

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
DEPARTAMENTO CLÍNICA PATOLOGIA E CIRURGIA ODONTOLÓGICAS
FACULDADE DE ODONTOLOGIA

Sicília Rezende Oliveira

Alterações bucais associadas ao uso do Mesilato de Imatinibe

Belo Horizonte - MG

2016

Sicília Rezende Oliveira

ALTERAÇÕES BUCAIS ASSOCIADAS AO USO DO MESILATO DE IMATINIBE

Monografia apresentada à
disciplina de Trabalho de
Conclusão de Curso III da
Faculdade de Odontologia da
UFMG, como requisito parcial
para aprovação.

Orientador: Profa. Tarcília
Aparecida Silva

2016

RESUMO

A pigmentação oral é uma das muitas alterações bucais que podem ser observadas nos pacientes na clínica odontológica e que dependem do cirurgião dentista para a realização de um correto diagnóstico. Tal alteração pode ser tanto de natureza fisiológica quanto patológica, e pode ser também causada pelo uso de algum tipo de medicamento. O Mesilato de Imatinibe é um quimioterápico, inibidor de tirosina quinase, utilizado no tratamento dos pacientes portadores de Leucemia Mielóide Crônica. Entre outros efeitos colaterais, O Mesilato de Imatinibe causa uma hiperpigmentação oral, principalmente em região de palato duro. Objetivo desse estudo foi realizar avaliação de mucosa bucal em pacientes portadores de Leucemia Mielóide Crônica em uso de Mesilato de Imatinibe atendidos no Ambulatório de Hematologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais. Foram avaliados sete pacientes, sendo que todos estes apresentavam pigmentação oral, em palato duro, com coloração variando de levemente azulada, moderadamente azulada e acinzentada. O tempo médio de tratamento com o medicamento variou de 2 meses a 15 anos (média 7,74 anos). Em apenas um dos casos o paciente recebeu tratamento exclusivo com o Imatinibe e nos demais houve associação de medicamentos, principalmente Hydrea (hidroxiuréia). Pudemos concluir que a pigmentação oral é frequente em pacientes em uso de Imatinibe. Entretanto o efeito das associações medicamentosas na pigmentação oral necessita ser definida.

SUMÁRIO

1- INTRODUÇÃO	5
2-REVISÃO DE LITERATURA	
2.1 Pigmentação Oral.....	6
2.2 Lesões Orais Liquenóides	9
2.3 Leucemia Mielóide Crônica	11
2.4 Mesilato de Imatinibe (MI)	13
2.5 Manifestações bucais associadas ao uso de Mesilato de Imatinibe	16
3- OBJETIVOS	
3.1 Objetivo Geral	20
3.2 Objetivos específicos	20
4-HIPÓTESE.....	21
5- METODOLOGIA.....	22
6- RESULTADOS	23
6.1 Caso Clínico 1	24
6.2 Caso Clínico 2	26
6.3 Caso Clínico 3	26
6.4 Caso Clínico 4	30
6.5 Caso Clínico 5	31
6.6 Caso Clínico 6	32
6.7 Caso Clínico 7	33
7- DISCUSSÃO.....	35
8- CONCLUSÃO.....	37
9- REFERÊNCIAS	38
APÊNDICES	
Apêndice A- Ficha clínica	42
Apêndice B- Termo de consentimento livre e esclarecido.....	47
Apêndice C- Exame da mucosa bucal.....	49
Apêndice D-Documento de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa.....	50

1-INTRODUÇÃO

O Ambulatório de Hematologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC/UFMG) atende uma grande demanda de pacientes com alterações hematológicas, dentre elas, a Leucemia Mielóide Crônica (LMC). Dentre as opções de tratamento atualmente disponíveis, destaca-se o quimioterápico Mesilato de Imatinibe (MI), usado como tratamento de escolha para esses pacientes. O Mesilato de Imatinibe é um tratamento alvo molecular específico que age inibindo seletivamente a proliferação e induzindo a apoptose nas linhagens celulares BCR-ABL positivas. Apesar da resposta hematológica positiva obtida pelo tratamento com o Mesilato de Imatinibe, alguns efeitos colaterais podem ser associados ao uso contínuo desse medicamento. Dentre eles podemos citar como manifestações orais, a hiperpigmentação oral geralmente observada em região de palato duro e o desenvolvimento de lesões orais liquenóides.

O Serviço Especial de Diagnóstico e Tratamento em Odontologia do HC/UFMG trabalha em conjunto com outras equipes, assumindo um papel de assistência multidisciplinar para a identificação, diagnóstico e tratamento de lesões orais, a fim de estabelecer um melhor tratamento e prognóstico dos pacientes. O cirurgião dentista assume desta forma, papel importante no ambiente médico hospitalar.

O desenvolvimento desse estudo transversal justifica-se pelo elevado número de pacientes em uso de Mesilato de Imatinibe e os relatos de possíveis efeitos adversos em mucosa bucal associados ao seu uso. Além disto, possíveis fatores causais/associados a estes efeitos não estão descritos na literatura. *Os dados obtidos podem ser úteis para monitorar/identificar possíveis efeitos adversos do Mesilato de Imatinibe na mucosa bucal, bem como no estabelecimento de protocolos de atenção odontológica para este grupo de pacientes.*

Além disso, este estudo também representa uma porta de entrada para os pacientes com LMC assistidos pelo HC/UFMG solucionarem as demandas odontológicas que apresentem no âmbito do Sistema Público de Saúde.

2-REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Pigmentação Oral

Segundo Sabrinath *et al.* (2009), a pigmentação é uma condição comum presente em todas as partes do corpo, e observada com frequência na mucosa oral, sendo de dois tipos: exógena e endógena.

Os pigmentos endógenos, são os principais responsáveis pela coloração que a mucosa bucal apresenta, sendo provenientes ou das células vermelhas do sangue ou da produção aumentada de melanina, sendo eles assim a hemoglobina e a melanina respectivamente (Loureiro *et al.*, 2004).

A coloração apresentada na superfície da mucosa oral depende de fatores tais como a quantidade, profundidade e localização do pigmento (Gondak *et al.*, 2012). Assim o vermelho endógeno observado, é devido a hemoglobina oxigenada nos capilares e o azul endógeno, é resultado da hemoglobina reduzida nas vênulas. A melanina, por sua vez, é um pigmento castanho denso, de alto peso molecular, o qual assume o aspecto enegrecido quanto maior sua concentração. A síntese da melanina ocorre nos melanócitos pelo processo da melanogênese. Os melanócitos são células fenotipicamente importantes, que em cortes corados com hematoxilina-eosina, aparecem como células dispersas aleatoriamente firmadas entre as células basais da epiderme, com um núcleo pequeno, de coloração escura e citoplasma claro. São células dendríticas, embriologicamente derivadas dos melanoblastos, os quais se originam da crista neural, migrando para a pele logo após fechamento do tubo neural. Quando se tornam células completamente desenvolvidas, distribuem-se em diversos locais: olhos (epitélio pigmentar retiniano, íris e coróide), ouvidos (estrias vasculares), sistema nervoso central (leptomeninges), matriz dos pelos, pele e para as mucosas. (Miot *et al.*, 2009).

A pigmentação bucal causada pela excessiva produção de melanina é uma observação clínica comum, na Suécia, por exemplo, essa porcentagem corresponde a 10% da população (Mattson *et al.*, 2011). Sabrinath *et al.* (2009) relata que a formação da melanina começa por tirosinase hidroxilação de tirosina dependente de di-hidroxi-fenil-alanina (DOPA) e a oxidação de DOPA quinona dopa, que é subsequentemente polimerizada em melanina. A melanina é sintetizada no retículo endoplasmático rugoso dos melanócitos, de onde é transferida para o aparelho de Golgi onde é modificado e

embalada em estruturas ligadas à membrana chamadas melanossomas. Estes melanossomas movem-se gradualmente a partir do citoplasma do melanócito para os processos dendríticos. À medida que o teor de melanina aumenta nos melanossomas, a concentração de enzima melanogénica diminui. O desenvolvimento dos melanossomas ocorre em quatro etapas: Estágio I: melanossomas são redondos, medem cerca de 0,3 µm de diâmetro e possuem atividade enzimática muito intensa concentrada ao longo de filamentos. Eles não contêm melanina. Estágio II: Melanossomas são elipsóides e medem cerca de 0,5 µm de comprimento, assim como os melanossomas de fase III e IV. Eles contêm filamentos longitudinais que são reticulados um ao outro. A atividade da enzima está presente tanto na membrana envolvente e sobre os filamentos. A deposição de melanina nos filamentos reticulados começa nesta fase. Estágio III: Melanossomas tem apenas pouca atividade da tirosinase, mas continua a deposição de melanina parcialmente através da polimerização não enzimática. Estágio IV: Melanossomas já não possuem a atividade da tirosinase. A melanina, a qual é formada inteiramente por polimerização não enzimática, preenche toda a organela e obscurece sua estrutura interna. A melanina é transferida para os queratinócitos através dos melanossomas por um processo de exocitose (Sabrinath, *et al* 2009)

Segundo Egget *al.* (2009), as lesões pigmentadas que são observadas na cavidade oral podem variar desde pigmentação fisiológica até lesões mais graves. Como exemplos de condições gengivais não patológicas podemos salientar:

- Melanose racial que é influenciada pelas características étnicas das pessoas de raça negra, sem predileção por gênero, caracterizada como pigmentação melânica multilocal e difusa.

- Efélides que são máculas que se desenvolvem na pele e variam de um tom castanho amarelado ao marrom e aparecem devido a exposição solar.

- Mácula melanótica que é uma lesão que envolve lábios, gengiva, mucosa vestibular, palato duro e palato mole.

Em contrapartida, o Melanoma Oral Maligno origina-se da transformação neoplásica de melanócitos ou de células névicas, essa lesão geralmente acomete palato duro e gengiva, mas também pode ser localizada na mucosa jugal e lábios, essa hiperpigmentação pode variar entre castanho, negro, azul e vermelho com bordas irregulares. (Egget *al.*, 2009)

Além disso existem pigmentações que podem ser induzidas por pigmentos exógenos, como o tabaco, o amálgama e metais pesados, como o chumbo, mercúrio e

bismuto, que quando ingeridos ou inalados podem, potencialmente causar uma pigmentação linear ao longo da borda da gengiva. Esta pigmentação está diretamente ligada a processos inflamatórios, que aumentam a permeabilidade vascular permitindo a deposição destes metais nas margens cervicais gengivais. (Sreeja *et al*, 2015)

Alawi (2013) relatou que pigmentação oral pode estar relacionada também a condições patológicas como a Síndrome de Peutz-Jeghers que é uma doença genética rara associada a mutações da linha germinativa em um gene específico. Esta desordem autossômica dominante é caracterizada por polipose intestinal e aumento da susceptibilidade a uma variedade de diferentes tipos de cancro. Uma das suas primeiras manifestações clínicas é a pigmentação macular na região labial, perioral e pigmentação macular acral, tal pigmentação também pode ocorrer na região intra oral.

Sreeja *et al*. (2015) relatou também que outras doenças como a Doença de Addison que é a destruição auto imune das glândulas supra renais, causa pigmentação oral e na pele em cerca de 92% dos pacientes. Tais máculas pigmentadas são encontradas difusamente principalmente nas regiões de língua, gengiva, mucosa bucal e palato duro, e variam de coloração entre azuladas, enegrecidas e marrons.

A Pigmentação da mucosa oral pode ocorrer ainda como um efeito colateral resultante da terapêutica medicamentosa de ação sistêmica utilizada por períodos prolongados. (SABRINATH *et al*, 2012). Medicamentos comumente associados com a pigmentação da mucosa oral destacam-se antimaláricos, como a Cloroquina, outras drogas como a Fenolftaleína, antibióticos da classe das tetraciclina, anti- neoplásicos (Loureiro *et al*, 2004). Medicamentos usados para o tratamento de candidíase em pacientes portadores do vírus HIV, como o Cetoconazol também podem resultar em pigmentações bucais. (Sreeja *et al*, 2015). Esta pigmentação ocorre devido ao estímulo da síntese de melanina sob a influência da droga, dos depósitos do fármaco ou do depósito de um dos seus metabolitos. (Egg *et al*, 2009). Em pacientes predispostos, essa pigmentação pode resultar também de uma reação inflamatória intra oral que induz a hiperpigmentação pós inflamatória, sendo essa uma reação inespecífica. (Lenane *et al*, 2000)

Outro exemplo de fármaco que reconhecidamente causa pigmentação oral é o quimioterápico Mesilato de Imatinibe, nome comercial Gleevec, usado como fármaco de primeira linha para o tratamento de pacientes com diagnóstico de Leucemia Mielóide Crônica. (Chia-Cheng, 2012)

2.2 Lesões orais liquenóides

As lesões orais liquenóides (OLLs) são variações do clássico líquen plano oral (OLP) de natureza idiopática (Nico *et al*, 2009). Ambas compartilham muitas características, tanto clínicas quanto histológicas, resultando assim numa dificuldade de realização de um diagnóstico diferencial. Uma forma eficiente para obtenção de um diagnóstico correto é por meio da associação das lesões orais liquenóides com seus possíveis fatores causais, sendo que, assim que identificados e eliminados, resultam em a regressão da lesão (Pascual *et al*, 2006).

Existem muitos fatores que podem estar associados ao desenvolvimento das OLLs, dentre eles destacam-se os principais: materiais restauradores, drogas e medicamentos, Doença do enxerto contra o hospedeiro (Wall, 2009).

Os medicamentos, tanto de uso local quanto de uso sistêmico, vêm sendo associados às OLLs de forma relevante, os medicamentos mais comumente implicados são anti-inflamatórios não esteroidais, anti-hipertensivos, diuréticos, e os inibidores seletivos da tirosina quinase, como o Mesilato de Imatinibe. Em alguns casos estes medicamentos são administrados em combinação, o que pode significar um efeito sinérgico entre eles (Kamath *et al*, 2015).

Segundo relatado por Wahiduzzaman *et al* (2008) as lesões liquenóides orais resultantes da terapia com o Mesilato de Imatinibe são um evento raro e incomum, que podem também estar associadas concomitantemente ao desenvolvimento de erupções cutâneas que são descritas como maculopapulares eritematosas.

A patogênese do desenvolvimento das OLLs pelo uso do Mesilato de Imatinibe ainda é desconhecida. Especula-se que diferentes vias de apresentação de antígeno sejam um dos fatores principais, pois os precursores biofarmacológicos de um mesmo medicamento resultam em manifestações clínicas diferentes (Kamath *et al*, 2015).

As OLLs apresentam como características clínicas placas ou manchas brancas ou branco-avermelhadas com presenças de estrias de Wickham e podem apresentar-se nas formas reticular, atrófica, erosiva, bolhosa e queratótica. Na forma erosiva os sintomas de queimação e sensação dolorosa são muito comuns. São geralmente unilaterais, podem ser localizadas ou podem ocorrer em sublocais orais, observadas mais comumente na gengiva, nos lábios, língua e mais dificilmente observadas em sítios como o palato. Tais lesões desenvolvem-se geralmente após 3 meses de administração contínua do Mesilato de Imatinibe (Wall *et al*, 2009).

Dentre as características microscópicas das lesões orais liquenóides destacam-se um infiltrado subepitelial difuso na lâmina própria e submucosa, de natureza linfocítica,

com moderada presença de mastócitos, e agregação perivascular de células inflamatórias. Dentre as alterações epiteliais incluem-se paraqueratose, interrupção focal e presença de corpos coloides na camada basal(Ena *et al*, 2004).

Segundo Kamath *et al* (2015) é de grande importância o diagnóstico e acompanhamento das OLLs, pois apresentam uma taxa de 2,1% de transformação maligna, podendo acometer não somente o sítio envolvido pela lesão liquenóide, mas também outros sítios da mucosa oral. É uma taxa relativamente alta se comparada com a taxa de 0,5% de transformação maligna que apresentam as OLPs.

Uma das formas de tratamento propostas para as OLLs quando confirmada sua etiologia por indução medicamentosa, é a retirada e substituição do medicamento, o que nem sempre é possível; e mesmo após a retirada da droga, tem sido observado que as lesões não tem uma remissão imediata, pois a sensibilização dos tecidos pela droga causadora torna-se um fator independente, porém por um curto período de tempo, logo depois é observada uma remissão completa de lesão. A manutenção da higiene bucal, remoção da placa acumulada e uso de enxaguatórios bucais contendo corticoide podem ser um adjuvante no tratamento(Limet *et al*, 2002; Brazzelliet *et al*, 2012). Em casos mais graves, segundo Pascual *et al* (2006), esteroides sistêmicos também podem ser administrados como forma de tratamento das lesões orais liquenóides.

2.3 Leucemia Mielóide Crônica

A Leucemia Mielóide Crônica (LMC) é uma doença mieloproliferativa clonal. Possui uma incidência de 15% a 20% de todas as leucemias no adulto e apresenta maior predominância no sexo masculino. (ALVARENGA *et al*, 2010)

A LMC pode acometer indivíduos de todas as faixas etárias, mas a média de idade encontra-se em torno dos 53 anos. (Sawyers, 1999). A LMC foi a primeira neoplasia humana relacionada a uma alteração cromossômica. É uma doença associada a translocação cromossômica entre os cromossomos 9 e 22, o cromossoma Filadélfia (Ph +), resultando em um crescimento desordenado de células mielóides (Cid *et al*, 2013). Este rearranjo cromossômico corresponde a uma translocação recíproca envolvendo a região q34 do cromossomo 9, onde é mapeado o gene *ABL* e a região q11 do cromossomo 22, onde é mapeado o gene *BCR*. A justaposição desses dois segmentos resulta na formação de um gene quimérico *ABL-BCR*, cujo resultado é a formação de uma proteína de fusão bcr-abl com atividade tirosinoquinase aumentada, passando a transduzir sinais constitutivamente para a proliferação celular. (Sawyers, 1999).

O diagnóstico de LMC é baseado na contagem sanguínea (leucocitose e frequentemente também trombocitose) e no diferencial (granulócitos imaturos, de metamielócitos a mieloblastos, e basofilia). O diagnóstico depende da demonstração do cromossomo Filadélfia e/ou o rearranjo do BCR-ABL no sangue periférico ou nas células da medula óssea. O cromossomo Ph + está presente em cerca de 95% dos pacientes com LMC, quando este não pode ser detectado, a confirmação é realizada através de métodos moleculares (Souza *et al*, 2013)

Segundo Faderl e colaboradores (1999) o diagnóstico é realizado em 85% dos pacientes na fase crônica, e o curso clínico típico tem três fases: fase crônica, fase acelerada e fase blástica. Para definição de fase acelerada é necessária a presença de 1% a 19% de blastos no sangue ou na medula óssea, número de basófilos > 20%, trombocitose ou trombocitopenia não relacionada à terapia, e evolução clonal na avaliação citogenética. A fase blástica caracteriza-se por > 20% de blastos ou infiltração blástica extramedular.

A fase crônica da LMC é caracterizada por uma única alteração cromossômica, o cromossomo Ph. Quando a doença evolui, novas alterações cromossômicas são adicionadas ao clone Ph. As anomalias cromossômicas mais comuns são: a aquisição de um novo cromossomo Ph, trissomia de 8, isocromossomo do braço longo do 17 e trissomia

do 19. A aquisição dessas alterações cromossômicas contribui para um aumento no potencial proliferativo e diminuição do potencial para expressão dos programas de diferenciação celular, caracterizando, portanto, a fase terminal da doença ou crise blástica. Dessa forma, a análise citogenética é importante para o diagnóstico, como fator prognóstico e monitorização da resposta terapêutica. (Alvarenga et al, 2010).

Segundo Sawyers, (1999) cerca de 40% dos pacientes com Leucemia Mielóide Crônica são assintomáticos; entre os outros, os principais sintomas observados são: fadiga, anorexia, perda de peso, esplenomegalia e hepatomegalia. Já dentre os principais achados de sangue periférico, destacam-se: contagem de glóbulos brancos elevada (geralmente superior a 25.000 / mm³); contagem de plaquetas elevada, em 30 a 50 por cento dos casos; basofília; reduzida atividade da fosfatase alcalina leucocitária e todos os estágios de diferenciação de granulócitos visíveis no esfregaço periférico. Com relação aos resultados da análise dos exames colhidos de medula óssea, destacam-se: Hipercelularidade, teor de gordura reduzido; aumento da proporção de células mielóides de células eritróides; aumento do número de megacariócitos; promielócitos constituem menos de 10 por cento de todas as células.

Segundo Alvarenga *et al*, (2010) dentre as opções terapêuticas disponíveis para os pacientes com LMC estão a hidroxiureia, o interferon- α , o transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH) e, mais recentemente, o Mesilato de Imatinibe. A hidroxiureia é utilizada como terapêutica de escolha para pacientes refratários ou intolerantes ao interferon- α . Embora a resposta hematológica tenha sido observada em mais de 90% dos pacientes, a resposta citogenética é raramente evidenciada, sendo considerada terapia paliativa.

O interferon- α é mais indicado para a fase crônica da doença; no entanto, apenas 8%-38% dos pacientes com LMC apresentam resposta citogenética. Este tratamento apresenta uma toxicidade muito alta. Cerca de 80% dos pacientes apresentam sintomas gripais, fadiga, insônia, depressão, disfunção renal e pancitopenia, sendo que muitos pacientes precisam interromper o tratamento devido à intolerância. Apesar do TCTH ser, atualmente, o único tratamento que possibilita a cura desses pacientes, ele apresenta algumas complicações que levam ao aumento da mortalidade devido à doença enxerto contra hospedeiro, à imunossupressão e à toxicidade de múltiplos órgãos. Além disso, como a idade média do doente inicialmente acometido da LMC é de 40 a 50 anos, este fator, combinado com a ausência de doador histocompatível, limita a indicação de transplante a uma minoria de pacientes. Por outro lado TCTH tem sido cada vez mais

utilizado como tratamento de "salvamento" para aqueles pacientes com LMC que são intolerantes ao MI, que não conseguem uma resposta citogenética completa, ou recidivam conforme relatado por Vigorito, (2008).

2.4 Mesilato de Imatinibe (MI)

O Mesilato de Imatinibe é um inibidor da tirosinoquinase, indicado principalmente para tratamento de pacientes adultos com diagnóstico de Leucemia Mielóide Crônica cromossomo Philadelphia positivo, recentemente diagnosticada, bem como para o tratamento de pacientes com LMC cromossomo Philadelphia positivo em crise blástica, fase acelerada ou fase crônica após falha ou intolerância à terapia com alfa-interferona. Outras indicações para a terapia com o Mesilato de Imatinibe são: pacientes pediátricos com Leucemia Mielóide Crônica cromossomo Philadelphia positivo recém-diagnosticada e sem tratamento anterior, tratamento de pacientes adultos com tumores estromais gastrintestinais (GIST), não resectáveis/ou metastáticos e como tratamento adjuvante de pacientes adultos após ressecção de GIST primário (Vigorito, 2008).

O Mesilato de Imatinibe representa uma nova expectativa de tratamento dos pacientes com diagnóstico de Leucemia Mielóide Crônica em fase crônica, por se tratar de um tratamento alvo molecular específico, impedindo a tirosinoquinase BCR-ABL. Esta droga inibe seletivamente a proliferação e induz à apoptose nas linhagens celulares *BCR-ABL* positivas. O uso dessa medicação tem demonstrado resposta citogenética completa em 50%-60% dos pacientes em fase crônica após falência com interferon- α associada com aumento da sobrevida. Alguns trabalhos mostram a presença de efeitos adversos mínimos e bem tolerados pelos pacientes durante o tratamento. Entretanto, já foram descritas manifestações clínicas mais graves, podendo acarretar riscos de vida. (Alvarenga *et al*, 2010).

O Mesilato de Imatinibe inibe fortemente o ponto de quebra da região Abelson (Bcr-Abl) da proteína tirosinoquinase, seja *in vitro*, em nível celular ou *in vivo*. O composto inibe seletivamente a proliferação e induz a apoptose em linhagens celulares Bcr-Abl positivas bem como em células leucêmicas novas de pacientes com LMC cromossomo Philadelphia positivo e leucemia linfoblástica aguda (LLA). Em ensaios de transformação de colônias celulares utilizando amostras *ex vivo* de sangue periférico e medula óssea, o MI induz a inibição seletiva de colônias *BCR-ABL* positivas de pacientes com LMC. In

vivo, o composto demonstra atividade antitumoral como agente único em modelos animais utilizando células tumorais *BCR-ABL* positivas.

Adicionalmente, o MI é um inibidor potente dos receptores da tirosinoquinase para o fator de crescimento derivado das plaquetas (PDGF) e fator estimulante das células germinativas pluripotentes (SCF), o KIT, e inibe os eventos celulares mediados pelos PDGF e SCF. In vitro, o imatinibe inibe a proliferação e induz a apoptose das células tumorais do estroma gastrointestinal, as quais expressam uma mutação de ativação do KIT. O o MI inibe a sinalização e a proliferação de células guiadas pelo PDGF desregulado, KIT e pela atividade da ABL quinase.

- Absorção: A biodisponibilidade absoluta média para o imatinibe é 98%. O coeficiente de variação para a AUC (área sob a curva) plasmática do imatinibe está no intervalo de 40-60% após uma dose oral. Quando administrado com uma refeição rica em gorduras, a taxa de absorção do MI foi minimamente reduzida - redução de 11% na $C_{máx}$ (concentração máxima) e prolongamento do $t_{máx}$ (tempo máximo em 1,5 h), com uma pequena redução na AUC (7,4%) quando comparada com as condições de jejum.

- Distribuição: Em concentrações de imatinibe clinicamente relevantes, a ligação às proteínas plasmáticas foi aproximadamente 95% com base em experimentos in vitro, principalmente à albumina e à alfa-glicoproteína ácida, com uma baixa ligação às lipoproteínas.

- Metabolismo: O principal metabólito circulante em humanos é o derivado piperazínico N-desmetilado, o qual apresenta in vitro uma potência similar ao do composto original. A AUC plasmática para este metabólito foi de somente 16% da AUC do imatinibe. A ligação da proteína plasmática do metabólito N-desmetilado é similar àquela do composto original.

- Eliminação: Com base na recuperação do(s) composto(s) após uma dose oral de imatinibe, aproximadamente 81% da dose foi eliminada pelas fezes (68% da dose) e pela urina (13% da dose), no período de 7 dias. O imatinibe inalterado respondeu por 25% da dose (5% na urina, 20% nas fezes), sendo o restante metabólitos.

O Mesilato de Imatinibe e os seus metabólitos não são excretados através dos rins numa extensão significativa. Pacientes com insuficiência renal leve e moderada parecem apresentar uma exposição plasmática maior do que em pacientes com função renal normal. O aumento é aproximadamente de 1,5 a 2,0

vezes, correspondente a uma elevação de 1,5 vezes da glicoproteína alfa-ácida plasmática, à qual o imatinibe se liga fortemente. O clearance (depuração) do imatinibe é provavelmente similar entre pacientes com insuficiência renal e aqueles com função renal normal, uma vez que a excreção renal representa a menor via de eliminação do Imatinibe. (MESILATO DE IMATINIBE. Abbot Novartis Biociências, 2015. Bula de remédio.)

Dentre as reações adversas muito comuns relatadas durante o tratamento com o Mesilato de Imatinibe destacam-se: Dor de cabeça, náusea, diarreia, vômito, indigestão, dor abdominal, prurido/vermelhidão/erupção cutânea com sensação de queimação, câimbras musculares, dores musculares, dor nos ossos, dor nas articulações, inchaço das pálpebras ou ao redor dos olhos, fadiga, aumento do peso. Neutropenia e trombocitopenia são os principais efeitos colaterais de natureza hematológica do Mesilato de Imatinibe, a frequência na qual ocorrem está relacionada a fase de desenvolvimento em que encontra-se a LMC, a redução da dose é eficiente para o controle desses efeitos. A dose diária recomendada é de 400 mg/dia para pacientes na fase crônica da LMC, e 600 mg/dia para doentes em fase acelerada ou crise blástica (Parmaret *al*,2001).

Mattsson e colaboradores (2011) relataram que o Imatinibe além de atuar inibindo a tirosina quinase, atua especificamente também sobre a c-kit que é um tipo de receptor III de tirosina quinase. Tal enzima regula a proliferação, diferenciação, adesão e quimiotaxia de várias células, inclusive dos melanócitos. Assim a inibição do c-kit pelo Mesilato de Imatinibe, é considerada responsável por um dos principais efeitos colaterais atribuídos a terapia com esse quimioterápico, que é a hipopigmentação da mucosa, presente em cerca de 41% dos pacientes portadores de LMC. Uma manifestação oral bem menos comum, que atinge cerca de 4% dos pacientes, corresponde a hiperpigmentação da mucosa, entretanto, o mecanismo de tal alteração, assim como o perfil dos pacientes que a desenvolvem, ainda é desconhecido. Como citado anteriormente, outra alteração que também ocorre associada ao uso do Mesilato de Imatinib é o desenvolvimento de lesões orais liquenóides, sendo de extrema importância a identificação e o acompanhamento de tais lesões que podem sofrer transformação maligna.

2.5 Manifestações bucais associadas ao uso de Mesilato de Imatinibe

Existem na literatura muitos relatos de casos de alterações na mucosa oral causados pelo uso contínuo do Mesilato de Imatinibe. Segue abaixo alguns exemplos:

- Paciente do sexo feminino, 43 anos de idade, caucasiana, portadora de LMC, desenvolveu hiperpigmentação oral, de aspecto acinzentado difuso, na região de palato duro, 3 meses após o início da terapia com o Mesilato de Imatinibe, relata não fazer uso de outros medicamentos (Wong *et al*, 2011).
- Paciente do sexo feminino, caucasiana, 56 anos de idade, portadora de LMC, foi descoberta a hiperpigmentação oral, de aspecto de mácula azul-acinzentada, na região de palato duro, 8 anos após o início da terapia com o Mesilato de Imatinibe. Relata não fazer uso de outros tipos de drogas. Apresenta também máculas faciais acinzentadas distribuídas bilateralmente pela região temporal (López *et al*, 2013).
- Paciente do sexo feminino, caucasiana, 66 anos de idade, portadora de leiomioblastoma, foi descoberto a hiperpigmentação oral, de aspecto azul – acastanhado em forma de U, na região do palato duro, 8 anos após terapia com Mesilato de Imatinibe. Relata não fazer uso de outros medicamentos. (Mattsson *et al*, 2011).
- Paciente do sexo feminino, caucasiana, 66 anos de idade, portadora de LMC, foi descoberta hiperpigmentação da mucosa oral, de aspecto azul- acinzentado difuso, na região de palato duro, 6 anos após o início da terapia com o Mesilato de Imatinibe. Paciente relata ter feito uso concomitante com o Gleevec de Eritropoietina, Cianocobalamina, ferro e Esomeprazol (Mattsson *et al*, 2011).
- Paciente do sexo feminino, caucasiana, 64 anos de idade, portadora de LMC, foi descoberta a hiperpigmentação da mucosa oral, de aspecto azul- acastanhado distribuída simetricamente em ambos os lados do palato duro, 8 anos após o início da terapia com o Mesilato de Imatinibe. Paciente relata ter feito uso também de Furosemida, Alopurinol, Carbonato de Cálcio, Colecalciferol, Sinvastatina. (Mattsson *et al*, 2011).
- Paciente do sexo masculino, caucasiano, 64 anos de idade, portador de LMC, foi descoberta a hiperpigmentação da mucosa oral, de aspecto difuso cinza-azulado em região de palato, 4 anos após o uso do Mesilato de Imatinibe. Paciente relata ter feito uso concomitante ao Mesilato de Imatinibe de Ibuprofeno e Multi-vitamínicos. (Liet *et al*, 2012).

- Paciente do sexo masculino, caucasiano, 53 anos de idade, portador de LMC, foi descoberta a hiperpigmentação da mucosa oral, de aspecto difuso cinza-azulado em palato duro, 10 anos após o uso do Mesilato de Imatinibe 400 mg/dia. Paciente relata ter feito uso nas primeiras 8 semanas de tratamento com hidroxiuréia. Paciente relata também ser portador de hipertensão, diabetes mellitus, e rinite alérgica, fez uso também de Fosinopril sódico, besilato de amlodipina, succinato de metoprolol, simvastatina, gemfibrozil, fenofibrato, cetirizina, aspirina, e vitamina D (Liet *et al*, 2012).
- Paciente do sexo feminino, caucasiana, 29 anos de idade, portadora de fibromatose pélvica, foi descoberta hiperpigmentação da mucosa oral, de aspecto difuso azul enegrecido em palato duro, 4 anos após o início da terapia com Mesilato de Imatinibe 400mg/dia. Paciente portadora de Trombose venosa profunda e anemia por deficiência de ferro e fez uso dos seguintes medicamentos: Varfarina, OxyContin, ciclizina, e terapia de reposição de ferro (Li *et al*, 2012).
- Paciente do sexo masculino, caucasiano, 38 anos, portador de LMC. O paciente iniciou o tratamento com Mesilato de Imatinibe em Junho de 2005. Em Setembro de 2005 o paciente recebeu transplante de células tronco hematopoéticas, e durante os 100 primeiros dias pós transplante o medicamento foi suspenso, e depois reiniciado. Em Agosto de 2008 o paciente foi diagnosticado com Neurofibromatose tipo 1. Em outubro de 2010 foi observada hiperpigmentação oral de aspecto azul difusa por todo o palato duro. Ao exame extra-oral foi observada pigmentação azul ao lado esquerdo do nariz e ambos os lóbulos da orelha além disso máculas café com leite foram observadas em tórax, costas e membros, neurofibromas foram observados no rosto e peito do paciente. Além do Mesilato de Imatinibe o paciente fez uso de Ciclofosfamida, ciclosporina, metotrexato e Metilprednisolona 2 mg / kg (Resende *et al*, 2012).
- Paciente do sexo feminino, caucasiana, 72 anos de idade, portadora de LMC, fazia uso do Mesilato de Imatinibe por 7 meses, 400mg/dia, até que percebeu ulceração dolorosa envolvendo língua e mucosa bucal direita com histórico de 7 semanas. Paciente também fazia uso de alopurinol, moclobemida, e omeoprazol. Ao exame intraoral foi observada placas erosivas em mucosa bucal direita, e área erosiva bem demarcada em dorso de língua. Foi realizada biópsia com resultado sugestivo para lesão liquenóide oral (Lim, 2002).

- Paciente do sexo masculino, 62 anos de idade, portador de GIST, faz uso de Mesilato de Imatinibe, 400mg/dia, há 12 meses. Apresentou-se com um histórico de 6 semanas de erupção dolorosa envolvendo a língua e mucosa oral. O exame intra-oral revelou placas acinzentadas na parte de posterior da língua, além de lesões na mucosa labial e sobre a superfície da mucosa jugal. Um diagnóstico de OLLs foi feito baseado nas manifestações clínicas e achados histopatológicos (Enaet *al*, 2004).
- Paciente do sexo feminino, 69 anos de idade, diagnosticada com LMC. Apresentou-se com uma história de 2 meses de erupção pruriginosa e ulcerações dolorosas envolvendo língua e mucosa bucal, a mesma fez uso de Interferón Alpha durante 5 anos, quando o mesmo foi suspenso por hepatotoxicidade. A paciente então começou o tratamento com o Mesilato de Imatinibe 400mg/dia, dois meses após o início do tratamento surgiram as primeiras lesões. O exame intraoral revelou placas erosivas em dorso de língua. A paciente também apresentou pápulas pruriginosas em tronco, membros nádegas e face. Após a realização de biópsia, o diagnóstico de lesão liquenóide oral devido ao uso do Mesilato de Imatinibe foi sugerido (Pascual *et al*, 2006).
- Paciente do sexo feminino, 60 anos de idade diagnosticada com LMC iniciou o tratamento com o Mesilato de Imatinibe 400 mg/ dia. Após 1 ano de tratamento foi observada uma erupção eritematosa nos braços, dorso das mãos, rosto e pescoço, com um leve edema da face, após a realização de biópsia foi realizado o diagnóstico de dermatite induzida por terapia com Mesilato de Imatinibe. Durante aproximadamente 13 dias o Mesilato de Imatinibe foi suspenso, e como forma de tratamento foi administrado terapia tópica e sistêmica de esteroides. Uma remissão completa cutânea foi obtida, e o Mesilato de Imatinibe 400mg/dia foi reintroduzido juntamente com a prednisona 12,5 mg/ dia. Três meses mais tarde a paciente apresentou lesões brancas em mucosa oral e língua, após a realização de biópsia o diagnóstico de lesão liquenóide oral relacionada ao Mesilato de Imatinibe foi feito. A paciente suspendeu novamente a terapia com o Mesilato de Imatinibe, e iniciou bochechos com esteroides três vezes ao dia. Após 2 meses a terapia com o Mesilato de Imatinibe foi reiniciada, e a paciente manteve controle da doença hematológica com apenas algumas recaídas leves das lesões orais, controladas pelo uso cíclico de esteroides tópicos (Brazzelliet *al*, 2012).

- Paciente do sexo masculino, 31 anos foi diagnosticado com o cromossomo Filadélfia positivo, LMC. O mesmo apresentou generalizadas pápulas pruriginosas, nódulos e placas envolvendo simetricamente o peito, as palmas das mãos, braços, sola dos pés, pernas e coxas bilateralmente. Também foi notado envolvimento dos lábios, mucosa bucal, língua e genitais. O paciente foi tratado com Mesilato de Imatinibe 400mg/dia por 5 meses antes do aparecimento das lesões, e antes do início do tratamento com o Imatinibe o paciente faz uso de hidroxiuréia por 1 mês. Foi realizada uma biópsia do braço, e diagnosticado erupção liquenóide medicamentosa. O paciente foi tratado com esteroides de uso sistêmico e uso tópico, a terapia com Mesilato de Imatinibe não foi suspensa. Após 2 meses foi observada remissão completa das lesões (Wahiduzzaman *et al*, 2008).

3- OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

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

3.2Objetivos Específicos

- Avaliar a ocorrênciae caracterizaralterações 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.

4- HIPÓTESE

O Mesilato de Imatinibe está associado á ocorrência de alterações bucais como Hiperpigmentação Oral e Lesões Oraís Liquenóides.

5-METODOLOGIA

Foram avaliados sete pacientes em uso do Mesilato de Imatinibe, portadores de Leucemia Mielóide Crônica (LMC) em tratamento no Serviço de Hematologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC-UFMG).

As informações foram coletadas em ficha clínica apropriada (APÊNDICE A). Para um histórico médico mais completo e detalhado foi realizado também uma análise do prontuário médico do paciente. Os pacientes foram avaliados nos dias em que os mesmos estiveram em consulta médica de acompanhamento no HC-UFMG. Todos os pacientes que aceitaram participar do estudo assinaram um Termo de consentimento Livre e Esclarecido (APÊNDICE B). Foi utilizado um diagrama para facilitar o registro do local acometido pelas lesões (APÊNDICE C).

Foi realizado exame objetivo intraoral e extraoral completo para identificação de áreas pigmentadas e lesões/alterações intraorais. Todos os pacientes foram avaliados pelo mesmo examinador no Serviço de Odontologia do HC-UFMG localizado no Ambulatório Borges da Costa em consulta única. As alterações de mucosa bucal observadas foram encaminhadas para acompanhamento e tratamento no Serviço de Odontologia do HC – UFMG, assim como também os pacientes que necessitavam de tratamento odontológico.

O projeto recebeu aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG (APÊNDICE D).

6- RESULTADOS

Todos os pacientes avaliados são portadores de Leucemia Mielóide Crônica, e fazem acompanhamento no Serviço de Hematologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais. Apenas um dos pacientes foi diagnosticado com LMC em fase de transformação, e foi o único paciente que iniciou diretamente o tratamento utilizando o Mesilato de Imatinibe. Os demais pacientes foram diagnosticadas com a LMC em fase crônica e antes do início da terapêutica com o Mesilato de Imatinibe fizeram uso de Hydrea, ou de Hydrea associado ao Interferon.

A média de idade dos pacientes avaliados gira em torno dos 43 anos, e dos casos apresentados, apenas uma paciente do sexo feminino. Os efeitos colaterais associados ao MI mais relatados durante este estudo foram: cefaléia, cãibra, náusea, diarreia, dor óssea, mialgia, tontura, vômito e dores articulares.

Em alguns casos os pacientes relataram apresentar efeitos dermatológicos associados ao uso do Mesilato de Imatinibe, dentre eles pode-se destacar: pruído, manchas avermelhas e descamação da pele. Apenas em um caso o paciente apresentava alterações sistêmicas relevantes além da LMC, ele relatou doença renal crônica, diabetes melitus e hipertensão arterial, os demais pacientes não apresentaram morbidades. Apenas um paciente relatou uso contínuo de Mesilato de Imatinibe 600 mg/dia. E apenas um paciente relatou uso do Mesilato de Imatinibe 300 mg/dia, os demais pacientes relataram fazer uso da dosagem de 400mg/dia, que aparentemente é a dosagem mais comum.

Todos os pacientes avaliados apresentaram alterações de pigmentação em palato duro, sendo que, em apenas um caso essa alteração foi uma hipopigmentação de aspecto acinzentado claro, este mesmo caso também foi o único que demonstrou uma lesão de aspecto liquenóide, a qual será realizada uma biópsia. O paciente não fez uso de qualquer outra terapêutica anterior a do Mesilato de Imatinibe e relata uso contínuo do mesmo de 600mg/dia.

Todos os demais pacientes apresentaram uma hiperpigmentação em palato duro de aspectos que variam desde o levemente azulado, moderadamente azulado e acinzentado. Todas as alterações de pigmentação em palato duro são assintomáticas e com tempo de evolução indeterminado devido ao fato de nunca terem sido observadas anteriormente. De acordo com o diagrama utilizado todas as áreas que apresentaram hiperpigmentação oral correspondiam as áreas 51 e 52 do diagrama. Foi realizado um

levantamento de necessidades odontológicas de todos os pacientes avaliados durante a pesquisa. Os pacientes com necessidades urgentes foram encaminhados para tratamento no Serviço de Odontologia no Ambulatório Borges da Costa. Os demais pacientes foram encaminhados para acompanhamento odontológico na Faculdade de Odontologia da UFMG.

Os dados da história médica e aspectos clínicos da avaliação intra-oral dos pacientes portadores de Leucemia Mielóide Crônica em uso do Mesilato de Imatinibe são apresentados na Tabela 1 e descritos detalhadamente a seguir.

6.1 Caso Clínico 1

Paciente do sexo feminino, 40 anos, diagnosticada com Leucemia Mielóide Crônica Fase Crônica em Fevereiro de 2002. Relata que iniciou o tratamento com o medicamento Hydrea em Março de 2002 e fez uso do mesmo durante aproximadamente 8 meses. Em seguida iniciou o uso do fármaco Interferon alfa em Outubro de 2002 e fez uso por 7 meses, sendo observada durante o tempo de uso rarefação dos cabelos e descamação da pele. Em seguida paciente iniciou o uso do Mesilato de Imatinibe 400mg/dia e fez uso durante 7 anos, durante esse período o medicamento esteve suspenso por 9 meses devido a gestação, nesse período a paciente se manteve em acompanhamento. Após os 7 anos de uso do Mesilato de Imatinibe a paciente interrompeu o tratamento (Devido a episódios de Citopenia e Neutropenia) e fez uso por 4 anos do Nilotinibe e devido a reações cutâneas de hipersensibilidade e queda de cabelo, paciente reiniciou o uso do Mesilato de Imatinibe 400 mg/dia, o qual mantém atualmente. Nega outras alterações sistêmicas. Paciente relata uso contínuo de Mesilato de Imatinibe 400mg e Microvilar (Contraceptivo). Paciente relata que observou como efeitos colaterais durante o uso do Mesilato de Imatinibe: Cefaleia e Câibra principalmente em membros superiores. Paciente nega alterações dermatológicas associadas ao uso do Mesilato de Imatinibe e nega também aparecimento de qualquer tipo de lesão intra oral. Ao exame objetivo extra oral não foram observadas alterações relevantes. Ao exame objetivo intra oral foi observada região de palato duro hiperpigmentada, de aspecto levemente azulado (FIGURA 1), paciente nega sintomatologia dolorosa e tempo de evolução indeterminado. Demais mucosas íntegras e normocoradas. Paciente foi orientada e encaminhada para acompanhamento no Serviço de Odontologia do HC/ UFMG.



Fig.1: Hiperpigmentação oral em palato duro associada ao uso do Mesilato de Imatinibe. Acervo pessoal.



Fig. 2: Hiperpigmentação oral em palato duro associada ao uso do Mesilato de Imatinibe. Acervo pessoal

6.2 Caso Clínico 2

Paciente do sexo masculino, 46 anos, tabagista e etilista, diagnosticado com Leucemia Mieloide Crônica Fase Crônica em Fevereiro de 2009. Relata que iniciou o tratamento com o medicamento Hydrea em Fevereiro de 2009 e fez uso deste por aproximadamente 1 mês. Em Março de 2009 iniciou o tratamento com o Mesilato de Imatinibe 400 mg/dia e o mantém desde então. Nega outras alterações sistêmicas. Relata uso contínuo de Mesilato de Imatinibe 400 mg e uso esporádico de Plasil. Na análise do prontuário médico foi observado que o paciente já fez uso de Alopurinol medicamento este, indicado para a redução da formação de urato e ácido úrico resultante de doença mieloproliferativa com altas taxas de processamento celular, nas quais ocorrem altos níveis de uratos espontaneamente ou após tratamento citotóxico. Paciente relata como efeitos colaterais associados ao uso do Mesilato de Imatinibe: Náuseas, dor óssea e diarreia. Paciente relata que após o início do uso do Mesilato de Imatinibe apresentou esporadicamente pruído e vermelhidão em região de glúteo e barriga e nega o aparecimento de lesões intra-orais associadas ao mesmo. Ao exame objetivo extra oral não foram detectadas alterações relevantes. Ao exame objetivo intra oral foi observada terço médio posterior de palato duro hiperpigmentada, com aspecto moderadamente azulado (FIGURA 2), assintomático com tempo de evolução indeterminado. Demais mucosas encontravam-se normocoradas e íntegras. Paciente foi orientado e encaminhado para acompanhamento e tratamento de necessidades odontológicas no Serviço de Odontologia do HC/UFMG.

6.3 Caso Clínico 3

Paciente do sexo masculino, 40 anos, etilista, diagnosticado com Leucemia Mieloide Crônica em Fase de transformação em Fevereiro de 2014. Iniciou o tratamento com o Mesilato de Imatinibe 400mg/dia no início de Março de 2014. Em Janeiro de 2015 a dosagem do Mesilato de Imatinibe foi aumentada para 600mg/dia devido a evolução do diagnóstico para Leucemia Mieloide Crônica em fase acelerada. Paciente nega quaisquer outras alterações sistêmicas. Relata uso contínuo do Mesilato de Imatinibe 600 mg/dia e uso esporádico de Plasil. Paciente relata como efeitos colaterais ao uso do Mesilato de Imatinibe: cãibra, mialgia, náusea e diarreia. Segundo informações coletadas do prontuário médico do paciente, em Setembro de 2014 (6 meses após o início do uso do Mesilato de Imatinibe) o paciente apresentou manchas avermelhadas e pruído em região de nuca, couro cabeludo e genitália e apresentou também lesões em mucosa

bucal. Na época em questão o paciente foi encaminhada ao Serviço de Odontologia do HC/UFMG e segundo a análise da ficha clínica do paciente foram observadas lesões de aspecto liquenóide em mucosa jugal bilateral com aspecto de estrias e úlcera associada em mucosa jugal esquerda, sendo hipótese diagnóstica de Líquen Plano. Como o paciente estava fazendo uso de bochechos com Nistatina, o mesmo foi agendado para acompanhamento da evolução do caso, mas o paciente não compareceu.

O paciente retornou ao serviço de Odontologia em Abril de 2015 encaminhado pelo serviço de Hematologia para participar da pesquisa com os pacientes que fazem uso do Mesilato de Imatinibe, nesta ocasião ao exame objetivo extra oral não foram observadas alterações significativas e ao exame objetivo intra oral foram observadas placas esbranquiçadas não destacáveis, sintomáticas, em região de comissura labial bilateralmente (FIGURA 3.1). Foi prescrito uso tópico de Miconazol por 15 dias e agendado um retorno para Maio de 2015 para reavaliação e realização de biópsia em caso de não ser observada regressão da lesão, nesta ocasião foi observada também uma hipopigmentação de aspecto acinzentado claro na região central de palato duro, assintomática (FIGURA 3). O paciente não compareceu ao retorno em Maio de 2015.

Em novembro de 2015 o paciente retornou ao serviço de Odontologia, ao exame objetivo foi observada hipopigmentação de aspecto acinzentado claro na região central de palato duro (FIGURA 3.2) e placa esbranquiçada, não destacável em região de mucosa jugal bilateral (FIGURA 3.3), assintomática, sendo hipótese diagnóstica de região cicatricial de lesão de líquen plano, nesta ocasião foi agendado um retorno para Janeiro de 2016 para acompanhamento. Nesta consulta de acompanhamento foi observado o mesmo tipo de lesão localizada em mucosa jugal direita. Foi realizado um pedido de exames complementares e a biópsia agendada para Abril de 2016. O paciente foi encaminhado para FO/UFMG para tratamento das demais demandas odontológicas.



Fig.3: Hipopigmentação oral em palato duro associada ao uso do Mesilato de Imatinibe.Registro fotográfico realizado em Abril/2015. Acervo pessoal.



Fig. 3.1: Lesão tipo placa esbranquiçada, não destacável, sintomática em região de comissura labial e lesões tipo estrias brancas em região médias de mucosa jugal.Registro fotográfico realizado em Abril de 2015. Acervo pessoal.



Fig. 3.2: Hipopigmentação oral em palato duro associada ao uso do Mesilato de Imatinibe. Registro fotográfico realizado em Novembro/2015. Acervo pessoal.



Fig. 3.3: Lesão tipo placa esbranquiçada, não destacável, sintomática em região de comissura labial. Registro fotográfico realizado em Novembro de 2015. Acervo pessoal.

6.4 Caso Clínico 4

Paciente do sexo masculino, 70 anos, diagnosticado com Leucemia Mieloide Crônica fase crônica em Julho de 2005. Iniciou o tratamento com Hydrea em Julho de 2005 e fez uso deste até Agosto de 2005, fez uso também de Interferón no período de Agosto a Outubro de 2005. Depois disso o paciente iniciou a quimioterapia com o Mesilato de Imatinibe 400mg/dia e manteve por 7 anos. Isso acarretou a declínio da função renal sendo necessária a suspensão do medicamento por 4 meses e paciente fez uso de Alopurinol 100mg/dia. Em Outubro de 2013 o paciente retomou a terapêutica medicamentosa com o Mesilato de Imatinibe 300mg/dia. Paciente relata como efeitos colaterais ao uso do Mesilato de Imatinibe: Tonturas, náuseas, vômito e diarreia e descamação da pele. Outras alterações sistêmicas: Diabetes melitus, hipertensão arterial, doença renal crônica. Uso contínuo de Mesilato de Imatinibe 300mg/dia, Metformina e Losartana. Histórico médico de cirurgia de descolamento de retina e adenocarcinoma de cólon sendo submetido a cirurgia ressectiva e quimioterapia. Ao exame objetivo intra oral foi observado hiperpigmentação em palato duro, com aspecto acinzentado lateralmente e despigmentado em região central (FIGURA 4). Demais mucosas íntegras e normocoradas. Paciente foi orientado e encaminhado para acompanhamento no Serviço de Odontologia do HC/ UFMG.



Fig. 4: Hiperpigmentação oral em palato duro associada ao uso do Mesilato de Imatinibe. Acervo pessoal

6.5 Caso Clínico 5

Paciente do sexo masculino, 22 anos, diagnosticado com Leucemia Mieloide Crônica fase crônica em 2001. Iniciou a terapêutica com o Mesilato de Imatinibe 400mg/dia, o qual mantém desde então. Nega outras alterações sistêmicas e relata uso contínuo de Mesilato de Imatinibe 400mg/dia, e uso esporádico de Dipirona Sódica. Relata como efeitos colaterais ao uso do Mesilato de Imatinibe náuseas, dor articular e cefaléia. O paciente relata que não apresentou alterações dermatológicas e nem lesões intra orais após o início do uso do Mesilato de Imatinibe. Ao exame objetivo intra oral foi observada região de palato duro, com aspecto moderadamente azulado (FIGURA 5), assintomático com tempo de evolução indeterminado. E demais mucosas íntegras e normocoradas. Paciente foi orientado e encaminhado para o Serviço de Odontologia do HC/ UFMG para atendimento odontológico.



Fig. 5: Hiperpigmentação oral em palato duro associada ao uso do Mesilato de Imatinibe. Acervo pessoal

6.6 Caso Clínico 6

Paciente do sexo masculino, 37 anos, diagnosticado com Leucemia Mielóide Crônica fase crônica em Setembro de 2006. Iniciou o tratamento com o Hydrea por 2 meses e em Novembro de 2006 iniciou a terapêutica com o Mesilato de Imatinibe 600mg/dia, o qual mantém desde então. Nega outras alterações sistêmicas e relata uso contínuo de Mesilato de Imatinibe 600mg/dia, Fluoxetina 20 mg, e uso esporádico de Dipirona Sódica. Relata como efeitos colaterais ao uso do Mesilato de Imatinibe câibra em maxila, membros inferiores e membros superiores. O paciente relata que apresentou após o início da terapêutica com o Mesilato de Imatinibe, manchas pigmentadas ao redor dos olhos e edema na região sendo que a regressão do edema resultou em pálpebra flácida sendo necessária a realização de cirurgia. Paciente relata também que apresentou pigmentação discreta em região temporal bilateral e na região das costas. Tais alterações não foram observadas no dia da consulta. Ao exame objetivo intra-oral foi observada região de palato duro, com aspecto moderadamente azulado (FIGURA 6), assintomático com tempo de evolução indeterminado. E demais mucosas íntegras e normocoradas. Paciente foi orientado e encaminhado para a Faculdade de Odontologia da UFMG para atendimento odontológico.



Fig. 6: Hiperpigmentação oral em palato duro associada ao uso do Mesilato de Imatinibe. Acervo pessoal

6.7 Caso Clínico 7

Paciente do sexo masculino, 52 anos, ex tabagista e ex etilista, foi diagnosticado com Leucemia Mieloide Crônica fase crônica em Abril de 2014. Iniciou o tratamento com o Hydrea por 7 dias e em seguida iniciou o uso do Mesilato de Imatinibe 400 mg/dia, o qual mantém desde então. Paciente com histórico de trauma em tornozelo e hérnia inguinal resultando em dor crônica e perda de parte dos movimentos da perna. Segundo análise do prontuário médico o paciente relata que antes do início do tratamento com o Mesilato de Imatinibe houve diminuição da função renal e que fez uso do Alopurinol. Paciente não relata outras alterações sistêmicas, relata uso contínuo do Mesilato de Imatinibe 400 mg e uso esporádico de analgésicos e antialérgicos, os quais não sabe citar o nome. Relata como efeitos colaterais ao uso do Mesilato de Imatinibe: cãibra, tontura, enjoo, diarreia e descamação da pele. Ao exame objetivo extra oral não foram observadas alterações significativas e ao exame objetivo intra oral foi observada hiperpigmentação localizada em palato duro, assintomática, com aspecto levemente azulado (FIGURA 7). Paciente foi orientado e encaminhado para o Serviço de Odontologia do HC/UFMG para tratamento odontológico.



Fig. 7: Hiperpigmentação oral em palato duro associada ao uso do Mesilato de Imatinibe. Acervo pessoal

Tabela 1: História Médica e aspectos clínicos dos pacientes portadores de Leucemia Mielóide Crônica em uso do Mesilato de Imatinibe.

	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4	Caso 5	Caso 6	Caso 7
Idade	40 anos	46 anos	40 anos	69 anos	22 anos	37 anos	51 anos
Gênero	Feminino	Masculino	Masculino	Masculino	Masculino	Masculino	Masculino
Doença de Base	LMC	LMC	LMC	LMC	LMC	LMC	LMC
Tratamento inicial	Hydrea - 8 meses / Interferón - 7 meses	Hydrea - 1 mês	Mesilato de Imatinibe 400mg/dia - 10 meses	Hydrea - 1 mês / Interferón - 5 meses	Hydrea - 1 mês	Hydrea - 2 meses	Hydrea - 7 dias
Mudança no tratamento	Mesilato de Imatinibe 400mg/dia - 10 anos / Nilotinibe - 4 anos / Mesilato de Imatinibe 400mg/dia - 1 ano	Mesilato de Imatinibe 400mg/dia - 6 anos	Mesilato de Imatinibe 600mg/dia - 2 meses	Mesilato de Imatinibe 400mg/dia - 7 anos / Mesilato de Imatinibe 300mg/dia - 2 anos	Mesilato de Imatinibe 400 mg/dia - 14 anos	Mesilato de Imatinibe 600mg/dia - 9 anos	Mesilato de Imatinibe 400mg/dia - 1 ano
Efeitos colaterais Mesilato de Imatinibe	Cefaleia/ Câibra	Náuseas / Dor óssea / Diarreia	Câibra / Mialgia / Náusea/ Diarreia	Tontura/ Náusea/ Vômito/ Diarreia	Náusea / Dores articulares / Cefaléia	Câibra	Câibra/ Tontura / Enjoo / Diarreia
Alterações Dermatológicas	Ausente	Pruído e vermelhidão em região do glúteo e da barriga	Manchas avermelhadas e pruído em região de nuca, e em genitália	Descamação da pele	Ausente	Manchas pigmentadas em torno do olhos, em região temporal e nas costas	Descamação da pele
Alterações sistêmicas	Ausente	Ausente	Ausente	Doença Renal Crônica / Hipertensão / Diabetes Melitus	Ausente	Ausente	Trauma em tornozelo
Medicamentos em uso	Mesilato de Imatinibe 400mg/dia e Microvlar	Mesilato de Imatinibe 400mg/dia e Plasil	Mesilato de Imatinibe 600mg/dia e Plasil	Mesilato de Imatinibe 300mg/dia / Metformina/ Losartana	Mesilato de Imatinibe 400mg/dia / dipirona Sódica	Mesilato de Imatinibe 600mg/dia / Fluoxetina 20 mg / Dipirona	Mesilato de Imatinibe 400mg/dia, analgésicos e antialérgico
Pigmentação na mucosa	Hiperpigmentação	Hiperpigmentação	Hipopigmentação	Hiperpigmentação	Hiperpigmentação	Hiperpigmentação	Hiperpigmentação
Localização	Palato duro	Palato duro	Palato duro	Palato duro	Palato duro	Palato duro	Palato duro
Sintomatologia	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
Aspecto	Levemente azulado	Moderadamente azulado	Acinzentado claro	Acinzentado	Moderadamente azulado	Moderadamente azulado	Levemente azulado
Tempo de acometimento	Indeterminado	Indeterminado	Indeterminado	Indeterminado	Indeterminado	Indeterminado	Indeterminado

7- DISCUSSÃO

Como relatado por Alvarenga *et al.*(2010) dentre as opções terapêuticas disponíveis para os pacientes com LMC estão a hidroxiureia(HYDREA), o interferon- α e, mais recentemente, o Mesilato de Imatinibe. A hidroxiureia é considerada uma terapia paliativa e utilizada como terapêutica de escolha para pacientes refratários ou intolerantes ao interferon- α . Dentre os casos apresentados, apenas 1 caso não fez uso de Hydrea anteriormente ao início da terapia com o Mesilato de Imatinibe. Os demais utilizaram o Hydrea por um o tempo relativamente curto com uma média girando em torno de 2 meses de uso. O mesmo foi relatado por Li *et al.*(2012), em que o paciente fez uso de Hydrea por aproximadamente 2 meses antes da terapia com o Mesilato de Imatinibe e Wahiduzzaman *et al*, 2008 em que o paciente fez uso do Hydrea durante 1 mês.

Em apenas dois dos casos apresentados os pacientes fizeram uso do Interferon α para o tratamento da LMC anterior ao início da terapia com o MI, esse tempo de uso foi em média de 6 meses e ambos iniciaram após o tratamento com o Hydrea não apresentar resultados satisfatórios. Além disso, Alvarenga *et al*, 2010 relatou também que o interferon- α apresenta uma toxicidade muito alta, e que em muitos casos é necessária a interrupção do tratamento. Dentre os efeitos colaterais relatados ao Interferon- α pode-se citar descamação da pele, rarefação dos cabelos, mialgia, náusea, vômito, diarreia, hiporexia.

Atualmente o Mesilato de Imatinibe é o fármaco de primeira linha utilizado no tratamento de paciente portadores de LMC. Dependendo da fase em que a doença é diagnosticada a dosagem recomendada pode variar de 400mg/dia para pacientes em fase crônica ou 600 mg/dia para pacientes em fase acelerada ou crise blástica. (Parmar *et al*,2001). Dentre os pacientes avaliados apenas dois pacientes fazem o uso contínuo do Mesilato de Imatinibe 600 mg/ dia, estes pacientes apresentaram além da alteração em mucosa de palato duro, alterações dermatológicas persistentes. Outros pacientes também apresentaram alterações dermatológicas mais leves, sendo que dos sete pacientes avaliados apenas dois não apresentaram nenhuma alteração dermatológica. Diversos autores também relataram casos de alguns tipos de alterações dermatológicas associadas ao uso do Mesilato de Imatinibe, como prúido e vermelhidão e descamação da pele (Parmar *et al*, 2001)

Dentre os efeitos colaterais relatados nos casos avaliados podemos destacar cefaléia, cãibra, náusea, diarreia, dor óssea, mialgia, tontura, vômito e dores articulares.

Parmaret *et al*, 2001 também associou tais efeitos colaterais ao uso do Mesilato de Imatinibe, e os mesmos também se encontravam descritos na bula do medicamento. Em um caso, um paciente apresentou lesões características de lesões orais liquenóides, mas que devido a ausência do paciente nas consultas subsequentes não foi possível a realização de biópsia. Pascual *et al*, 2006 também relatou um caso de placas erosivas com diagnóstico de lesão oral liquenóide associado ao uso do Mesilato de Imatinibe.

Todos os pacientes avaliados apresentaram algum tipo de alteração na coloração da mucosa oral na região de palato duro, a coloração variou entre levemente azulado, moderadamente azulado e acinzentado. Como relatado por Mattsson e colaboradores em 2011, isso pode ser devido ao fato que o Imatinibe além de atuar inibindo a tirosina quinase, atua especificamente sobre a proteína c-kit que é um tipo de receptor III de tirosina quinase, tal enzima regula a proliferação, diferenciação, adesão e quimiotaxia de várias células, inclusive dos melanócitos.

8- CONCLUSÃO

É possível concluir que a Hiperpigmentação oral está relacionada ao uso do Mesilato de Imatinibe. Entretanto o efeito das associações medicamentosas na pigmentação oral necessita ser definida.

9-REFERÊNCIAS

- 1- Alawi F. Pigmented lesions of the oral cavity: An update. *Dental clinics of North America*. v. 57, n.4, p. 699-710, Oct. 2013.
- 2- Alvarenga T. *et al.* Efeitos adversos e resposta citogenética em pacientes com leucemia mieloide crônica tratados com imatinibe. *Revista brasileira de hematologia e hemoterapia*. v.32, n.2, p.116-122, 2010.
- 3- Brazzelli V. *et al.* Photoinduced dermatitis and oral lichenoid reaction in a chronic myeloid leukemia patient treated with imatinibmesylate. *Photodermatology, Photoimmunology e Photomedicine*. v.28, n.1, p.2-5, 2012.
- 4- Cid D. *et al.* Chronic myeloid leukemia: an overview of the determinants of effectiveness and therapeutic response in the first decade of treatment with imatinibmesylate in a Brazilian Hospital. *Revista Brasileira Hematologia e Hemoterapia*. v. 35, n.6, p.389-394, 2013.
- 5- Davey M. *et al.* ImatinibMesylate. *Clinical Journal of oncology nursing*. v.6, n.2, p. 118-120, Mar/ Apr. 2002.
- 6- Egg N. *et al.* Racial Melanosis and pigmentation of melanin in the oral cavity- Review of literature. *R. Periodontia*. v.19, n.3, p. 49-55, Sep.2009.
- 7- Ena P. *et al.* Oral lichenoid eruption secondary to imatinib (Glivec). *Journal of Dermatological Treatment*. v.15, n.1, p. 253-255, Apr. 2004
- 8- Faderl S. *et al.* The biology of chronic myeloid leukemia. *The New England Journal of Medicine*. v.341, n.3, p.164-172, Ap.1999.
- 9- Gondak R. *et al.* Oral pigmented lesions: Clinicopathologic features and review of the literature. *Journal section: Oral Medicine and Pathology*. v.17, n.6, p. 919-924, Nov. 2012.
- 10-Kamath V, Setlur K, Yerlagudda K. Oral Lichenoid Lesions - A Review and Update. *Indian Journal of Dermatology*. v. 60, n.1, p.102, Jan. 2015.
- 11-Lenane P, Powell FC. Oral pigmentation. *European Academy of Dermatology and Venereology*. v.14, p. 448-465, 2000.
- 12-Li CC. *et al.* Mucosal Pigmentation Caused by Imatinib: Report of Three Cases. *Head and Neck Pathol*. v. 6, n. 2, p. 290-295, Dec. 2012.
- 13-Lim D, Muir J. Oral lichenoid reaction to imatinib (STI571, Gleevec). *Dermatology*. v.205, n.1, p. 168-171, Feb.2002.

- 14-López J, Villarroel M, Bascones A. Pigmentación inusual del paladar asociada a imatinib. Reporte de caso clínico. *Avances em odontoestomatología*. v.29, n.6, p. 309-314, May.2013.
- 15-Loureiro C. *et al.* Adverse effects of topical and sistemic medications in the oral mucosa. *Revista brasileira de otorrinolaringologia*. v.70, n.1, p.106-111, Jan/Fev. 2004.
- 16-Mattsson U. *et al.* Oral pigmentation in the hard palate associated with imatinibmesylate therapy: a report of three cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral RadiolEndod*. v. 111, n. 5, p. 6-12, May. 2011.
- 17-Mesilato de imatinibe. Responsável técnico Flávia Regina Pegorer. São Paulo. Abbot Novartis Biociências, 2015. Bula de remédio.
- 18-Miot L. *et al.* Physiopatology of melasma. *Anais brasileiros de dermatologia*. v. 84, n.6, p. 623-635, 2009.
- 19-Nico M, Fernandes J, Lourenço S. Liquen plano oral. *Anais brasileiros de dermatologia*. v.86, n.4, p. 633-643, 2011.
- 20-Parmar K, King R. ImatinibMesylate - A New Pill for Chronic Myelogenous Leukemia. *Cancer practice*. v.9, n.5, p. 263-265, Sep/Oct. 2001.
- 21-Pascual J. *et al.* Oral and cutaneous lichenoid reaction secondary to imatinib: report of two cases. *InternationalJournalofDermatology*. v. 45, n.1, p.1471-1473, 2006.
- 22-Resende R, Teixeira R, Vasconcelos F, Silva M, Abreu M, Gomez R. Imatinib-associated hyperpigmentation of the palate in post-HSCT patient. *JournalofCranio-Maxillo-Facial Surgery*. v.40, n.1, p. 140-143, 2012.
- 23-Sabrinath B. *et al.* Pigmentation. *Indian journal of dental advancements*. v.1, n.1, p. 38-45, July.2009.
- 24-Sawyers C. Chronic Myeloid Leukemia. *The New England Journal of Medicine*. v.340, n.17, p.1330-1340, April. 1999.
- 25-Sreeja C. *et al.* Oral pigmentation: A Review. *Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences*. v.7, p.403-408, Aug.2015
- 26-Vigorito A. Influência do Imatinib no resultado do TMO e sua eficácia no tratamento de recaída. *Revista brasileira de Hematologia e Hemoterapia*. v.30, n.1, p.47-51,2008.

- 27-WahiduzzamanM, Pubalan M. Oral and cutaneous lichenoid reaction with nail changes secondary to imatinib: report of a case and literature review. 15;14(12):14 Dec.2008.
- 28-Wall I. Oral lichen planus and oral lichenoid lesions; a critical appraisal with emphasis on the diagnostic aspects. Journal section: Oral Medicine and Pathology. v.14, n.7, p. 310-314, Jul.2009.
- 29-Wong M. *et al.* Oral melanosis after tyrosine kinase inhibition with Imatinib for chronic myelogenous leukemia: Report of a case and review of the literature. Dermatology Online Journal. v.17, n.5, 2011.

APÊNDICES

Apêndice A

FICHA CLÍNICA

Nome:

ID:

Data de Nascimento:

Naturalidade:

Sexo: Feminino Masculino

Cor da pele: Branca Morena Negra

Endereço:

Telefone:

Tabagismo: Fuma

Há quanto tempo :

Quantos cigarros por dia:

Tipo de cigarro:

Parou de fumar

Fumou por quanto tempo:

Parou há quanto tempo:

Quantos cigarros por dia:

Tipo de cigarro:

Nunca fumou

Etilismo: Consome bebidas alcoolicas

Há quanto tempo:

Quantas vezes por semana:

Tipo de bebida:

Parou de beber

Bebeu por quanto tempo:

Parou há quanto tempo:

Quantas vezes por semana:

Tipo de bebida:

Nunca bebeu

Doença de base:

Data do diagnóstico:

Tratamento proposto (Histórico completo de drogas em uso e já usadas para tratamento)

Efeitos colaterais observados após o início do uso do Gleevec:

Alterações dermatológicas observadas após início do uso do Gleevec:

Alterações bucais observadas após o início do uso do Gleevec:

História da doença atual:

Outras alterações sistêmicas:

Medicamentos em uso:

Alergias: Presente Ausente

Higiene Oral:

Escovação 1 vez ao dia

Uso de fio dental 1 vez ao dia

Escovação 2 vezes ao dia

Uso de fio dental 2 vezes ao dia

Escovação 3 vezes ao dia

Uso de fio dental 3 vezes ao dia

Escovação mais que 3 vezes ao dia Uso de fio dental mais que três vezes ao dia

Não escova os dentes

Não usa fio dental

Índice de placa

Scores	Critérios
0	Sem placa
1	Presença de um filme de placa que adere à margem gengival livre e área adjacente do dente. A placa pode ser visto <i>in situ</i> apenas após a aplicação solução evidenciadora ou após uso de sonda sobre a superfície do dente.
2	Acúmulo moderado debrís moles dentro do sulco gengival ou presença de placa visível a olho nu sobre o dente ou margem gengival.
3	Abundância de matéria mole dentro do sulco gengival e/ou no dente e margem gengival.

Histórico de tratamentos odontológicos:

Restaurações Extrações Tratamento endodôntico Cirurgias ressectivas de tecido mole

Uso de prótese total superior

Uso de prótese total inferior PPR superior PPR inferior

EXAME OBJETIVO EXTRA ORAL

Presença de nódulos faciais: Presente Ausente

Presença de manchas faciais: Presente Ausente

Simetria: Simétrico Assimétrico

Presença de manchas em outras partes do corpo: Presente Ausente

Localização: Pernas Braços Tronco Costas Outros

Outras informações:

EXAME OBJETIVO INTRA ORAL

- Alterações na Mucosa
 Ausente
 Presente

- Coloração da Mucosa
 Normocorada
 Coloração alterada

- Presença de Lesões intra orais:

- Ausente
- Presente

- Características de tais lesões:

Localização:

- Palato duro
- Palato mole
- Mucosa jugal
- Assoalho bucal
- Língua
- Gengiva marginal

Tamanho:

- <1 cm
- 3 cm
- 5 cm
- > 10cm

Lesão fundamental

- Mácula
- Placa
- Úlcera
- Vesícula
- Bolha
- Pápula
- Nódulo

Sintomática Assintomática

- Presença de Pigmentações na Mucosa

- Presente
- Ausente

Localização

- Palato duro
- Palato mole
- Mucosa jugal
- Assoalho bucal
- Língua
- Gengiva marginal

Tamanho

- <1 cm
- 3 cm

- 5 cm
- > 10cm

Sintomática Assintomática

Aspecto:

Tempo de acometimento:

- Indeterminado Menos que 1 ano Aproximadamente 3 anos
- Aproximadamente 5 anos Mais que 10 anos

- Outras informações

Apêndice B

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: ProfªTarcília Aparecida da Silva, Sicília Rezende Oliveira (Aluna de graduação) e Luciana Gravito (Aluna de graduação) vinculadas à Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Minas Gerais (FO-UFMG):

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

(37) 9919-2373 (Sicília)

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.

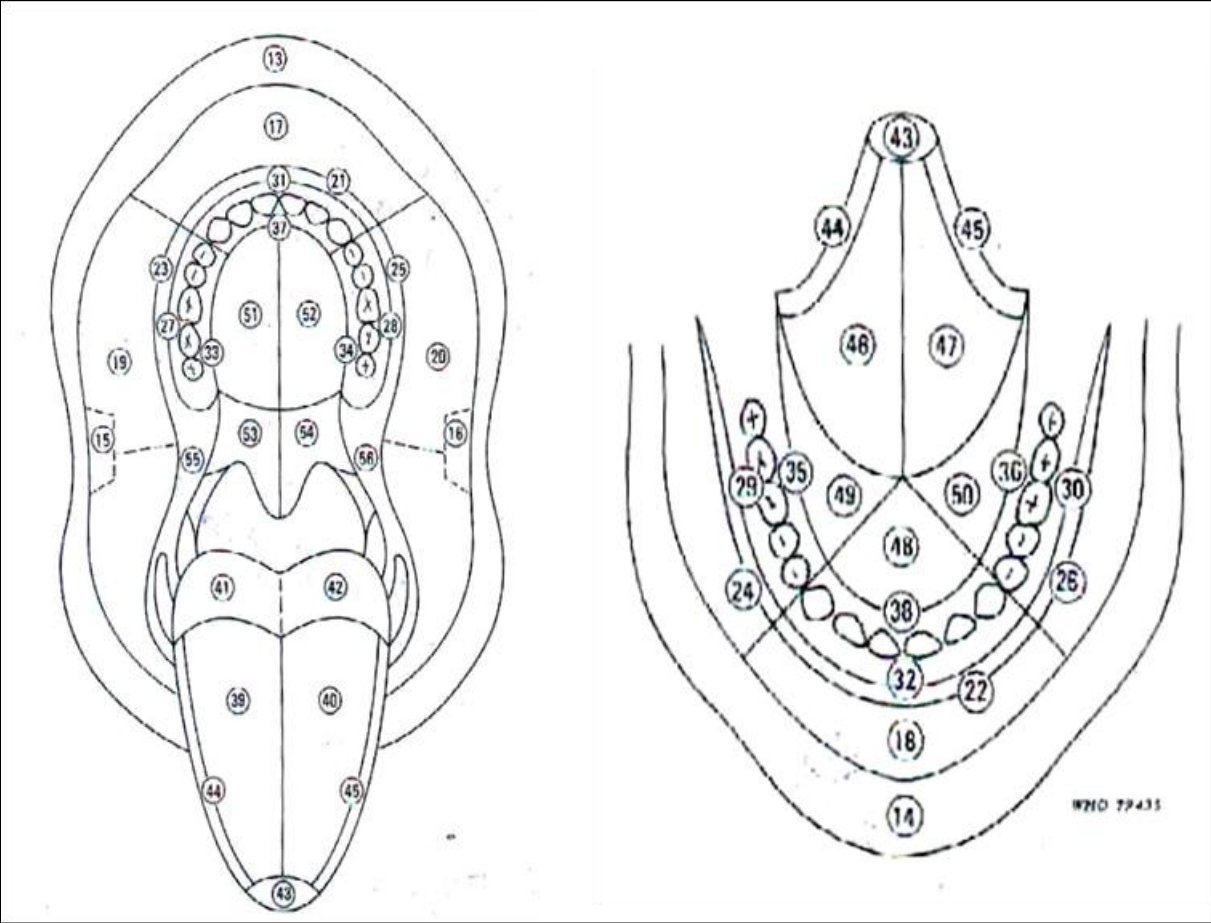
Belo Horizonte, _____ de _____ de 20____.

Paciente participante: _____

Pesquisadores: _____.

Apêndice C

EXAME DA MUCOSA BUCAL



Local da lesão:

Tipo da lesão:

Apêndice D

Documento de Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa



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