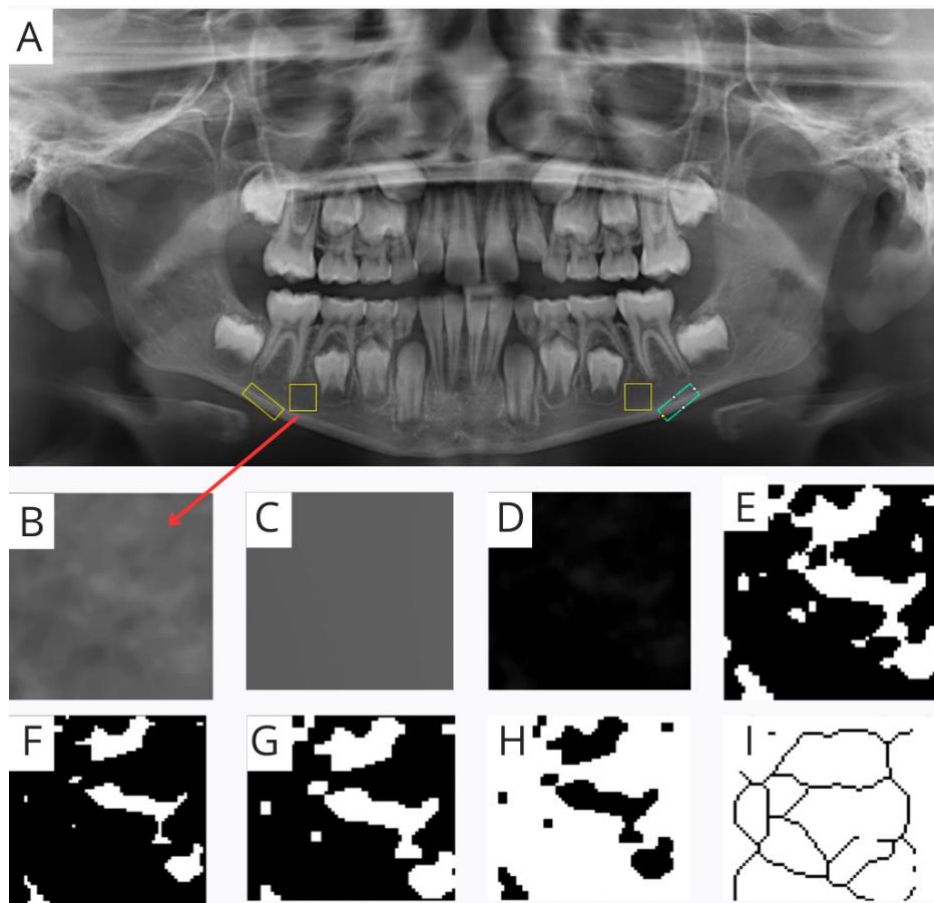
fractal mede figuras não euclidianas, a exemplo das trabéculas ósseas. O resultado é expresso em logaritmos que indicam se essas trabéculas ósseas estão mais esparsas ou não, em um determinado espaço. No presente estudo, será mensurada a dimensão fractal como é proposto no estudo de White e Rudolf<sup>61</sup> (1999).

Para a realização da análise da dimensão fractal, foram escolhidas quatro regiões de interesse (ROI): duas localizadas abaixo das raízes dos pré-molares inferiores, lado direito e esquerdo – ROI 1 (DF1); e duas na região de cortical mandibular, lado direito e esquerdo - ROI 2 (DF2-CM) (Figura 4A). As regiões avaliadas foram delimitadas de acordo com a seguinte localização:

- DF1: área quadrada, em distal do segundo pré-molar inferior, posterior ao forame mental.
- DF2-CM: área retangular, em cortical mandibular, na altura da região inferior ao primeiro molar inferior.

As ROI foram selecionadas, cortadas da imagem original e duplicadas através do *software* ImageJ 1.51j8 (Wayne Rasband National Institutes of Health, USA) do Instituto Nacional de Saúde dos Estados Unidos (NIH), amplamente utilizado na literatura e disponível gratuitamente na internet. As imagens duplicadas (Figura 4B) receberam um filtro Gaussiano ( $\sigma=35$ ) (Figura 4C) e, posteriormente, foram subtraídas da imagem original do ROI (Figura 4D). Ao resultado da subtração da imagem foi somado o valor de cinza de 128 e transformado em uma imagem binarizada (Figura 4E). Assim, as regiões que representam o osso ficaram com a cor preta, e os espaços com a cor branca. A imagem foi então erodida (Figura 4F), dilatada (Figura 4G) e esqueletizada (Figura 4I), tendo o valor da dimensão fractal calculado segundo o método de contagem de caixa. O valor da dimensão fractal foi calculado com a função de contagem de caixas. A imagem foi coberta com quadrados de caixas de 2, 3, 4, 6, 8, 12, 16, 32 e 64 pixels. O número de caixas envolvendo trabéculas e a contagem total de caixas foram calculados para cada tamanho de caixa. O valor da dimensão fractal foi, então, medido, a partir da inclinação da reta no gráfico da escala logarítmica dos valores obtidos. O resultado final obtido foi uma média dos lados direito e esquerdo.

**Figura 4** – Processamento da análise da dimensão fractal em uma região de interesse em uma radiografia panorâmica.



A: radiografia panorâmica com as ROI selecionadas. B: ROI original e duplicada. C: imagem borrada com filtro Gaussiano. D: resultado da subtração da imagem. E: imagem binária. F: imagem erodida. G: imagem dilatada. H: imagem esqueletizada. I: imagem esqueletizada.

Fonte: autoria própria

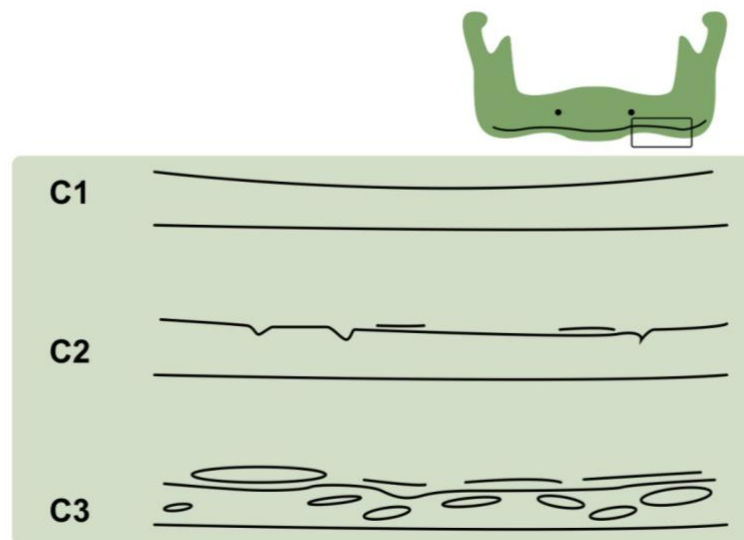
#### 4.6.2 Classificação de Klemetti ou índice cortical mandibular

A classificação de Klemetti é um método qualitativo utilizado para avaliar a erosão do córtex mandibular distal ao forame mental. O padrão morfológico é categorizado em três graus, conforme é descrito por Klemetti, Kolmakov e Kröger<sup>53</sup> em 1994 e revisado por Klemetti e Kolmakov<sup>55</sup> em 1997 (Quadro 4 e Figura 5). Para a análise, considera-se o padrão morfológico mais avançado entre os dois lados da mandíbula.

**Quadro 4** – Classificação de Klemetti

<b>Classificação de Klemetti</b>	<b>Descrição</b>
Grau 1 ou córtex normal	A margem endosteal do córtex inferior é uniforme e bem definida em ambos os lados da mandíbula.
Grau 2 ou córtex moderadamente erodido	A margem endosteal apresenta defeitos semilunares (cavidades de reabsorção) com resíduos corticais de uma a três camadas de espessura em um ou em ambos os lados.
Grau 3 ou córtex severamente erodido ou poroso	A margem endosteal consiste em resíduos corticais espessos e claramente porosos.

Fonte: adaptado de Klemetti, Kolmakov e Kröger<sup>53</sup> (1994) e Klemetti e Kolmakov (1997)<sup>55</sup>.

**Figura 5** – Classificação de Klemetti

Descrição da imagem – Ilustração da margem endosteal da cortical mandibular, classificando-a como: C1 (normal) quando lisa e aguda; C2 (córtex moderadamente erodido), quando apresenta defeitos semilunares; e C3 (córtex severamente erodido) quando é porosa, e a espessura cortical é reduzida.

Fonte: adaptado de Klemetti, Kolmakov e Kröger<sup>53</sup> (1994).

#### 4.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Inicialmente, foram realizadas análises descritivas e exploratórias de todos os dados. A seguir, os quatro grupos foram comparados em relação à idade, por meio de uma análise de variância (ANOVA *one way*). O teste de qui-quadrado foi utilizado para analisar a associação dos grupos com sexo, enquanto o teste exato de Fisher foi aplicado para analisar a associação com a etnia. A seguir, foi analisada a associação entre os grupos e o índice de Klemetti, também com utilização do teste exato de Fisher. Modelos lineares generalizados foram aplicados para comparar os grupos quanto à dimensão fractal na região abaixo das raízes dos pré-molares inferiores e na cortical mandibular. Todas as análises foram realizadas no programa R (R CORE TEAM, 2024), considerando o nível de significância de 5%.

## 5 RESULTADOS

A idade dos participantes do estudo variou de 4 a 19 anos, sem diferença estatisticamente significativa entre os quatro grupos avaliados ( $p > 0,05$ ), conforme os resultados apresentados na Tabela 1. Também não houve associação significativa do sexo dos pacientes com os grupos ( $p > 0,05$ ). Para a etnia, foi observada uma associação significativa, sendo que, no grupo de Estudo 1 (pacientes diagnosticados com leucemia), 91,3% são brancos, enquanto, no grupo de estudo 2 (pacientes que realizaram tratamento para leucemia), essa porcentagem é de 53,8% ( $p < 0,05$ ). Observa-se ainda, nessa Tabela, que 38,5% dos pacientes do grupo de Estudo 2 realizaram transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH), enquanto 23,1% fizeram radioterapia. A prevalência de óbito nesse grupo (grupo de estudo 2) foi de 15,4%.

Houve associação estatisticamente significativa do índice de Klemetti com o grupo de estudo 2 e seu controle pareado ( $p < 0,05$ ) (Tabela 2 e Figura 6). Observa-se que, no grupo de pacientes que realizaram tratamento para leucemia, 53,8% ( $n=7$ ) apresentam o córtex moderadamente erodido e 7,7% ( $n=1$ ) apresentam severamente erodido ou poroso, enquanto, no grupo de controle pareado com esses pacientes, 84,6% apresentam córtex normal.

Como os dois grupos de controle não diferem estatisticamente quanto à idade e ao sexo, na Tabela 3 e na Figura 7, são apresentados os resultados das análises do índice de Klemetti, unificando o grupo de controle. Observa-se associação estatisticamente significativa do índice de Klemetti com o grupo ( $p < 0,05$ ). A porcentagem de pacientes com córtex moderadamente erodido é de 22,2% no grupo de controle, 34,8% no grupo de estudo 1 (doente) e de 53,8% no grupo de estudo 2 (tratado). Além disso, a porcentagem de pacientes com córtex severamente erodido ou poroso é de 0,0% no grupo de controle, 4,4% ( $n=1$ ) no grupo de estudo 1 e de 7,7% ( $n=1$ ) no grupo de estudo 2.

Os resultados das análises de comparação dos grupos de estudo com os controles pareados, para a dimensão fractal (DF), na região localizada abaixo das raízes dos pré-molares inferiores, são apresentados na Tabela 4 e na Figura 8. Observa-se que, considerando a média dos lados direito e esquerdo, o grupo de estudo 1 apresentou DF significativamente menor de que o de seu controle ( $p < 0,05$ ).

Quando o grupo de controle foi unificado (Tabela 5 e Figura 9) observa-se que, considerando a média dos dois lados do paciente, a DF na região localizada abaixo das raízes

dos pré-molares inferiores foi significativamente menor nos grupos de estudo 1 e 2 do que no grupo de controle ( $p < 0,05$ ).

Os resultados da DF, na região localizada na cortical mandibular, comparando-se os grupos de estudo com os respectivos controles, são apresentados na Tabela 6 e Figura 10. Nesse caso, não se observou diferença significativa entre os grupos de Estudo e os de controle ( $p > 0,05$ ).

Também não houve diferença significativa entre os grupos quanto à DF na região localizada na cortical mandibular, quando o grupo de controle foi unificado ( $p > 0,05$ ) (Tabela 7 e Figura 11).

**Tabela 1** – Resultados das análises das variáveis do perfil dos pacientes participantes do estudo.

Variável	Grupo			
	Estudo 1 – doente (n=23)	Controle 1 (n=23)	Estudo 2 – tratado (n=13)	Controle 2 (n=13)
Idade atual (anos):				
Média (desvio padrão);	11,9 (3,9); 12,0	11,9 (3,9); 12,0	10,2 (4,6); 9,0 (4,0-	10,2 (4,6); 9,0
Mediana (mínimo e máximo)	(4,0-17,0)	(4,0-17,0)	19,0)	(4,0-19,0)
p-valor	0,4429			
Sexo – frequência (1%)				
Feminino	8 (34,8%)	8 (34,8%)	8 (61,5%)	8 (61,5%)
Masculino	15 (65,2%)	15 (65,2%)	5 (38,5%)	5 (38,5%)
p-valor	0,1858			
Etnia – Frequência (1%)				
Parda	2 (8,7%)	-	5 (38,5%)	-
Branca	21 (91,3%)	-	7 (53,8%)	-
Preta	0 (0,0%)	-	1 (7,7%)	-
	0,0157			
TCTH – Frequência (1%)				
Sim	-	-	5 (38,5%)	-
Não	-	-	8 (61,5%)	-
Óbito – Frequência (1%)				
Sim	-	-	2 (15,4%)	-
Não	-	-	11 (84,6%)	-
Radioterapia – Frequência (1%)				
Sim	-	-	3 (23,1%)	-
Não	-	-	10 (76,9%)	-

<sup>1</sup>Porcentagens nas colunas, dentro de cada grupo; TCTH: transplante de células-tronco hematopoiéticas.

Fonte: dados da pesquisa

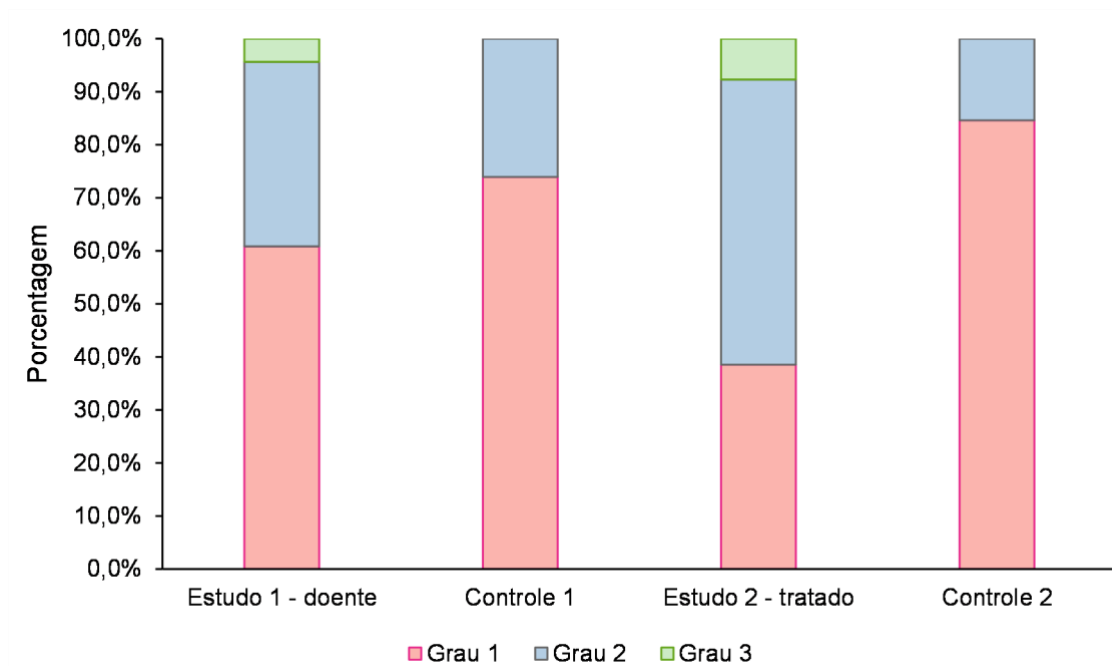


**Tabela 2** – Distribuição do Índice de Klemetti em função do grupo.

Índice de Klemetti	Grupo			
	Estudo 1 – doente (n=23)	Controle 1 (n=23)	Estudo 2 – tratado (n=13)	Controle 2 (n=13)
	Frequência ( <sup>1</sup> %)			
Grau 1 – córtex normal	14 (60,9%)	17 (73,9%)	5 (38,5%)	11 (84,6%)
Grau 2 – córtex moderadamente erodido	8 (34,8%)	6 (26,1%)	7 (53,8%)	2 (15,4%)
Grau 3 – córtex severamente erodido ou poroso	1 (4,4%)	0 (0,0%)	1 (7,7%)	0 (0,0%)
p-valor	0,5302		0,0414	

<sup>1</sup>Porcentagens nas colunas, dentro de cada grupo.

Fonte: dados da pesquisa

**Figura 6** – Distribuição do Índice de Klemetti em função do grupo

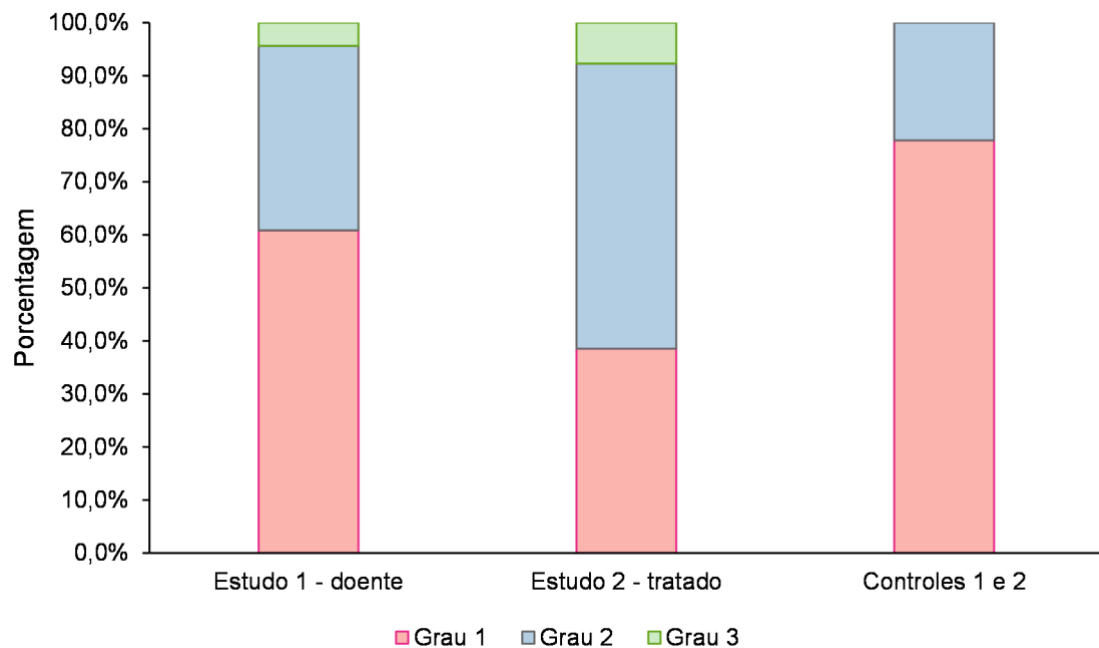
Fonte: autoria própria

**Tabela 3** – Distribuição do Índice de Klemetti em função do grupo (unificando o grupo de controle).

Índice de Klemetti	Grupo		
	Estudo 1 – doente (n=23)	Estudo 2 – tratado (n=13)	Controles 1 e 2 (n=36)
	Frequência ( <sup>1</sup> %)		
Grau 1 – córtex normal	14 (60,9%)	5 (38,5%)	28 (77,8%)
Grau 2 – córtex moderadamente erodido	8 (34,8%)	7 (53,8%)	8 (22,2%)
Grau 3 – córtex severamente erodido ou poroso	1 (4,4%)	1 (7,7%)	0 (0,0%)
p-valor	0,0472		

<sup>1</sup>Porcentagens nas colunas, dentro de cada grupo.

Fonte: dados da pesquisa

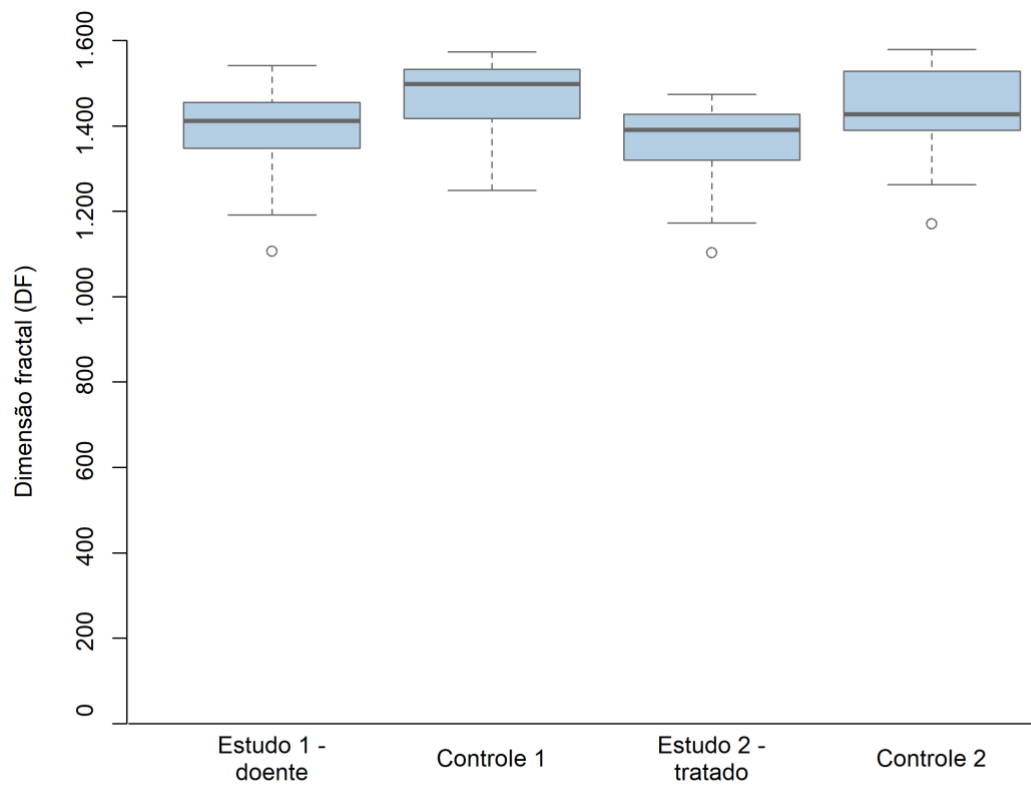
**Figura 7** – Distribuição do Índice de Klemetti em função do grupo (unificando o grupo de controle).

Fonte: autoria própria

**Tabela 4** – Dimensão fractal (DF) na região localizada abaixo das raízes dos pré-molares inferiores em função do grupo.

Dimensão fractal	Grupo				p-valor	Grupo				p-valor
	Estudo 1 – doente (n=23)		Controle 1 (n=23)			Estudo 2 – tratado (n=13)		Controle 2 (n=13)		
	Média (desvio padrão)	Mediana (valor mínimo e máximo)	Média (desvio padrão)	Mediana (valor mínimo e máximo)		Média (desvio padrão)	Mediana (valor mínimo e máximo)	Média (desvio padrão)	Mediana (valor mínimo e máximo)	
Lado direito	1,388 (0,105)	1,380 (1,126; 1,567)	1,473 (0,105)	1,492 (1,291; 1,698)	0,0077	1,379 (0,100)	1,392 (1,157; 1,534)	1,450 (0,111)	1,456 (1,268; 1,608)	0,0828
Lado esquerdo	1,373 (0,181)	1,408 (0,837; 1,628)	1,452 (0,140)	1,499 (1,054; 1,623)	0,1219	1,341 (0,169)	1,421 (1,018; 1,545)	1,415 (0,149)	1,444 (1,036; 1,565)	0,2450
Média dos dois lados	1,390 (0,102)	1,413 (1,106; 1,542)	1,463 (0,099)	1,499 (1,249; 1,574)	0,0185	1,352 (0,112)	1,392 (1,104; 1,475)	1,433 (0,121)	1,428 (1,170; 1,580)	0,0809

**Figura 8** – *Box plot* da dimensão fractal (DF), média dos lados direito e esquerdo, na região localizada abaixo das raízes dos pré-molares inferiores em função do grupo.



Fonte: autoria própria

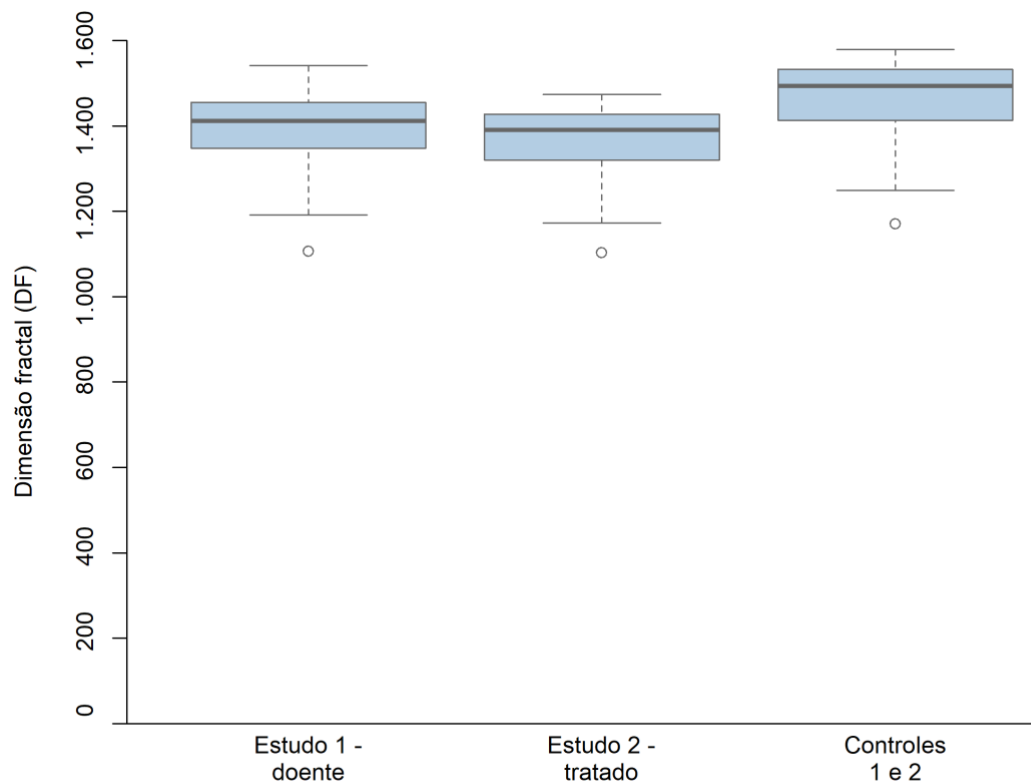
**Tabela 5** – Dimensão fractal (DF) na região localizada abaixo das raízes dos pré-molares inferiores em função do grupo (unificando o grupo de controle).

Dimensão fractal	Grupo						p-valor
	Estudo 1 – doente (n=23)		Estudo 2 – tratado (n=13)		Controles 1 e 2 (n=36)		
	Média (desvio padrão)	Mediana (valor mínimo e máximo)	Média (desvio padrão)	Mediana (valor mínimo e máximo)	Média (desvio padrão)	Mediana (valor mínimo e máximo)	
Lado direito	1,388 (0,105) B	1,380 (1,126; 1,567)	1,379 (0,100) B	1,392 (1,157; 1,534)	1,465 (0,106) A	1,457 (1,268; 1,698)	0,0064
Lado esquerdo	1,373 (0,181) A	1,408 (0,837; 1,628)	1,341 (0,169) A	1,421 (1,018; 1,545)	1,439 (0,142) A	1,470 (1,036; 1,623)	0,1330
Média dos dois lados	1,390 (0,102) B	1,413 (1,106; 1,542)	1,352 (0,112) B	1,392 (1,104; 1,475)	1,452 (0,107) A	1,495 (1,170; 1,580)	0,0089

Letras distintas na horizontal indicam diferenças estatisticamente significativas entre os grupos ( $p \leq 0,05$ ).

Fonte: dados da pesquisa

**Figura 9** – *Box plot* da dimensão fractal (DF), média dos lados direito e esquerdo, na região localizada abaixo das raízes dos pré-molares inferiores em função do grupo (unificando o grupo de controle).

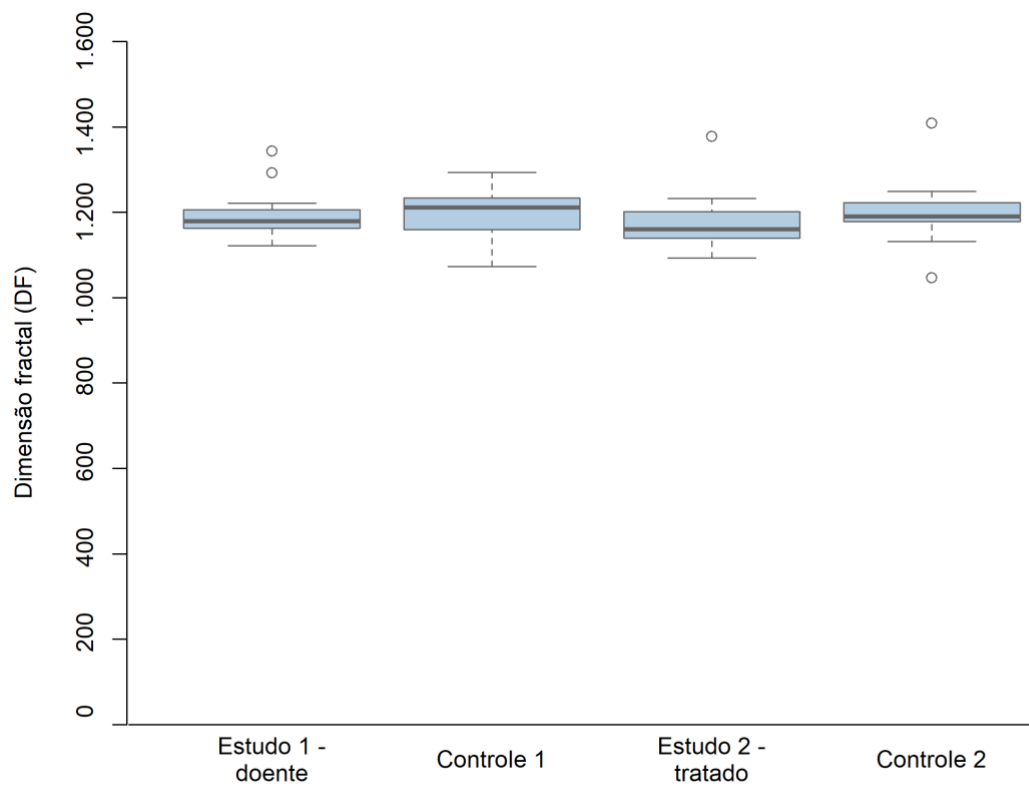


Fonte: autoria própria

**Tabela 6** – Dimensão fractal (DF) na região localizada na cortical mandibular, em função do grupo

Dimensão fractal	Grupo				p-valor	Grupo				p-valor
	Estudo 1 – doente (n=23)		Controle 1 (n=23)			Estudo 2 – tratado (n=13)		Controle 2 (n=13)		
	Média (desvio padrão)	Mediana (valor mínimo e máximo)	Média (desvio padrão)	Mediana (valor mínimo e máximo)		Média (desvio padrão)	Mediana (valor mínimo e máximo)	Média (desvio padrão)	Mediana (valor mínimo e máximo)	
Lado direito	1,193 (0,063)	1,176 (1,097; 1,376)	1,216 (0,074)	1,218 (1,053; 1,370)	0,2598	1,156 (0,082)	1,177 (0,935; 1,244)	1,197 (0,091)	1,177 (1,042; 1,381)	0,2222
Lado esquerdo	1,186 (0,053)	1,177 (1,076; 1,310)	1,184 (0,051)	1,178 (1,072; 1,289)	0,8458	1,181 (0,112)	1,144 (1,051; 1,511)	1,200 (0,086)	1,188 (1,051; 1,436)	0,6006
Média dos dois lados	1,189 (0,048)	1,180 (1,122; 1,343)	1,200 (0,051)	1,212 (1,073; 1,293)	0,4529	1,177 (0,071)	1,160 (1,093; 1,378)	1,199 (0,082)	1,191 (1,047; 1,409)	0,4391

**Figura 10** – *Box plot* da dimensão fractal (DF), média dos lados direito e esquerdo, na região localizada na cortical mandibular em função do grupo.



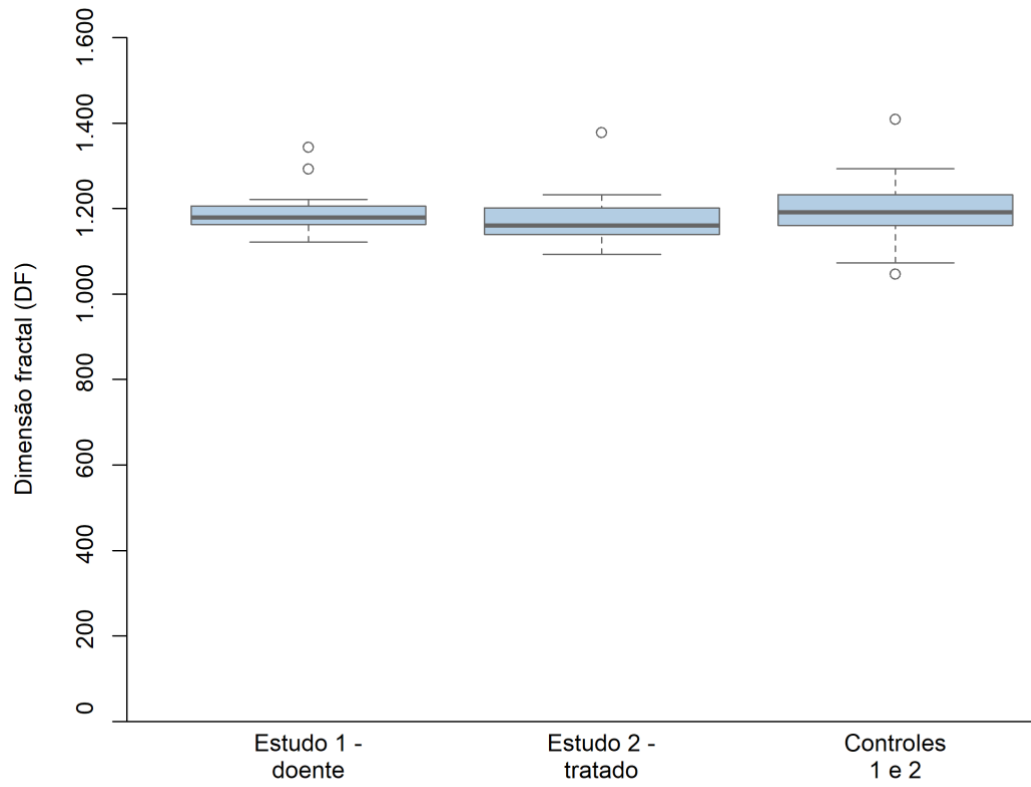
Fonte: autoria própria



**Tabela 7** – Dimensão fractal (DF) na região localizada na cortical mandibular, em função do grupo (unificando o grupo de controle).

Dimensão fractal	Grupo						p-valor
	Estudo 1 – doente (n=23)		Estudo 2 – tratado (n=13)		Controles 1 e 2 (n=36)		
	Média (desvio padrão)	Mediana (valor mínimo e máximo)	Média (desvio padrão)	Mediana (valor mínimo e máximo)	Média (desvio padrão)	Mediana (valor mínimo e máximo)	
Lado direito	1,193 (0,063)	1,176 (1,097; 1,376)	1,156 (0,082)	1,177 (0,935; 1,244)	1,209 (0,080)	1,198 (1,042; 1,381)	0,0896
Lado esquerdo	1,186 (0,053)	1,177 (1,076; 1,310)	1,181 (0,112)	1,144 (1,051; 1,511)	1,190 (0,065)	1,183 (1,051; 1,436)	0,9322
Média dos dois lados	1,189 (0,048)	1,180 (1,122; 1,343)	1,177 (0,071)	1,160 (1,093; 1,378)	1,200 (0,062)	1,192 (1,047; 1,409)	0,4366

**Figura 11** – *Box plot* da dimensão fractal (DF), média dos lados direito e esquerdo, na região localizada na cortical mandibular em função do grupo (unificando o grupo de controle).



Fonte: autoria própria

## 6 DISCUSSÃO

O presente estudo avaliou a microarquitetura e a qualidade óssea em pacientes pediátricos diagnosticados e tratados para leucemia, utilizando índices radiomorfométricos e destacando mudanças associadas ao impacto da doença e ao tratamento.

A idade dos participantes do estudo variou de 4 a 19 anos, sem diferença estatisticamente significativa entre os quatro grupos avaliados. De modo geral, as leucemias, em sua forma aguda, são mais comuns em crianças, tendo um pico de incidência dos 3 aos 5 anos de idade, no tipo leucemia linfóide aguda<sup>39</sup>. A leucemia mieloide aguda não é tão comum em crianças, quando comparada com a LLA. No entanto, compreende 20% das leucemias em crianças. Também não houve associação significativa do sexo dos pacientes com os grupos. Na maior parte dos casos, as leucemias agudas são mais comuns em pacientes do sexo masculino<sup>39,61</sup>. Para a etnia, foi observada uma associação significativa, sendo que, no grupo de estudo 1 (pacientes diagnosticados com leucemia), 91,3% são brancos, enquanto, no grupo de estudo 2 (pacientes que realizaram tratamento para leucemia), essa porcentagem é de 53,8%. De modo geral, as leucemias agudas são mais comuns em pacientes de etnia branca<sup>39,62</sup>.

Dentre os indivíduos avaliados, 38,5% dos pacientes do grupo de estudo 2 (pacientes que realizaram tratamento para leucemia) realizaram transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH), e 23,1% dos pacientes do grupo de estudo 2 (pacientes que realizaram tratamento para leucemia) realizaram radioterapia. A prevalência de óbitos no grupo de estudo 2 (pacientes que realizaram tratamento para leucemia) é de 15,4% (2 óbitos em 13 pacientes). A causa dos óbitos foi por septicemia e ocorreu em pacientes que realizaram TCTH e quimioterapia. A principal causa de morte em pacientes com leucemia, em especial em suas formas agudas, costuma ser infecção ou complicações relacionadas a infecções, seguida de sangramentos graves e falência orgânica. Isso ocorre devido a fatores associados à doença e ao tratamento, como imunossupressão, complicações hemorrágicas, toxicidades do tratamento, doença residual e complicações metabólicas, como a síndrome da lise tumoral<sup>39,62</sup>.

O impacto da alteração da densidade mineral óssea pode ser atribuído tanto à leucemia quanto às terapias agressivas, como radioterapia e transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH). De acordo com o estudo de Le Meignen *et al.*<sup>63</sup> (2011), ao analisarem a densidade mineral óssea em adultos que sobreviveram à leucemia aguda na

infância, com foco nos impactos de diferentes modalidades de tratamento, incluindo transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH), foi observado que a quimioterapia, utilizada de modo isolado, foi associada a uma DMO relativamente preservada. Por outro lado, o TCTH, foi correlacionado a maior redução na DMO.

No presente estudo, o córtex mandibular foi significativamente mais erodido nos pacientes que realizaram tratamento para leucemia (53,8% com córtex moderadamente erodido e 7,7% com córtex severamente erodido ou poroso), em comparação aos controles, nos quais 84,6% apresentaram córtex normal ( $p < 0,05$ ). 22,2%, 39,2% e 61,5% dos pacientes dos grupos de controle, estudo 1 e estudo 2, respectivamente, apresentaram grau 2 ou 3 do índice de Klemetti (córtex moderadamente erodido, severamente erodido ou poroso).

Embora o grupo de estudo 1 (doente) não tenha apresentado uma redução do padrão da cortical mandibular, na leucemia por si só, antes mesmo do início do tratamento, ocorrem alterações significativas nos ossos devido ao próprio processo leucêmico, como: redução na formação óssea e mineralização defeituosa, uma vez que as células leucêmicas liberam citocinas que ativam os osteoclastos, levando à reabsorção óssea, osteopenia e dor nos ossos; lesões ósseas visíveis, em que radiografias podem mostrar bandas radiolúcidas e lesões osteolíticas em 70% dos casos no momento do diagnóstico; causas da dor óssea, visto que a atividade excessiva dos osteoclastos afeta nervos simpáticos e libera neuropeptídeos, provocando dor em mais de 40% dos pacientes; e complicações ósseas por conta de reação periosteal, baixa densidade óssea, e fraturas, devido à infiltração de células leucêmicas nos ossos<sup>64</sup>.

O TCTH, associado ao uso de quimioterápicos e radiação corporal total, parece causar prejuízos à densidade mineral óssea, devido à inibição da atividade osteoblástica, ao aumento da reabsorção óssea osteoclástica e a alterações no metabolismo de cálcio e da vitamina D<sup>57</sup>. Essas terapias estão associadas a alterações ósseas significativas, como redução da densidade mineral óssea e alteração da qualidade trabecular, sendo consistentes com a prevalência de córtex erodido ou poroso encontrada neste estudo.

Franscino *et al.*<sup>57</sup> (2019) avaliaram a densidade mineral óssea (DMO) mandibular em sobreviventes pediátricos de transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH). Foram avaliados 21 sobreviventes de TCTH (idade média de 11,8 anos) e 31 controles saudáveis, pareados por idade e gênero. Observou-se maior frequência de erosão cortical severa nos sobreviventes, quando comparados aos do grupo de controle, entretanto, sem significância estatística. A ausência dessa diferença estatisticamente significativa pode estar relacionada ao

tamanho da amostra, relativamente pequeno, e à heterogeneidade do grupo de estudo, que incluiu diferentes diagnósticos e protocolos terapêuticos. Mesmo assim, esse estudo corrobora o presente estudo, em que se demonstra redução da DMO em sobreviventes de câncer infantil tratados com TCTH.

De modo semelhante, um estudo que avaliou a qualidade e a quantidade do osso cortical em sobreviventes de câncer infantil, apresentou o grupo de estudo com maior prevalência de osso moderadamente erodido (45%), em comparação aos controles saudáveis, que tinham maior prevalência de osso normal (67%). No entanto, o resultado não foi estatisticamente significativo. Além disso, observou-se que sobreviventes diagnosticados mais jovens apresentaram maior probabilidade de erosão cortical e que tratamentos combinados aumentaram a probabilidade de erosão óssea, embora sem significância estatística. O tamanho reduzido da amostra e a heterogeneidade dos protocolos de tratamento podem também ter sido fatores limitantes, influenciando no resultado não estatisticamente significativo<sup>60</sup>.

Kis *et al.*<sup>49</sup> (2019) avaliaram alterações ósseas em sobreviventes de câncer infantil em comparação a um grupo de controle e apresentaram resultados que corroboram o presente estudo. Houve diferenças significativas na classificação do índice de Klemetti (KI): no grupo de quimioterapia, as categorias C2 e C3, que indicam maior porosidade óssea, foram mais frequentes do que a categoria C1 (osso mais saudável). Sendo assim, o estudo destaca o índice de Klemetti como uma ferramenta clínica útil para o diagnóstico e monitoramento de alterações ósseas mandibulares.

De modo contrário, um estudo com intuito de avaliar a correlação entre a espessura cortical mandibular (medida pela técnica de Klemetti em radiografias panorâmicas) e a densidade mineral óssea da coluna lombar (medida por tomografia computadorizada quantitativa), em sobreviventes de LLA, considerou o índice de Klemetti inadequado para prever déficits de DMO em crianças e jovens sobreviventes de LLA. Neste estudo, 181 pacientes foram analisados, e não foi encontrada correlação significativa entre os escores da técnica de Klemetti e as medidas de DMO obtidas pela tomografia computadorizada quantitativa<sup>58</sup>.

Em crianças e adolescentes, a avaliação da densidade mineral óssea (DMO) requer abordagens específicas, considerando o crescimento e o desenvolvimento esquelético em andamento. O método padrão-ouro para medir a DMO, nessa faixa etária, é a absorciometria por raios-X de dupla energia (DXA), que oferece precisão e baixa exposição à radiação. A DXA permite a avaliação de sítios, como a coluna lombar e o corpo inteiro (excluindo a

cabeça), fornecendo dados quantitativos essenciais para o diagnóstico e monitoramento de condições que afetam a saúde óssea em jovens<sup>65</sup>. No entanto, o alto custo desse procedimento dificulta sua utilização rotineira em todos os pacientes. Como alternativa ao DXA, a análise de medidas obtidas por radiografias panorâmicas se apresenta como uma solução viável, acessível e confiável, baseada na avaliação de padrões mandibulares específicos<sup>13</sup>.

Os exames de imagem são fundamentais na odontologia, sendo um instrumento importante que complementa o diagnóstico de cáries, doença periodontal, lesões ósseas e outras alterações que não são observadas à palpação, assim como avalia a perda óssea do indivíduo<sup>66</sup>. A radiografia panorâmica é uma técnica simples e rápida, com boa aceitação por parte do paciente, de fácil controle de infecção e que demanda baixa dose de radiação<sup>67</sup>.

No contexto da análise da microarquitetura óssea, a dimensão fractal surge como uma ferramenta inovadora e não invasiva, capaz de oferecer informações detalhadas sobre a organização estrutural do osso trabecular. Diferentemente das avaliações tradicionais, baseadas na densidade óssea, essa abordagem proporciona uma visão mais abrangente da qualidade óssea, destacando aspectos independentes da densidade mineral.

A região do corpo da mandíbula foi selecionada para a avaliação da dimensão fractal devido a seu baixo nível de distorção em radiografias panorâmicas e à presença reduzida de estruturas sobrepostas, que poderiam influenciar os resultados. Para a padronização, as regiões trabeculares de interesse foram definidas com base no forame mental como referência, seguindo a metodologia de estudos prévios<sup>68,69</sup>.

Este estudo avaliou a complexidade estrutural da cortical mandibular inferior, com a utilização da análise da dimensão fractal, considerando que essa região apresenta uma maior correlação com a densidade mineral óssea em radiografias panorâmicas<sup>70-72</sup>.

Quando considerada a média dos dois lados dos pacientes, a dimensão fractal, na região localizada abaixo das raízes dos pré-molares inferiores, foi significativamente menor nos grupos de estudo 1 (doentes) e 2 (tratados) do que no grupo de controle ( $p < 0,05$ ), sugerindo uma microarquitetura óssea mais comprometida. A DF reduzida pode indicar desorganização da estrutura trabecular, refletindo processos patológicos, como inflamações crônicas ou impactos das terapias oncológicas. De modo similar, Kis *et al.*<sup>49</sup> (2019), ao avaliarem os impactos da quimioterapia infantil na estrutura óssea mandibular, utilizando a análise da dimensão fractal (FD) em sobreviventes de câncer infantil, em comparação a um grupo de controle, observaram diferenças significativas entre os grupos em relação aos valores médios de dimensão fractal nas áreas de interesse estudadas.

Em relação à cortical mandibular, os resultados da DF na região localizada na cortical mandibular, comparando os grupos de estudo com os respectivos controles, não houve diferenças significativas ( $p > 0,05$ ). Com base na literatura, este é o primeiro estudo que avalia a cortical mandibular por meio da dimensão fractal em pacientes pediátricos com diagnóstico e após tratamento oncológico para leucemia. De modo similar, um estudo realizou essa metodologia em crianças com diagnóstico de osteogênese imperfeita para avaliar o impacto do tratamento com pamidronato<sup>70</sup>.

Em outro estudo, ao avaliar a morfologia óssea cortical e trabecular mandibular em crianças e adolescentes com beta-talassemia major ( $\beta$ -TM), foi observada perda da qualidade óssea por meio do uso da análise fractal, com diferença estatisticamente significativa na região de cortical óssea basal<sup>71</sup>.

A dimensão fractal é promissora para complementar métodos tradicionais de avaliação da qualidade óssea, especialmente em contextos de triagem, por ser acessível e de baixo custo<sup>76</sup>. Trata-se de uma ferramenta utilizada com sucesso para detectar alterações ósseas em adultos, especialmente em condições como osteoporose. No entanto, os resultados em crianças parecem ser limitados, devido a fatores como crescimento ósseo ativo e menor maturidade óssea<sup>70</sup>.

Algumas terapias antineoplásicas, com o uso de corticosteroides, quimioterápicos e radioterapia, predisõem o paciente à perda mineral óssea<sup>11</sup>, sendo crucial o acompanhamento mesmo após o tratamento oncológico. Os primeiros dois anos após o término do tratamento constituem o período mais crítico para a perda óssea, com recuperação e aumento progressivo da massa óssea após esse tempo<sup>12</sup>. Com base nisso, as radiografias panorâmicas dos indivíduos avaliados após terapia oncológica, no presente estudo, compreendiam o período de dois anos após finalização do tratamento.

Os tipos de tratamentos frequentemente instituídos para o câncer aumentam a reabsorção óssea e reduzem a formação óssea, podendo aumentar o risco de fraturas ao longo da vida<sup>11,75,76</sup>. Devido a isso, a identificação precoce de alterações ósseas, com utilização de ferramentas radiomorfométricas, pode auxiliar na implementação de estratégias preventivas ou terapêuticas, especialmente para minimizar os riscos de complicações ósseas tardias em sobreviventes de leucemia. Diversos estudos<sup>11,63,75-77</sup> reforçam a importância de um acompanhamento a longo prazo para identificar e tratar precocemente os déficits ósseos em sobreviventes de câncer infantil. O manejo inclui estratégias para melhorar a saúde óssea e minimizar o impacto dos tratamentos oncológicos na qualidade de vida desses pacientes.

Nesse contexto, o cirurgião-dentista pode desempenhar um papel importante na identificação inicial de risco para perda de massa óssea durante tratamentos odontológicos, usando radiografias panorâmicas como ferramenta de triagem<sup>77</sup>.



## 7 CONCLUSÃO

Este estudo reforça a relevância da avaliação radiomorfométrica mandibular como ferramenta complementar no monitoramento de pacientes pediátricos com leucemia. Os achados destacam alterações significativas na qualidade óssea mandibular, evidenciadas tanto pela dimensão fractal quanto pela classificação de Klemetti, indicando que as terapias antineoplásicas podem impactar a densidade e a integridade óssea a longo prazo.

## REFERÊNCIAS

1. ABREU, G. M.; DE SOUSA, S. C.; GOMES, E. V. Leucemia linfóide e mieloide: uma breve revisão narrativa. **Braz J. Dev.**, São Paulo, v. 7, n. 8, p. 80666-80681, 2021. DOI: <https://doi.org/10.34117/bjdv7n8-333>.
2. KAUSHIK, A.; BANSAL, D.; KHANDELWAL, N.; TREHAN, A.; MARWAHA, R. K. Changes in bone mineral density during therapy in childhood acute lymphoblastic leukemia. **Indian Pediatr.**, India, v. 46, n. 3, p. 245-248, mar. 2009.
3. NASCIMENTO, P. B. *et al.* Avaliação das manifestações orais em crianças e adolescentes internos em um hospital submetidos à terapia antineoplásica. **Pesq. Bras. Odontopediatria Clín. Integr.**, João Pessoa, v. 13, n. 3, p. 279-285, 2013. DOI: 10.4034/PBOCI.2013.133.09.
4. MARTINS, E. S.; BAUMAN, C. D.; PEREIRA, M. L. G.; BAUMAN, J. M. Agravos bucais e desenvolvimento da dentição em pacientes com leucemia: revisão integrativa. **J. Health Biol. Sci.**, Fortaleza, v. 8, n. 1, p. 1-9, 2020.
5. GUEDES, A. C. *et al.* Saúde bucal em crianças hospitalizadas com câncer: conhecimentos e práticas dos cuidadores. **Res. Soc. Dev.**, [s.l], v. 10, n. 11, 2021. DOI: 10.33448/rsd-v10i11.19341.
6. ÇETİNER, D. *et al.* Oral and dental alterations and growth disruption following chemotherapy in long-term survivors of childhood malignancies. **Support Care Cancer**, Berlin, v. 27, n. 5, p. 1891-1899, 2019. DOI: 10.1007/s00520-018-4454-0.
7. SONIS, A. L. *et al.* Dentofacial development in long-term survivors of acute lymphoblastic leukemia. A comparison of three treatment modalities. **Cancer**, Atlanta, v. 66, n. 12, p. 2645-2652, 1990. DOI: 10.1002/1097-0142(19901215)66:12<2645::aid-cnrc2820661230>3.0.co;2-s.
8. LUPI, S. M. *et al.* Long-term effects of acute myeloid leukemia treatment on the oral system in a pediatric patient. **Open Dent. J.**, [s.l], v. 12, p. 230-237, 2018. DOI: 10.2174/1874210601812010230.
9. CAMMARATA-SCALISI, F. *et al.* Oral manifestations and complications in childhood acute myeloid leukemia. **Cancers** (Basel), v. 12, n. 6, p. 1634, 19 jun. 2020. DOI: 10.3390/cancers12061634.
10. GAZZINELLI, L. B. *et al.* Manejo odontológico em crianças com leucemia aguda sob tratamento antineoplásico. **Uningá Journal**, Maringá, v. 55, n. 1, 2018. DOI: <https://doi.org/10.46311/2318-0579.55.eUJ28>.

11. WASILEWSKI-MASKER, K. *et al.* Bone mineral density deficits in survivors of childhood cancer: long-term follow-up guidelines and review of the literature. **Pediatrics**, Estados Unidos, v. 121, n. 3, p. e705-e713, 2008. DOI: 10.1542/peds.2007-1396.
12. MOLINARI, P. C. C. *et al.* Avaliação dos efeitos ósseos tardios e composição corporal de crianças e adolescentes tratados de leucemia linfóide aguda segundo protocolos brasileiros. **Rev. Paul. Pediatr.**, São Paulo, v. 35, n. 1, p. 78-85, 2017. DOI: 10.1590/1984-0462/2017;35;1;00005.
13. KATO, C. N. *et al.* Mandibular radiomorphometric parameters of women with cemento-osseous dysplasia. **Dentomaxillofac. Radiol.**, Germany, v. 49, n. 4, p. 20190359, 2020. DOI: 10.1259/dmfr.20190359.
14. WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Cancer in children**. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer-in-children>. Acesso em: 15 jan. 2024.
15. INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (INCA). **Estimativa 2022**: incidência de câncer no Brasil. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/numeros-de-cancer>. Acesso em: 12 jan. 2024.
16. STELIAROVA-FOUCHER, E. *et al.* International incidence of childhood cancer, 2001-10: a population-based registry study. **Lancet Oncol**, United Kingdom, v. 18, n. 6, p. 719-731, jun. 2017. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30186-9.
17. RICCI, A. M. *et al.* Causes of childhood cancer: a review of the recent literature: Part I- Childhood factors. **Cancers** (Basel), v. 16, n. 7, p. 1297, 27 mar. 2024. DOI: 10.3390/cancers16071297.
18. WARNER, E. L. *et al.* Financial burden of pediatric cancer for patients and their families. **J. Oncol. Pract.**, [s.l.], v. 11, n. 1, p. 12-18, jan. 2015. DOI: 10.1200/JOP.2014.001495.
19. INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA (INCA). **Câncer infantil**: fatores de risco, diagnóstico e tratamento. INCA, 2019.
20. RODRIGUEZ-GALINDO, C. *et al.* Global challenges in pediatric oncology. **Curr. Opin. Pediatr.**, Estados Unidos, v. 25, n. 1, p. 3-15, fev. 2013. DOI: 10.1097/MOP.0b013e32835c1cbe.
21. ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE LINFOFOMA E LEUCEMIA (ABRALE). **Manual - LLA**. Tudo sobre a Leucemia Mieloide Aguda. Disponível em: <https://abrale.org.br/wp-content/uploads/2024/03/Manual-de-LMA-web-1.pdf>. Acesso em: 12 jan. 2024.
22. LABARBA, A. A. *et al.* Hematopoese: a importância para a homeostase. **Braz. J. Health Rev.**, Paraná, v. 6, n. 2, p. 7260-7272, 2023. DOI: <https://doi.org/10.34119/bjhrv6n2-223>

23. ANDRADE, F. A.; SANTOS, P. S. S.; FREITAS, R. R. Manifestações bucais em paciente com leucemia mieloide aguda (LMA). **Arq. Med. Hosp. Fac. Cienc. Med. Santa Casa São Paulo**, São Paulo, v. 53, n.2, p. 85-87, 2008.
24. DÖHNER, H.; WEISDORF, D. J.; BLOOMFIELD, C. D. Acute Myeloid Leukemia. **N. Engl. J. Med.**, Estados Unidos, v. 373, n. 12, p. 1136-1152, 17 set. 2015. DOI: 10.1056/NEJMra1406184.
25. PELCOVITS, A.; NIROULA, R. Acute myeloid leukemia: a review. **R. I. Med. J.** (2013), [s.l.], v. 103, n. 3, p. 38-40, Apr. 2020.
26. MORAIS, R. V. *et al.* Epidemiological evaluation and survival of children with acute myeloid leukemia. **J. Pediatr.** (Rio J), Rio de Janeiro, v. 97, n. 2, p. 204-210, mar./abr. 2021. DOI: 10.1016/j.jpmed.2020.02.003.
27. ELGARTEN, C. W.; APLENC, R. Pediatric acute myeloid leukemia: updates on biology, risk stratification, and therapy. **Curr. Opin. Pediatr.**, Estados Unidos, v. 32, n. 1, p. 57-66, fev. 2020. DOI: 10.1097/MOP.0000000000000855.
28. YI, M. *et al.* The global burden and attributable risk factor analysis of acute myeloid leukemia in 195 countries and territories from 1990 to 2017: estimates based on the global burden of disease study 2017. **J. Hematol. Oncol.**, Estados Unidos, v. 13, n. 1, p. 72, 8 jun. 2020. DOI: 10.1186/s13045-020-00908-z.
29. SANCHEZ, L. H. B. **Diagnóstico laboratorial das leucemias agudas**. Dissertação (Mestrado)- Academia de Ciência e Tecnologia de São José do Rio Preto, São José do Rio Preto, 2020. 13 p.
30. CONNEELY, S. E.; STEVENS, A. M. Acute Myeloid Leukemia in Children: Emerging Paradigms in Genetics and New Approaches to Therapy. **Curr. Oncol. Rep.**, Philadelphia, v. 23, n. 2, p. 16, 13 jan. 2021. DOI: 10.1007/s11912-020-01009-3.
31. VOLTARELLI, J. C.; PASQUINI, R.; ORTEGA, E. T. T. **Transplante de células-tronco hematopoéticas**. São Paulo: Atheneu, 2009.
32. SAAD, A. *et al.* Hematopoietic Cell Transplantation, Version 2.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. **J. Natl. Compr. Canc. Netw**, Estados Unidos, v. 18, n. 5, p. 599-634, 1 mai. 2020. DOI: 10.6004/jnccn.2020.0021.
33. TAKAMI, A. Hematopoietic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia. **Int. J. Hematol.**, [s.l.], v. 107, n. 5, p. 513-518, mai. 2018. DOI: 10.1007/s12185-018-2412-8.
34. RUBNITZ, J. E.; KASPERS, G. J. L. How I treat pediatric acute myeloid leukemia. **Blood**, Estados Unidos, v. 138, n. 12, p. 1009-1018, 23 Sept. 2021. DOI: 10.1182/blood.2021011694.

35. EGAN, G.; CHOPRA, Y.; MOURAD, S.; CHIANG, K. Y.; HITZLER, J. Treatment of acute myeloid leukemia in children: a practical perspective. **Pediatr. Blood Cancer**, Estados Unidos, v. 68, n. 7, p. e28979, jul. 2021. DOI: 10.1002/pbc.28979.
36. JABBOUR, E.; KANTARJIAN, H. Chronic myeloid leukemia: 2022 update on diagnosis, therapy, and monitoring. **Am. J. Hematol.**, New York, v. 97, n. 9, p. 1236-1256, set. 2022. DOI: 10.1002/ajh.26642.
37. ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE LINFOFOMA E LEUCEMIA (ABRALE). Manual - LLA. **Tudo sobre a Leucemia Linfóide Aguda**. Disponível em: <https://abrale.org.br/wp-content/uploads/2024/03/Manual-de-LLA-web-1.pdf>.
38. MALARD, F.; MOHTY, M. Acute lymphoblastic leukaemia. **Lancet**, London, v. 395, n. 10230, p. 1146-1162, 4 abr. 2020. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)33018-1.
39. HUNGER, S. P.; MULLIGHAN, C. G. Acute lymphoblastic leukemia in children. **N. Engl. J. Med.**, Estados Unidos, v. 373, n. 16, p. 1541-1552, 15 out. 2015. DOI: 10.1056/NEJMra1400972.
40. SCHMIEGELOW, K. *et al.* Etiology of common childhood acute lymphoblastic leukemia: the adrenal hypothesis. **Leukemia**, [s.l.], v. 22, n. 12, p. 2137-2141, dez. 2008. DOI: 10.1038/leu.2008.212.
41. CAVALCANTE, M. S.; SANTANA ROSA, I. S.; TORRES, F. Leucemia linfóide aguda e seus principais conceitos. **Rev. Cient. da Fac. Educ. e Meio Ambiente**, Ariquemes, v. 8, n. 2, p. 159-164, 2017. DOI: <https://doi.org/10.31072/rcf.v8i2.578>.
42. PUI, C.-H. *et al.* Treating childhood acute lymphoblastic leukemia without cranial irradiation. **N. Engl. J. Med.**, Estados Unidos, v. 360, p. 2730-2741, 2009. DOI: 10.1056/NEJMoa0900386.
43. ALMEIDA, S. A. *et al.* Imunoterapia com células CAR-T como nova perspectiva de tratamento da leucemia linfoblástica aguda recidivada/refratária. **Rev. Med. Minas Gerais**, Minas Gerais, v. 31, p. 31209, 2021.
44. ARMENIAN, S. H. *et al.* Long-term health-related outcomes in survivors of childhood cancer treated with HSCT versus conventional therapy: a report from the Bone Marrow Transplant Survivor Study (BMTSS) and Childhood Cancer Survivor Study (CCSS). **Blood**, Estados Unidos, v. 118, n. 5, p. 1413-1420, 4 ago. 2011. DOI: 10.1182/blood-2011-01-331835.
45. MOSTOUFI-MOAB, S.; HALTON, J. Bone morbidity in childhood leukemia: epidemiology, mechanisms, diagnosis, and treatment. **Curr. Osteoporos. Rep.**, Estados Unidos, v. 12, n. 3, p. 300-312, set. 2014. DOI: 10.1007/s11914-014-0222-3.
46. HALLEK, M.; SHANAFELT, T. D.; EICHHORST, B. Chronic lymphocytic leukaemia. **Lancet**, London, v. 391, n. 10129, p. 1524-1537, abr. 2018. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)30422-7.

47. POMBO LOPES, J. *et al.* Chemotherapy and radiotherapy long-term adverse effects on oral health of childhood cancer survivors: a systematic review and meta-analysis. **Cancers** (Basel), v. 16, n. 1, p. 110, 25 dez. 2023. DOI: 10.3390/cancers16010110.
48. SOARES, A. C.; ALENCAR, F. S. L.; ANTUNES, H. S. Manifestações orais da doença do enxerto contra o hospedeiro crônica: revisão sistemática de literatura. **Rev. Bras. Odontol.** [online], Rio de Janeiro, v. 73, n. 2, 2016.
49. KIŞ, H. C. *et al.* Does childhood chemotherapy affect mandibular bone structures in a lifetime? **Dent. Med. Probl.**, [s.l.], v. 59, n. 4, p. 495-501, 2022. DOI: 10.17219/dmp/146752.
50. SÁNCHEZ, I.; UZCÁTEGUI, G. Fractals in dentistry. **J. Dent.**, Estados Unidos, v. 39, p. 273-292, 2011.
51. BLOCK, A.; VON BLOH, W.; SCHELLNHUBER, H. J. Efficient box-counting determination of generalized fractal dimensions. **Phys Rev. A.**, [s.l.], v. 42, n. 4, p. 1869-1874, 15 ago. 1990. DOI: 10.1103/physreva.42.1869. PMID: 9904234.
52. HAYEK, E. *et al.* Image-based bone density classification using fractal dimensions and histological analysis of implant recipient site. **Acta Inform. Med.**, Bosnia, v. 28, n. 4, p. 272-277, dez. 2020. DOI: 10.5455/aim.2020.28.272-277.
53. KLEMETTI, E.; KOLMAKOV, S.; KRÖGER, H. Pantomography in assessment of the osteoporosis risk group. **Scand. J. Dent. Res.**, Copenhagen, v. 102, n. 1, p. 68-72, 1994. DOI: 10.1111/j.1600-0722.1994.tb01156.x.
54. TAGUCHI, A. *et al.* Usefulness of panoramic radiography in the diagnosis of postmenopausal osteoporosis in women. Width and morphology of inferior cortex of the mandible. **Dentomaxillofac. Radiol.**, Germany, v. 25, n. 5, p. 263-267, 1996. DOI: 10.1259/dmfr.25.5.9161180.
55. KLEMETTI, E.; KOLMAKOW, S. Morphology of the mandibular cortex on panoramic radiographs as an indicator of bone quality. **Dentomaxillofac. Radiol.**, Germany, v. 26, p. 22-25, 1997. DOI: 10.1038/sj.dmfr.4600203.
56. LEDGERTON, D. *et al.* Panoramic mandibular index as a radiomorphometric tool: an assessment of precision. **Dentomaxillofac. Radiol.**, Germany, v. 26, n. 2, p. 95-100, mar. 1997. DOI: 10.1038/sj.dmfr.4600215.
57. FRASCINO, A. V. *et al.* Mandibular radiomorphometric assessment of bone mineral density in survivors of pediatric hematopoietic stem-cell transplantation. **Clinics** (Sao Paulo), v. 74, p. e929, 2019. DOI: 10.6061/clinics/2019/e929.
58. ALLEN, B. *et al.* Comparison of mandibular cortical thickness and QCT-derived bone mineral density (BMD) in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: a

- retrospective study. **Int. J. Paediatr. Dent.**, Estados Unidos, v. 26, n. 5, p. 330-335, set. 2016. DOI: 10.1111/ipd.12203.
59. MANELLI, F.; GIUSTINA, A. Glucocorticoid-induced osteoporosis. **Trends Endocrinol. Metab.**, Estados Unidos, v. 11, n. 3, p. 79-85, 2000. DOI: 10.1016/S1043-2760(00)00234-4.
60. SEREMIDI, K. *et al.* Assessing quality and quantity of cortical bone in childhood cancer survivors using anthropometric indices. **Oral Radiol.**, [s.l.], v. 39, n. 4, p. 811-820, out. 2023. DOI: 10.1007/s11282-023-00700-y.
61. WHITE, S. C.; RUDOLPH, D. J. Alterations of the trabecular pattern of the jaws in patients with osteoporosis. **Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.**, St. Louis, v. 88, n. 5, p. 628-635, 1999. DOI: 10.1016/s1079-2104(99)70097-1.
62. DESCHLER, B.; LÜBBERT, M. Acute myeloid leukemia: epidemiology and etiology. **Cancer**, Atlanta, v. 107, n. 9, p. 2099-2107, 1 Nov. 2006. DOI: 10.1002/cncr.22233.
63. LE MEIGNEN, M. *et al.* Bone mineral density in adult survivors of childhood acute leukemia: impact of hematopoietic stem cell transplantation and other treatment modalities. **Blood**, Estados Unidos, v. 118, n. 6, p. 1481-1489, 11 Aug. 2011. DOI: 10.1182/blood-2011-01-332866.
64. AHN, M. B.; SUH, B. K. Bone morbidity in pediatric acute lymphoblastic leukemia. **Ann. Pediatr. Endocrinol. Metab.**, Korean, v. 25, n. 1, p. 1-9, mar. 2020. DOI: 10.6065/apem.2020.25.1.1.
65. LAZARETTI-CASTRO, M. Por que medir densidade mineral óssea em crianças e adolescentes? **J. Pediatr.** (Rio J), v. 80, p. 439-440, 2004.
66. LINS-KUSTERER, L.; BASTOS, J. Oral health protocol for liver transplant patients. **Transplantation Technology**, v. 2, n.2, p.1, 2014. DOI: 10.7243/2053-6623-2-2
67. HAITER NETO, F.; KURITA, L. M.; CAMPOS, P. S. F. **Diagnóstico por imagem em Odontologia**. Nova Odessa: Napoleão, 2018.
68. TOSONI, G. M. *et al.* Pixel intensity and fractal analyses: detecting osteoporosis in perimenopausal and postmenopausal women by using digital panoramic images. **Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.**, St Louis, v. 102, p. 235-241, 2006.
69. HUH, K. H. *et al.* Fractal analysis of mandibular trabecular bone: optimal tile sizes for the tile counting method. **Imaging Sci. Dent.**, Korea, v. 41, n. 2, p. 71-78, 2011.
70. APOLINÁRIO, A. C. *et al.* Dental panoramic indices and fractal dimension measurements in osteogenesis imperfecta children under pamidronate treatment. **Dentomaxillofac. Radiol.**, Germany, v. 45, n. 4, p. 20150400, 2016. DOI: 10.1259/dmfr.20150400.

71. YASAR, F.; AKGÜNLÜ, F. Evaluating mandibular cortical index quantitatively. **Eur. J. Dent.**, Germany, v. 2, p. 283-290, 2008.
72. ROBERTS, M. G.; GRAHAM, J.; DEVLIN, H. Image texture in dental panoramic radiographs as a potential biomarker of osteoporosis. **IEEE Trans Biomed Eng.**, v.60, n.9, p.2384-2392, 2013. DOI: 10.1109/TBME.2013.2256908.
73. YAGMUR, B. *et al.* Alterations of panoramic radiomorphometric indices in children and adolescents with beta-thalassemia major: A fractal analysis study. **Med. Oral Patol. Oral Cir. Bucal**, Spain, v. 27, n. 1, p. e10-e17, 1 jan. 2022. DOI: 10.4317/medoral.24784.
74. CAMARGO, A. J. *et al.* Analysis of bone quality on panoramic radiograph in osteoporosis research by fractal dimension. **Appl. Math.** (Irvine), v. 7, n. 4, p. 375-386, 10 mar. 2016. Disponível em: <https://www.scholarsdirect.org/journals/applied-mathematics-article-7-4-375.php>. Acesso em: 1 out. 2023.
75. MARCUCCI, G. *et al.* Bone health in childhood cancer: review of the literature and recommendations for the management of bone health in childhood cancer survivors. **Ann. Oncol.**, Porto, v. 30, n. 6, p. 908-920, 1 jun. 2019. DOI: 10.1093/annonc/mdz120.
76. VELENTZA, L.; ZAMAN, F.; SÄVENDAL, L. Bone health in glucocorticoid-treated childhood acute lymphoblastic leukemia. **Crit. Rev. Oncol. Hematol.**, Netherlands, v. 168, p. 103492, dez. 2021. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2021.103492.
77. MAHL, C. R. W.; LICKS, R.; FONTANELLA, V. R. C. Comparação de índices morfométricos obtidos na radiografia odontológica panorâmica na identificação de indivíduos com osteoporose/osteopenia. **Radiol. Bras.**, São Paulo, v. 41, n. 3, p. 183-187, mai. 2008. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0100-39842008000300011>. Disponível em: <https://www.radiologia.org.br>. Acesso em: 1 out. 2023.



## ANEXO - Parecer Consubstanciado do Comitê de Ética e Pesquisa

FACULDADE DE  
ODONTOLOGIA (FOUFBA) DA  
UNIVERSIDADE FEDERAL DA  
BAHIA - UFBA



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** Avaliação radiográfica e radiomorfométrica mandibular de pacientes pediátricos com diagnóstico de leucemia linfóide e mieloide aguda

**Pesquisador:** PATRICIA MIRANDA LEITE RIBEIRO

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 79463124.7.0000.5024

**Instituição Proponente:** Faculdade de Odontologia da Universidade Federal da Bahia

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 6.870.416

#### Apresentação do Projeto:

As informações elencadas nos campos "Informações do Projeto", "Objetivo da Pesquisa" e "Avaliação dos Riscos e Benefícios" foram retiradas dos arquivos Informações Básicas da Pesquisa (PB\_INFORMAÇÕES\_BÁSICAS\_DO\_PROJETO\_1988487, de 29/04/2024).

A leucemia corresponde um grupo heterogêneo de doenças hematológicas malignas decorrentes da proliferação descontrolada de células neoplásicas por conta de diferenciação prejudicada e morte celular programada. A falha de maturação das células precursoras desencadeia um acúmulo de blastos na medula óssea com supressão da hematopoiese normal, levando à deficiência de leucócitos maduros, eritrócitos e plaquetas (Cammarata-Scalisi et al., 2020). As alterações malignas das células tronco-hematopoiéticas podem ser resultado de uma combinação de fatores genéticos e/ou ambientais (Andrade et al., 2008). A classificação das leucemias é complexa e

**Endereço:** Av. Araújo Pinho nº 62 - Sala do Comitê de Ética - 4º andar  
**Bairro:** Canela **Município:** SALVADOR **CEP:** 40.110-150  
**UF:** BA **Telefone:** (71)3283-8965 **Fax:** (71)3283-9025 **E-mail:** cepodobahia@ufba.br

FACULDADE DE  
ODONTOLOGIA (FOUFBA) DA  
UNIVERSIDADE FEDERAL DA  
BAHIA - UFBA



Continuação do Parecer: 6.870.416

seus subtipos

são reconhecidos com base na célula

origem e estágio de diferenciação. O critério para classificação da leucemia é histológico e se baseia em

dois critérios: (1) semelhança entre as

células leucêmicas e as células normais (mielóide ou linfocítica/linfoblástica) e (2) curso clínico da doença

(aguda ou crônica) (Francisconi et al., 2016). As leucemias são a forma mais comum de câncer pediátrico em crianças menores de 15 anos, com

incidência mundial de 3,7 por 100.000 e

são responsáveis por cerca 4% das mortes por doenças malignas (Cammarata-Scalisi et al., 2020). Nessa

fase, as leucemias mais prevalentes se

apresentam na sua forma aguda. A leucemia linfoblástica aguda (LLA) é tipo mais comum em idade

pediátrica e representa a maioria dos tipos de

leucemia infantil (75% de todas as leucemias recém-diagnosticadas e 25% de todas as doenças malignas na infância) (Francisconi et al.,

2016). Devido a sua rápida evolução as leucemias agudas se agravam em curto espaço de tempo e o seu

tratamento comumente demanda uma

combinação de quimioterapia e radioterapia. Nas últimas décadas, o prognóstico dessa modalidade tem

melhorado bastante, resultando em uma

taxa de remissão de 80% associada ao aumento da sobrevida dos pacientes (Molinari et al., 2017; Lupi et

al., 2018). A falta de especificidade tanto

dos agentes quimioterápicos quanto da radioterapia em termos de diferenciação de células neoplásicas de células normais metabolicamente ativas

pode resultar em anormalidades dentárias e faciais (Sonis et al., 1990), levando os indivíduos com esse

**Endereço:** Av. Araújo Pinho nº 62 - Sala do Comitê de Ética - 4º andar  
**Bairro:** Canela **CEP:** 40.110-150  
**UF:** BA **Município:** SALVADOR  
**Telefone:** (71)3283-8965 **Fax:** (71)3283-9025 **E-mail:** cepodobahia@ufba.br

FACULDADE DE  
ODONTOLOGIA (FOUFBA) DA  
UNIVERSIDADE FEDERAL DA  
BAHIA - UFBA



Continuação do Parecer: 6.870.416

diagnóstico a apresentar além das comorbidades decorrentes da própria doença, efeitos adversos consequentes do próprio tratamento antineoplásico (Andrade et al., 2008; Molinari et al., 2017). A extensão dessas anormalidades depende de fatores como o tipo de agente quimioterápico usado, a meia-vida do agente e o número de células em fases suscetíveis do ciclo celular (Çetiner et al., 2019). As alterações em cavidade bucal podem ocorrer como primeiros sinais da doença, tais como sangramento gengival espontâneo, hiperplasia gengival, ulceração oral e petéquias, sem presença de traumas locais, fatores irritantes associados aos sinais e sintomas sistêmicos que podem levar a uma detecção precoce da doença aumentando as chances de cura (Martins et al., 2020). Devido aos altos índices de renovação celular na cavidade bucal de crianças, as mesmas desenvolvem mais manifestações orais quando comparadas aos adultos (Nascimento et al., 2013). O tratamento quimioterápico em pacientes pediátricos traz a possibilidade de cura e junto a isso, efeitos colaterais severos na cavidade oral, desde lesões ou alterações bucais como a mucosite oral, candidíase pseudomembranosa, lesões aftosas, disgeusia, disfagia, exacerbação da gengivite causando sangramento e/ou hemorragia gengival, xerostomia devido à baixa produção salivar denominada hipossalivação e maior suscetibilidade a infecções bacterianas, fúngicas e virais (Nascimento et al., 2013; Martins et al., 2020; Guedes et al., 2021). Embora as manifestações orais da leucemia e as manifestações imediatas ao tratamento antineoplásico sejam mais discutidas na

**Endereço:** Av. Araújo Pinho nº 62 - Sala do Comitê de Ética - 4º andar  
**Bairro:** Canela **CEP:** 40.110-150  
**UF:** BA **Município:** SALVADOR  
**Telefone:** (71)3283-8965 **Fax:** (71)3283-9025 **E-mail:** cepodobahia@ufba.br

FACULDADE DE  
ODONTOLOGIA (FOUFBA) DA  
UNIVERSIDADE FEDERAL DA  
BAHIA - UFBA



Continuação do Parecer: 6.870.416

literatura, os efeitos da terapia no longo prazo em pacientes oncológicos pediátricos ainda não está claro (Çetiner et al., 2019). Dentre os efeitos tardios, encontramos anomalias dentárias e radiculares e maior prevalência de lesão cariiosa (Sonis et al., 1990; Lupi et al., 2018; Çetiner et al., 2019; Cammarata-Scalisi et al., 2020). Outras alterações do complexo maxilo-mandibular podem ser percebidas em radiografias panorâmicas dos maxilares em crianças diagnosticadas com leucemia aguda, como alterações no desenvolvimento das criptas dentárias, destruição da lâmina dura, deslocamento de dentes, alteração na cronologia de erupção dentária (Gazzinelli et al., 2018). Algumas terapias antineoplásicas, com o uso de corticosteroides, quimioterápicos e radioterapia predis põem o paciente à perda mineral óssea (Wasilewski-Masker et al., 2008) sendo crucial o acompanhamento mesmo após o tratamento oncológico. Os primeiros dois anos após o término do tratamento constituem o período mais crítico para a perda óssea, com recuperação e neoformação óssea após esse tempo (Molinari et al., 2017). No que diz respeito a alterações na densidade óssea, a absorptometria de dupla energia por raios x (DEXA) é atualmente o padrão ouro para a determinação da densidade mineral óssea, mas o alto custo desse procedimento não permite sua aplicação no contexto de todos os pacientes (Kato et al., 2020). Como alternativa ao DEXA, a avaliação radiomorfométrica se apresenta como uma opção viável e de baixo custo, através da avaliação de determinados padrões mandibulares (Kato et al., 2020). Os exames de imagem

**Endereço:** Av. Araújo Pinho nº 62 - Sala do Comitê de Ética - 4º andar  
**Bairro:** Canela **CEP:** 40.110-150  
**UF:** BA **Município:** SALVADOR  
**Telefone:** (71)3283-8965 **Fax:** (71)3283-9025 **E-mail:** cepodobahia@ufba.br

FACULDADE DE  
ODONTOLOGIA (FOUFBA) DA  
UNIVERSIDADE FEDERAL DA  
BAHIA - UFBA



Continuação do Parecer: 6.870.416

são

fundamentais na Odontologia, sendo um instrumento importante que complementa o diagnóstico de cáries, doença periodontal, lesões ósseas e outras alterações que não são observadas à palpação, assim como avaliar a perda óssea do indivíduo (Lins e Bastos, 2014). O tecido ósseo mineralizado é um tecido dinâmico, com potencial para crescer e sofrer remodelação, permanecendo ativo durante toda a vida. O seu crescimento relacionase aos centros de ossificação, a partir dos quais irá sofrer processos de maturação, até que o crescimento cesse com a fusão das epífises. Todo esse processo pode ser acompanhado através das radiografias, permitindo a comparação de métodos para identificação da sua cronologia, possibilitando, assim, a estimativa da idade (Carvalho et al., 2010). Diante disto, o presente estudo tem como objetivo realizar uma avaliação radiográfica e radiomorfométrica mandibular de crianças com diagnóstico de leucemia submetidas a tratamento oncológico.

**Objetivo da Pesquisa:**

Objetivo Primário:

- Descrever os aspectos radiográficos e radiomorfométricos do complexo maxilomandibular de de pacientes pediátricos com diagnóstico de leucemia linfoide e mieloide agudas.

Objetivo Secundário:

- Caracterizar a população do estudo em relação a sexo, idade e diagnóstico;- Avaliar a cronologia de erupção dentária;- Avaliar anomalias e alterações de erupção dentária;- Avaliar a microarquitetura óssea em radiografias panorâmicas através da dimensão fractal maxilo mandibular, classificação de Klemetti e índice panorâmico mandibular.

**Endereço:** Av. Araújo Pinho nº 62 - Sala do Comitê de Ética - 4º andar  
**Bairro:** Canela **CEP:** 40.110-150  
**UF:** BA **Município:** SALVADOR  
**Telefone:** (71)3283-8965 **Fax:** (71)3283-9025 **E-mail:** cepodobahia@ufba.br

FACULDADE DE  
ODONTOLOGIA (FOUFBA) DA  
UNIVERSIDADE FEDERAL DA  
BAHIA - UFBA



Continuação do Parecer: 6.870.416

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

**Riscos:**

Os riscos ao paciente são muito baixos, como a possibilidade do paciente se sentir constrangido por ter seus exames acessados pelos envolvidos nessa pesquisa. Para realização desse estudo, não haverá necessidade de contato com o paciente para acompanhamento ou realização de novos exames. Não haverá divulgação de dados pessoais, imagem do rosto do paciente ou qualquer outro dado que possa identifica-lo.

**Benefícios:**

Não há nenhum benefício direto ao paciente, apenas a contribuição para a ciência que poderá ser revertida para os pacientes, oriundo do melhor entendimento das manifestações radiográficas estudadas.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Trata-se de um estudo unicêntrico, longitudinal, retrospectivo e observacional. Não haverá armazenamento de amostras em banco de material biológico. Previsão de início maio/2024 e término, dezembro/2024.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Vide campo "Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações".

**Recomendações:**

Vide campo "Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações".

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Trata-se de análise das pendências emitidas no parecer 6.827.984 de 15 de Maio de 2024.

1- Deve-se incluir a instituição Hospital das clínicas de Ribeirão Preto como coparticipante do estudo, no formulário das informações básicas da plataforma Brasil. Uma vez que a mesma cederá o acervo com os prontuários para a pesquisa. É importante identificar essa instituição adequadamente, pois se a instituição coparticipante estiver vinculada a um CEP na Plataforma

**Endereço:** Av. Araújo Pinho nº 62 - Sala do Comitê de Ética - 4º andar  
**Bairro:** Canela **CEP:** 40.110-150  
**UF:** BA **Município:** SALVADOR  
**Telefone:** (71)3283-8965 **Fax:** (71)3283-9025 **E-mail:** cepodobahia@ufba.br

FACULDADE DE  
ODONTOLOGIA (FOUFBA) DA  
UNIVERSIDADE FEDERAL DA  
BAHIA - UFBA



Continuação do Parecer: 6.870.416

Brasil, o protocolo de pesquisa passará por nova tramitação no CEP da instituição coparticipante.

RESPOSTA: Já consta na informações básicas da pesquisa os dados da instituição coparticipante como CNPJ e nome do responsável

RESULTADO: "Pendência 1" ATENDIDA

2- Alterar no formulário "Informações Básicas do Projeto", que o projeto propõe dispensa de TCLE. Marcar "SIM"

RESPOSTA: Foi alterado em 'Informações básicas da pesquisa' - Dispensa de TCLE:

O projeto dispensa o uso de TCLE visto que, não tem contato algum com o paciente e serão consultados apenas os arquivos de exames de imagens de radiografias. Todas as informações serão mantidas em sigilo e asseguraremos o compromisso com a privacidade e a confidencialidade dos dados utilizados, preservando integralmente o anonimato e a imagem do sujeito bem como a sua não estigmatização

RESULTADO: "Pendência 2" ATENDIDA

**Considerações Finais a critério do CEP:**

A plenária acompanha o parecer do relator.

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1988487.pdf	21/05/2024 11:12:24		Aceito
Recurso Anexado pelo Pesquisador	Comentário sobre Consideração sobre a Pesquisa.docx	21/05/2024 11:12:08	LICIANE MARIANO DOS SANTOS MENEZES	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO CEPLICIANE COM HCRPMarc o260324.docx	21/05/2024 11:09:53	LICIANE MARIANO DOS SANTOS MENEZES	Aceito

**Endereço:** Av. Araújo Pinho nº 62 - Sala do Comitê de Ética - 4º andar  
**Bairro:** Canela **CEP:** 40.110-150  
**UF:** BA **Município:** SALVADOR  
**Telefone:** (71)3283-8965 **Fax:** (71)3283-9025 **E-mail:** cepodobahia@ufba.br

**FACULDADE DE  
ODONTOLOGIA (FOUFBA) DA  
UNIVERSIDADE FEDERAL DA  
BAHIA - UFBA**



Continuação do Parecer: 6.870.416

Outros	assinaturaservicoarquivomedicohcrpusp.pdf	29/04/2024 12:33:24	LICIANE MARIANO DOS SANTOS MENEZES	Aceito
Solicitação Assinada pelo Pesquisador Responsável	declaraCAoimagemhcfmrpuspassinadopatriciacOpia.pdf	29/04/2024 12:31:56	LICIANE MARIANO DOS SANTOS MENEZES	Aceito
Declaração de Pesquisadores	termoautores.pdf	29/04/2024 12:27:01	LICIANE MARIANO DOS SANTOS MENEZES	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	termodeanuenciaufba.pdf	29/04/2024 12:26:49	LICIANE MARIANO DOS SANTOS MENEZES	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	dispensadetcle.pdf	29/04/2024 12:26:32	LICIANE MARIANO DOS SANTOS MENEZES	Aceito
Folha de Rosto	folhaderosto.pdf	28/04/2024 17:46:09	LICIANE MARIANO DOS SANTOS MENEZES	Aceito
Orçamento	ORcAMENTOcep24.docx	26/03/2024 19:04:27	LICIANE MARIANO DOS SANTOS MENEZES	Aceito
Cronograma	CRONOGRAMAcep24.docx	26/03/2024 19:03:49	LICIANE MARIANO DOS SANTOS MENEZES	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

SALVADOR, 06 de Junho de 2024

Assinado por:  
**FABÍOLA BASTOS DE CARVALHO**  
(Coordenador(a))

**Endereço:** Av. Araújo Pinho nº 62 - Sala do Comitê de Ética - 4º andar  
**Bairro:** Canela **CEP:** 40.110-150  
**UF:** BA **Município:** SALVADOR  
**Telefone:** (71)3283-8965 **Fax:** (71)3283-9025 **E-mail:** cepodobahia@ufba.br





Instituto de Ciências da Saúde  
Programa de Pós Graduação  
Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas  
Avenida Reitor Miguel Calmon s/n - Vale do Canela. CEP: 40110-100  
Salvador, Bahia, Brasil

<http://www.ppgorgsistem.ics.ufba.br>