

**SICÍLIA REZENDE OLIVEIRA**

**ASSOCIAÇÃO ENTRE A HIPERPIGMENTAÇÃO DA MUCOSA ORAL  
COM O USO DE MESILATO DE IMATINIBE: *ESTUDO  
TRANSVERSAL E REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA***

**Faculdade de Odontologia  
Universidade Federal de Minas Gerais  
Belo Horizonte  
2019**

Sicília Rezende Oliveira

**ASSOCIAÇÃO ENTRE A HIPERPIGMENTAÇÃO DA MUCOSA ORAL  
COM O USO DE MESILATO DE IMATINIBE: *ESTUDO  
TRANSVERSAL E REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA***

Dissertação apresentada ao colegiado de Pós-Graduação em Odontologia da Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial à obtenção do grau de Mestre em Odontologia – área de concentração em Estomatologia.

**Orientador: Prof. Dr. Lucas Guimarães Abreu  
Coorientadora: Profa. Dra. Tarcília Aparecida Silva**

Belo Horizonte  
2019

## Ficha Catalográfica

048a Oliveira, Sicília Rezende.  
2019 Associação entre a hiperpigmentação da mucosa oral com o  
D uso de mesilato de imatinibe : estudo transversal e revisão  
sistemática da literatura / Sicília Rezende Oliveira. --  
2019.

70 f. : il.

Orientador: Lucas Guimarães Abreu.

Coorientadora: Tarcília Aparecida Silva.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Odontologia.

1. Hiperpigmentação. 2. Mesilato de imatinibe. 3. Hidroxiuréia. 4. Agentes antineoplásicos. I. Abreu, Lucas Guimarães. II. Silva, Tarcília Aparecida. III. Universidade Federal de Minas Gerais. Faculdade de Odontologia. IV. Título.

BLACK - D047



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA



## FOLHA DE APROVAÇÃO

ASSOCIAÇÃO ENTRE A HIPERPIGMENTAÇÃO DA MUCOSA ORAL COM O USO DE MESILATO DE IMATINIBE: ESTUDO TRANSVERSAL E REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA

**SICÍLIA REZENDE OLIVEIRA**

Dissertação submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Odontologia, como requisito para obtenção do grau de Mestre, área de concentração Estomatologia.

Aprovada em 17 de julho de 2019, pela banca constituída pelos membros:

*Lucas Guimarães Abreu*

Prof(a). Lucas Guimarães Abreu Orientador  
FO-UFMG

*Carolina de Castro Martins*

Prof(a). Carolina de Castro Martins  
FO-UFMG

*Joice Dias Corrêa*

Prof(a). Joice Dias Corrêa  
PUC-MINAS

Belo Horizonte, 17 de julho de 2019.



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA



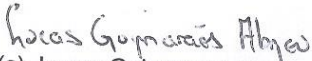
## ATA DA DEFESA DE DISSERTAÇÃO DA ALUNA SICÍLIA REZENDE OLIVEIRA


Aos 17 dias de julho de 2019, às 08:30 horas, na sala 3403 da Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Minas Gerais, reuniu-se a Comissão Examinadora composta pelos professores Lucas Guimaraes Abreu (Orientador) – FO/UFMG, Carolina de Castro Martins – FO/UFMG e Jôice Dias Corrêa – PUC-MINAS, para julgamento da dissertação de Mestrado, área de concentração em Estomatologia, intitulada: **Associação entre a hiperpigmentação da mucosa oral com o uso de mesilato de imatinibe: estudo transversal e revisão sistemática da literatura.** O Presidente da Banca, abriu os trabalhos e apresentou a Comissão Examinadora. Após a exposição oral do trabalho pela aluna e arguição pelos membros da banca, a Comissão Examinadora considerou a dissertação:

Aprovada

Reprovada

Finalizados os trabalhos, lavrou-se a presente ata que, lida e aprovada, vai assinada por mim e pelos demais membros da Comissão. Belo Horizonte, 17 de julho de 2019.

  
Prof(a). Lucas Guimaraes Abreu

  
Prof(a). Carolina de Castro Martins

  
Prof(a). Jôice Dias Corrêa

Dedico este trabalho aos meus pais.

## **AGRADECIMENTO**

Agradeço imensamente a Deus, toda glória seja dedicada a Ele.

Agradeço ao meu Pai Francisco e minha Mãe Elaine por trabalharem incansavelmente para que eu pudesse alcançar meus objetivos. Obrigada por todo o sacrifício e pelo apoio incondicional. Agradeço ao meu namorado Lucas, pelo amor e companheirismo demonstrados em todos os momentos dessa jornada. Obrigada ao meu irmão Éder, minha cunhada Maria Angélica e ao meu amado afilhado Pedro, vocês são a alegria da minha vida e o verdadeiro significado da palavra família. Obrigada também a minha vovó Sabina por todas as orações.

Agradeço ao meu orientador, Prof. Dr. Lucas Guimarães Abreu pela orientação realizada de forma tão generosa. Agradeço muito pelos exemplos de eficiência e humanidade, e pela disposição em sempre ajudar com tanta boa vontade e paciência. Obrigada por transmitir seus conhecimentos de forma tão clara e didática demonstrando verdadeira vocação. A minha coorientadora, Profa. Dra. Tarcília Aparecida Silva, meu maior exemplo de profissionalismo, competência e dedicação à profissão. Agradeço por ter confiado em mim desde o início, me incentivando e direcionando pelos melhores caminhos. Obrigada por sempre ter compartilhado seus conhecimentos e ter semeado em mim o amor pelo ensino e pela pesquisa. Foi uma honra compartilhar essa jornada ao lado de mestres tão brilhantes como vocês.

Muito obrigada a todos os professores do Programa de Pós-Graduação em Odontologia, todos contribuíram de forma significativa para minha formação, eu aprendi muito com cada um de vocês. Agradeço especialmente ao Prof. Dr. Felipe Paiva e ao Prof. Dr. Ricardo Mesquita que sempre demonstraram toda disponibilidade em me ajudar e em me ensinar, além de contribuírem de forma significativa nesse trabalho. Muito obrigada a Profa. Dra. Denise Travassos, ao Prof. Dr. Wagner Castro e ao Dr. Gustavo Romani pela colaboração no desenvolvimento desse projeto, não seria possível sem a ajuda de vocês.

As minhas queridas amigas do laboratório 3204, vocês tornaram meus dias mais leves e mais alegres, e me ensinaram o significado da palavra companheirismo. Agradeço especialmente a Profa. Janine Mayra, Profa. Soraia Macari e Profa. Jôice Corrêa, vocês são meus grandes exemplos de competência e generosidade.

Obrigada aos grandes amigos que iniciaram essa jornada ao meu lado, e também aqueles que fui conquistando no decorrer do caminho. Meu muito obrigada a minha querida amiga Amanda por ter me ajudado e me ensinado tanto no mestrado, à minha amiga Isabela e ao meu amigo André, pelas alegrias compartilhadas no dia a dia, pelas risadas e pelo ombro amigo nos momentos de dificuldade. Agradeço também aos técnicos do Laboratório de Patologia Bucomaxilofacial da UFMG, a toda equipe do Serviço Especial de Diagnóstico e Tratamento em Odontologia do HC/UFMG e aos amigos do colegiado de pós-graduação por todo auxílio concedido sempre de forma tão gentil e respeitosa durante essa caminhada. Às agências de fomento: FAPEMIG, CAPES e CNPq.

Muito Obrigada a todos que torceram por mim!



“A ciência humana de maneira nenhuma nega a existência de Deus. Quando considero quantas e quão maravilhosas coisas o homem compreende, pesquisa e consegue realizar, então reconheço claramente que o espírito humano é obra de Deus, e a mais notável.”

Galileu Galilei

## RESUMO

As lesões hiperpigmentadas são comumente observadas em mucosa oral. Apesar de, frequentemente, apresentarem características clínicas semelhantes, essas lesões apresentam etiopatogenias e diagnósticos distintos. Dessa forma, para o diagnóstico correto, é necessária a investigação sobre o histórico médico do paciente, uso de fármacos, além de exame clínico e eventualmente biópsia. Uma série de medicamentos podem causar pigmentações na mucosa oral. A patogênese dessa pigmentação pode variar dependendo do agente causal. Quimioterápicos como o Mesilato de Imatinibe, empregado no tratamento da leucemia mieloide crônica e da leucemia linfoblástica aguda pH+, pode estar associado ao desenvolvimento de lesões orais hiperpigmentadas principalmente em região de palato duro. O objetivo desse estudo foi avaliar a associação entre hiperpigmentação da mucosa oral em pacientes com leucemia e em uso do fármaco Mesilato de Imatinibe. Além disso, objetivamos comparar nossos dados com aqueles obtidos de uma revisão sistemática da literatura. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais sob CAAE número 48317515.6.0000.5149. Um estudo transversal foi conduzido com 74 pacientes submetidos ao tratamento com o Mesilato de Imatinibe. As características sociodemográficas, história clínica dos pacientes e dados a respeito do uso dos fármacos adotados durante o tratamento da leucemia foram coletados. Além disso, foi realizado um exame clínico intra-oral e registro fotográfico da região de palato duro. A associação entre o uso do Mesilato de Imatinibe e a presença de lesões orais hiperpigmentadas foi investigada. Análise descritiva, análise bivariada e análise multivariada (regressão de Poisson) foram realizadas. Na regressão de Poisson, intervalos de confiança (IC) foram fornecidos. Uma revisão sistemática da literatura foi conduzida nas principais bases de dados com o objetivo de recuperar relatos de casos ou séries de casos de pacientes em uso do Mesilato de Imatinibe e que desenvolveram lesões hiperpigmentadas em mucosa oral. Entre os 74 participantes, 41 eram do sexo masculino (55,4%) e 33 do sexo feminino (44,6%). A idade média dos indivíduos foi de 49,3 anos. Sessenta e seis (89,2%) pacientes desenvolveram lesões hiperpigmentadas em mucosa oral. Na análise multivariada em que foi empregada a regressão de Poisson, os pacientes que usaram o Mesilato de Imatinibe por mais de 72 meses tiveram um escore de hiperpigmentação 1,62 (1.12 – 2.33 95% IC) vezes maior do que aqueles que usaram este medicamento durante um período mais curto. Pacientes que usaram Mesilato de Imatinibe associado à Hidroxiuréia por um período superior a 30 dias tiveram um escore de hiperpigmentação 1,43 (1.02 – 2.01 95% IC) vezes maior do que aqueles que usaram este medicamento durante um período inferior. A revisão sistemática da literatura recuperou 20 casos clínicos de pacientes submetidos ao tratamento com Mesilato de Imatinibe e exibindo lesões hiperpigmentadas na mucosa bucal. Com base na análise desses dados foi possível concluir que o desenvolvimento de lesões orais hiperpigmentadas está associado ao uso do Mesilato de Imatinibe e que a Hidroxiuréia parece incrementar tal associação.

**Palavras-chave:** Hiperpigmentação. Mesilato de imatinibe. Hidroxiuréia. Agentes antineoplásicos.

## ABSTRACT

### **Association of oral mucosa hyperpigmentation with imatinib mesylate use: a cross-sectional study and a systematic literature review**

Hyperpigmented lesions are commonly observed in the oral mucosa. Although they often present similar clinical characteristics, these lesions present different etiopathogenesis and diagnosis. Thus, for the correct diagnosis, it is necessary to investigate the medical history of the patient, use of drugs. Clinical examination and biopsy may also be necessary. A number of medications can cause pigmentation in the oral mucosa. The pathogenesis of pigmentation may vary depending on the causative agent. Chemotherapeutic agents such as Imatinib Mesylate, used in the treatment of chronic myeloid leukemia and acute lymphoblastic leukemia pH +, may be associated with the development of hyperpigmented oral lesions in particular in the hard palate. The objective of this study was to evaluate the association between hyperpigmentation of the oral mucosa and the use of imatinib mesylate in patients with leukemia. In addition, we also aimed to compare our data with those obtained from a systematic review of the literature. The study was approved by the Research Ethics Committee of the Federal University of Minas Gerais under the protocol number 48317515.6.0000.5149. A cross-sectional study was conducted with 74 patients undergoing treatment with imatinib mesylate. The sociodemographic characteristics, clinical history of the patients and data regarding the use of drugs used during the treatment of leukemia were collected. In addition, an intra-oral clinical examination and photographic record of the hard palate region were performed. The association between the use of imatinib mesylate and the presence of hyperpigmented oral lesions was also investigated. Descriptive statistics, bivariate analysis and multivariate (Poisson regression) analysis were carried out. In the Poisson regression, confidence intervals (CI) were provided. A systematic review of the literature was conducted in the main electronic databases with the objective of retrieving case reports or case series of patients using imatinib mesylate, who developed hyperpigmented lesions in the oral mucosa. Among the 74 participants, 41 were male individuals (55.4%) and 33 were female individuals (44.6%). The mean age of the participants was 49.3 years. Sixty-six (89.2%) patients developed hyperpigmented lesions in the oral mucosa. In the multivariate analysis, in which Poisson regression was employed, patients who had used imatinib mesylate for more than 72 months had a hyperpigmentation score 1.62 (1.12 – 2.33 95% CI) times greater than those who had used this drug for a shorter period. Patients who had used Hydroxyurea associated Imatinib Mesylate over a period of more than 30 days had a hyperpigmentation score 1.43 (1.02 – 2.01 95% CI) times higher than those who had used this drug for a shorter period. The systematic review of the literature retrieved 20 clinical cases of patients submitted to treatment with imatinib mesylate and exhibiting hyperpigmented lesions in the oral mucosa. Based on the analysis of these data, it was possible to conclude that the development of hyperpigmented oral lesions was associated with the use of imatinib mesylate. The use of hydroxyurea seemed to increment this association.

**Key words:** Hyperpigmentation. Imatinib mesylate. Hydroxyurea. Antineoplastic agent.

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACTH	Hormônio Adrenocoticotrófico
CAAE	Certificado de Apresentação para Apreciação Ética
CAPES	Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior
COEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CNPq	Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico
FAO	Faculdade de Odontologia
FAPEMIG	Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais
HC/UFMG	Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais
LLA	Leucemia Linfoblástica Aguda
LMC	Leucemia Mieloide Crônica
Ph+	Philadelphia Positivo
PRISMA	Principais Itens para Relatar Revisões Sistemáticas e Meta-análises
SEDTO	Serviço Especial de Diagnóstico e Tratamento em Odontologia
UFMG	Universidade Federal de Minas Gerais

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>CONSIDERAÇÕES INICIAIS.....</b>	<b>13</b>
<b>2</b>	<b>OBJETIVOS.....</b>	<b>17</b>
<b>3</b>	<b>METODOLOGIA EXPANDIDA.....</b>	<b>18</b>
	Fase 1	
3.1	Aspectos éticos.....	18
3.2	Desenho de estudo e amostra.....	18
3.3	Coleta de dados.....	19
3.4	Exame da mucosa oral.....	19
3.5	Análise das imagens fotográficas.....	20
3.6	Biópsias incisionais.....	21
3.7	Análise estatística.....	22
	Fase 2	
3.8	Protocolo.....	22
3.9	Critérios de elegibilidade.....	22
3.10	Bases de dados.....	23
3.11	Estratégia de busca.....	23
3.12	Seleção dos estudos.....	23
3.13	Extração de dados.....	24
<b>4</b>	<b>RESULTADOS E DISCUSSÃO.....</b>	<b>25</b>
4.1	Artigo.....	25
<b>5</b>	<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS.....</b>	<b>56</b>
<b>6</b>	<b>CONCLUSÃO.....</b>	<b>58</b>
	<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>59</b>
	ANEXO A - Parecer consubstanciado do COEP.....	62

ANEXO B – Parecer da coordenação médica do ambulatório de Hematologia/oncologia do HC/UFMG.....	68
ANEXO C - Termo de consentimento livre e esclarecido.....	70
ANEXO D – Ficha Clínica.....	71

## 1 CONSIDERAÇÕES INICIAIS

As lesões pigmentadas da mucosa oral compõem um grupo heterogêneo de lesões que apesar de muitas vezes se apresentarem de forma clinicamente semelhante, possuem também etiopatogenias distintas, variando desde pigmentações fisiológicas até neoplasias malignas (TAVARES *et al.*, 2018). Dessa forma, é de suma importância a realização do seu correto diagnóstico, através da realização de um exame clínico completo, investigação do histórico médico dos indivíduos, e muitas vezes auxílio da análise histopatológica (DE ANDRADE *et al.*, 2013). O reconhecimento precoce e a avaliação da pigmentação na cavidade bucal influenciam diretamente o manejo desse grupo de lesões, podendo resultar em melhor prognóstico para os indivíduos acometidos.

Os melanócitos são células dendríticas originadas na crista neural e que fisiologicamente estão distribuídos pela mucosa oral e pela epiderme (THOMAS; ERICKSON, 2008). Os melanócitos podem ser localizados em todas as regiões da cavidade bucal (GONDAK *et al.*, 2012) e as diferenças anatômicas em sua distribuição podem influenciar a localização de lesões melanocíticas, sendo essas benignas ou malignas (EISEN, 2000). A melanina é sintetizada na camada basal do epitélio e transferida para queratinócitos adjacentes através de melanossomos (KAUZMAN *et al.*, 2004). Na mucosa oral, a deposição do pigmento de melanina é definida geneticamente. Entretanto fatores metabólicos, endócrinos, trauma e fatores físicos e químicos podem ter influência na deposição do pigmento melânico (FELLER *et al.*, 2014). Quando localizada no epitélio, a melanina confere uma coloração amarronzada à mucosa. Contudo, dependendo de sua profundidade nos tecidos, a mucosa pode apresentar também um aspecto azulado, acinzentado ou enegrecido (EISEN, 2000).

Uma pluralidade de lesões e condições estão associadas a alterações na coloração normal da mucosa, que podem ser causadas por um acúmulo de melanina, hemossiderina ou fragmentos de corpo estranho e até por processos vasculares (KLEINEGGER; HAMMOND; FINKELSTEIN, 2000). As lesões pigmentadas da mucosa oral que se apresentam de forma isolada e bem circunscritas são geralmente diagnosticadas como tatuagem por amálgama, mácula melanótica ou nevo melanocítico e, mais raramente, como um sinal inicial de melanoma (TAVARES *et al.*, 2018).

Dentre as lesões melanocíticas difusas mais comuns de serem observadas em mucosa oral, destacam-se a pigmentação racial e a melanose do fumante que podem ser frequentemente observadas na população (HASSONA *et al.*, 2016). A pigmentação fisiológica ou racial é uma das causas mais comuns de pigmentação mucosa multifocal ou difusa (HASSONA *et al.*, 2016), sendo clinicamente caracterizada por máculas pigmentadas, assintomáticas, de bordas bem definidas e tamanhos variados. Geralmente, é identificada em indivíduos de pele escura (ALAWI, 2013; GONDAK *et al.*, 2012). A tendência a desenvolver a pigmentação racial é geneticamente adquirida, mas a intensidade da pigmentação pode ser influenciada por fatores físicos, químicos e hormonais (EISEN, 2000). Apesar de poder ser observada em qualquer sítio da cavidade bucal, a gengiva (com exceção da borda marginal) e a mucosa jugal são geralmente os locais mais acometidos pela pigmentação fisiológica, seguido pelo lábio, palato e língua (CALDEIRA *et al.*, 2010). É importante destacar que a pigmentação fisiológica é caracterizada por um aumento na atividade melanocítica, e conseqüente aumento na produção da melanina (KAUZMAN *et al.*, 2004).

A melanose do fumante também é uma pigmentação melânica difusa, que ocorre em até 21,5% dos tabagistas (AXEIX; HEDIN, 1982). Sua intensidade está relacionada à duração e quantidade de tabaco consumidos (KAUZMAN *et al.*, 2004). Apesar de não ser considerada uma lesão potencialmente maligna, sua patogênese exata permanece incerta e acredita-se que a estimulação da produção de melanina pode representar uma forma de defesa biológica contra os agentes nocivos presentes no tabaco (ALAWI, 2013). A melanose do fumante envolve mais frequentemente a mucosa labial, a mucosa jugal e a gengiva (HASSONA *et al.*, 2016).

Existem alterações sistêmicas, tais como disfunções genéticas e endocrinopatias que se apresentam em mucosa oral como pigmentações difusas ou multifocais (KAUZMAN *et al.*, 2004). Dentre elas, podemos destacar a síndrome de Peutz-Jeghers e a Doença de Addison. A síndrome de Peutz-Jeghers apresenta manifestações, tais como polipose hamartomatosa intestinal, máculas mucocutâneas e risco aumentado de desenvolvimento de carcinomas no trato gastrointestinal, pâncreas, tireoide e mama (MELETI *et al.*, 2008). As lesões mucosas melanocíticas geralmente são benignas e se apresentam irregularmente distribuídas na região perioral e lábio inferior, sendo histologicamente caracterizadas



como um aumento de melanina na camada basal do epitélio sem um aumento significativo no número de melanócitos (FERNANDES *et al.*, 2015; LENANE; POWELL, 2000). A doença de Addison, por sua vez, é um distúrbio endócrino caracterizado por uma produção deficiente de hormônios do córtex adrenal, levando a um aumento da secreção do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) (MICHELS; MICHELS, 2014). Além de manifestações sistêmicas como fadiga e perda de apetite, os indivíduos portadores de doença de Addison podem apresentar também hiperpigmentação generalizada da pele e da mucosa, acometendo principalmente lábio, mucosa bucal, gengiva, palato e língua (GONDAK *et al.*, 2012; SARKAR *et al.*, 2012).

Outras lesões que também se apresentam clinicamente como pigmentações difusas e que representam um importante diagnóstico diferencial são as pigmentações relacionadas ao uso de fármacos como tetraciclina, anti-inflamatórios, agentes antimaláricos e antineoplásicos, tais como o fármaco Mesilato de Imatinibe e a hidroxiuréia, usados para o tratamento da Leucemia mieloide crônica (LMC) e Leucemia linfoblástica aguda (LLA) Philadelphia positivo (Ph+) (DE ANDRADE *et al.*, 2013; DE ANDRADE *et al.*, 2017; DE MELO FILHO *et al.*, 2012; DI TULLIO *et al.*, 2018; KUMAR; SARASWAT; KAUR, 2002; MATTSSON *et al.*, 2011; TOSIOS; KALOGIROU; SKLAVOUNOU, 2018). A administração sistêmica desses fármacos por período prolongado é responsável pelo desenvolvimento de lesões hiperpigmentadas. Entretanto, a patogênese da pigmentação induzida por fármacos varia dependendo do medicamento causador, podendo ocorrer através da estimulação da produção de melanina pelos melanócitos, depósitos do fármaco ou de seus metabólitos e/ou deposição de hemossiderina nos tecidos (KAUZMAN *et al.*, 2004; KLEINEGGER; HAMMOND; FINKELSTEIN, 2000).

Os estudos encontrados na literatura associando o uso de Mesilato de Imatinibe ao desenvolvimento de hiperpigmentação oral são restritos a relatos de casos e/ou séries de casos, descrevendo características de um número limitado de indivíduos. Há uma escassez de estudos que avaliem os fatores associados a alterações da mucosa oral em um número representativo de indivíduos que usam o Mesilato de Imatinibe. O conhecimento dos fármacos que podem induzir o desenvolvimento de lesões orais hiperpigmentadas é extremamente importante pois facilita o diagnóstico correto dessas lesões. Tal diagnóstico, muitas vezes, pode ser realizado com base nas características clínicas das lesões e histórico do uso de

fármacos pelo indivíduo, evitando que esse indivíduo seja submetido a procedimento de biópsia desnecessária.

## 2 OBJETIVOS

### 2.1 Objetivo geral

- Avaliar os fatores associados ao desenvolvimento da hiperpigmentação oral em indivíduos em uso do Mesilato de Imatinibe.

### 2.2 Objetivos específicos

- Avaliar a possível associação entre o grau de hiperpigmentação oral e o tempo de uso do Mesilato de Imatinibe;
- Avaliar a possível associação entre o uso da Hidroxiuréia e o desenvolvimento de lesões orais hiperpigmentadas;
- Comparar os dados obtidos nesse estudo transversal com aqueles obtidos por meio de uma revisão sistemática da literatura.

### 3 METODOLOGIA EXPANDIDA

Este estudo foi dividido duas fases:

A fase 1 consistiu de um estudo transversal, através do qual foram avaliadas as características de pacientes portadores de leucemia submetidos a tratamento com Mesilato de Imatinibe e os fatores associados ao desenvolvimento de lesões hiperpigmentadas na mucosa oral desses indivíduos. A fase 2 consistiu de uma revisão sistemática da literatura de relatos de casos ou séries de casos publicados que abordavam pacientes submetidos ao tratamento com Mesilato de Imatinibe e que desenvolveram hiperpigmentação oral.

Fase 1: Estudo transversal avaliando a associação entre hiperpigmentação oral e uso de Mesilato de Imatinibe

#### 3.1 Aspectos éticos

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais sob parecer número CAAE 48317515.6.0000.5149 (ANEXO A). Aprovação da coordenação médica do ambulatório de hematologia/oncologia do HC/UFMG (Hospital das clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais) também foi obtida (ANEXO B). Todos os indivíduos participantes receberam informações relevantes sobre a pesquisa, aceitaram participar de forma voluntária e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (ANEXO C). Este estudo foi conduzido obedecendo os princípios éticos que regem a pesquisa com seres humanos de acordo com a declaração de Helsinki.

#### 3.2 Desenho de estudo e amostra

Trata-se de um estudo transversal realizado em Belo Horizonte, Minas Gerais, no período de janeiro de 2015 a julho de 2016. Foram avaliados todos os indivíduos com idade superior a 18 anos e com diagnóstico de LMC e LLA Ph+ que estavam em tratamento no ambulatório de hematologia do HC/UFMG sob regime

quimioterápico com o fármaco Mesilato de Imatinibe e que aceitaram participar do estudo.

### 3.3 Coleta de dados

Os indivíduos elegíveis para o estudo foram avaliados em consulta única realizada no mesmo dia da consulta com o médico hematologista, sendo os pacientes encaminhados pelo mesmo para a participação no estudo.

Durante a realização da anamnese foi preenchida uma ficha clínica (ANEXO D) contendo dados sociodemográficos como idade, gênero, etnia e hábitos como tabagismo. Para a obtenção de informações mais fidedignas, dados sobre a história clínica dos pacientes como tempo de doença, regime de tratamento adotado, tempo de uso, dose do Mesilato de Imatinibe utilizada, uso ou não de outros agentes antineoplásicos como a Hidroxiuréia, presença de outras alterações sistêmicas, histórico de uso de outros fármacos e efeitos colaterais cutâneos percebidos durante o uso do Mesilato de Imatinibe foram coletados diretamente do prontuário médico dos pacientes. Além disso, os indivíduos também foram questionados sobre a percepção de efeitos colaterais sistêmicos e efeitos colaterais na cavidade bucal, tais como xerostomia, disgeusia e ressecamento labial observados durante o uso contínuo do Mesilato de Imatinibe. Para isso, um exame intra-oral completo nos pacientes para avaliação da mucosa da boca foi realizado.

### 3.4 Exame da mucosa oral

O exame objetivo da mucosa oral foi realizado por dois examinadores treinados utilizando espátulas de madeira e sob iluminação artificial. Todas as regiões da mucosa oral foram metodicamente inspecionadas seguindo a ordem: mucosa jugal (direita e esquerda), língua (ventre, dorso, borda lateral direita e borda lateral esquerda), assoalho bucal, mucosa labial interna e externa (superior e inferior), gengiva (superior e inferior), palato duro, palato mole e orofaringe. Esta inspeção minuciosa teve como objetivo registrar a presença de lesões intra-orais, com ênfase nas lesões liquenóides e lesões hiperpigmentadas. Além disso, foram anotadas também as necessidades de tratamento odontológico apresentadas pelos pacientes. Posteriormente, estes foram encaminhados para tratamento no Serviço

Especial de Diagnóstico e Tratamento em Odontologia (SEDTO) do HC/UFMG, ou na Faculdade de Odontologia (FAO) da UFMG. Após a realização do exame objetivo, o registro fotográfico da mucosa do palato duro de todos os pacientes utilizando-se uma câmera Nikon D5600 foi realizado.

### 3.5 Análise das imagens fotográficas

As imagens da mucosa de palato duro dos participantes foram analisadas por dois experientes professores de Patologia Bucal para a confirmação do diagnóstico e avaliação da hiperpigmentação. Casos de divergências entre esses dois examinadores foram discutidas até o consenso. Como critério de avaliação da hiperpigmentação foram considerados três parâmetros: extensão da lesão hiperpigmentada, intensidade da hiperpigmentação e a presença de hiperpigmentação em região de rafe palatina. Esses parâmetros foram traduzidos em escores da seguinte maneira:

- **Extensão:** Para auxiliar na avaliação da extensão, a mucosa de palato duro foi imaginariamente dividida em quatro quadrantes.

Escore **0** foi aplicado quando **não** foi observada hiperpigmentação em palato duro. Escore **1** foi aplicado quando a hiperpigmentação envolvia **até 25%** da mucosa do palato duro.

Escore **2** foi aplicado quando a hiperpigmentação envolvia de **25% a 50%** da mucosa do palato duro.

Escore **3** foi aplicado quando a hiperpigmentação envolvia de **50% a 75%** de toda a mucosa de palato duro.

Escore **4** foi aplicado quando a hiperpigmentação envolvia de **75% a 100%** de toda a mucosa de palato duro.

- **Intensidade:** A intensidade foi avaliada de acordo com a variação da coloração apresentada pela mucosa.

Escore **0** foi aplicado quando **não** foi observada hiperpigmentação em palato duro.

Escore **1** foi aplicado quando a mucosa do palato duro apresentou uma hiperpigmentação **leve**.

Escore **2** foi aplicado quando a mucosa do palato duro apresentou uma hiperpigmentação **moderada**.

Escore **3** foi aplicado quando a mucosa do palato duro apresentou uma hiperpigmentação **acentuada**.

- **Pigmentação em rafe palatina:** Alteração da coloração normal da mucosa em região de rafe palatina.

Escore **0** foi aplicado quando **não** foi observada hiperpigmentação em região de rafe palatina.

Escore **1** foi aplicado quando foi observada **presença de hiperpigmentação** em rafe palatina.

Os escores obtidos em cada um dos três parâmetros foram somados para obtenção de um escore total (**extensão + intensidade + pigmentação em rafe palatina= escore total**). O escore total variou de 0 a 8, sendo que o escore total 0 corresponde à ausência de hiperpigmentação em mucosa bucal e o escore total 8 corresponde a hiperpigmentação abrangendo de 75% a 100% da mucosa de palato duro, intensidade acentuada e presença de pigmentação em região de rafe palatina.

### 3.6 Biópsias incisionais

Quatro indivíduos apresentaram lesões hiperpigmentadas com aparência incomum e características clínicas atípicas como limites indefinidos e coloração heterogênea. Dessa forma, como maneira de excluir diagnósticos diferenciais como melanoma, os pesquisadores optaram pela realização de biópsias.

Com o consentimento desses pacientes, as biópsias incisionais foram realizadas no SEDTO HC/UFMG sob anestesia local. Foi eleita para remoção de fragmento, a região que apresentava aspecto mais representativo da lesão. Os fragmentos removidos foram enviados para processamento e análise no laboratório de Patologia Bucal da UFMG.

As amostras removidas foram fixadas em formalina neutra tamponada a 10%. Em seguida as amostras foram desidratadas e embebidas em parafina. Os blocos de parafina foram então seccionados em fatias de 4 µm. Em seguida, diferentes cortes foram corados com Hematoxilina e Eosina, Fontana- Masson, e reação de Perls (Azul da prússia) e montados com lamínulas para observação por microscopia de luz, seguindo um procedimento laboratorial padrão.

Após sete dias da realização das biópsias incisionais, os pacientes retornaram para remoção de sutura, avaliação da área em que foi realizada a

cirurgia e entrega do laudo anatomopatológico confirmando o diagnóstico de lesão hiperpigmentada.

### 3.7 Análise estatística

O pacote estatístico para as ciências sociais (SPSS for Windows, versão 22.0, SPSS, Inc., Chicago, IL) foi utilizado para a análise estatística dos dados. Foi realizada análise descritiva para avaliar os participantes quanto à doença de base, características sociodemográficas, efeitos colaterais, alterações da mucosa oral, efeitos colaterais cutâneos relacionados à quimioterapia e áreas de hiperpigmentação na mucosa oral. O teste de Kolmogorov-Smirnov mostrou uma distribuição não normal da variável dependente (escore total de hiperpigmentação). Portanto, testes não paramétricos foram utilizados. A análise bivariada (testes de Mann-Whitney e Kruskal-Wallis) foi realizada para avaliar a associação entre as variáveis independentes (sexo, idade, etnia, tabagismo e uso de Hidroxiuréia e Mesilato de Imatinibe) e a variável dependente (escore total de hiperpigmentação).

Com base na mediana, as variáveis duração do uso de Hidroxiuréia e Mesilato de Imatinibe e a idade dos pacientes foram dicotomizadas. Devido à relevância epidemiológica, todas as variáveis independentes foram incorporadas ao modelo de regressão de Poisson. Para este modelo, adotou-se um nível de significância  $<0,05$ .

Fase 2: revisão sistemática da literatura de relatos de casos ou séries de casos de pacientes em tratamento com o Mesilato de Imatinibe e que desenvolveram hiperpigmentação oral.

### 3.8 Protocolo

Esta revisão sistemática foi conduzida de acordo com as Diretrizes de Itens Preferenciais para Revisões Sistemáticas e Meta-análises (PRISMA) (MOHER *et al.*, 2009).

### 3.9 Critérios de elegibilidade



A revisão sistemática incluiu relatos de casos ou séries de casos de pacientes com hiperpigmentação oral associada ao uso de Mesilato de Imatinibe. Não houve restrições quanto ao idioma dos artigos ou data de publicação. Cartas ao editor e editoriais comentando sobre outros artigos publicados foram excluídos.

### 3.10 Bases de dados

As buscas eletrônicas foram realizadas em dezembro de 2017, e atualizadas em maio de 2019, nas seguintes bases de dados: PubMed (National Library of Medicine), Scopus (Elsevier), Web of Science (Thomson Reuters) e Medline Ovid (Wolters Kluwer). Além disso, as listas de referência dos artigos selecionados foram pesquisadas manualmente.

### 3.11 Estratégia de busca

Foi utilizada uma estratégia de busca que abrangia a classe, o nome científico e o nome comercial dos fármacos, além do termo hiperpigmentação oral e seus sinônimos. Para o PubMed, Web of Science e Medline Ovid foi utilizada a seguinte chave de busca: (imatinib mesylate OR dasatinib OR nilotinib OR bosutinib OR glivec OR gleevec OR STI571 OR sprycel OR tasigna OR bosulif OR tyrosine kinase inhibitor OR hydrea OR hydroxyurea) AND (pigmentation OR oral pigmentation OR oral mucosal pigmentation OR oral melanosis OR oral hyperpigmentation). Para o Scopus, a estratégia de busca foi adaptada, levando em consideração as características dessa base de dados: (“imatinib mesylate” OR dasatinib OR nilotinib OR bosutinib OR glivec OR gleevec OR STI571 OR sprycel OR tasigna OR bosulif OR “tyrosine kinase inhibitor” OR hydrea OR hydroxyurea) AND (pigmentation OR “oral pigmentation” OR “oral mucosal pigmentation” OR “oral melanosis” OR “oral hyperpigmentation”).

### 3.12 Seleção dos estudos

A seleção dos estudos foi realizada em duas etapas. A Etapa 1 consistiu na leitura de todos os títulos/resumos das referências recuperadas durante a busca. Referências que não preenchiam os critérios de elegibilidade foram excluídas.

Quando o título/resumo não estava disponível ou não fornecia informações suficientes para uma decisão de inclusão ou exclusão, o texto completo foi recuperado. Na Etapa 2, o texto completo dos artigos foi lido e os mesmos critérios de elegibilidade foram aplicados. Os artigos que atenderam a esses critérios foram incluídos.

### 3.13 Extração de dados

As seguintes informações foram extraídas de cada artigo incluído: autores e ano de publicação, sexo, idade e etnia do indivíduo, presença ou ausência de tabagismo, doença de base do(s) paciente(s) cujo(s) caso(s) clínico(s) foi(foram) descritos, tipo de lesão, sítio oral afetado, dose, duração e uso de Mesilato de Imatinibe, e uso ou não de Hidroxiuréia e interferon alfa.

## 4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados e a discussão serão apresentados a seguir no formato de artigo científico.

### 4.1 Artigo

Artigo publicado em Abril de 2019 na Revista *Clinical Oral Investigations*, Fator de impacto: 2.386; Qualis Odontologia: A1.

#### **Association of oral mucosa hyperpigmentation with imatinib mesylate use: a cross-sectional study and a systematic literature review**

Sicília Rezende Oliveira<sup>1</sup>; Luciana Gravito de Azevedo Branco<sup>1</sup>; Amanda Leal Rocha<sup>1</sup>; Denise Vieira Travassos<sup>2</sup>; Gustavo Henrique Romani Magalhães<sup>3</sup>; Felipe Paiva Fonseca<sup>1</sup>; Ricardo Alves Mesquita<sup>1</sup>; Lucas Guimarães Abreu<sup>4</sup>; Tarcília Aparecida da Silva<sup>1</sup>

1. Department of Oral Pathology and Surgery, School of Dentistry, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte - MG, Brazil.
2. Department of Community and Preventive Dentistry, School of Dentistry, Universidade Federal de Minas Gerais, Minas Gerais, Brazil.
3. Department of Hematology and Oncology, Chronic Myeloproliferative Diseases Outpatient Clinic, Universidade Federal de Minas Gerais, Minas Gerais, Brazil.
4. Department of Pediatric Dentistry and Orthodontics, School of Dentistry, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil.

RUNNING TITLE: Oral pigmentation, hydrea and imatinib

KEYWORDS: oral hyperpigmentation; imatinib mesylate; hydroxyurea; antineoplastic agents

CORRESPONDING AUTHOR:

Lucas Guimarães Abreu

lucasgabreu01@gmail.com

+55 31 34092433

**ABSTRACT**

**Objectives:** To assess the association between oral mucosa hyperpigmentation in patients with leukemia and imatinib mesylate use. Additionally, we compared our data to those obtained from a systematic review.

**Materials and Methods:** A cross-sectional study was conducted with 74 patients undergoing treatment with imatinib mesylate. Sociodemographic characteristics, oral mucosa alterations and medical history were evaluated. Oral hyperpigmentation was scored. Use of imatinib mesylate and hydroxyurea was evaluated. Association between oral hyperpigmentation and imatinib mesylate was assessed. A systematic review was also conducted to retrieve case reports or case series of patients with oral hyperpigmentation associated with imatinib mesylate.

**Results:** Among the 74 participants, 41 were male (55.4%) and 33 were female (44.6%). Participants' mean age was 49.3 years. Sixty-six (89.2%) patients developed hyperpigmented lesions in the hard palate mucosa. In multivariate analysis, patients who had used imatinib mesylate for > 72 months had a hyperpigmentation score 1.62 times higher than those who had used this medication during a shorter period. Patients who had used hydroxyurea for > 30 days had a hyperpigmentation score 1.43 times higher than those who had used this medication during a shorter period. The systematic review retrieved 20 clinical cases of patients undergoing imatinib mesylate treatment and exhibiting oral hyperpigmentation.

**Conclusions:** The development of oral hyperpigmentation is associated with imatinib mesylate use. Hydroxyurea seems to increment such an association.

**Clinical Relevance:** To assist providers in the differential diagnosis of hyperpigmented lesions associated with imatinib mesylate, as well as in the clinical management of such lesions.

## INTRODUCTION

Leukemias are hematologic malignancies that can be subdivided into biologically distinct groups. The most common types are acute lymphoblastic leukemia (ALL), acute myeloid leukemia (AML), chronic lymphocytic leukemia (CLL), and chronic myeloid leukemia (CML) [1]. CML is a clonal myeloproliferative disease that accounts for 20% of all leukemias diagnosed among adults. In the United States, the annual incidence of CML is 1.6 cases per 100,000 inhabitants [2]. The neoplastic process is associated with t(9;22) (q34;q11) chromosomal translocation; the Philadelphia chromosome [3,4]. This alteration leads to the formation of a fusion oncogene that is translated into the BCR-ABL1 oncoprotein [5]. Because of its deregulated tyrosine kinase activity, this oncoprotein triggers the uncontrolled growth and proliferation of myeloid cells [6]. ALL is characterized by the production of immature lymphocytes in the bone marrow and is the most common type of leukemia diagnosed among children and adolescents [7]. Approximately 3% to 5% of children and 20% to 30% of adults with ALL present a chromosomal alteration similar to that observed in patients with CML [8,9].

The standard treatment for CML consisted of hematopoietic stem cell transplantation and the combination of interferon-alpha and hydroxyurea [10]. Even though Hydroxyurea results in symptomatic and hematological improvement and increases survival during the chronic phase of the disease, this drug does not induce significant cytogenetic remission and its use is associated with the development of mucocutaneous side effects, including hyperpigmentation [11,12]. In contrast, though the achievement of complete cytogenetic remission, the side effects of interferon-alpha limit its clinical application [11].

Imatinib mesylate (IM) is an anticancer agent that targets cancer-specific molecules, by means of the inhibition of tyrosine kinases. IM has been used as a first-line therapy for CML [13]. Patients with CML undergoing treatment with IM show satisfactory control of the disease and the survival rate is higher than that observed among those using classical therapies [14]. ALL patients, who carry the genetic mutation were also found to respond positively to treatment with tyrosine kinase inhibitors [15,16]. However, some patients may develop resistance to this class of drugs due to mutations in the BCR-ABL domain. Second-generation tyrosine kinase

inhibitors, nilotinib and dasatinib have therefore been developed to treat these cases [16].

Adverse effects as nausea, muscle cramps, fluid retention, diarrhea, musculoskeletal pain, fatigue, and skin rashes have been observed after the long-term use of tyrosine kinase inhibitors [17,18]. Oral manifestations including lichenoid reactions [19-21] and the development of hyperpigmented lesions that appear as blue-greyish melanotic maculae in the hard palate mucosa [22-27] have also been found in these patients.

However, the studies found in the literature are restricted to case reports describing a limited number of patients undergoing IM therapy. There is a scarcity of studies evaluating factors associated with oral mucosa alterations in a representative number of patients undergoing treatment with IM. Therefore, the aim of the present study was to assess the characteristics of patients undergoing treatment for CML and ALL with IM and the factors associated with oral hyperpigmentation in these individuals. Additionally, we compared our data to those obtained from a systematic literature review.

## **MATERIALS AND METHODS**

This study comprised two phases. Phase 1 was a cross-sectional study, in which the characteristics of patients with CML and ALL undergoing treatment with IM and the factors associated with oral hyperpigmentation in these individuals were evaluated. Phase 2 consisted of a systematic review of published case reports or case series of patients undergoing treatment with IM who developed oral hyperpigmentation.

### **Phase 1: Study evaluating the association between oral hyperpigmentation and IM use**

#### *Study design, sampling, and setting*

This was a cross-sectional study conducted in Belo Horizonte, Brazil, between January 2015 and July 2016. Seventy-four patients older than 18 years with a diagnosis of CML and ALL Ph+ undergoing chemotherapy with IM were included. Patients under surveillance at the Hematology Outpatient Clinic of the University Hospital of Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) were referred by the hematologist.

The study was approved by the Ethics Committee of UFMG (Protocol CAAE 48317515.6.0000.5149). Individuals who agreed to participate in the study signed a free informed consent form. The study was performed in accordance with the Declaration of Helsinki.

#### *Data collection*

Individuals eligible for the study were evaluated on a single occasion. During the appointment, sociodemographic and clinical data were collected. An oral examination was also carried out. Data about the underlying disease, gender, age, ethnicity, smoking habit, and side effects were recorded. In addition, cutaneous side effects associated with the use of the chemotherapeutic agent IM were recorded by means of the patients' report or checking patients' medical records. Participants were also asked about oral mucosa alterations, such as xerostomia, dysgeusia, and dry lips. Information on the treatment regimen for leukemia (imatinib mesylate and hydroxyurea), systemic alterations and drugs used by the patients was obtained from the medical records.

#### *Examination of the oral mucosa*

The oral examination was performed under artificial light by two trained examiners (S.R.O. and L.G.A.B.). All areas of the mucosa were inspected to record the presence or absence of oral lesions with emphasis to the lichenoid lesions and oral hyperpigmentation.

After examination, the hard palate of all patients was photographed. The images obtained were analyzed by two oral pathologists (T.A.S. and R.A.M.) for confirmation of the diagnosis and evaluation of hyperpigmentation. For the latter, the extent and the intensity of the hard palate mucosa hyperpigmentation and the presence of hyperpigmentation on the palatine raphe were assessed. Divergences between the two pathologists were resolved by discussion until consensus was achieved. These three criteria were evaluated using the following scores: 1) extent: 0 = no hyperpigmentation, 1 = up to 25% of the hard palate mucosa hyperpigmented, 2 = 25% to 50% of the hard palate mucosa hyperpigmented, 3 = 50% to 75% of the hard palate mucosa hyperpigmented, and 4 = 75% to 100% of the hard palate mucosa hyperpigmented; 2) intensity: 0 = no hyperpigmentation, 1 = mild hyperpigmentation, 2 = moderate hyperpigmentation, and 3 = marked

hyperpigmentation; 3) presence of hyperpigmentation in the palatine raphe: 0 = no and 1 = yes.

The scores of each criterion were summed up to obtain the total hyperpigmentation score. The total score ranged from 0 to 8. The score 0 corresponded to the absence of hyperpigmentation in the oral mucosa and score 8 to the maximum hyperpigmentation and the presence of hyperpigmentation in the raphe palatine.

Incisional biopsy was performed in four patients to confirm the clinical diagnosis of hyperpigmented lesion.

### *Statistical analysis*

The Statistical Package for the Social Sciences (SPSS for Windows, version 22.0, SPSS, Inc., Chicago, IL) was used for statistical analysis of the data. Descriptive analysis was carried out to evaluate the participants regarding underlying disease, sociodemographic characteristics, side effects, oral mucosa alterations, chemotherapy-related cutaneous side effects, and areas of hyperpigmentation in the oral mucosa. The Kolmogorov-Smirnov test showed a non-normal distribution of the dependent variable (total hyperpigmentation score). Therefore, nonparametric tests were used. Bivariate analysis (Mann-Whitney and Kruskal-Wallis tests) was performed to evaluate the association between the independent variables (gender, age, ethnicity, smoking, and use of hydroxyurea and use of IM) and the dependent variable (total hyperpigmentation score). Based on the median, the duration of hydroxyurea and IM use, as well as patient age were dichotomized. Due to their epidemiological relevance, all independent variables were incorporated into the a Poisson regression model. For this model, a level of significance of  $< 0.05$  was adopted.

## **Phase 2: Systematic review of case reports or case series of patients treated with IM who developed oral hyperpigmentation**

### *Protocol*

This systematic review was conducted according to the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses (PRISMA) Statement (MOHER *et al.*, 2009).



### *Eligibility criteria*

The systematic review included case reports or case series of patients with oral hyperpigmentation associated with the use of IM. There were no restrictions regarding articles' language or date of publication. Letters to the editor and editorials commenting about other published articles were excluded. So were meeting abstracts.

### *Sources of information*

Electronic searches were conducted in December 2017 in the following databases: PubMed (National Library of Medicine), Scopus (Elsevier), Web of Science (Thomson Reuters), and Medline Ovid (Wolters Kluwer). In addition, the reference lists of the selected articles were searched manually.

### *Search strategy*

The following search strategy was used for PubMed, Web of Science and Medline Ovid: (imatinib mesylate OR dasatinib OR nilotinib OR bosutinib OR glivec OR gleevec OR STI571 OR sprycel OR tassigna OR bosulif OR tyrosine kinase inhibitor OR "hydreya" OR hydroxyurea) AND (pigmentation OR oral pigmentation OR oral mucosal pigmentation OR oral melanosis OR oral hyperpigmentation). For Scopus, the search strategy was tailored, taking into consideration the characteristics of the database.

### *Study selection*

The selection of studies was conducted in two stages. In stage 1, the titles/abstracts of all articles retrieved during the search were read. References that did not meet the eligibility criteria were excluded. When the title/abstract was not available or did not provide sufficient information for a decision on inclusion or exclusion, the full text was retrieved. In stage 2, the full text of the articles was read and the same eligibility criteria as described above were applied. Articles that met those criteria were included.

### *Data extraction and data items*

The following information was extracted from each included article: authors and year of publication, gender, age, ethnicity, presence or absence of smoking, underlying disease of the patient(s) whose clinical case had been described, type of lesion, oral site affected, dose and duration of IM and use, and use or not of hydroxyurea and interferon.

## RESULTS

### Phase 1

#### *Sociodemographic data*

Seventy-four patients participated of this study, including 72 (97.3%) with a diagnosis of CML and two (2.7%) with a diagnosis of ALL Ph+. There were 41 (55.4%) men and 33 (44.6%) women. Participants' age varied between 19 and 80 years. The mean age was 49.3 years ( $\pm$  14.77). Most participants (85.1%) were Caucasians and had never smoked (64.9%) (Table 1).

#### *Side effects*

Among the 74 participants, seventy (94.59%) reported side effects associated with the use of IM. The main adverse effects were: leg and arm cramps (72.85%), nausea (55.71%), periorbital edema (28.57%), muscle pain (22.85%), diarrhea (17.14%), headache (15.71%), dizziness (11.42%), fatigue (8.57%), leg edema (8.57%), joint pain (8.57%), bone pain (7.14%), loss of appetite (7.14%), facial swelling (5.71%), sleepiness (4.28%), jaw cramps (1.42%), weight loss (1.42%), weight gain (1.42%), joint swelling (1.42%), dry eyes (1.42%), and sweating (1.42%). Cutaneous side effects were also reported by 51 patients (68.9%) and included the development of dark spots on the skin (29.41%), erythema (29.41%), itching (25.49%), discoloration (19.6%), desquamation (13.72%), edema (1.96%), and dryness (1.96%). However, these effects did not result in discontinuation of the medication.

#### *Oral mucosa alterations*

Most participants had some alteration in the oral mucosa and mouth. These alterations mostly consisted of hyperpigmentation in the hard palate mucosa

and were classified using the total hyperpigmentation score shown in Fig. 1. Sixty-six individuals (89.2%) presented a hyperpigmentation score equal to or higher than 2. Hyperpigmentation classified as score 6 was the most prevalent (21.6%), followed by score 7 (13.6%). Eight individuals (10.88%) exhibited score 0 i.e., they had no hyperpigmented areas in the oral mucosa. Score 1 was not possible. If an individual presented hyperpigmented lesion in the hard palate, the score for extension would be greater or equal to 1 and the score for intensity would be also greater or equal to 1. Therefore, among individuals without hyperpigmented lesion the score would be 0 and among individuals with hyperpigmented lesion the total score would range from 2 to 8. Oral lichenoid lesions in the buccal mucosa were detected in one individual (1.4%). Xerostomia was reported by five participants (6.8%), dysgeusia by four (5.4%), and dry lips by three (4.1%) (Table 1).

Microscopic examination of samples obtained from pigmented palatal lesions (Fig. 2a) of four patients demonstrated the presence of melanin granules distributed throughout the lamina propria (Fig. 2b). Fontana-Masson staining also confirmed the presence of melanin in the lamina propria (Fig 2c). The staining was also positive for the Perls reaction, thus demonstrating the presence of hemosiderin deposits along the lamina propria (Fig. 2d).

### *Treatment regimen*

Patients' treatment regimens and the mean duration of medication used are shown in Table 2. All 74 participants had used IM as the main therapy for leukemia at some point. The mean duration of IM use was 74.16 months. As regards IM dose, at some point in the treatment, 69 patients used IM 400 mg, 14 patients used IM 600 mg, 15 patients used IM 300 mg and one patient used IM 800 mg. Seventeen individuals used IM 400 mg during the entire course of the treatment. Forty-seven (63.0%) patients also used hydroxyurea prior to IM therapy onset and the mean duration of use of this medication was 3.91 months. Interferon-alpha (25.6%), dasatinib (1.3%) and nilotinib (4.1%) were less frequently used by participants.

### *Systemic alterations and medication use*

Forty-five (60.81%) of the 74 participants had no comorbidities. The most frequent comorbidities in the remaining 29 participants (39.19%) were as follows:

arterial hypertension (68.9%), diabetes mellitus (27.58%), depression (24.13%), and hypothyroidism (20.68%). Hypercholesterolemia (17.24%), seizures (10.34%), rheumatoid arthritis (3.44%), hepatitis (3.44%), chronic renal failure (3.44%), and hyperthyroidism (3.44%) were less common. Thirty-one (41.89%) participants reported the long-term use of some medication: antihypertensives (64.51%), diuretics (29.03%), antidiabetics (25.8%), antidepressants (22.58%), hormonal therapy agents (19.35%), antiplatelet agents (19.35%), statins (9.67%), anticonvulsants (9.67%), corticosteroids (3.22%), drugs for the treatment of hepatitis (3.22%), drugs for the treatment of chronic renal failure (3.22%), and drugs for the treatment of hyperthyroidism (3.22%).

### *Association analysis*

Table 3 shows the results of bivariate analysis of the association between total oral hyperpigmentation score (dependent variable) and the independent variables (gender, age, ethnicity, smoking, and use of hydroxyurea and use of IM). Male patients, patients aged  $\leq 49$  years, African descent patients, patients who were still smoking, those who had used hydroxyurea  $> 1$  month and those who had used IM  $> 72$  months had a higher oral hyperpigmentation mean score than female patients, patients aged  $> 49$  years, Caucasian patients, patients who had stopped smoking or never smoked, those who had used hydroxyurea  $\leq 1$  month and those who had used IM  $\leq 72$  months.

The results of Poisson regression are shown in Table 4. Patients who had used IM  $> 72$  months had a 1.62-fold higher total oral hyperpigmentation score than those who had used IM  $\leq 72$  months (confidence interval: 1.12-2.33,  $p=0.010$ ). Patients who had used hydroxyurea  $> 1$  month had a 1.43-fold higher total oral hyperpigmentation score than those who had used hydroxyurea  $\leq 1$  month (confidence interval: 1.02-2.01,  $p=0.034$ ).

## **Phase 2**

### *Study selection*

A total of 275 references were identified in the four electronic databases. Four references were identified through other sources. After removal of 113 duplicates, 166 titles/abstracts were read in stage 1. Of these, 15 articles met the

eligibility criteria and were included. The title/abstracts of nine articles contained insufficient information for a decision. Thus, the full texts were retrieved for analysis in stage 2. In this stage, one of the nine articles, whose full text had been read, was included. Thus, 16 articles were included in this systematic review 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37. Fig. 3 depicts the flow chart of the study.

#### *Characteristics of the studies*

Fourteen of the 16 included articles were case reports and two were case series. Fifteen articles were published in English and one in Spanish. The articles were published between 2007 and 2018. Most patients with hyperpigmentation were female and had CML. The mean age was 54 years ranged from 29 to 72 years. The hard palate mucosa was the site most affected by oral hyperpigmentation. Most patients were non-smokers and used an IM dose of 400 mg per day. The duration of IM use ranged from three to 192 months. Two cases used hydroxyurea before IM treatment onset. Interferon use was not reported in any of the cases. The entire information on the characteristics of the included studies is presented in table 5.

## **DISCUSSION**

Among the 74 patients included in this study, 89.2% developed hyperpigmented lesions. All hyperpigmented lesions were in the hard palate mucosa. The duration of IM use is associated to the intensity and extent of the hyperpigmented lesions observed. Patients who had used the chemotherapeutic agent for > 72 months had a higher total hyperpigmentation score than those who had used the agent  $\leq$  72 months. Furthermore, patients who had used hydroxyurea > 30 days also had a higher total hyperpigmentation score than those who had used the drug for  $\leq$  30 days.

The systematic literature review identified 20 cases of oral hyperpigmentation related to the use of IM reported by 16 articles. Most cases exhibited hyperpigmentation in the hard palate mucosa and none of the authors reported the likely cause associated with the development of hyperpigmented lesions at this site. The mean duration of IM use in the cases reported in the literature was 86 months (range between 3 and 192 months). In the present study, the mean duration of use of the medication was 72 months. We obtained that higher pigmentation scores were associated with the individuals who had used IM for more

than 72 months. No previous studies described the association between duration of IM use and the development of hyperpigmented lesions.

Most studies [22,23,26,28-34,37] of the literature do not report the entire history of medications used by the patients prior to IM therapy onset, which precludes the indication of this drug as the single agent causing oral hyperpigmentation. This question had been addressed previously and hydroxyurea was indicated as a possible causative agent of mucocutaneous pigmentation [12,38]. The main side effect was mucocutaneous pigmentation in the skin, nails, and oral mucosa. One study [12] suggested that hydroxyurea may be associated with hyperpigmentation in the oral mucosa.

CML has a predilection for adults and older individuals [39]. In the present study, participants' age ranged from 19 to 80 years and the mean age was 49.3 years. A predominance of Caucasian men was observed. CML has been reported to be more common among men than women, but a racial predilection has not been established [40]. In a retrospective study the authors concluded that the percentage of men with CML is higher than that of women and defined that the mean age of affected patients was between 40 and 50 years, which is in agreement with the results of the present study [14].

With respect to the chemotherapy regimen used by patients with leukemia, two classes of tyrosine kinase inhibitors are currently available: first-generation inhibitors (IM) and second-generation inhibitors (for example nilotinib and dasatinib) [41]. IM is an oral chemotherapeutic agent that specifically targets tyrosine kinase, selectively inhibiting the proliferation and inducing apoptosis of BCR-ABL-positive cell lines, with no effect on non-neoplastic cells [13,42]. More than 85% of patients treated with tyrosine kinase inhibitors achieve a complete cytogenetic response and nearly 40% achieve complete molecular remission [43]. In addition, IM is much less toxic than classical drugs, such as hydroxyurea and interferon-alpha [44]. However, as some patients fail to respond adequately to IM, second-generation drugs, such as dasatinib have been developed [45]. In the present study, the small number of patients using dasatinib or nilotinib made the individual evaluation of the possible association of these drugs with oral pigmentation unfeasible. It is possible that the hyperpigmented lesions observed among individuals undergoing dasatinib or nilotinib therapy may be associated with the previous medication with IM.

In addition to inhibiting tyrosine kinase, IM also acts on c-Kit [46]. The latter is a type III receptor tyrosine kinase that plays a regulatory role in melanogenesis, controlling the migration, proliferation and differentiation of melanocytes [47,48]. IM acts by means of the blockage of the binding between c-Kit receptors and stem cell factor in melanocytes, ultimately, reducing the activity of these cells [49,50]. In this regard, an important side effect attributed to this chemotherapeutic agent is the development of hypopigmentation in skin [51]. However, the hyperpigmentation observed in the participants of this study and in the case reports identified in the literature contrasts with the expected inhibitory effect of IM on the c-Kit receptors of melanocytes. The different effects of IM on skin and mucosal pigmentation might be explained by the presence or absence of a mutated c-Kit gene or of a kinase variant that is activated rather than inhibited by the chemotherapeutic agent [52,53]. Microscopic examination demonstrated the presence of melanin granules distributed throughout the lamina propria as reported elsewhere [22-24,31,35]. Fontana-Masson staining also confirmed the presence of melanin in the lamina propria as described in other studies [23,24,31,33]. Noteworthy, previous studies did observe hemosiderin (iron) positive deposits in hyperpigmented lesions associated with IM use [24,27,34,36,37]. In this study, iron particles in the lamina propria have been observed by means of the positive Perls reaction. This deposition may occur due to the chelation of iron with the drug or its metabolites [54]. This finding was also described in patients under chloroquine therapy who developed hyperpigmented lesions [55]. In contrast, others did not observe hemosiderin deposits in samples of IM-associated pigmented lesions [22,23,31].

Since drug-related hyperpigmented oral lesions are benign and indolent, they do not require treatment. However, hyperpigmented oral lesions are of diverse nature and range from physiological pigmentation to malignant neoplasms [56] and differential diagnosis to exclude pathological conditions of the oral mucosa is necessary. In the present study, incisional biopsy was performed in four patients to confirm the clinical diagnosis of hyperpigmented lesion.

Racial or physiological pigmentation is commonly observed in African descent individuals, especially on the attached gingiva [57,58]. Most patients evaluated in this study were Caucasians and the clinical characteristics of the lesions

did not correspond to physiological pigmentation. In addition, in multivariate analysis, ethnicity had no influence on the oral hyperpigmentation of the patients.

Smoker's melanosis is a diffuse melanin pigmentation of the oral mucosa that occurs in 21.5% of smokers, mainly affecting the anterior labial gingiva and buccal mucosa [59,60]. In this study, 64.9% of the patients reported that they had never smoked. However, no association was observed between the total hyperpigmentation score and smoking. In the case reports retrieved from the literature, most individuals were also non-smokers.

The long-term use of some drugs, as tetracyclines, antimalarial drugs and nonsteroidal anti-inflammatory drugs has been associated with the development of oral hyperpigmentation [27,61,62]. However, the patients evaluated in our study had no history of use of any of these drugs. In the systematic review, the authors did not describe whether the patients had previously used other drugs associated with hyperpigmentation.

Disease-associated melanosis is related to many systemic diseases and is usually seen as a diffuse pigmentation affecting multiple sites. Among several systemic conditions, Addison's disease is an uncommon endocrine illness, resulted from defective production of adrenocortical hormone [63]. The subsequent increase in adrenocorticotrophic hormone production may stimulate melanocytes, leading to the typical hyperpigmentation of the skin and mucous membranes. Involvement of the oral mucosa is characterized by a diffuse brown pigmentation of the gingiva, tongue, buccal mucosa, hard palate mucosa, and lips [57,59]. In the present study, diagnosis of Addison's disease was excluded by medical examination in all patients.

In addition to the development of hyperpigmented oral lesions, oral lichenoid lesions may also be observed among individuals undergoing IM therapy [19-21]. In our study, only one individual submitted to treatment with IM presented oral lichenoid lesions. Remission of the lesions was not observed during clinical follow-up, but the patient refused to undergo biopsy.

Other oral adverse effects associated with IM therapy, such as xerostomia, dysgeusia and dry lips were reported less frequently by the patients of this study. Dysgeusia and xerostomia are predictable effects and are described in the medication package insert. However, none of these effects was reported in the cases identified in the systematic review.



Adverse effects commonly associated with IM use are nausea, skin rash, diarrhea, and edema [16,18]. Muscle cramps, musculoskeletal pain, and fatigue have also been described [18]. In the present study, muscle cramps were the most frequently observed effects, followed by nausea, periorbital edema, muscle pain, diarrhea, headache, and dizziness. As regards dermatological effects, 68.9% of the participants reported some type of nonspecific adverse reaction, especially the development of dark spots on the skin, erythema, itching, discoloration, desquamation, and cutaneous edema. These cutaneous adverse events mainly manifested as mild to moderate atypical skin rashes. In contrast, severe dermatological reactions are rarely observed [64]. A prevalence of cutaneous reactions of 13.6%, including maculopapular erythematous skin rashes, cutaneous and periorbital edema, and discolored areas on the face has been observed [65]. In other study [51] 40.9% of the participants developed skin hypopigmentation related to the use of IM.

Taking into account that this was a cross-sectional study, in which participants were evaluated once and considering that oral hyperpigmentation is asymptomatic and of difficult visualization by the affected individual, it was not possible to determine the duration of use and exact dosage of hydroxyurea and IM that might have triggered hyperpigmented lesions. Longitudinal studies with long-term follow-up of the patients are, therefore, encouraged to unfold these aspects.

The data analysis and the review of the literature allow us to conclude that the development or the extent and intensity of hyperpigmentation in the oral mucosa is related to the duration of IM use. In addition, the duration of hydroxyurea treatment might increase the extent and intensity of oral hyperpigmentation. However, the question unveiling the entire mechanism by which these drugs may lead to oral hyperpigmentation is yet to be answered. In vitro and in vivo studies may contribute to clarify the mechanism of action of these drugs on the oral mucosa.

#### ACKNOWLEDGMENTS

This work was supported by the Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) and the Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES). RAM and TAS are research fellows of CNPq.

**COMPLIANCE WITH ETHICAL STANDARDS**

## Conflicts of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

## Funding

No funding.

## Ethical approval

All procedures performed in this study involving human participants were in accordance with the ethical standards of the institutional and/or national research committee and with the 1964 Helsinki declaration and its later amendments or comparable ethical standards.

## Informed consent

Informed consent was obtained from all individual participants included in the study.

## REFERENCES

- 1- Xie Y, Davies SM, Xiang Y, Robison LL, Ross JA (2003) Trends in leukemia incidence and survival in the United States (1973-1998). *Cancer* 97:2229-2235.
- 2- Jemal A, Tiwari RC, Murray T, et al (2004) Cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 8-29.
- 3- Nowell PC, Hungerford DA (1960) Chromosome studies on normal and leukemic human leukocytes. *J Natl Cancer Inst* 25: 85-109.
- 4- Rowley JD (1973) A new consistent chromosomal abnormality in chronic myelogenous leukaemia identified by quinacrine fluorescence and Giemsa staining. *Nature* 243:290.
- 5- Shtivelman E, Lifshitz, B, Gale RP, Canaani E (1985) Fused transcript of abl and bcr genes in chronic myelogenous leukaemia. *Nature* 315: 550-554.
- 6- Abramson S, Miller RG, Phillips RA (1977) The identification in adult bone marrow of pluripotent and restricted stem cells of the myeloid and lymphoid systems. *J Exp Med* 145: 1567-1579.
- 7- Miller KD, Siegel RL, Lin CC, et al (2016) Cancer treatment and survivorship statistics, 2016. *CA Cancer J Clin* 66: 271-289.
- 8- Faderl S, Kantarjian HM, Talpaz M, Estrov Z (1998) Clinical significance of cytogenetic abnormalities in adult acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 91: 3995-4019.
- 9- Schlieben S, Borkhardt A, Reinisch I, et al (1996) Incidence and clinical outcome of children with BCR/ABL-positive acute lymphoblastic leukemia (ALL). A prospective RT-PCR study based on 673 patients enrolled in the German pediatric multicenter therapy trials ALL-BFM-90 and CoALL-05-92. *Leukemia* 10: 957-963.
- 10- Hehlmann R, Berger U, Pfirrmann M, et al (2003) Randomized comparison of interferon  $\alpha$  and hydroxyurea with hydroxyurea monotherapy in chronic myeloid leukemia (CML-study II): prolongation of survival by the combination of interferon  $\alpha$  and hydroxyurea. *Leukemia* 17: 1529.
- 11- Henkes M, van der Kuip H, Aulitzky WE (2008) Therapeutic options for chronic myeloid leukemia: focus on imatinib (Glivec®, Gleevec™). *Ther Clin Risk Manag* 4:163.
- 12- Kumar B, Saraswat A, Kaur I (2002) Mucocutaneous adverse effects of hydroxyurea: a prospective study of 30 psoriasis patients. *Clin Exp Dermatol* 27: 8-13.

- 13- Savage DG, Antman KH (2002) Imatinib mesylate—a new oral targeted therapy. *New Engl J Med* 346: 683-693.
- 14- Payandeh M, Sadeghi M, Sadeghi E (2015) Treatment and survival in patients with chronic myeloid leukemia in a chronic phase in West Iran. *Asian Pac J Cancer Prev* 16: 7555-7559.
- 15- Thomas DA, Faderl S, Cortes J (2004) Treatment of Philadelphia chromosome–positive acute lymphocytic leukemia with hyper-CVAD and imatinib mesylate. *Blood* 103: 4396-4407.
- 16- Piccaluga PP, Paolini S, Martinelli G (2007) Tyrosine kinase inhibitors for the treatment of Philadelphia chromosome-positive adult acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 110: 1178-1186.
- 17- Cohen MH, Williams G, Johnson JR, et al (2002) Approval summary for imatinib mesylate capsules in the treatment of chronic myelogenous leukemia. *Clin Cancer Res* 8: 935-942.
- 18- Deininger MW, O'brien SG, Ford JM, Druker BJ (2003) Practical management of patients with chronic myeloid leukemia receiving imatinib. *J Clin Oncol* 21: 1637-1647.
- 19- Lim DS, Muir J (2002) Oral lichenoid reaction to imatinib (STI 571, Gleevec). *Dermatology* 205: 169-171.
- 20- Ena P, Chiarolini F, Siddi GM, Cossu A (2004) Oral lichenoid eruption secondary to imatinib (Glivec®). *J Dermatolog Treat* 15: 253-255.
- 21- Pascual JC, Matarredona J, Miralles J , Conesa V, Borrás-Blasco J (2006) Oral and cutaneous lichenoid reaction secondary to imatinib: report of two cases. *Int J Dermatol* 45: 1471-1473.
- 22- Mattsson U, Halbritter S, Serikoff EM, Christerson L, Warfvinge G (2011) Oral pigmentation in the hard palate associated with imatinib mesylate therapy: a report of three cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 111: 12-16.
- 23- Wong M, Sade S, Gilbert M, Klieb HB (2011) Oral melanosis after tyrosine kinase inhibition with imatinib for chronic myelogenous leukemia: report of a case and review of the literature. *Dermatol Online J* 17.
- 24- Li CC, Malik SM, Blaeser BF, et al (2012) Mucosal pigmentation caused by imatinib: report of three cases. *Head Neck Pathol* 6: 290-295.
- 25- Khoo TL, Catalano A, Supple S , Chong L , Yeoh SC, Yeung S, Iland, H (2013) Hyperpigmentation of the hard palate associated with imatinib therapy for

chronic myeloid leukemia with a genetic variation in the proto-oncogene c-KIT. *Leuk Lymphoma* 54: 186-188.

26- Roeker LE, Wolanskyj AP (2014) Imatinib-associated melanosis of the palate. *Am J Hematol* 89: 564-564.

27- Tosios KI, Kalogirou EM, Sklavounou A (2018) Drug-associated hyperpigmentation of the oral mucosa: report of 4 cases. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol* 125:54-66.

28- Singh N, Bakhshi S (2007) Imatinib-induced dental hyperpigmentation in childhood chronic myeloid leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol* 29: 208-209.

29- Mcpherson T, Sherman V, Turner R (2009) Imatinib-associated hyperpigmentation, a side effect that should be recognized. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 23: 82-83.

30- Resende RG, Teixeira RGL, de Oliveira Vasconcelos F, de Souza Silva ME, Abreu MHG, Gomez RS (2012) Imatinib-associated hyperpigmentation of the palate in post-HSCT patient. *J. Cranio-Maxillofac. Surg* 40: 140-143.

31- Steele JC, Triantafyllou A, Rajlawat BP, Field EA (2012) Oral mucosal hyperpigmentation and horizontal melanonychia caused by imatinib. *Clin Exp Dermatol* 37:432-433

32- López-Labady J, Villarroel-Dorrego M, Bascones Martínez A (2013) Pigmentación inusual del paladar asociada a imatinib: reporte de caso clínico. *Av Odontoestomatol* 29: 309-314.

33- Song HS, Kang HY (2014) Imatinib mesylate-induced hyperpigmentation of the nose and palate. *Ann Dermatol* 26: 532.

34- Lyne A, Creedon A, Bailey BMW (2015) Mucosal pigmentation of the hard palate in a patient taking imatinib. *BMJ case reports* 1-3.

35- Romeo U, Palaia G, Fantozzi PJ, Tenore G, Bosco D (2015) A rare case of melanosis of the hard palate mucosa in a patient with chronic myeloid leukemia. *Case Rep Dent* 1-3.

36- Bombeccari GP, Garagiola U, Pallotti F, Rossi M, Porrini, M, Gianni AB, Spadari, F (2017) Hyperpigmentation of the hard palate mucosa in a patient with chronic myeloid leukaemia taking imatinib. *Maxillofac Plast Reconstr Surg* 39:37.

37- Di Tullio F, Mandel VD, Scotti R, Padalino C, Pellacani G (2018) Imatinib-induced diffuse hyperpigmentation of the oral mucosa, the skin, and the nails in a

patient affected by chronic myeloid leukemia: report of a case and review of the literature. *Int J Dermatol* 1-7.

38- Torres-Pereira CC (2011) Are we ready to blame imatinib for palatal pigmentation? *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 112: 287.

39- American Cancer Society. (2016). *Cancer Treatment and Survivorship Facts & Figures 2016–2017*. Atlanta: American Cancer Society.

40- Redaelli A, Bell C, Casagrande J, Stephens J, Botteman M, Laskin B, Pashos C (2004) Clinical and epidemiologic burden of chronic myelogenous leukemia. *Expert Rev Anticancer Ther* 4:85-96.

41- Rix U, Hantschel O, Dürnberger G, et al (2007) Chemical proteomic profiles of the BCR-ABL inhibitors imatinib, nilotinib, and dasatinib reveal novel kinase and nonkinase targets. *Blood* 110: 4055-4063.

42- Goldman JM, Melo JV (2001) Targeting the BCR-ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia. *New Engl J Med* 344:1084-1086.

43- Gambacorti-Passerini C, Antolini L, Mahon FX, et al (2011) Multicenter independent assessment of outcomes in chronic myeloid leukemia patients treated with imatinib. *J Natl Cancer Inst* 103:553-561.

44- Jain P, Das VNR, Ranjan A, Chaudhary R, Pandey K (2013) Comparative study for the efficacy, safety and quality of life in patients of chronic myeloid leukemia treated with Imatinib or Hydroxyurea. *J Res Pharm Pract* 2:156.

45- Airiau K, Turcq B, Mahon FX, Belloc F (2017) A new mechanism of resistance to ABL1 tyrosine kinase inhibitors in a BCR-ABL1-positive cell line. *Leukemia Res* 61: 44-52.

46- Miettinen M, Lasota J (2005) (KIT (CD117): a review on expression in normal and neoplastic tissues, and mutations and their clinicopathologic correlation. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 13: 205-220.

47- Jeon S, Kim NH, Kim JY, Lee AY (2009) Stem cell factor induces ERM proteins phosphorylation through PI3K activation to mediate melanocyte proliferation and migration. *Pigment Cell Melanoma Res* 22:77-85.

48- Wehrle-Haller B (2003) The role of Kit-ligand in melanocyte development and epidermal homeostasis. *Pigment Cell Melanoma Res* 16:287-296.

49- Cario-André M, Ardilouze L, Pain C, Gauthier Y, Mahon FX, Taieb A (2006) Imatinib mesilate inhibits melanogenesis in vitro. *Br J Dermatol* 155: 493-494.

- 50- Buchdunger E, Cioffi CL, Law N, Stover D, Ohno-Jones S, Druker BJ, Lydon NB (2000) Abl protein-tyrosine kinase inhibitor STI571 inhibits in vitro signal transduction mediated by c-kit and platelet-derived growth factor receptors. *J Pharmacol Exp Ther* 295:139-145.
- 51- Arora B, Kumar L, Sharma A, Wadhwa J, Kochupillai V (2004) Pigmentary changes in chronic myeloid leukemia patients treated with imatinib mesylate. *Ann oncol* 15: 358-359
- 52- Robson ME, Glogowski E, Sommer G, et al (2004) Pleomorphic characteristics of a germ-line KIT mutation in a large kindred with gastrointestinal stromal tumors, hyperpigmentation, and dysphagia. *Clin Cancer Res* 10:1250-1254.
- 53- Alexandrescu DT, Dasanu CA, Farzanmehr H, Kauffman CL (2008) Persistent cutaneous hyperpigmentation after tyrosine kinase inhibition with imatinib for GIST. *Dermatol Online Journal* 14.
- 54- Lerman MA, Karimbux N, Guze KA, Woo SB (2009) Pigmentation of the hard palate. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 107: 8-12.
- 55- de Andrade BAB, Fonseca FP, Pires FR, Mesquita ATM, et al (2013) Hard palate hyperpigmentation secondary to chronic chloroquine therapy: report of five cases. *J Cutan Pathol* 40:833-838.
- 56- Meleti M, Vescovi P, Mooi WJ, van der Waal I (2008) Pigmented lesions of the oral mucosa and perioral tissues: a flow-chart for the diagnosis and some recommendations for the management. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 105: 606-616.
- 57- Gondak RO, da Silva-Jorge R, Jorge J, Lopes MA, Vargas PA (2012) Oral pigmented lesions: Clinicopathologic features and review of the literature. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 17: 919.
- 58- Eisen D. (2000). Disorders of pigmentation in the oral cavity. *Clin dermatol* 18: 579-587.
- 59- Kauzman ABDS, Pavone M, Blanas N, Bradley, G (2004) Pigmented lesions of the oral cavity: review, differential diagnosis, and case presentations. *J Can Dent Assoc* 70: 682-683.
- 60- Axeix T, HEDIN CA (1982) Epidemiologic study of excessive oral melanin pigmentation with special reference to the influence of tobacco habits. *Eur J Oral Sci* 90: 434-442.

- 61- Lenane P, Powell FC (2000) Oral pigmentation. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 14:448-465.
- 62- Kleinegger CL, Hammond HL, Finkelstein MW (2000) Oral mucosal hyperpigmentation secondary to antimalarial drug therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 90: 189-194.
- 63- Kim HW (1988) Generalized oral and cutaneous hyperpigmentation in Addison's disease. *Odonto-stomatologie tropicale= Tropical dental journal* 11: 87-90.
- 64- Machaczka M, Gossart M (2013) Multiple skin lesions caused by imatinib mesylate treatment of chronic myeloid leukemia. *Pol Arch Med Wewn* 123:251-252.
- 65- Dervis E, Ayer M, Belli AA, Barut SG (2016) Cutaneous adverse reactions of imatinib therapy in patients with chronic myeloid leukemia: A six-year follow up. *Eur J Dermatol* 26: 133-137.



Table 1: Demographics characteristics and side effects associated with of Imatinib Mesylate use

	Number (%)
<b>Demographic Characteristics</b>	
Gender	
Male	41 (55.4)
Female	33 (44.6)
Age	
≤ 49	37 (50.0)
> 49	37 (50.0)
Ethnicity	
Caucasians	63 (85.1)
African Descent	11 (14.9)
Smoking	
Never smoked	48 (64.9)
Still smoking	04 (5.4)
Stopped smoking	22 (29.7)
<b>Mouth alterations</b>	
Xerostomia	
Yes	05 (6.8)
No	69 (93.2)
Dysgeusia	
Yes	04 (5.4)
No	70 (94.6)
Lip dryness	
Yes	03 (4.1)
No	71 (95.9)
Oral lichenoid lesions	
Yes	01 (1.4)
No	73 (98.6)
Oral pigmentation (Total score)	
0	08 (10.8)
1	00 (00.0)
2	07 (9.5)
3	09 (12.2)
4	09 (12.2)
5	09 (12.2)
6	16 (21.6)
7	10 (13.5)
8	06 (8.1)

Table 2: Medications used during the treatment regimen

	Number (%)	Period of medication Mean (min-max) months
<b>Imatinib mesylate</b>		
Yes	74 (100.0)	74.16 (5-153)
No	00 (0.0)	
<b>Hydroxyurea</b>		
Yes	47 (63.5)	3.91 (0.4-44)
No	27 (36.5)	
<b>Interferon alpha</b>		
Yes	19 (25.6)	11.63 (1-54)
No	55 (74.4)	
<b>Dasatinib</b>		
Yes	01 (1.3)	32.00 (32-32)
No	73 (98.7)	
<b>Nilotinib</b>		
Yes	03 (4.1)	21.67 (12-35)
No	71 (95.9)	

Table 3: Bivariate analysis evaluating the total score of oral hyperpigmentation with independent variables

	N (%)	Total score Mean / Median (Min – Max)	p value
<b>Gender</b>			
Male	41 (55.4)	4.88 / 6.00 (0 – 8)	0.197*
Female	33 (44.6)	4.12 / 4.00 (0 – 8)	
<b>Age</b>			
≤ 49	37 (50.0)	4.92 / 6.00 (0 – 8)	0.188*
> 49	37 (50.0)	4.16 / 4.00 (0 – 8)	
<b>Ethnicity</b>			
Caucasians	63 (85.1)	4.41 / 5.00 (0 – 8)	0.226*
African descent	11 (14.9)	5.27 / 6.00 (0 – 8)	
<b>Smoking</b>			
Never smoked	48 (64.9)	4.56 / 5.00 (0 – 8)	0.485**
Still smoking	04 (5.4)	5.75 / 6.00 (3 – 8)	
Stopped smoking	22 (29.7)	4.27 / 4.00 (0 – 8)	
<b>Hydroxyurea</b>			
≤ 01 month	22 (46.8)	3.45 / 3.50 (0 – 8)	0.002*
> 01 month	25 (53.2)	5.52 / 6.00 (0 – 8)	
<b>Imatinib Mesylate</b>			
≤ 72 months	37 (50.0)	3.00 / 3.00 (0 – 7)	0.280*
> 72 months	37 (50.0)	5.35 / 6.00 (0 – 8)	

\*Mann Whitney test

\*\*Kruskal Wallis test

Table 4: Multivariate analysis evaluating the association between the total score of oral hyperpigmentation with independent variables

	PR non adjusted (95% CI)	<i>p</i> value	PR adjusted (95% CI)	<i>p</i> value
Gender				
Male	1.18 (0.95 – 1.47)	0.129	1.10 (0.82 – 1.47)	0.506
Female	1		1	
Age				
≤ 49	1.18 (0.95 – 1.46)	0.127	1.25 (0.58 – 1.10)	0.174
> 49	1		1	
Ethnicity				
Caucasians	1		1	
African descent	1.19 (0.90 – 1.58)	0.217	1.34 (1.03 – 1.74)	0.121
Smoking				
Never smoked	1.06 (0.83 – 1.36)	0.595	0.87 (0.79 – 1.64)	0.466
Still smoking	1.34 (0.85 – 2.12)	0.202	1.08 (0.48 – 1.74)	0.803
Stopped smoking	1		1	
Hydroxyurea				
≤ 01 month	1	0.001	1	0.034
> 01 month	1.59 (1.20 – 2.11)		1.43 (1.02 – 2.01)	
Imatinib Mesylate				
≤ 72 months	1	0.230	1	0.010
> 72 months	1.14 (0.91 – 1.41)		1.62 (1.12 – 2.33)	

Table 5: Review of previously reported cases associating oral pigmentation and Imatinib mesylate use

Case	Gender	Age (yr)	Ethnicity	Smoking	Diagnosis	Type of lesion	Site	IM (Dose/mg)	IM (Time/month)	Hydroxyurea	Interferon	Reference
1	F	13	NR	NR	LMC	Hyperpigmentation	Gums	300	48	NR	NR	28
2	F	59	C	NR	LMC	Hyperpigmentation	Upper gums	NR	72	NR	NR	29
3	F	43	C	No	LMC	Diffuse slate-grey pigmentation	Hard palate	NR	3	NR	NR	23
4	F	66	C	No	Leiomyoblastoma	Bluish-brown U-shaped pigmentation	Hard palate	400	60	NR	NR	22
5	F	66	NR	No	LMC	Hyperpigmentation	Hard palate	400	60	NR	NR	22
6	F	64	NR	No	LMC	Bluish-brow pigmented lesion	Hard palate	400	60	NR	NR	22
7	M	64	C	No	LMC	Grey-blue pigmentation	Hard palate	400	48	No	NR	24
8	M	53	C	No	LMC	Grey-blue pigmentation	Hard palate	400	120	Yes	NR	24
9	F	29	C	No	Pelvic Fibromatosis	Diffuse blue-black pigmentation	Hard palate	400	48	No	NR	24
10	M	38	C	NR	LLA/ Neurofibromatosis	Diffuse blue pigmentation	Hard palate	600	60	NR	NR	30
11	M	48	C	No	LMC	Grey pigmentation	Hard palate	400	108	NR	NR	31
12	F	56	C	No	LMC	Greyish macule	Hard palate	400	96	NR	NR	32
13	M	58	C	No	LMC	Hyperpigmentation (slate-gray/purplish)	Hard palate	NR	60	Yes	NR	25

14	F	65	C	NR	LMC	Discoloration	Hard palate	NR	72	NR	NR	26
15	M	58	C	NR	LMC	Slate-grey pigmentation	Hard palate	NR	NR	NR	NR	33
16	F	58	C	No	LMC	Bluish macular	Hard palate	400/600	156	NR	NR	34
17	F	72	NR	No	LMC	Diffuse, blue-grey pigmented lesion	Hard palate	400	132	No	NR	35
18	M	63	C	No	LMC	Grey-blue hyperpigmentation	Hard palate	400	108	No	NR	36
19	M	61	NR	No	LMC	Grey black hyperpigmentation	Hard palate	400	132	No	NR	27
20	M	47	C	No	LMC	Blue-grey macular pigmentation	Hard palate	400/800	192	NR	NR	37

NR: Not Reported; Y: Yes; CML: Chronic myeloid leukemia; Yr years; IM Imatinib Mesylate; M: Male; F: Female; C: Caucasian.

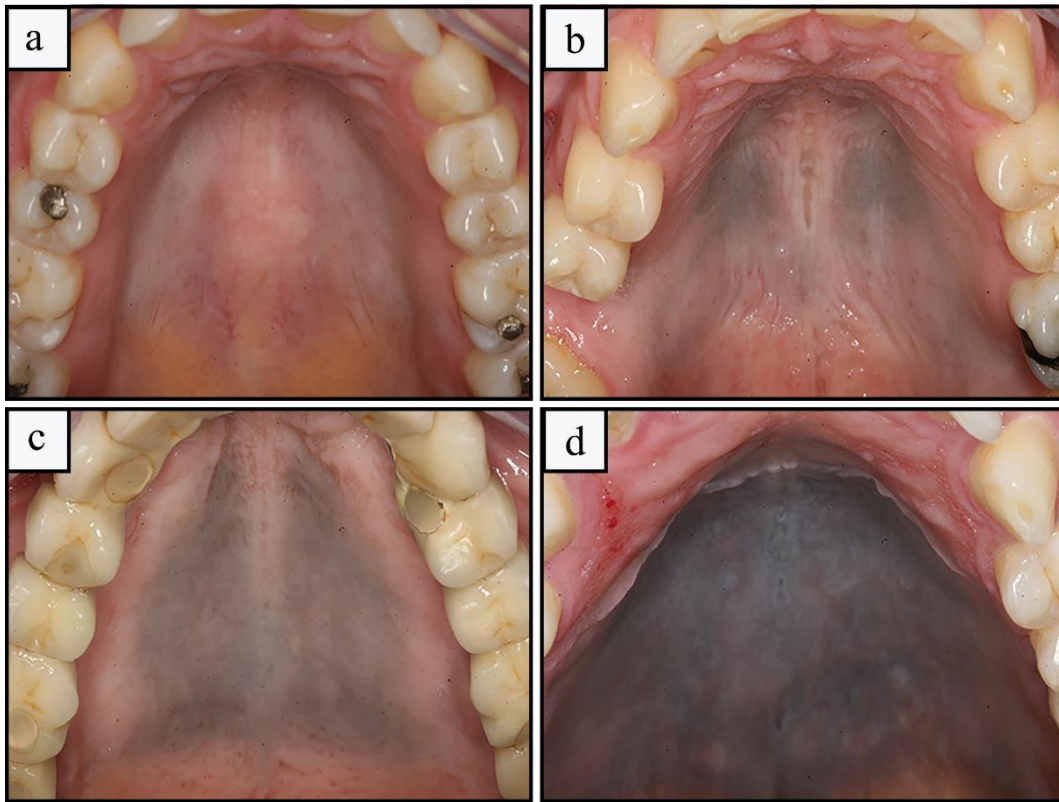
**FIGURE WITH LEGENDS**

Fig. 1 Representative images of hyperpigmentation scores according to the extent, intensity and involvement of the palatine raphe. A: Absence of hyperpigmentation. Total pigmentation score of 0. B: Hyperpigmentation of mild intensity, extending up to 25% of the hard palatal and no pigmentation of the palatine raphe. Total pigmentation score of 2. C: Pigmentation of moderate intensity involving from 50% to 75% of the hard palatal mucosa and yes pigmentation of the palatine raphe. Total pigmentation score of 6. D: Pigmentation of marked intensity, extending from 75% to 100% of the hard palatal mucosa with pigmentation of palatine raphe. Total pigmentation score of 8.

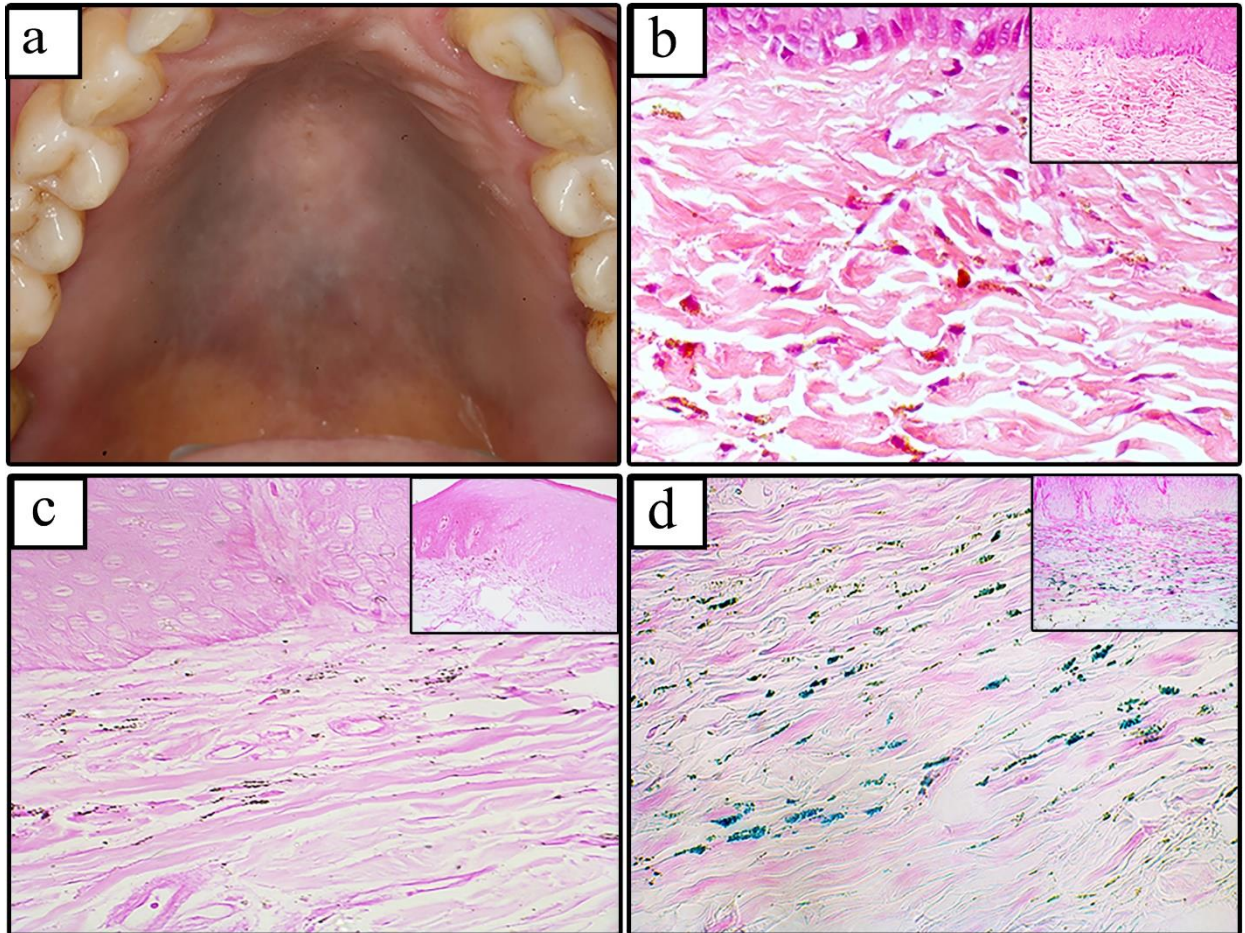
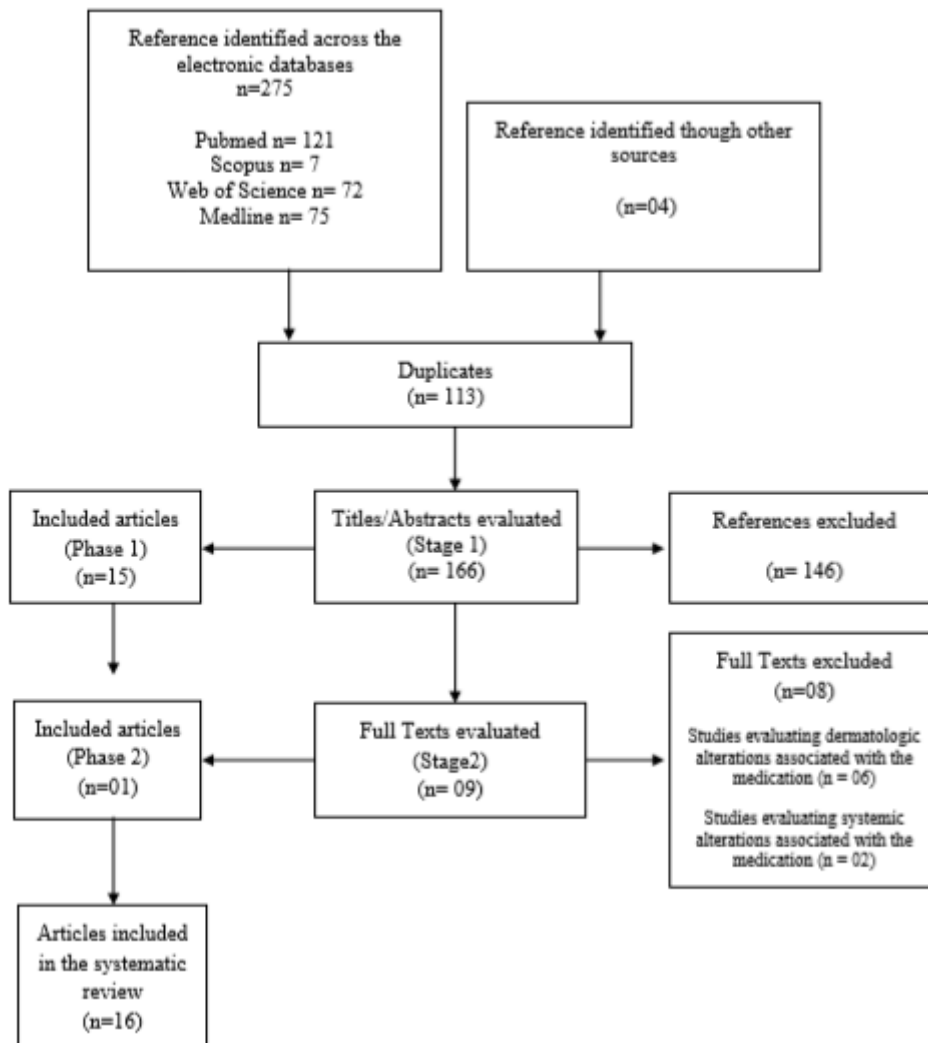


Fig. 2 Clinical and histopathological findings of oral hyperpigmentation. A- Intraoral view showing a diffuse, blue-greyish maculae in the hard palate mucosa. Total pigmentation score of 6. B- Fragment of palatal mucosa with the presence of melanin granules distributed exclusively within the lamina propria (H&E stain, x400 (large box), x200 (right above box)). C-. Pigmented particles showing positive reaction with Fontana-Masson stain (Fontana-Masson stain, x400 (large box), x200 (right above box)). D- Pigmented particles containing iron, identified by means of the positive Perls reaction. (Prussian blue stain, x400 (large box), x 200 (right above box)).



Fig. 3 Flowchart of the systematic review



## 5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A partir dos dados obtidos, pudemos verificar que o uso do Mesilato de Imatinibe está associado ao desenvolvimento de lesões orais hiperpigmentadas. Além disso, foi possível relacionar o tempo de uso do quimioterápico à intensidade e extensão dessas lesões, sendo que aqueles indivíduos que fizeram o uso do Mesilato de Imatinibe por um período maior apresentaram um escore total de hiperpigmentação mais alto. Foi possível concluir também que o uso da Hidroxiuréia incrementa essa associação, sendo que os pacientes que utilizaram Hidroxiuréia associada ao Mesilato de Imatinibe, por um período de tempo mais longo também apresentaram maior escore total de hiperpigmentação oral.

A revisão sistemática da literatura identificou relatos de casos de indivíduos que utilizaram o agente terapêutico Mesilato de Imatinibe e desenvolveram lesões hiperpigmentadas clinicamente semelhantes às lesões observadas no nosso estudo. Alguns dos relatos de casos recuperados também mencionaram o uso prévio da Hidroxiuréia. Corroborando com os nossos achados, existem trabalhos na literatura que apontam a Hidroxiuréia como um possível agente causador de lesões orais hiperpigmentadas (KUMAR; SARASWAT; KAUR, 2002; VEILLET-LEMAY; HABER, 2019).

Na maioria dos casos, as lesões associadas ao uso de fármacos acometem apenas a região de palato duro, formando uma acentuada linha de demarcação na junção dessa região do palato duro com palato mole (KLEINEGGER *et al.*, 2000). Todas as lesões observadas nesse estudo estavam localizadas exclusivamente na região de palato duro, assim como na grande maioria dos relatos de casos encontrados na literatura. Porém, nenhum dos trabalhos apresentou explicações sobre essa particularidade na localização. Entretanto, um estudo realizado em 1994 demonstrou que o palato duro é um dos sítios que contém o maior número de melanócitos da mucosa oral (BARRET; SCULLY, 1994). Dessa forma, pode-se hipotetizar que existiria uma maior “facilidade de estimulação” da produção melanocítica nessa região.

Embora a pigmentação oral induzida por fármacos seja assintomática e não necessite de tratamento, a realização do correto diagnóstico pode evitar procedimentos desnecessários e evitar também a confusão com outras lesões, como aquelas causadas por alterações sistêmicas, ou até mesmo, com neoplasias

malignas. O diagnóstico da pigmentação oral induzida por fármacos, muitas vezes, pode ser realizado com base no histórico do uso de medicamentos e apresentação clínica dessas lesões. Entretanto, nos casos em que as características clínicas são atípicas ou a história completa de uso de fármacos não está disponível, é recomendada a realização de uma biópsia para estabelecer o diagnóstico correto. As lesões pigmentadas induzidas por fármacos podem sofrer involução quando a medicação é descontinuada (DE ANDRADE *et al.*, 2017).

Por se tratar de um estudo transversal no qual os indivíduos foram avaliados em um único momento, e por se tratarem também de lesões assintomáticas e de difícil visualização pelo indivíduo acometido, não foi possível determinar após quanto tempo de uso e a dosagem exata de Mesilato de Imatinibe desencadeou o desenvolvimento das lesões hiperpigmentadas. Além disso, não foi possível determinar se o uso exclusivo da Hidroxiuréia também causaria o desenvolvimento dessas lesões. Para isso, seria necessária a avaliação de um grupo de pacientes que tivessem realizado o tratamento exclusivamente com a Hidroxiuréia. Estudos longitudinais com acompanhamento a longo prazo de pacientes em fase inicial do tratamento seriam ideais para esclarecer esses aspectos. Estudos *in vitro* e *in vivo* também poderiam contribuir para o mecanismo de ação destes medicamentos na mucosa oral.

## **6 CONCLUSÃO**

O desenvolvimento da hiperpigmentação oral em região de palato duro, assim como sua extensão e intensidade, estão associadas ao tempo de uso do Mesilato de Imatinibe. O tempo de uso da Hidroxiuréia associada ao Mesilato de Imatinibe parece ampliar tal associação.

## REFERÊNCIAS

- AXÉLL, T.; HEDIN, C. A. Epidemiologic study of excessive oral melanin pigmentation with special reference to the influence of tobacco habits. **European Journal of Oral Sciences**, Eskilstuna, v. 90, n. 6, p. 434-442, June.1982.
- ALAWI, F. Pigmented lesions of the oral cavity: an update. **Dental Clinics**, Philadelphia, v. 57, n. 4, p. 699-710, Oct. 2013.
- BARRETT, A. W.; SCULLY, C. Human oral mucosal melanocytes: a review. **Journal of oral pathology & medicine**, v. 23, n. 3, p. 97-103, Mar. 1994.
- CALDEIRA, P. C.; SOUSA, S. F.; GOMEZ, R. S.; SILVA, T. A. Diffuse pigmentation of the oral mucosa. **Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics**, v. 110, n. 5, p. 550-553, Nov. 2010.
- DE ANDRADE, B. A. B.; FONSECA, F. P.; PIRES, F.R.; MESQUITA, A.T.M.; FALCI, S.G.M.; DOS SANTOS SILVA, A.R.; VARGAS, P.A.; JORGE, J.; DE ALMEIDA, O. P. Hard palate hyperpigmentation secondary to chronic chloroquine therapy: report of five cases. **Journal of cutaneous pathology**, v. 40, n. 9, p. 833-838, Sep. 2013.
- DE ANDRADE, B. A. B.; ALVARADO, N. A. P.; CAMPOS, E. M. M.; MORAIS, T. M. L.; PEDRAZA, R. M. Hyperpigmentation of hard palate induced by chloroquine therapy. **Journal of Clinical and Experimental Dentistry**, v. 9, n. 12, p. 1487- 1491, Dec. 2017.
- DE MELO FILHO, M. R.; DA SILVA, C. A. D.; DOURADO, M. R.; PIRES, M. B. O.; PÊGO, S. P. B.; DE FREITAS, E. M. Palate hyperpigmentation caused by prolonged use of the anti-malarial chloroquine. **Head and neck pathology**, v. 6, n. 1, p. 48-50, Aug. 2012.
- DI TULLIO, F.; MANDEL, V. D.; SCOTTI, R.; PADALINO, C.; PELLACANI, G. Imatinib-induced diffuse hyperpigmentation of the oral mucosa, the skin, and the nails in a patient affected by chronic myeloid leukemia: report of a case and review of the literature. **International journal of dermatology**, v. 57, n. 7, p. 784-790, Jul. 2018.
- EISEN, D. Disorders of pigmentation in the oral cavity. **Clinics in dermatology**, New York, v. 18, n. 5, p. 579-587, 2000.
- FELLER, L.; MASILANA, A.; KHAMMISSA, R. A.; ALTINI, M.; JADWAT, Y.; LEMMER, J. Melanin: the biophysiology of oral melanocytes and physiological oral pigmentation. **Head & face medicine**, v. 10, n. 1, p. 8, Mar. 2014.
- FERNANDES, D.; FERRISSE, T. M.; NAVARRO, C. M.; MASSUCATO, E. M.; ONOFRE, M.A.; BUFALINO, A. Pigmented lesions on the mucosa: a wide range of

diagnoses. **Oral surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology**, v. 119, n. 4, p. 374-378, Apr. 2015.

GONDAK, R. O.; DA SILVA-JORGE, R.; JORGE, J.; LOPES, M. A.; VARGAS, P. A. Oral pigmented lesions: Clinicopathologic features and review of the literature. **Medicina oral, patologia oral y cirugia bucal**, v. 17, n. 6, p. e919-924, Nov. 2012.

HASSONA, Y.; SAWAIR, F.; AL-KARADSHEH, O.; SCULLY, C. Prevalence and clinical features of pigmented oral lesions. **International journal of dermatology**, v. 55, n. 9, p. 1005-1013, Sep. 2016.

KAUZMAN, A.; PAVONE, M.; BLANAS, N.; BRADLEY, G. Pigmented lesions of the oral cavity: review, differential diagnosis, and case presentations. **Journal of the Canadian Dental Association**, v. 70, n. 10, p. 682-683, Nov. 2004.

KLEINEGGER, C. L.; HAMMOND, H. L.; FINKELSTEIN, M. W. Oral mucosal hyperpigmentation secondary to antimalarial drug therapy. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology**, v. 90, n. 2, p. 189-194, Aug. 2000.

KUMAR, B.; SARASWAT, A.; KAUR, I. Mucocutaneous adverse effects of hydroxyurea: a prospective study of 30 psoriasis patients. **Clinical and Experimental Dermatology: Clinical dermatology**, v. 27, n. 1, p. 8-13, Jan. 2002.

LENANE, P.; POWELL, F. C. Oral pigmentation. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**, v. 14, n. 6, p. 448-465, Nov. 2000.

MATTSSON, U.; HALBRITTER, S.; MORNER, S. E.; CHRISTERSON, L.; WARFVINGE, G. Oral pigmentation in the hard palate associated with imatinib mesylate therapy: a report of three cases. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology**, v. 111, n. 5, p. e12-e16, May. 2011.

MELETI, M.; VESCOVI, P.; MOOI, W. J.; VAN DER WAAL, I. Pigmented lesions of the oral mucosa and perioral tissues: a flow-chart for the diagnosis and some recommendations for the management. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology**, v. 105, n. 5, p. 606-616, May. 2008.

MICHELS, A.; MICHELS, N. Addison disease early detection and treatment principles. **American Family Physician**, v. 89, n. 07, Apr. 2014.

MOHER, D.; LIBERAT, A.; TETZLAFF, J.; ALTMAN, D. G. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. **Annals of internal medicine**, v. 151, n.4, p.264-269 Oct. 2009.

SARKAR, S. B.; SARKAR, S.; GHOSH, S.; BANDYOPADHYAY, S. Addison's disease. **Contemporary clinical dentistry**, v. 3, n. 4, p. 484, Oct. 2012.

TAVARES, T. S.; MEIRELLES, D. P.; DE AGUIAR, M. C. F.; CALDEIRA, P. C. Pigmented lesions of the oral mucosa: A cross-sectional study of 458 histopathological specimens. **Oral diseases**, v. 24, n. 8, p. 1484-1491, Nov.2018.

THOMAS, A. J.; ERICKSON, C. A. The making of a melanocyte: the specification of melanoblasts from the neural crest. **Pigment cell & melanoma research**, v. 21, n. 6, p. 598-610, Dec. 2008.

TOSIOS, K. I.; KALOGIROU, E. M.; SKLAVOUNOU, A. Drug-associated hyperpigmentation of the oral mucosa: report of four cases. **Oral surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology**, v. 125, n. 3, p. e54-e66, Mar. 2018.

VEILLET-LEMAY, G.; HABER, R. M. Hydroxyurea-Induced Oral Hyperpigmentation: A Case Report and Review of the Literature. **Journal of cutaneous medicine and surgery**, v. 23, n. 1, p. 111-113, Jan/Feb. 2019.

**ANEXO A – Parecer consubstanciado do COEP**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS  
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - COEP**

**Projeto: CAAE – 48317515.6.0000.5149**

**Interessado(a): Profa. Tarcília Aparecida da Silva  
Departamento de Clínica, Patologia e Cirurgia  
Odontológicas  
Faculdade de Odontologia - UFMG**

**DECISÃO**

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP aprovou, no dia 13 de outubro de 2015, o projeto de pesquisa intitulado **"Alterações bucais associadas ao uso do mesilato de imatinibe"** bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

O relatório final ou parcial deverá ser encaminhado ao COEP um ano após o início do projeto através da Plataforma Brasil.

  
Prof. Dra. Telma Campos Medeiros Lorentz  
Coordenadora do COEP-UFMG



UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
MINAS GERAIS



**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP**

**DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

**Título da Pesquisa:** ALTERAÇÕES BUCAIS ASSOCIADAS AO USO DO MESILATO DE IMATINIBE

**Pesquisador:** Tarcília Aparecida da Silva

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 48317515.6.0000.5149

**Instituição Proponente:** UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

**DADOS DO PARECER**

**Número do Parecer:** 1.275.895

**Apresentação do Projeto:**

A pigmentação é uma condição comum presente em todas as partes do corpo, e observada com frequência na mucosa oral. Os pigmentos mais comumente associados a modificação de cor da mucosa oral são a melanina, a hemoglobina e pigmentos exógenos. A coloração apresentada na superfície oral depende de fatores tais como a quantidade, profundidade e localização do pigmento. Fatores extrínsecos como tabagismo, também causam hiperpigmentação da mucosa. Além disso, alguns medicamentos como antimaláricos, tetraciclina, antirretrovirais, e alguns quimioterápicos também são tidos como responsáveis por tais alterações. (Mattson et al, 2011). Um exemplo são as alterações na coloração da mucosa palatina observadas em pacientes que fazem uso de Mesilato de Imatinibe (Gleevec®), fármaco largamente usado por pacientes com Leucemia Mielóide Crônica (LMC).

**METODOLOGIA:** O estudo será do tipo transversal em que serão avaliados pelo Serviço de Odontologia do HC, todos os pacientes em uso do Mesilato de Imatinibe em tratamento no Serviço de Hematologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC-UFMG). Para o levantamento proposto, será realizado o preenchimento de uma ficha clínica (APÊNDICE A), com informações dos pacientes, como por exemplo, história da doença atual, alterações sistêmicas, doença de base e medicamentos em uso (tipo, tempo de tratamento, etc.). Os pacientes serão avaliados nos dias em que os mesmos estiverem em consulta médica de acompanhamento no HC-

**Endereço:** Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad SI 2005

**Bairro:** Unidade Administrativa II **CEP:** 31.270-901

**UF:** MG **Município:** BELO HORIZONTE

**Telefone:** (31)3409-4592

**E-mail:** coep@prpq.ufmg.br

Continuação do Parecer: 1.275.895

UFMG. Todos os pacientes deverão aceitar participar do estudo por meio da assinatura do Termo de consentimento Livre e Esclarecido. Será realizado exame objetivo intraoral e extraoral completo para identificação de áreas pigmentadas e outras lesões/alterações intra orais. Para avaliação do índice de higiene oral (IHO) será empregado o escore proposto por Silness e Løe (1964). Para etilismo serão utilizados os critérios de World Health Organization, 1999. Para avaliação do tabagismo serão empregados os critérios propostos por Tomar et al, 2000. Todos os pacientes serão avaliados pelo mesmo examinador no Serviço de Odontologia do HC-UFMG localizado no Ambulatório Borges da Costa, em apenas um momento para coleta de informações clínicas e exame intra oral completo. Nos casos de área de pigmentação será realizado somente o registro fotográfico para descrição e comparação detalhada dos casos, porém caso sejam constatadas alterações de mucosa bucal, outras além da pigmentação, como placas, úlceras, nódulos, etc. Será utilizado um esquema proposto pela Organização Mundial da Saúde para facilitar o registro do local acometido pelas lesões. Os pacientes serão informados e encaminhados para acompanhamento clínico e / ou realização de biópsia com propósito diagnóstico no SEDTO, que fará o acompanhamento até a resolução do quadro.

**Objetivo da Pesquisa:**

Objetivo Primário: Realizar avaliação de mucosa bucal em pacientes em uso de Mesilato de Imatinibe atendidos no HC-UFMG.

Objetivo Secundário:

- Avaliar a ocorrência e caracterizar alterações bucais em pacientes em uso de Mesilato de Imatinibe;
- Estabelecer histórico detalhado dos pacientes em uso do Mesilato de Imatinibe, para identificação de possíveis fatores associados às alterações de mucosa oral.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Riscos: a pesquisadora relata que não há riscos, entretanto toda pesquisa envolve riscos mínimos.

Benefícios: os pacientes avaliados receberão atenção odontológica completa.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

O projeto é um trabalho de conclusão de curso de graduação da Faculdade de Odontologia, vinculado a uma equipe de Serviço Especial de Diagnóstico e Tratamento em Odontologia (SEDTO) HC-UFMG.

Em carta resposta ao COEP-UFMG a pesquisadora responde aos questionamentos do parecerista:

"Questão 1: Avaliação dos Riscos e Benefícios

**Endereço:** Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad Sl 2005

**Bairro:** Unidade Administrativa II **CEP:** 31.270-901

**UF:** MG **Município:** BELO HORIZONTE

**Telefone:** (31)3409-4592

**E-mail:** coep@prpq.ufmg.br

Continuação do Parecer: 1.275.895

Os pesquisadores indicam que não há risco na realização da pesquisa. No entanto, não há pesquisa sem riscos, mesmo que mínimos. Considerar, por exemplo, o sigilo quanto à identificação dos pacientes que passarão por registros fotográficos e o constrangimento na resposta a algumas questões colocadas pela pesquisa (como relativas ao consumo de álcool e drogas da ficha clínica).

Resposta: Todas as informações coletadas durante a anamnese e durante a realização dos exames intra e extra oral, são extremamente sigilosas, sendo usadas exclusivamente no estudo, mantendo preservada a identidade do paciente, assim como sua integridade física e moral. Da mesma forma, o registro fotográfico será realizado somente da cavidade oral do paciente, com foco na região acometida, preservando assim a identidade do mesmo. Estas modificações foram inseridas no projeto nas páginas 12, 20 e 21.

Questão 2: Recomendações

1. Incluir no TCLE, a descrição dos riscos e procedimentos para minimizá-los.
2. Colocar critérios de exclusão e inclusão de participantes. Como a pesquisa aponta que todos os pacientes em uso do medicamento Mesilato de Imatinibe participarão do estudo, caso existam menores de 18 anos nesta condição, é preciso produzir para eles Termo de Assentimento Livre e Esclarecido (TALE) e TCLE dirigido aos seus responsáveis. Ou, então, será preciso adotar critérios de exclusão de menores e incapazes para participação na pesquisa.
3. Esclarecer, no TCLE, que eventualmente podem ser feitos registros fotográficos (como indicado no projeto) da mucosa bucal e suas adjacências, e que tais registros não permitirão a identificação do paciente.
4. Informar que o COEP deve ser consultado apenas para esclarecimentos quanto à conduta ética da pesquisa

Resposta:

1. Será realizada uma entrevista com o paciente, esta entrevista ocorrerá no mesmo dia da consulta de acompanhamento do médico. A entrevista consiste em perguntas como alterações sistêmicas presentes, uso de medicamentos, etc. Além disso será realizado um exame objetivo intra oral (examinador irá realizar uma inspeção na cavidade oral do paciente), e caso sejam constatadas alterações relevantes na cavidade oral serão realizados registros fotográficos, exclusivos da cavidade oral do paciente, não sendo possível assim a identificação do mesmo, resguardando sua identidade. Todas as informações coletadas durante a anamnese e durante a realização dos exames intra e extra oral, são extremamente sigilosas, e não permitiram a identificação do paciente. (páginas 20 e 21 do projeto em anexo).

**Endereço:** Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad SI 2005

**Bairro:** Unidade Administrativa II **CEP:** 31.270-901

**UF:** MG **Município:** BELO HORIZONTE

**Telefone:** (31)3409-4592

**E-mail:** coep@prpq.ufmg.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
MINAS GERAIS



Continuação do Parecer: 1.275.895

2. Serão incluídos no estudo todos os pacientes, maiores de 18 anos, portadores de Leucemia Mielóide Crônica, em uso contínuo do quimioterápico Mesilato de Imatinibe e em acompanhamento no Serviço de Hematologia do HC-UFMG. Sendo que o único critério de exclusão que será levado em consideração é a maioridade. (página 11 do projeto em anexo).
3. Caso sejam observadas alterações relevantes na cavidade oral serão realizados registros fotográficos, exclusivos da cavidade oral do paciente, não sendo possível assim a identificação do mesmo, resguardando sua identidade. (página 20 do projeto em anexo).
4. Inserimos a seguinte modificação no TCLE "Em caso de dúvida, quanto á conduta ética desta pesquisa, você poderá procurar o Comitê de Bioética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais. (página 20 do projeto em anexo)".

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

Presentes: folha de rosto devidamente preenchida pela Faculdade de Odontologia, projeto detalhado, declaração do Serviço Especial de Diagnóstico e Tratamento em Odontologia do Hospital das Clínicas da UFMG; declaração da Diretoria de Ensino e Pesquisa do Hospital das Clínicas de recebimento da pesquisa para apreciação; parecer sobre o projeto emitido pela unidade funcional de Hematologia/Oncologia do Hospital das Clínicas da UFMG (onde são apresentadas críticas e sugestões para melhorias na metodologia do estudo); parecer consubstanciado do Departamento de Clínica, Patologia e Cirurgia Odontológica; TCLE dirigido ao paciente; detalhamento da ficha clínica.

**Recomendações:**

Recomenda-se a aprovação do projeto de pesquisa.

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

Somos favoráveis à aprovação do projeto "ALTERAÇÕES BUCAIS ASSOCIADAS AO USO DO MESILATO DE IMATINIBE" da Pesquisadora Responsável Profa. Dra. Tarcília Aparecida da Silva.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Aprovado conforme parecer.

**Endereço:** Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad SI 2005  
**Bairro:** Unidade Administrativa II **CEP:** 31.270-901  
**UF:** MG **Município:** BELO HORIZONTE  
**Telefone:** (31)3409-4592 **E-mail:** coep@prpq.ufmg.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
MINAS GERAIS



Continuação do Parecer: 1.275.895

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_530706.pdf	25/09/2015 19:23:37		Aceito
Outros	projeto_gleevecmodificado.docx	25/09/2015 19:20:27	Tarcília Aparecida da Silva	Aceito
Outros	Carta_parecerCOEP.doc	25/09/2015 19:17:54	Tarcília Aparecida da Silva	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE-IMATINIBE.doc	11/08/2015 21:20:38		Aceito
Outros	declaracao DEPE (IMATINIBE).pdf	16/07/2015 14:38:35		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO TCC Versão final (2).docx	16/06/2015 11:49:06		Aceito
Folha de Rosto	FOLHA ROSTO ASSINADA.pdf	16/06/2015 11:43:20		Aceito
Outros	PARECER SERVIÇO DE HEMATOLOGIA HC UFMG.pdf	16/06/2015 11:43:12		Aceito
Outros	PARECER FACULDADE DE ODONTOLOGIA UFMG.pdf	16/06/2015 11:42:56		Aceito
Outros	DECLARAÇÃO SERVIÇO DE ODONTOLOGIA HC.pdf	16/06/2015 11:42:33		Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BELO HORIZONTE, 13 de Outubro de 2015

Assinado por:

Telma Campos Medeiros Lorentz  
(Coordenador)

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2ª Ad SI 2005

Bairro: Unidade Administrativa II

CEP: 31.270-901

UF: MG

Município: BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3409-4592

E-mail: coep@prpq.ufmg.br

**ANEXO B – Parecer da coordenação médica do ambulatório de  
hematologia/oncologia do HC/UFMG**



Universidade Federal de Minas Gerais UFMG  
Hospital das Clínicas  
Unidade Funcional Hematologia/Oncologia

Belo Horizonte, 13 de Abril de 2015

**Parecer:**


Vimos por meio deste fornecer parecer sobre o projeto de pesquisa “**Alterações bucais associadas ao uso do mesilato de imatinibe**”. Há ser conduzido pela Professora Doutora Tarcila Aparecida da Silva, nesta Unidade Funcional.

Foi efetuado parecer em 13/04/15, onde foi colocado em diligência devido aos seguintes pontos:

- 1) Não ficou claro na metodologia se será um estudo tipo “cross-sectional” ou se será uma coorte prospectiva. Esta definição é importante e caso se configure uma coorte é necessário descrever como será feito o acompanhamento e por quanto tempo.
- 2) Sugiro que o banco de dados seja construído com perguntas em forma de múltipla escolha para que as respostas sejam padronizadas facilitando a análise posterior, assim minimizando o viés de informação.
- 3) Pelo mesmo motivo do item 2, as definições dos tipos de lesão devem ser muito claras (se possível com histologia, quando aplicável e eticamente justificável).
- 4) Cada um dos itens do questionário deve ter uma definição clara, exemplo, o que significa etilismo? Ingestão de álcool diária? Três vezes por semana? O que será considerado como tabagismo? Diferentes definições de higiene oral. Assim para todos os itens cabíveis.
- 5) Como existe a proposta de tentar estabelecer uma relação de causalidade é importante definir a temporalidade do aparecimento da lesão. Tanto bem claro o momento do início do tratamento e o momento do aparecimento da lesão. Este item é de extrema importância se o estudo for definido como uma coorte.

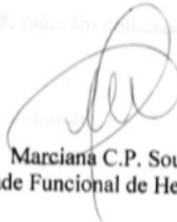
- 6) No termo de consentimento o título da pesquisa está diferente:  
Hiperpigmentação oral associada ao uso do Mesilato de Imatinibe. Definir se  
serão avaliados todos os tipos de lesão ou apenas as hiperpigmentadas.

As modificações sugeridas anteriormente foram adequadamente respondidas pelos  
autores, estando, desta forma aprovado o projeto.



Prof. Suely Meireles Rezende  
Coordenadora Médica da UF Hematologia/Oncologia

Suely Meireles Rezende  
Coord. Médica Serviço de  
Hematologia  
Insc. 180065 - RCGR/MG



Marciana C.P. Souza  
Gerente da Unidade Funcional de Hematologia/Oncologia

MARCIANA C.P. SOUZA  
Gerente UF Onco/Hemato  
COREN-MG 79.986 - EMB  
INPC. UFMG 173711

## ANEXO C - Termo de consentimento livre e esclarecido

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS  
DEPARTAMENTO DE CLÍNICA, PATOLOGIA E CIRURGIA ODONTOLÓGICAS  
Av. Antônio Carlos, 6627 - Pampulha – Belo Horizonte – MG

### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Você está sendo convidado (a) a participar, como voluntário (a), de uma pesquisa. Após ser esclarecido (a) sobre as informações, se aceitar fazer parte da pesquisa, assine este documento, que está em duas vias. Uma delas é sua e a outra é da pesquisadora responsável. Caso não aceitar participar, você não será penalizado (a) de forma alguma. Em caso de dúvida, você poderá procurar o Comitê de Bioética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais (Av. Antônio Carlos, 6677, Unidade Administrativa II, 2º andar, sala 2005; 3409-4592).

### INFORMAÇÕES SOBRE A PESQUISA

Título da Pesquisa: Alterações bucais associadas ao uso do Mesilato de Imatinibe  
Pesquisadores responsáveis: Profª Tarcília Aparecida da Silva, Sicília Rezende Oliveira (Aluna de graduação) e Luciana Gravito de Azevedo Branco (Aluna de Mestrado) vinculadas à Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Minas Gerais (FO-UFMG):

Telefones para contato: (31) 3409-2478 (Profª Tarcília A. Silva)

(37) 9919-2373 (Sicília)

(31) 99954-7494 (Luciana Gravito de Azevedo Branco)

Esta pesquisa tem como objetivo estudar e entender melhor a hiperpigmentação oral que pode ocorrer devido a uso contínuo do quimioterápico usado no tratamento de leucemia mielóide crônica, o Mesilato de Imatinibe.

Será realizada uma entrevista com o paciente, esta entrevista ocorrerá no mesmo dia da consulta de acompanhamento do médico. A entrevista consiste em perguntas como alterações sistêmicas presentes, uso de medicamentos, etc. Além disso será realizado um exame objetivo intra oral (examinador irá realizar uma inspeção na cavidade oral do paciente). Você não pagará nada para participar da pesquisa. Sua participação é voluntária. Os pesquisadores garantem a você que todas as informações que você der serão sigilosas. Além disso, você pode cancelar sua participação a qualquer momento e isto não vai prejudicar o seu tratamento. Os resultados do estudo serão divulgados através de apresentação em congressos ou publicação em revistas médicas ou odontológicas e sua identidade não será divulgada de forma alguma.

### CONSENTIMENTO DA PARTICIPAÇÃO

Eu, \_\_\_\_\_, RG/ CPF nº \_\_\_\_\_, abaixo assinado, concordo em participar do estudo acima especificado como sujeito. Fui devidamente informado e esclarecido pela pesquisadora responsável sobre a pesquisa, os procedimentos nela envolvidos, assim como os possíveis riscos e benefícios decorrentes de minha participação. Foi-me garantido que posso retirar meu consentimento a qualquer momento, sem que isto leve a qualquer penalidade ou interrupção de meu acompanhamento/ assistência/tratamento.

Belo Horizonte, \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 20 \_\_\_\_.

Paciente participante;

Pesquisadores: \_\_\_\_\_



**ANEXO D – Ficha Clínica****Ficha Clínica**

- **Nome:** **RG:**
- **Data de nascimento:**
- **Sexo:**
- **Naturalidade:**
- **Endereço:**
- **Telefone:**

- **Tabagismo:**

**Fumante**

Há quanto tempo:

Quantos cigarros/dia:

Tipo:

**Ex- Fumante**

Fumou por quanto tempo:

Parou há quanto tempo:

Quantos cigarros por dia:

Tipo:

**Nunca Fumou**

- **Etilismo :**

Consome bebida alcoólica

Parou de consumir bebida alcoólica

Nunca consumiu bebida alcoólica

- **Doença de base:**

**Data do diagnóstico:**

**Regime de tratamento proposto:**

**Uso de Hidroxiuréia: ( ) Sim ( ) Não**

**Uso de interferón alfa: ( ) Sim ( ) Não**

**Efeitos colaterais sistêmicos observados ao uso do Mesilato de Imatinibe:**

**Alterações bucais observadas ao uso do Mesilato de Imatinibe:**

**Alterações dermatológicas observadas ao uso do Mesilato de Imatinibe:**

**Comorbidades:**

**Medicamentos em uso:**

**Alergias: ( ) Presente ( ) Ausente**

**Higiene Oral:**

**Histórico de tratamentos odontológicos realizados:**

- **Exame objetivo extra oral**

**Presente de nódulos faciais: ( ) Presente ( ) Ausente**

**Presença de manchas faciais: ( ) Presente ( ) Ausente**

**Simetria: ( ) Simétrico ( ) Assimétrico**

**Outras informações relevantes:**

- **Exame objetivo intra oral**

**Alterações na mucosa: ( ) Presente ( ) Ausente**

**Coloração da mucosa: ( ) Normocorada ( ) Coloração alterada**

**Presença de lesões intra orais: ( ) Presente ( ) Ausente**

**Características das lesões intra orais:**

**Localização: ( ) Palato duro ( ) Palato mole ( ) Gengiva ( ) Assoalho**

**bucal ( ) Mucosa jugal ( ) Língua ( ) Lábio**

**Tamanho:**

Lesão fundamental: ( ) Mácula ( ) Placa ( ) Úlcera ( ) Erosão ( ) Vesícula ( )

Bolha ( ) Pápula ( ) Nódulo ( ) Tumor

Sintomatologia dolorosa: ( ) Presente ( ) Ausente

• Presença de hiperpigmentação em mucosa  
( ) Presente ( ) Ausente

Localização:

Tamanho:

Tempo de evolução:

Sintomatologia:

Aspecto:

