

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE ODONTOLOGIA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA

LUÍSA COMERLATO JARDIM

**ASSOCIAÇÃO DE VARIANTES GÊNICAS E DESENVOLVIMENTO  
DE MUCOSITE BUCAL EM PACIENTES PEDIÁTRICOS COM  
LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA E LINFOMA EM  
TRATAMENTO QUIMIOTERÁPICO**

Porto Alegre

2022

LUÍSA COMERLATO JARDIM

**ASSOCIAÇÃO DE VARIANTES GÊNICAS E DESENVOLVIMENTO  
DE MUCOSITE BUCAL EM PACIENTES PEDIÁTRICOS COM  
LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA E LINFOMA EM  
TRATAMENTO QUIMIOTERÁPICO**

Tese de Doutorado apresentada ao programa de Pós-graduação em Odontologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul como requisito à obtenção do título de doutor em Odontologia. Área de concentração: Clínica odontológica/estomatologia.

Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dra. Manoela DominguesMartins

Coorientadora: Prof<sup>a</sup>. Dra. Marina Siebert

Porto Alegre

2022



## AGRADECIMENTOS

Agradeço à Deus/Universo por todas as vitórias e derrotas até aqui. Com certeza cada uma delas foi fundamental para que eu chegasse onde cheguei.

Agradeço aos meus colegas de Doutorado, em especial aos Manoelites, por serem apoio, suporte e a minha melhor torcida. Vocês foram fundamentais.

Agradeço à Renata Zieger e à Stefanie Perotto por se aventurarem comigo nesse projeto e serem grandes parceiras nessa jornada.

Agradeço às minhas colegas de trabalho, Janice Marin, Isabelle Mutti e Patricia Dotto. Mães, mulheres e professoras referências para mim.

Agradeço à Mirian, amiga e colaboradora do nosso lar. Que dedica muito amor à nós e a nossa casa.

Agradeço às minhas irmãs, Helena e Mariana, que mesmo a distância sempre foram incansáveis em me ajudar.

Agradeço à Mariana Bottom, peça fundamental nesse projeto e que me ensinou muito sobre ensinar.

Agradeço à Marina Siebert pela co-orientação e apoio nesse trabalho.

Agradeço ao PPG Odontologia da UFRGS pela oportunidade de aprender com os melhores.

Agradeço às professoras da banca, Dra. Vivian, Dra. Fernanda e Dra. Ana Carolina, por colaborarem com o projeto e mais ainda por serem grandes mulheres e profissionais.

Mas agradeço ainda mais à minha mãe, Carla Jardim, que é meu exemplo de professora/mãe/pesquisadora. E junto dela a prof. Manoela Martins, que em muito se assemelha à minha mãe. Vocês duas, com certeza, são as minhas maiores fortalezas. Exemplos de mulheres, mães e profissionais. Eu almejo ser só um pouco do que vocês são. Obrigada por tanto.

Obrigada também Tiago, meu marido, por tudo. Tudo mesmo. Por entender o quanto eu precisei abrir mão, mesmo que compulsoriamente, em prol dos nossos filhos. Por assumir a nossa família para que eu conseguisse correr atrás dos meus objetivos profissionais. Obrigada por ser o melhor pai que os guris poderiam ter.

Por fim, mas não menos importante, obrigada Gonçalo e Enrico por me fazerem uma pessoa melhor. Nada disso teria sentido se não fosse vocês. Uma tese e dois filhos depois, encerro esses 4 anos de doutorado com um orgulho imenso de tudo que conquistamos. Obrigada por toda força que vocês me dão. Eu amo infinitamente vocês.

"Conheça todas as teorias,  
domine todas as técnicas, mas  
ao tocar numa alma humana,  
seja apenas **outra alma**  
**humana**".

Carl Gustav Jung

## RESUMO

**JARDIM, Luísa Comerlato. 2022. Associação de variantes gênicas e desenvolvimento de mucosite bucal em pacientes pediátricos com leucemia linfoblástica aguda e linfoma em tratamento quimioterápico.** Tese (Pós Graduação em Odontologia - Clinicas Odontológicas - Estomatologia) – Faculdade de Odontologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2022.

Embora seja raro, o câncer infantil é uma importante causa de morbidade e mortalidade neste grupo de indivíduos. Dentre os principais tipos de câncer que afetam este grupo são reportados as leucemias e os linfomas. A quimioterapia (QT) é a principal forma de tratamento para o câncer infantil, o qual se baseia na inibição não-seletiva da proliferação celular. Os quimioterápicos metotrexato (MTX), ciclofosfamida (CTX) e doxorrubicina (DOXO) são amplamente utilizados no tratamento de doenças malignas da infância. Embora eficazes, estes medicamentos desencadeiam vários efeitos adversos, dentre os quais a mucosite bucal (MB). Formas de entendimento individual para redução da toxicidade vem sendo estudadas, dentre elas o impacto das variantes genéticas. O objetivo deste estudo foi analisar a associação entre variantes genéticas e a presença e gravidade de MB em pacientes pediátricos com leucemia linfoblástica aguda (LLA) e linfomas em QT com utilização de MTX, CTX e DOXO. Os dados demográficos e as características do tratamento foram coletados. A MB foi avaliada diariamente pela escala da Organização Mundial da Saúde (OMS), do dia 1 ao dia 15. Amostras de sangue foram coletadas e o DNA foi extraído. As variantes genéticas foram avaliadas por sequenciamento de última geração (NGS) usando um painel de genes personalizado para análise de 20 genes e 67 variantes. A análise de enriquecimento das vias de ontologia gênica foi realizada usando GeneAnalytics™ e a Enciclopédia de Genes e Genomas de Kyoto (KEGG). A análise estatística foi realizada no software R, com valor de p de 0,05. No total 64 pacientes foram incluídos,

sendo 46 com LLA e 18 com linfoma, totalizando 392 ciclos quimioterápicos. Os protocolos mais utilizados foram DOXO predominante (34.2%), CTX predominante (17.3%) e MTX predominante (27.8%). A MB não foi detectada em 134 (34.2%) ciclos, em 122 ciclos (31.1%) foi observado o grau 1, em 100 (25.5%) grau 2 e 36 (9.2%) grau 3. A análise multivariada de ciclos MTX mostrou que a presença de MB foi associada de forma significativa com *ABCC2* rs2273697 e rs17222723, *ABCC4* rs2274406, *GSTM1* rs1056806. Nos ciclos de CTX, *ABCC6* rs9940825, *HSP90AA1* rs4947 e *SLC19A1* rs12659. A DOXO foi associada aos genes *ABCC1* rs35587, *CYP2A7* rs4079366 e *MTHFR* rs1801133. Nossos resultados sugerem que uma ampla gama de genes e variantes podem estar relacionadas com o desenvolvimentos de MB, em pacientes pediátricos em tratamento quimioterápico oncológico para LLA e linfoma, e mais estudos devem ser realizados afim de elucidar essas associações.

**Palavras-chave:** Leucemia, linfoma, mucosite oral, farmacogenética.

## ABSTRACT

**JARDIM, Luísa Comerlato. 2022. Association between genetic variants and the development of oral mucositis in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia and lymphoma undergoing chemotherapy.** Thesis (Postgraduate Program in Dentistry – General Dentistry - Stomatology) – School of Dentistry, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2022.

Although rare, childhood cancer is an important cause of morbidity and mortality. Leukemia and lymphoma are among the main types of cancer that affect children and chemotherapy (CT), which is based on the non-selective inhibition of cell proliferation, is the main form of treatment in such cases. The chemotherapeutic medications methotrexate (MTX), cyclophosphamide (CTX) and doxorubicin (DOXO) are widely used in the treatment of malignant diseases in childhood. Although effective, these medications have several side effects, including oral mucositis (OM). Ways to reduce toxicity have been studied and investigations have been conducted on the impact of genetic variants. The aim of the present study was to analyze the association between genetic variants and the occurrence and severity of OM in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia (ALL) and lymphoma undergoing chemotherapy with MTX, CTX and DOXO. Demographic data and treatment characteristics were collected. OM was assessed daily from Day 1 to Day 15 using the scale recommended by the World Health Organization. Blood samples were taken for the extraction of DNA. Genetic variants were investigated by next-generation sequencing using a personalized panel of genes for the analysis of 20 genes and 67 variants. Gene ontology enrichment pathway analysis was performed using GeneAnalytics™ and the Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG). Statistical analysis was performed in the R environment, with a p-value < 0.05 considered indicative of statistical significance. Sixty-four patients were included in the study (46 with ALL and 18 with lymphoma), with a total of 392



chemotherapeutic cycles. The most frequently used protocols were predominant DOXO (34.2%), predominant CTX (17.3%). OM was absent in 134 cycles (34.2%), whereas Grade 1 OM was detected in 122 cycles (31.1%), Grade 2 was detected in 100 cycles (25.5%) and Grade 3 was detected in 36 cycles (9.2%). The multivariate analysis of MTX cycles revealed that OM was significantly associated with the rs2273697 and rs17222723 variants of the *ABCC2* genes, rs2274406 variant of *ABCC4* and rs1056806 variant of *GSTM1*. In the CTX, OM was associated with rs9940825 in *ABCC6*, rs4947 in *HSP90AA1* and rs12659 in *SLC19A1*. In the DOXO cycles, OM was associated with rs35587 in *ABCC1*, rs4079366 in *CYP2A7* and rs1801133 in *MTHFR*. The present results suggest that a broad gamut of genes and variants may be related to the development of oral mucositis in pediatric patients undergoing chemotherapy for acute lymphoblastic leukemia and lymphoma. Further studies are needed to clarify these associations.

**Keywords:** Leukemia, lymphoma, oral mucositis, pharmacogenetics.

## LISTA DE TABELAS

### Lista de Tabelas da Introdução/Revisão de Literatura

<b>Tabela 1</b> – Avaliação de mucosite bucal de acordo com sua severidade utilizando como base as escalas da OMS, NCI e RTOG.....	25
--	----

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

<i>ABC</i>	<i>ATP-binding cassette</i>
<i>ABCA3</i>	<i>ATP Binding Cassette Subfamily A Member 3</i>
<i>ABCB1</i>	<i>ATP Binding Cassette Subfamily B Member 1</i>
<i>ABCB4</i>	<i>ATP Binding Cassette Subfamily B Member 4</i>
<i>ABCC1</i>	<i>ATP Binding Cassette Subfamily C Member 1</i>
<i>ABCC1-5</i>	<i>Multidrug Resistance Proteins 1–5</i>
<i>ABCC2</i>	<i>ATP Binding Cassette Subfamily C Member 2</i>
<i>ABCC3</i>	<i>ATP Binding Cassette Subfamily C Member 3</i>
<i>ABCC4</i>	<i>ATP Binding Cassette Subfamily C Member 4</i>
<i>ABCC5</i>	<i>ATP Binding Cassette Subfamily C Member 5</i>
<i>ABCC6</i>	<i>ATP Binding Cassette Subfamily C Member 6</i>
<i>ABCG2</i>	<i>ATP Binding Cassette Subfamily G Member 2</i>
<i>ALCL</i>	<i>Linfoma anaplásico de grandes células</i>
<i>ALDH1A1</i>	<i>Aldehyde Dehydrogenase 1 Family Member A1</i>
<i>ALDH3A1</i>	<i>Aldehyde Dehydrogenase 3 Family Member A1</i>
<i>ALDHs</i>	<i>Aldeído desidrogenases</i>
<i>ATP</i>	<i>Adenosina trifosfato</i>
<i>CAEE</i>	<i>Certificado de Apresentação de Apreciação Ética</i>
<i>CBR</i>	<i>Carbonyl Reductase</i>
<i>CT</i>	<i>Chemotherapy</i>
<i>CTX</i>	<i>Ciclofosfamida</i>
<i>CTC</i>	<i>Critérios Comuns de Toxicidade</i>
<i>CYP</i>	<i>Citocromo P450</i>
<i>CYP2A6</i>	<i>Cytochrome P450 Family 2 Subfamily A Member 6</i>
<i>CYP2B6</i>	<i>Cytochrome P450 Family 2 Subfamily B Member 6</i>
<i>CYP2C19</i>	<i>Cytochrome P450 Family 2 Subfamily C Member 19</i>
<i>CYP2C8</i>	<i>Cytochrome P450 Family 2 Subfamily C Member 8</i>
<i>CYP2C9</i>	<i>Cytochrome P450 Family 2 Subfamily C Member 9</i>
<i>CYP3A4</i>	<i>Cytochrome P450 Family 3 Subfamily A Member 4</i>
<i>CYP3A5</i>	<i>Cytochrome P450 Family 3 Subfamily A Member 5</i>
<i>DHFR</i>	<i>Dihidrolotoreductase</i>
<i>DNA</i>	<i>Ácido desoxirribonucleico</i>
<i>DOXO</i>	<i>Doxorrubicina</i>
<i>ERCC2</i>	<i>Excision repair cross-complimentary group 2</i>
<i>FBM</i>	<i>Fotobiomodulação</i>
<i>FDA</i>	<i>Food and Drug Administration</i>
<i>FPGS</i>	<i>Folylpolyglutamate Synthase</i>
<i>GBTO</i>	<i>Grupo Brasileiro de Tratamento do Osteossarcoma</i>
<i>GCO</i>	<i>Global Cancer Observatory</i>
<i>GGO</i>	<i>Gamma-Glutamyl Hydrolase</i>
<i>GLATO</i>	<i>Grupo latinoamericano de tratamento de osteosarcoma</i>
<i>GLOBOCAN</i>	<i>Banco de dados Global Cancer Observatory</i>

GST	Glutathione S-transferase
<i>GST</i>	<i>S-transferase</i>
<i>GSTA1</i>	<i>Glutathione S-Transferase Alpha 1</i>
<i>GSTM1</i>	<i>Glutathione S-transferase M1</i>
<i>GSTP1</i>	<i>Glutathione S-Transferase Pi 1</i>
<i>GSTT1</i>	<i>Glutathione S-Transferase Theta 1</i>
HCPA	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
IARC	Agência Internacional de Pesquisa em Câncer
IL-1 $\beta$	Interleucina 1 $\beta$
IL-6	Interleucina 6
INCA	Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva
ISOO	<i>International Society for Oral Oncology</i>
LB	<i>Linfoma de Burkitt</i>
LH	<i>Linfoma de Hodgkin</i>
LNH	<i>Linfoma não-Hodgkin</i>
LDCGB	<i>Linfoma difuso de grandes células B (LDGCB),</i>
LMPGCB	<i>Linfoma mediastinal primário de grandes células B (LMPGCB),</i>
LL	<i>Linfoma linfoblástico (LL)</i>
LLA	<i>Leucemia linfoblástica aguda</i>
MASCC	<i>Multinational Association of Supportive Care in Cancer</i>
MB	Mucosite bucal
miRNA	microRNA
<i>MS</i>	<i>Metionina Sintase</i>
<i>MTHFR</i>	<i>Metilenotetrahidrofolato reductase</i>
<i>MTHFD1</i>	<i>Methylenetetrahydrofolate Dehydrogenase, Cyclohydrolase And Formyltetrahydrofolate Synthetase 1</i>
<i>MTRR</i>	<i>Metionina sintase redutase</i>
MTX	Metotrexato
HDMTX	<i>Metotrexato high dose</i>
NCI	<i>National Cancer Institute</i>
NF-K $\beta$	Fator nuclear kappa-B
NGS	<i>Next generation sequencing</i>
NIH	<i>National Institute of Health</i>
<i>NC3C1</i>	<i>Nuclear Receptor Subfamily 3 Group C Member 1</i>
OHIP	Programa de Educação e Prevenção em Saúde Bucal
OM	<i>Oral mucositis</i>
OMS	Organização Mundial da Saúde
PBM	<i>Photobiomodulation</i>
<i>PCFT</i>	<i>Proton-coupled folate transporter</i>
PCR	Proteína c reativa
PET-CT	Tomografia Computadorizada por Emissão de Pósitrons
PGM	<i>Personal Genome Machine</i>
PR	<i>Prevalence ratios</i>
<i>RARG</i>	<i>Retinoic Acid Receptor Gamma</i>
<i>RFC1</i>	<i>Replication Factor C Subunit 1</i>
RNA	Ácido ribonucleico

RTOG	<i>Radiation Therapy Oncology Group</i>
SLC06A1	<i>Solute Carrier Family 6 Member 1</i>
SLC19A1	<i>Solute Carrier Family 19 Member 1</i>
SLC22A17	<i>Solute Carrier Family 22 Member 17</i>
SLC22A7	<i>Solute Carrier Family 22 Member 7</i>
SLC28A3	<i>Solute Carrier Family 28 Member 3</i>
SLC31A1	<i>Solute Carrier Family 31 Member 1</i>
SLC49A1	<i>Solute Carrier Family 49 Member 1</i>
SLCO1B1	<i>Solute Carrier Organic Anion Transporter Family Member 1B1</i>
SNPs	<i>Single nucleotide polymorphisms</i>
SNVs	<i>Single nucleotide variants</i>
STROBE	<i>Reporting of Observational Studies in Epidemiology</i>
TCTH	<i>Transplante de células tronco hematopoiéticas</i>
TNF- $\alpha$	<i>Fator de necrose tumoral <math>\alpha</math></i>
TS	<i>Thymidylate synthase</i>
TYMS	<i>Timidilato Sintetase</i>
UGT1A6	<i>UDP Glucuronosyltransferase Family 1 Member A6</i>
UTR	<i>Untranslated region</i>
WHO	<i>World Health Organization</i>
XRCC1	<i>X-Ray Repair Cross Complementing 1</i>

## SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO .....	15
2	REVISÃO DA LITERATURA .....	18
2.1	CÂNCER PEDIÁTRICO.....	18
2.2	LEUCEMIA.....	19
2.3	LINFOMA.....	20
2.4	TRATAMENTO QUIMIOTERÁPICO .....	22
2.5	MUCOSITE BUCAL .....	24
2.6	FARMACOGENÉTICA.....	29
3.	OBJETIVO.....	34
4.	ARTIGO CIENTÍFICO .....	35
	CONSIDERAÇÕES FINAIS .....	36
	REFERÊNCIAS.....	37
	ANEXO I.....	45
	ANEXO II.....	49

## 1 INTRODUÇÃO

O câncer é uma patologia complexa e que impacta drasticamente na saúde pública, com repercussão significativa na qualidade de vida e sobrevida dos pacientes (INCA, 2020; WHO, 2020). No caso de pacientes pediátricos, com idades entre 0-19 anos, o câncer é a principal causa de morte por doença entre crianças e adolescentes, sendo superada somente por acidentes, quando incluídos casos não relacionados à doenças. Dados atualizados estimam mais de 8 mil novos casos nos próximos anos (INCA, 2020). As neoplasias malignas mais comuns nessa população são: leucemias, linfomas, neuroblastoma, tumor de Wilms, retinoblastoma, osteossarcoma e sarcomas (INCA, 2020; WHO, 2020).

As leucemias correspondem a um conjunto de neoplasias malignas que afetam as células hematopoiéticas, com origem na medula óssea, sendo mais diagnosticada em crianças (PHE, 2018). Caracterizam-se pela proliferação desregulada de células precursoras sanguíneas de origem mieloide ou linfóide, podem ser agudas, quando possuem um baixo grau de diferenciação, ou crônicas, com alto grau de diferenciação (SMITH et al., 2005; WIEMELS, 2012). A doença é reconhecida por ser muito heterogênea, que consiste em vários fenótipos clínicos (ILYAS, 2015). O tipo mais comum é a leucemia linfóide aguda (LLA), mas também existe a mielóide aguda (LMA) e crônica (LMC). A LLA está relacionada aos linfócitos, onde a mutação genética no DNA acaba gerando linfoblastos que não amadurecem, não alcançando uma capacidade funcional (INCA, 2020).

Os linfomas representam um grupo heterogêneo de neoplasias linfóides com grande variedade na história natural, no quadro patológico, na origem celular e na resposta ao tratamento. Seus principais tipos são linfoma de Hodgkin (LH) e linfoma não-Hodgkin (LNH), sendo esse primeiro caracterizado pela presença de células grandes e facilmente identificáveis no linfonodo acometido, conhecidas como células de Reed-Sternberg, enquanto o LNH não tem um tipo celular único e sim um complexo número de entidades (INCA, 2020). Os LNH são considerados como neoplasias de

grau intermediário a alto de malignidade, entretanto apresentam grande potencial de cura. A apresentação clínica é muito variada e se correlaciona com o subtipo histológico (INCA, 2020).

O tratamento de ambos diagnósticos supracitados geralmente envolve um esquema de QT adjuvante com as 3 drogas mais eficazes para estas doenças: ciclofosfamida (CTX), doxorubicina (DOXO) e metotrexato (MTX). Os efeitos adversos ocorrem devido a um limite tênue entre as doses antitumorais e a toxicidade. Dentre eles podemos citar vômito, diarreia, dermatites e a mucosite bucal (MB). (LIU *et al.*, 2017; RUHLE *et al.*, 2018).

A MB é um dos principais eventos adversos associados a QT e se apresenta como uma inflamação aguda que pode afetar toda mucosa gastrointestinal. Além da sintomatologia dolorosa, a MB impacta negativamente na nutrição, qualidade de vida, tempo de internação, no plano de gastos, inclusive podendo atrasar e impedir a realização do tratamento (KAUARK-FONTES *et al.*, 2021; MARTINS *et al.*, 2020; MIRANDA-SILVA *et al.*, 2021; RODRIGUES-OLIVEIRA *et al.*, 2021). Já existe na literatura evidências de fatores de risco para o desenvolvimento de MB, dentre eles podemos citar as características individuais do paciente como peso, doenças de base prévias ao tratamento e fatores hematológicos. Além deles, drogas como o MTX, CTX e DOXO são fatores de risco descritos na literatura (FARIAS GABRIEL e al., 2021).

Além destes, características genéticas vem sendo estudadas afim de tentar elucidar a variação de toxicidade entre os indivíduos, avaliando a expressão gênica relacionada a absorção, distribuição, metabolismo e excreção das drogas (MARTINS; WAGNER; LINDEN, 2013; CAMPBELL *et al.*, 2016; OOSTEROM *et al.*, 2018; GONG *et al.*, 2021; VIANA-FILHO *et al.*, 2021). O entendimento dessas variantes, as quais estariam envolvidas a uma maior exposição ao fármaco e, conseqüentemente, aumentariam seus eventos adversos, faz parte de uma estratégia para tentar reduzir a toxicidade de uma forma personalizada baseada na resposta individual à terapia medicamentosa (LUETKE *et al.*, 2014; LIU *et al.*, 2017; GUTIERREZ-CAMINO *et al.*, 2018).



A farmacogenética comprova que os SNP (single nucleotide polymorphism), mutações pontuais que podem ocorrer no DNA, podem ser responsáveis pela resposta terapêutica individual, graus de toxicidade a um fármaco, inclusive impactando na sobrevivência de indivíduos pertencentes a uma determinada população (PEIPEI et al., 2012). Dessa forma, é fundamental a compreensão dos polimorfismos de genes envolvidos nos processos farmacocinéticos e farmacodinâmicos, como o transporte do fármaco, enzimas de metabolização e na seleção das proteínas alvo onde o fármaco vai atuar, bem como em outros genes envolvidos na resposta terapêutica (DEENEN, CATS, BEIJNEN, E SCHELLENS, 2011).

Estudos recentes sugerem uma associação do polimorfismo rs1801133 no gene MTHFR e MB, tal mutação resulta em uma redução de até 65% da sua atividade (LWIN et al. 2006; YAN et al., 2021). A saber, a prevalência desta variante pode se aproximar de 40% da população, a depender do grupo étnico. (FRANCO et al., 1998). Além dela, existem inúmeras enzimas metabolizadoras de fármacos, e o seu profundo conhecimento, principalmente na área oncológica se torna essencial, visando reduzir os eventos e melhorando a eficácia do tratamento quimioterápico pediátrico.

Nesse sentido, a farmacogenética vem a contribuir com o entendimento da variabilidade da expressão gênica individual pode estar relacionada à maior suscetibilidade a doenças, como o desenvolvimento da MB (ELZAGALLAAI; CARLETON; RIEDER, 2021). No entanto, a literatura ainda é escassa quando analisara-se a influência das variantes genéticas e a MB, principalmente se observados pacientes pediátricos, com leucemia ou linfoma, em diferentes protocolos quimioterápicos.

## 2 REVISÃO DA LITERATURA

A revisão da literatura abrangerá os assuntos estudados nesta tese. Para maior compreensão e organização, a revisão da literatura foi dividida nos seguintes tópicos: câncer infantil; LLA, linfoma, tratamento quimioterápico; mucosite bucal e farmacogenética.

### 2.1 CÂNCER PEDIÁTRICO

O câncer infantil é raro, correspondendo a 2-3% dos cânceres. No geral, crianças nos primeiros 15 anos de vida têm um risco cumulativo de ser diagnosticado com câncer de 1 em 412 para meninos e 1 em 472 para meninas, com maior incidência ocorrendo em menores de 5 anos (PUBLIC HEALTH ENGLAND (PHE), 2018). No Brasil, o número de casos novos de câncer infantojuvenis esperados, para cada ano do triênio 2020-2022, será de 4.310 casos novos no sexo masculino e de 4.150 para o sexo feminino. Esses valores correspondem a um risco estimado de 137,87 casos novos por milhão no sexo masculino e de 139,04 por milhão para o sexo feminino (INCA, 2020).

No Brasil, o câncer é a doença que mais mata crianças e adolescentes e é a segunda causa de óbito neste grupo etário, sendo superada somente pelos acidentes e mortes violentas, o que significa que nenhuma outra doença resulta em tantos óbitos infantis quanto o câncer. Entre 2009 e 2013, o câncer motivou cerca de 12% dos óbitos na faixa de 1 a 14 anos, e 8% de 1 a 19 anos. Houve 2.724 mortes por câncer infantojuvenil no Brasil em 2014 (INCA, 2020).

Nas crianças, as células neoplásicas têm origem de células embrionárias primitivas que crescem e se multiplicam rapidamente sendo os tipos mais comuns leucemias, seguidos de tumores do sistema nervoso central, linfomas, tumores sólidos abdominais (Tumor de Wilms e neuroblastoma), osteossarcoma e rabdomiossarcoma (RUHLE *et al.*, 2018).

## 2.2 LEUCEMIA

A leucemia é um tipo de câncer derivado das células formadoras de sangue da medula óssea, mais comumente aquelas relacionadas as células brancas do sangue (NICE, 2016). A classificação das leucemias é feita através das características histológicas e genéticas da linhagem celular da qual é derivada, como dos linfócitos em LLA, e dos decorrentes de células mieloides precursoras das células vermelhas, plaquetas e outros glóbulos brancos definida como LMA (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2019a).

A leucemia é o câncer mais diagnosticado em crianças, sendo responsável por 1/3 dos diagnósticos na infância. Em relação aos fatores de risco, sabe-se que há uma interação complexa entre fatores genéticos, ambientais e imunológicos que ainda não estão completamente entendidos (PHE, 2018). Os tipos mais comuns de leucemia infantil são a LLA e a LMA, além da LMC que é a menos prevalente (HOFFBRAND, MOSS, 2015; WARD *et al.*, 2019). A LLA corresponde a aproximadamente três quartos de todos os casos de leucemias em crianças, com frequência cinco vezes maior que a LMA na população pediátrica (BELSON *et al.*, 2007). Aproximadamente 6000 casos de LLA são diagnosticados nos EUA anualmente, sendo este o câncer mais comum entre as crianças e a causa mais frequente de morte por câncer antes dos 20 anos de idade (STEPHEN, HUNGER, MULLIGHAN, 2015).

Do ponto de vista etiológico, a LLA resulta de alterações genéticas que podem ocorrer num linfoblasto, e que são posteriormente transmitidas à linhagem celular seguinte. A LLA é caracterizada pela expansão clonal das células leucêmicas na medula óssea, linfonodos, timo e baço (MROZEK *et al.*, 2009). Cerca de 85% dos casos de LLA são de linhagem de células B, enquanto os 15% restantes são de linhagem de células T (ZHAO *et al.*, 2013).

Os sintomas iniciais das leucemias são de difícil diagnóstico, uma vez que podem mimetizar doenças menos graves da infância. Na maior parte das vezes os sintomas iniciais são decorrentes da hematopoiese alterada, com consequente anemia, trombocitopenia e granulocitopenia. A anemia pode se manifestar com fadiga, fraqueza, palidez, mal-estar, dispneia aos esforços, taquicardia e dor torácica aos esforços. A trombocitopenia pode causar sangramento de mucosas, hematomas que ocorrem com facilidade,

petéquias/púrpura, epistaxe, gengivas com sangramento e sangramento menstrual intenso. Hematúria e sangramento gastrointestinal não são comuns. Os pacientes podem apresentar hemorragia espontânea, incluindo hematomas intracranianos ou intra-abdominais. Granulocitopenia ou neutropenia pode levar a alto risco de infecções, incluindo aquelas de etiologia bacteriana, fúngica e viral. Além disso, os pacientes podem apresentar febre e infecção grave e/ou recorrente. Infiltração de órgãos por células leucêmicas pode resultar em aumento do fígado, baço e linfonodos. A infiltração periosteal e da medula óssea pode causar dores ósseas e nas articulações, em especial nas crianças com LLA. A penetração no sistema nervoso central e a infiltração meníngea são comuns e podem resultar em paralisia de nervos cranianos, cefaleia, sintomas visuais ou auditivos, estado mental alterado e ataque isquêmico transitório/acidente vascular encefálico (ELGARTEN, APLENC, 2020; AMERICAN CANCER SOCIETY, 2019b)

Um dos protocolos de maior notoriedade internacional para tratamento de LLA é o desenvolvido pelo grupo alemão Berlim-Frankfurt-Munich (BFM). Esse protocolo utiliza a estratificação dos pacientes conforme grupos de risco para ocorrência de recidiva, associando diferentes quimioterápicos (CTX, daunorrubicina, vincristina, etoposide, DOXO, ara-c, ifosfamida, MTX, vimblastina, idarrubicina). Os pacientes com maior risco são tratados com QT mais citotóxica. A principal forma de tratamento da LLA envolve quimioterápicos com esquemas divididos em 4 fases gerais da QT: indução da remissão, consolidação pós-remissão, manutenção e intensificação temporárias e manutenção. Desde que este regime foi introduzido, foram observadas melhorias notáveis na sobrevivência, com taxas de sobrevivência sem eventos de 5 anos de até 85% e taxas de sobrevivência geral de até 90% (HUNGER, MULLIGHAN, 2015).

### **2.3 LINFOMA**

Os linfomas podem ser classificados como linfoma de Hodgkin (LH) e linfoma não-Hodgkin (LNH). Os LNHS da infância incluem linfoma de células B maduras de alto grau, linfoma de Burkitt (LB), linfoma difuso de grandes células B (LDGCB), linfoma mediastinal primário de grandes células B (LMPGCB),

linfoma anaplásico de grandes células (ALCL) e linfoma linfoblástico (LL) (IYER, 2013).

A incidência dos LNH aumenta com a idade (SANDLUND et al., 1996). Os LNH são incomuns em crianças abaixo de cinco anos de idade e a incidência aumenta com a idade, com alguns estudos relatando um pico de incidência dos quatro aos 11 anos de idade (WEIDMANN et al., 1999). Em uma casuística no nordeste do Brasil a média de idade ao diagnóstico foi de 6,1 anos (PEDROSA et al., 2007). Quanto ao gênero, há uma prevalência do gênero masculino, com uma proporção de 3:1, exceto nos lactentes menores de um ano de idade. Na LLA ambos os gêneros são igualmente afetados. Entretanto, na LLA de célula T, uma doença agora conhecida como relacionada com os LNH, observa-se um predomínio nos meninos (WEIDMANN et al., 1999).

Em crianças, as manifestações clínicas dos LNH são muito diferentes das do adulto. A manifestação dominante vai depender da localização e extensão do tumor. A maioria dos LNH tem localização extranodal: massa abdominal, mediastinal ou na região da cabeça e do pescoço (MURPHY et al., 1989). Os sinais e sintomas variam conforme a localização na qual o tumor se desenvolve. Nos casos em que o tumor se desenvolve em linfonodos do pescoço, axilas e virilha, formam-se ínguas, as quais geralmente são indolores. Em situações de doença na região do tórax, a presença de tosse é percebida, assim como falta de ar e dor abdominal. Ao se desenvolver na pelve ou no abdômen, os sintomas manifestados envolvem desconforto e distensão abdominal. Além destes, os pacientes podem apresentar febre, cansaço, fadiga, suor noturno, perda de peso sem causa aparente e coceira generalizada (KELLY, 2015).

Com o advento da terapia direcionada, a sobrevivência de até 5 anos após o diagnóstico de linfoma ou de leucemia dos pacientes pediátricos, nos seus primeiros 15 anos de vida, melhorou para 70-80% e aproximadamente 90% dos casos, respectivamente. Dessa forma, o diagnóstico precoce contendo tanto a completa imunohistoquímica como o perfil molecular do tumor são de extrema importância para o tratamento. O manejo inicial dos sintomas se concentra no tratamento de quaisquer complicações causadas pela malignidade do tumor e na estabilização da criança antes de iniciar a terapia específica (BRAYLEY et al., 2019; GATTA et al., 2005).

Os protocolos terapêuticos desenvolvidos pelo grupo americano de

oncologia pediátrica (Children's Oncology Group) norteiam o tratamento dos linfomas infantis. (Children's Oncology Group, 2021). Esse protocolo utiliza das drogas MTX, CTX, DOXO, ara-c (citarabina), etoposide, vincristina, ifosfamida, carboplatina e dacarbazina. De um modo geral, o prognóstico para crianças com LNH é excelente, embora existam alguns subtipos de maior risco. A este respeito, LMPGCB está geralmente associado a um resultado pior do que LB ou LDGCB em estágio comparável. A sobrevida livre de eventos a longo prazo para crianças com ALCL é de aproximadamente 70% (SANDLUND, 2015). A alta eficácia do tratamento é alcançada com QT de alta dose. O refinamento e a redução da RT foram implementados com base nos resultados de estudos de grupos colaborativos, de modo que a radiação foi completamente eliminada para alguns pacientes (MAUZ-KÖRHOLZ *et al.*, 2015).

## 2.4 TRATAMENTO QUIMIOTERÁPICO

A QT é o principal elemento do tratamento para o câncer infantil. Este tratamento tem como mecanismo fundamental a inibição não-seletiva da proliferação celular, isto porque a maior parte dos alvos moleculares sobre os quais os quimioterápicos atuam estão também presentes em células não-tumorais, de forma que esses agentes apresentam baixa ou nenhuma seletividade (RUHLE *et al.*, 2018).

Os fármacos utilizados na QT para o paciente oncopediátrico exibem, de modo geral, estreitas janelas terapêuticas e, portanto, as diferenças entre as doses que produzem o efeito antitumoral e as que causam toxicidade são bastante pequenas. Por este motivo, a QT tem sido associada a uma série de efeitos adversos que podem levar à modificação ou interrupção do tratamento quimioterápico resultando na redução da qualidade de vida e/ou da sobrevida do paciente. Estes efeitos adversos incluem vômito, diarreia, toxicidade hepática e renal, alopecia, dermatites, MB e mielossupressão. Por vezes, grave toxicidade é observada após o uso de doses necessárias para a obtenção dos efeitos terapêuticos. O aprimoramento da QT está relacionado ao aumento da distância entre as curvas 'dose x resposta' e 'dose x toxicidade'. Além da toxicidade, outra complicação que ocorre frente ao tratamento quimioterápico convencional é a resistência às drogas, que ocorre mesmo com o uso da poliquimioterapia, que

tem por objetivo atingir diferentes alvos moleculares e vias intracelulares justamente para reduzir a probabilidade de isso ocorrer (LIU *et al.*, 2017; RUHLE *et al.*, 2018). Dentre os diversos quimioterápicos comercialmente disponíveis, o MTX, CTX e DOXO são de relevância no presente estudo, uma vez que são amplamente utilizados no tratamento de doenças malignas da infância e desencadeiam efeitos adversos bastante importantes dentre os quais destaca-se a MB (CINASEURO *et al.*, 2017; LIU *et al.*, 2017).

O MTX é um agente antimetabólito, análogo do folato, sendo uma estratégia de QT intravenosa em altas doses (HD-MTX) para o tratamento de LLA (ASSELIN *et al.*, 2011; CHANG *et al.*, 2017). A farmacocinética do MTX apresenta uma ampla variabilidade interindividual. No entanto, é altamente divulgado que tanto a eficácia quanto a toxicidade estão diretamente relacionadas à exposição ao fármaco (SCHMIEGELOW, 2009). Por isso, é fundamental que sejam mantidas as concentrações plasmáticas de MTX dentro da faixa citotóxica para células leucêmicas, mas abaixo daquelas associadas à toxicidade. Alterações na eliminação desse fármaco se traduzem em altas concentrações plasmáticas em tempos prolongados, o que pode agravar o desenvolvimento de efeitos adversos como danos funcionais e estruturais ao trato gastrointestinal (MEDELLIN *et al.*, 2020; OOSTEROM *et al.*, 2018).

A CTX é uma das drogas anticâncer mais antigas e se caracteriza como um agente alquilante. Além dos efeitos antimitóticos e anti-replicativos, a CTX tem propriedades imunossupressoras e imunomoduladoras. A ação da CTX ocorre independentemente do ciclo celular, embora as células de proliferação rápida sejam mais sensíveis à sua ação. Os efeitos colaterais mais importantes são leucopenia e trombocitopenia, anemia, toxicidade da bexiga e do coração, sendo todos esses efeitos adversos altamente dose-dependentes (AHLMANN, HEMPEL, 2016; CANDEIAS, GAIPL, 2016).

A DOXO é uma antraciclina derivada de bactérias pertencentes ao gênero *Streptomyces*, sendo considerada um agente eficaz comumente utilizado para tratar diversos tipos de cânceres (KHASRAW, BELL, 2012). O mecanismo de ação deste fármaco nas células tumorais se dá a partir da inibição da topoisomerase II, intercalação de DNA e geração de radicais livres (DENARD *et al.*, 2012). Ainda que a DOXO seja eficaz em destruir as células cancerosas, ela também exerce efeitos citotóxicos em células normais em vários órgãos,

incluindo o coração, o cérebro e os rins, sendo que a cardiotoxicidade mostrou ser o principal efeito adverso em pacientes com câncer tratados com este medicamento (CHEN, AI, 2016; LONGHI *et al.*, 2007 ).

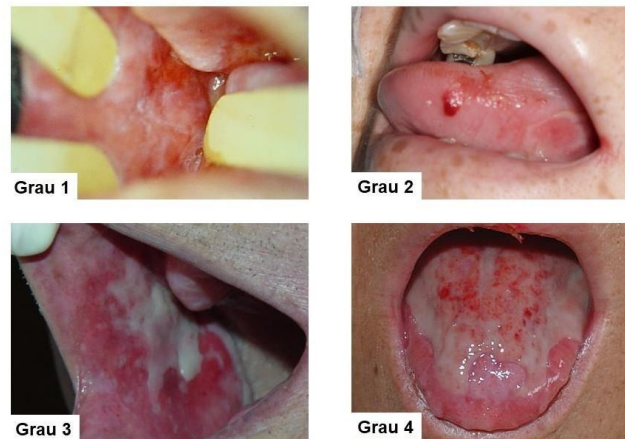
## 2.5 MUCOSITE BUCAL

A MB é um efeito adverso importante, e se caracteriza como uma reação inflamatória aguda em resposta a numerosos agentes quimioterápicos e radioterapia em cabeça e o pescoço e que causa um impacto negativo na qualidade de vida dos pacientes. Clinicamente, a MB se apresenta como eritema e ulcerações em vários graus de intensidade podendo afetar o estado nutricional do paciente, ser extremamente dolorosa, requerendo o uso de analgésico e aumentando o risco de infecções. Além disso, as evidências científicas mostram que a MB pode levar a redução na intensidade da dose de QT, atrasar o tratamento, aumentar do uso de recursos adicionais, de consultas, hospitalizações, hospitalizações prolongadas e afetar a qualidade de vida (KAUARK-FONTES *et al.*, 2021; MARTINS *et al.*, 2020; RODRIGUES-OLIVEIRA *et al.*, 2021).

A MB pode ser classificada considerando o estado físico e nutricional do paciente, assim como o aspecto clínico da boca (PARULEKAR *et al.*, 1998). De acordo com esta classificação, a MB varia do grau 0 ao grau 4. O 0 (zero) significa ausência de anormalidade detectada, já quando há presença de eritema sem tratamento necessário caracteriza a pontuação 1, na pontuação 2 há quadro sintomático doloroso sem necessidade de analgésicos, já comprometendo a alimentação, no caso de pontuação 3, há presença de ulceração dolorosa exigindo o uso analgésicos e impossibilitando a alimentação, finalmente no grau 4 ocorre a presença de necrose com necessidade de nutrição parenteral (WHO, 1979) (Figura 1). Outra forma de classificação é pelo *National Cancer Institute* (NCI), que considera grau 0 ausência de MB, grau 1 quando há presença de úlceras sem sintomatologia dolorosa ou dor leve associada à eritema, grau 2 na presença de eritema doloroso, edema ou úlceras mas mantendo a alimentação por via oral, grau 3 na presença de eritema doloroso, edema ou úlceras e indicação de nutrição parenteral, grau 4 o indivíduo apresenta ulceração grave com necessidade de nutrição parenteral ou entubação profilática e, por fim, grau 5 em caso de morte associada à toxicidade (SONIS *et al.*, 1999) (Tabela 1)



**Figura 1.** Aspecto clínico da MB de acordo com a classificação da OMS.



Fonte: acervo dos autores

**Tabela 1-** Avaliação de mucosite bucal de acordo com sua severidade utilizando como base as escalas da OMS e NCI.

Grau de mucosite	OMS	NCI
0	Sem alterações	Sem alterações
1	Eritema, lesões assintomáticas	Úlceras assintomáticas, eritema, leve dor na ausência de lesões
2	Eritema, úlceras, pode ingerir sólido	Eritema doloroso, edema ou úlceras, alimentação possível
3	Eritema, úlceras, só pode ingerir líquidos	Eritema doloroso, edema ou úlceras que requerem hidratação

4	Úlceras confluentes, alimentação não é possível	Úlceração grave ou com necessidade de suporte nutricional parenteral ou enteral ou intubação profilática
5	-	Morte relacionada à toxicidade

---

Fonte: da autora

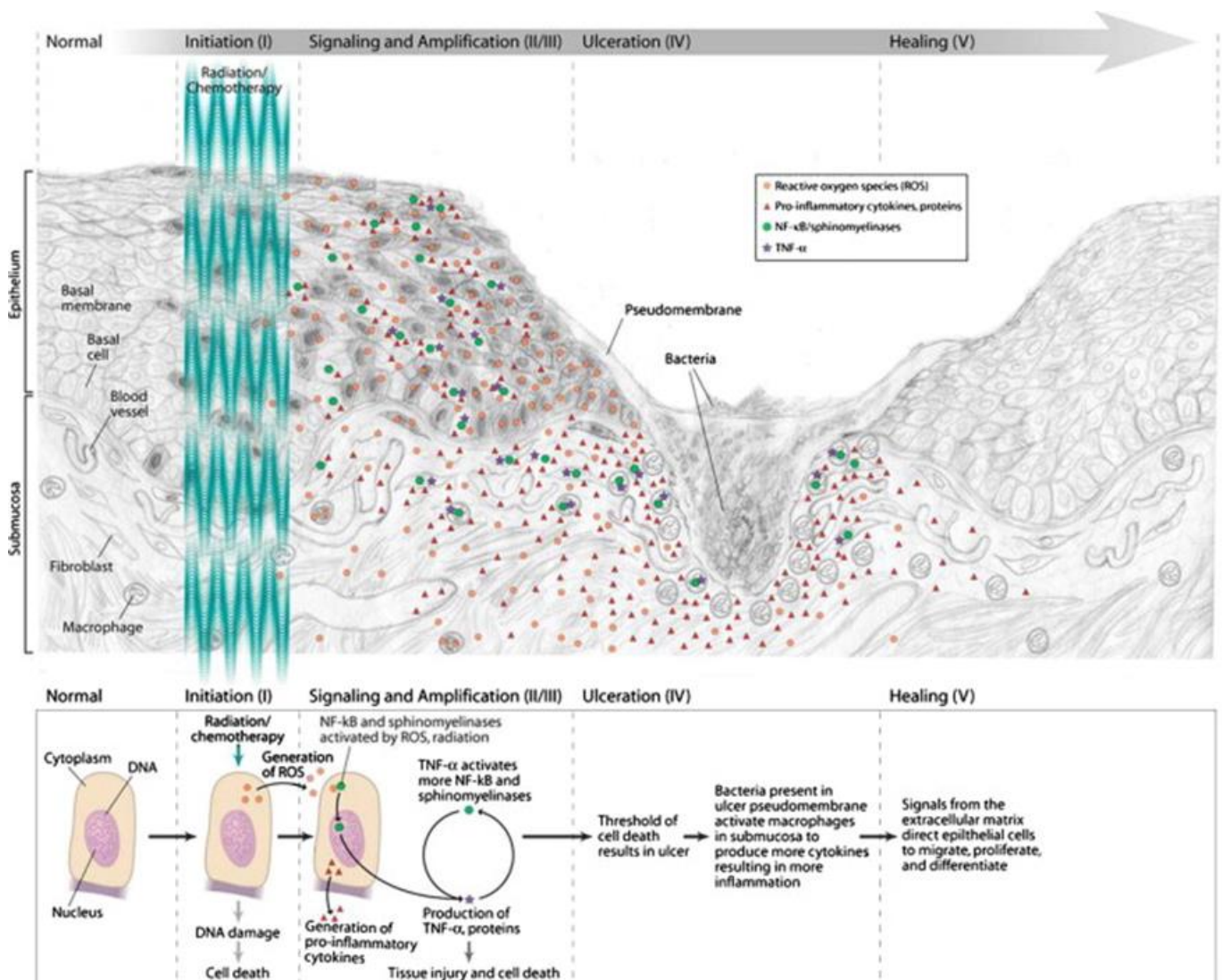
Em relação aos mecanismos a qual a MB se desenvolve após a exposição a quimioterápicos ainda não está muito clara na literatura. O que temos bem elucidado na literatura, desde os estudos de Sonis e colaboradores (1998 e 2004) são as fases na qual a MB evolui: 1ª fase - iniciação; 2ª fase - resposta inicial ao dano primário; 3ª fase - amplificação da sinalização; 4ª fase - ulceração; 5ª fase- cicatrização/cura (Figura 2).

Na fase de iniciação, o agente agressor gera um estresse oxidativo ao DNA das células com a liberação de espécies reativas de oxigênio, iniciando uma cascata de eventos biológicos e imunológicos que leva a apoptose celular e danos ao tecido conjuntivo. Na sequência, a ativação de fatores de transcrição (NF-κB) e de citocinas pró-inflamatórias (TNF-α, IL-1β e IL-6), sinalizam o processo de apoptose e impedem o mecanismo de crescimento e diferenciação celular, por fim, resultando na morte de células epiteliais. Progredindo pra fase 3, ocorre a ativação de fatores de transcrição que orientam e modulam a resposta ao dano (BOCKEL *et al.*, 2018; SONIS, 2004).

A produção de citocinas pró-inflamatórias ocorre nessa fase vindo a causar agressões adicionais ao dano iniciado pela radiação ou agente quimioterápico (SONIS, 2004; LOGAN, *et al.*, 2007). Em um ponto de vista clínico, chega-se na fase mais significativa, a fase ulcerativa, ou fase 4, é onde ocorre a perda da integridade da mucosa, levando a sintomatologia dolorosas e passíveis de colonização bacteriana. Por fim, a fase de cicatrização, ou fase 5 ocorre após cerca de 2 a 3 semanas após o agente agressor, e na maioria dos casos ocorre de forma espontânea (SONIS, 2004; KWON, 2016). Especificamente nos casos de MB induzida por quimioterápicos, o processo de reparo usualmente ocorre entre o 14º e 21º dia após o início do tratamento.

Apesar de avanços nas últimas décadas, mais estudos precisam ser realizados afim de esclarecer esses mecanismos (SONIS, 2004; SONIS; VILLA, 2018; BOCKEL *et al.*, 2018).

**Figura 2.** Esquema ilustrativa das 5 fases da patobiologia da mucosite bucal.



Fonte: SONIS (2009)

A mucosa labial, jugal, língua, assoalho de boca e palato mole são mais afetados pela MB do que os tecidos queratinizados, como o palato duro. Os

agentes quimioterápicos parecem ser os principais fatores para o desenvolvimento de MB em pacientes pediátricos, sendo as altas doses de MTX fortemente relacionadas ao desfecho (CURRA *et al.*, 2021; RIBEIRO *et al.*, 2019; VALER *et al.*, 2020). Outros fatores de risco para o desenvolvimento da MB relatados são parâmetros hematológicos, hepáticos e renais, doença de base, microbiota oral, perfil genético e biomarcadores (de FARIAS GABRIEL *et al.*, 2021).

A incidência e gravidade da MB em pacientes oncológicos adultos são bem conhecidos e dependem do tipo de protocolo usado em relação a agentes específicos e esquemas de dosagem, no entanto, poucos estudos em oncologia pediátrica foram conduzidos (CHENG *et al.*, 2011; SHOUVAL *et al.*, 2019). De acordo com a revisão sistemática realizada por Gabriel *et al* (2021), a MB apresenta uma incidência variável em paciente oncopediátricos, variando de 20 à 80% em paciente submetidos à QT. Curra *et al* (2021) avaliaram a incidência e os fatores de risco para MB em pacientes com câncer infantil em QT e demonstraram que alguns protocolos de QT foram associados a uma maior incidência de graus severos de MB. Além disso, demonstraram que outras toxicidades como hematológicas, hepáticas e renais ocorreram em associação com a gravidade da MB. Neste estudo os autores avaliaram 112 pacientes oncológicos pediátricos e um total de 829 ciclos de QT e observaram uma incidência geral de MB de 63,57% sendo que deste, 8,44% apresentaram graus severos de MB (graus 3 e 4). Em estudos semelhantes, a incidência de MB variou de 18 a 80% e de 14 a 18,6% para graus severos (ALLEN *et al.*, 2018). Essas variações na incidência de MB podem ocorrer devido às diferenças em cada estudo em relação metodologia, tipos de tumor, combinações de QT, tipo de profilaxia usada e histórico genético. Outro fator que pode afetar essa incidência é que muitos estudos não ofereceram nenhum protocolo preventivo para MB.

Fatores associados com desenvolvimento de MB tem sido descritos na literatura, incluindo tipo de drogas quimioterápicas, doses dos agentes quimioterápicos, idade, estado nutricional e polimorfismos genéticos que codificam enzimas responsáveis pelo metabolismo, transporte, e excreção de drogas quimioterápicas. Crianças com malignidades hematológicas apresentam MB com mais frequência do que aqueles com tumores sólidos (de FARIAS GABRIEL *et al.*, 2021).

Os sintomas associados à MB em crianças e adolescentes submetidos a QT incluem disfagia, dislalia, maior uso de analgésicos além do aumento dos níveis de estresse psicológico nesses pacientes (CHENG *et al.*, 2012; CIDON, 2018; MAZHARI *et al.*, 2018). Além disso, a MB pode aumentar a mortalidade em até 40% em casos graves (MILLER *et al.*, 2012). Apesar de diversos estudos avaliarem o manejo do paciente pediátrico com MB, as evidências ainda não são concretas, o *guideline* proposto pela Associação Multinacional de Cuidados de Suporte em Câncer e da Sociedade Internacional de Oncologia Oral (MASCC/ISOO) (MIRANDA-SILVA *et al.*, 2021) publicou orientações sobre o uso de fotobiomodulação, reforçando os cuidados bucais combinados com diversos agentes, assim como sugerindo a crioterapia e o uso de morfina 0,2% tópica em casos específicos. Dessa forma, a prevenção, avaliação e tratamento destas complicações no tratamento do paciente pediátrico com câncer e seu impacto na qualidade de vida se faz necessária.

A manifestação dos diferentes efeitos adversos, dentre eles a MB, assim como, a resposta frente ao tratamento varia entre os indivíduos submetidos ao mesmo protocolo quimioterápico. Tanto os efeitos adversos como a resposta à terapia podem ser moduladas pelo estado de saúde do indivíduo, influências ambientais e características genéticas. Tem sido demonstrado que variações genéticas alteram a suscetibilidade de grupos de pessoas a vários medicamentos (BASILE *et al.*, 2019; LIU *et al.*, 2017).

## **2.6 FARMACOGENÉTICA**

A farmacogenética estuda como a variabilidade da expressão gênica individual pode estar relacionada à maior suscetibilidade a doenças, bem como influenciar na resposta ao tratamento farmacológico em nível celular, ou seja, busca a causa genética para variações na resposta individual. Já a farmacogenômica é a análise genômica desses determinantes genéticos, embora usualmente os dois termos sejam utilizados como sinônimos (ELZAGALLAAI; CARLETON; RIEDER, 2021). Utilizar a farmacogenética como movimento para a medicina individualizada ou personalizada vem crescendo. As variações em um gene podem afetar a farmacocinética ou a farmacodinâmica de um medicamento, o que, por sua vez, afeta os resultados clínicos. A

farmacocinética é o processo pelo qual uma droga é absorvida, distribuída, metabolizada e excretada pelo corpo; farmacodinâmica é o efeito de uma droga no corpo. Esses fatores podem determinar potencialmente a eficácia ou toxicidade de um medicamento; por exemplo, uma variante genética pode levar ao aumento das concentrações plasmáticas do medicamento, o que, por sua vez, se traduz em aumento da eficácia do medicamento ou efeitos adversos (FENG; XIE, 2016; WANG, 2010).

Em farmacogenética, variantes genéticas e mutações são conceitos importantes que devem ser destacados. Costuma-se definir variante genética como uma variante da sequência de DNA presente em mais de 1% da população geral; se uma variante estiver em menos de 1% da população, ela é considerada uma mutação. No entanto, com o aumento no número de genes nas bases de dados, sabe-se que esta distinção não é assim tão linear e ambas são consideradas variantes genéticas (MALSAGOVA *et al.*, 2020; WAKE *et al.*, 2019). As variantes genéticas mais estudadas e que ocorrem mais frequentemente são chamadas de *single nucleotide polymorphisms* (SNP) e consiste na substituição de uma única base nitrogenada (ZHOU, 2020). Estudos sobre farmacogenética em oncologia têm focado na análise de variantes de sequência em genes envolvidos no metabolismo dos quimioterápicos mais utilizados na prática clínica e que estão relacionados à maior número e gravidade de efeitos adversos (MARTINS, *et al.*, 2013). A presença de alterações na sequência de regiões promotoras pode ocasionar alterações na transcrição do gene-alvo e até mesmo modificar a sequência da proteína e sua função biológica. Diferentes variantes em genes que regulam os processos de metabolismo e transporte de fármacos estão sendo relatados como marcadores para prever a eficácia de tratamento e os efeitos adversos (GUTIERREZ-CAMINO *et al.*, 2018; LIU *et al.*, 2017).

Em relação a vários agentes citotóxicos utilizados na terapia antineoplásica, foi evidenciado que variantes em genes que codificam enzimas envolvidas em seu metabolismo estão associadas à superexposição sanguínea ao fármaco, levando a maior risco de toxicidade. A genotipagem desses genes antes do tratamento é uma estratégia valiosa para prevenir efeitos colaterais e prever a resposta individual à terapia medicamentosa (BOUVET *et al.*, 2020). Diversas variantes em genes que regulam os processos de metabolismo e

transporte de fármacos estão sendo relatados como marcadores para prever a eficácia de tratamento (TOHKIN, 2010). Os genes da família CYP (citocromo P450) e ABC (*ATP binding-cassete*) apresentam variantes que influenciam na resposta terapêutica e toxicidade do tratamento quimioterápico. O gene *CYP2C9* codifica enzimas hepáticas consideradas metabolizadoras de primeira fase de quimioterápicos como o MTX, CTX e DOXO. Variantes desse gene alteram a expressão e atividade dessas enzimas e consequentemente a toxicidade das drogas (GERVASINI, VAGACE, 2012; TULSYAN, *et al.*, 2014). O gene *ABCC2* codifica enzimas relacionadas ao transporte e eliminação de quimioterápicos. Variantes deste gene têm sido associadas a menor sobrevida em pacientes submetidos a QT e aumento da toxicidade (CARONIA *et al.*, 2011; LIU, *et al.*, 2014).

O MTX é um quimioterápico que atua por meio da inibição competitiva de enzimas que utilizam folato (isoladamente ou em combinação com outros agentes antineoplásicos; em baixas ou altas doses). É eficaz no tratamento de vários tipos de câncer, como leucemia, linfoma, osteossarcoma, bem como doenças autoimunes, como artrite reumatoide. Apresenta uma ampla variabilidade interindividual em sua biodisponibilidade, resultando não apenas em ajustes contínuos de dose, mas também na frequente descontinuação do tratamento por toxicidade. Os eventos adversos comuns incluem efeitos colaterais gastrointestinais, MB, elevação das enzimas hepáticas, neurotoxicidade, toxicidade hematológica ou até morte (FENG; XIE, 2016; GERVASINI; MOTA-ZAMORANO, 2019). Variantes do gene *MTHFR* que codifica a enzima metilenotetrahidrofolato redutase estão associadas a alterações nos níveis plasmáticos de MTX e à eficácia e toxicidade. Entre estes, foram identificadas duas variantes, c.677C> T (Ala222Val) rs1801133 e c.1298A> C (Glu429Ala) rs1801131 que reduzem a atividade enzimática de *MTHFR*. O risco de desenvolver toxicidade relacionada ao MTX, especialmente hepática, toxicidade gastrointestinal, leucopenia, neurotoxicidade, foi significativamente associado a c.677C> T (GERVASINI; MOTA-ZAMORANO, 2019; LAMBRECHT *et al.*, 2017). Além disso, diversos estudos demonstraram que variantes genéticas em *SLCO1B1* estão associadas à depuração do MTX (CSORDAS *et al.*, 2014; LIU, S. G. *et al.*, 2017; LOPEZ-LOPEZ *et al.*, 2011; RADTKE *et al.*, 2013; RAMSEY *et al.*, 2013; TREVIÑO *et al.*, 2009; ZHANG *et*

*al.*, 2014). Várias proteínas de membrana, membros da família *ABC*, estão envolvidas no transporte do MTX para fora das células, sendo de particular interesse seu estudo na LLA na infância, dentre elas estão: *ABCB1*, *ABCC1*, *ABCC2*, *ABCC3*, *ABCC4* e *ABCG2* (GERVASINI; MOTA-ZAMORANO, 2019).

A DOXO é um agente antitumoral da família das antraciclinas utilizado em mais da metade dos protocolos de tratamento do câncer infantil. Seu uso está associado à cardiotoxicidade manifestada como disfunção cardíaca assintomática e insuficiência cardíaca congestiva e os genes frequentemente relacionados a esse desfecho são: *RARG*, *SLC28A3*, *SLC22A17*, *SLC22A7*, *UGT1A6*, *ABCC1*, *ABCC2*, *ABCC5*, *ABCB1*, *ABCB4* e *CBR* (AMINKENG *et al.*, 2015; ELZAGALLAAI; CARLETON; RIEDER, 2021; VON HOFF *et al.*, 1979).

A CTX é um agente antineoplásico e imunossupressor do grupo dos *Agentes Alquilantes do tipo Mostarda Nitrogenada*. É comumente usada no tratamento de linfomas; leucemia; neuroblastoma; retinoblastoma; e tumores sólidos da infância, como osteossarcoma, sarcoma de Ewing, rabdomyosarcoma e meduloblastoma e requer ativação através de enzimas *CYP* para atuar como agente alquilante. A desintoxicação de metabólitos reativos da CTX é realizada através de oxidação de aldeído desidrogenases (ALDHs) ou por conjugação mediada pela glutiona S-transferase (*GST*). Portanto, variantes genéticas de *CYP2B6*, *CYP2C9*, *CYP2C19*, *CYP3A4*, *CYP3A5*, *GSTA1*, *GSTP1*, *ALDH1A1* e *ALDH3A1* podem interferir na farmacocinética da CTX (ELZAGALLAAI; CARLETON; RIEDER, 2021; ROY *et al.*, 1999).

Em relação à MB, estudos preliminares sugerem associação da variante C3435T (rs1045642) no gene *MDR-1* com o desenvolvimento de MB (BEKTAŞ-KAYHAN *et al.*, 2012). A alteração G80A no gene *SLC19A1* (rs1051266), que codifica o transportador RFC1, está associada às concentrações plasmáticas de MTX, presença de MB e recidiva em pacientes pediátricos com LLA (SUTHANDIRAM *et al.*, 2014). Existem evidências de que a variante C677T (rs1801133) no gene que codifica a enzima MTHFR está associado à presença de concentrações plasmáticas tóxicas de MTX, aumentando a probabilidade de o paciente desenvolver efeitos adversos durante o tratamento oncológico (MEI *et al.*, 2015). Da mesma forma, um estudo identificou três alterações em genes que codificam microRNAs (miR-4268, miR4751 e miR-3117) e as associou a



uma maior prevalência de MB, diarreia e vômito em crianças na fase de indução da terapia para LLA (GUTIERREZ-CAMINO *et al.*, 2018). No entanto, a publicação de Li e colaboradores (2017) demonstrou que existe um maior risco de efeitos colaterais durante a terapia com HD-MTX em crianças em tratamento para LLA portadoras da alteração C677T no gene *MTHFR*. A literatura também traz que um alelo polimórfico do *MTHFR* foi associado à MB em 81,3% dos casos de pacientes pediátricos com LLA (TANTAWY *et al.*, 2010). O gene *ABCB1* está relacionado ao transporte de drogas citotóxicas. No entanto, as evidências encontradas demonstram que o mesmo gene desempenha apenas um pequeno papel no transporte da CTX (ZHANG *et al.*, 2005). A presença da alteração Arg399Gln na sequência do gene *XRCC1* parece estar associada a um aumento do risco de desenvolvimento de MB grave, enquanto variante Arg194Trp neste mesmo gene mostrou um efeito protetor para o aparecimento desta condição (OZDEMIR *et al.*, 2012). Por fim, também foi encontrada evidência que sugere a associação de variantes na sequência do gene *ABCC4* e uma maior incidência de MB (DEN HOED *et al.*, 2015).

Dessa forma, após a revisão da literatura, pode-se perceber que as evidências são ainda bastante vagas na identificação de variantes genéticas que possam estar associados ao desenvolvimento de MB em pacientes pediátricos com diagnóstico de leucemia ou linfoma, justificando o desenvolvimento do presente estudo.

### 3. OBJETIVO GERAL

Investigar a relação entre variantes nos genes *ABCA3*, *ABCB1*, *ABCC1*, *ABCC2*, *ABCC3*, *ABCC4*, *ABCC6*, *ABCG2*, *CCND1*, *CYP2A6*, *CYP2A7*, *CYP3A5*, *GSTA1*, *GSTM1*, *GSTP1*, *HSP90AA1*, *MTHFR*, *NR3C1*, *SLC19A1* and *SLCO6A1* relacionados ao metabolismo e transporte dos antineoplásicos MTX, CTX e DOXO com a ausência (grau 0) ou presença (graus 1, 2, 3 e 4) de MB nos pacientes pediátricos com leucemia linfóide aguda e linfoma submetidos à QT.

### **3. ARTIGO CIENTÍFICO**

Os resultados desta tese serão apresentados em forma de artigo científico que será submetido para o periódico Supportive Care in Cancer. Impact Factor 3.077.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Como é de conhecimento, a QT veio a aumentar a sobrevida de pacientes pediátricos em tratamento de leucemia e linfoma. No entanto, diversos efeitos adversos são associados, dentre eles a MB, uma condição bastante debilitante, diretamente relacionada ao fármaco utilizado no tratamento antineoplásico. Além da sintomatologia dolorosa, a MB compromete a qualidade de vida, causando hospitalizações prolongadas, aumentando custos e afetando negativamente o prognóstico do paciente. Dessa forma, medidas que venham a tentar reduzir os eventos adversos merecem e precisam ser mais profundamente estudados.

Assim, a farmacogenética é um ramo bastante promissor neste sentido, pois tem capacidade de fornecer informações sobre a resposta personalizada aos fármacos, tanto em relação a segurança quanto à eficácia. Mais estudos devem ser realizados afim de identificar as principais variantes gênicas associadas à MB, e os testes genéticos devem ser o quanto antes implementados no planejamento terapêutico oncológico pediátrico.

O presente trabalho trouxe uma grande análise genética, com estudo de 61 variantes gênicas na prevalência de MB, em 64 pacientes pediátricos com leucemia e linfoma. Nossos resultados principais trouxeram a relação de variantes genéticas dos genes *ABCC2*, *ABCC4* e *GSTM1* na presença de M genes da família *ABCC6*, *HSP90AA1*, *SLC19A1* em ciclos com predominância do CTX e variantes genéticas dos genes *ABCC1*, *MTHFR* e *CYP2A7* em ciclos com predominância da DOXO. Mais estudos são necessários para investigar essas associações com grupos maiores de pacientes.

## REFERÊNCIAS

- AHLMANN, M.; HEMPEL, G. The effect of cyclophosphamide on the immune system: implications for clinical cancer therapy. **Cancer Chemother Pharmacol**, v.78, n.4, p.661-71, 2016.
- ALLEN, G.; LOGAN, R.; REVESZ, T.; KEEFFE, D.; GUE, S. The prevalence and investigation of risk factors of oral mucositis in a pediatric oncology inpatient population; a prospective study. **J Pediatr Hematol Oncol**, v.40, n.1, p.15–21, 2018.
- AMERICAN CANCER SOCIETY. Childhood leukaemia subtypes. 2019a. <https://tinyurl.com/y3d6669e> (accessed 13 february 2021)
- AMERICAN CANCER SOCIETY. Signs and symptoms of childhood leukaemia. 2019b. <https://tinyurl.com/yyt95z3o> (accessed 13 february 2021)
- AMINKENG, F. *et al.* Anthracycline-Induced Cardiotoxicity in Childhood Cancer. **Nat Genet.**, v. 47, n. 9, p. 1079–1084, 2015.
- ASSELIN, B.L. *et al.* Effectiveness of high-dose metotrexate in T-cell lymphoblastic leukemia and advanced stage lymphoblastic: a randomized study by the grupo de oncologia infantil (POG 9404). **Blood**, v.118, n.4, p.874–883, 2011.
- AZIZ, Z *et al.* Modified BFM protocol for childhood acute lymphoblastic leukemia: a retrospective analysis. **Medical and pediatric oncology**, v.28, n.1, p.48-53, 1997.
- BASILE, D. *et al.* Mucosal Injury during Anti-Cancer Treatment: From Pathobiology to Bedside. **Cancers**, v.11, p.857, 2019.
- BEKTAŞ-KAYHAN, K. *et al.* H. Is the MDR1 C3435T polymorphism responsible for oral mucositis in children with acute lymphoblastic leukemia? **Asian Pac J Cancer Prev**, v.13, n.10, p.5251-5255. 2012.
- BELSON, M.; Kingsley, B.; Holmes, A. Risk factors for acute leukemia in children: a review. **Environ. Health. Perspect.**, Durham, v.115, n.1, p.138–145, 2007.
- BOCKEL, S., *et al.* Pharmacological modulation of radiation-induced oral mucosal complications. **Cancer Radiotherapy**, v.22, n.5, p.429-437, 2018.
- BOUVET, R. *et al.* Pharmfrag: An easy and fast multiplex pharmacogenetics assay to simultaneously analyze 9 genetic polymorphisms involved in response variability of anticancer drugs. **International Journal of Molecular Sciences**, v.21, n.24, p.1–12, 2020.
- BRAYLEY, J.; STANTON, L.K.; JENNER, L.; PAUL, S.P. Recognition and management of leukaemia in children. **Br J Nurs**, v.28, n.15, p.985-992, 2019.
- CAI, W.; WANG, Z. Introduction and Principles of Pharmacogenomics in Precision Medicine. *In*: SPRINGER NATURE SINGAPORE PTE LTD (org.).

**Pharmacogenomics in Precision Medicine.** Singapore: Springer, Singapore, 2020. p. 1–19.

CAMPBELL, J. M *et al.* Methotrexate-induced toxicity pharmacogenetics: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. **Cancer Chemotherapy Pharmacology**, v.78, n.1, p.27-39, 2016.

CANDEIAS, S.M.; GAIPL, U.S. The immune system in cancer prevention, development and therapy. **Anticancer Agents Med Chem**, v.16, p.101–107, 2016.

CARONIA, D. *et al.* Effect of ABCB1 and ABCC3 polymorphisms on osteosarcoma survival after chemotherapy: a pharmacogenetic study. **PLoS One**, v.6, n.10, e26091, 2011.

CHANG, Y.H. *et al.* Effectiveness of parenteral glutamine on methotrexate-induced oral mucositis in children with acute lymphoblastic leukemia. **Nutr Cancer**, v.69, p.746–751, 2017.

CHEN, Z.I.; AI, D.I. Cardiotoxicity associated with targeted cancer therapies. **Mol Clin Oncol**, v.4, p. 675-681, 2016.

CHENG, K.K.; LEE, V.; LI, C.H.; YUEN, H.L.; EPSTEIN, J.B. Oral mucositis in pediatric and adolescent patients undergoing chemotherapy: the impact of symptoms on quality of life. **Support Care Cancer**, v.20, p.2335-2342, 2012.

CHENG, K.K. *et al.* Incidence and risk factors of oral mucositis in paediatric and adolescent patients undergoing chemotherapy. **Oral Oncol**, v.47, n.3, p.153–162, 2011.

CIDON, E.U. Chemotherapy induced oral mucositis: prevention is possible. **Chin Clin Oncol**, v.7, p.6, 2018.

CINAUSERO, M. *et al.* New Frontiers in the Pathobiology and Treatment of Cancer Regimen-Related Mucosal Injury. **Frontiers in pharmacology**, v.8, n.354, 2017 .

COG. Children's Oncology Group. Disponível em: <https://www.childrensoncologygroup.org/>. Acesso em: 30 de Agosto de 2021.

CREWS, K. R. *et al.* Pharmacogenomics and individualized medicine: Translating science into practice. **Clinical Pharmacology and Therapeutics**, v. 92, n. 4, p. 467–475, 2012.

CSORDAS, K. *et al.* Associations of novel genetic variations in the folate-related and ARID5B genes with the pharmacokinetics and toxicity of high-dose methotrexate in paediatric acute lymphoblastic leukaemia. **British Journal of Haematology**, v. 166, n. 3, p. 410–420, 2014.

CURRA, M. *et al.* Incidence and risk factors for oral mucositis in pediatric patients receiving chemotherapy. **Support Care Cancer**. [S. l.: s. n.], 2021.

DEN HOED, M.A. *et al.* Genetic and metabolic determinants of methotrexate-induced mucositis in pediatric acute lymphoblastic leukemia. **Pharmacogenomics J**, v.15,

p.248-54, 2015.

DENARD, B.; LEE, C.; YE, J. Doxorubicin blocks proliferation of cancer cells through proteolytic activation of CREB3L1 **Elife**, v.1, p. e00090, 2012.

DEENEN, M. J.; CATS, A.; BEIJNEN, J. H.; SCHELLENS, J. H.M. Part 2: pharmacogenetic variability in drug transport and phase I anticancer drug metabolism. **The Oncologist**, v.16, n.6, 820–34, 2011.

ELGARTEN, C.W.; APLENC, R. Pediatric acute myeloid leukemia: updates on biology, risk stratification, and therapy. **Curr Opin Pediatr**, v.32, n.1, p.57-66, 2020.

ELZAGALLAAI, A. A.; CARLETON, B. C.; RIEDER, M. J. Pharmacogenomics in Pediatric Oncology: Mitigating Adverse Drug Reactions While Preserving Efficacy. **Annual Review of Pharmacology and Toxicology**, v. 61, n. 1, p. 1–21, 2021.

de FARIAS GABRIEL, A. *et al.* Risk factors associated with the development of oral mucositis in pediatric oncology patients: Systematic review and meta-analysis. **Oral Dis.** [S. l.: s. n.], 2021

FENG, X.; XIE, H. G. **Applying pharmacogenomics in therapeutics.** [S. l.: s. n.], 2016.

FRANCO, R. F. *et al.* The methylenetetrahydrofolate reductase C677T gene polymorphism decreases the risk of childhood acute lymphocytic leukaemia. **Br J Haematol**, v.115, n.3, p.616-8, 2001.

GATTA, G. *et al.* Childhood cancer survival trends in Europe: A EUROCORE Working Group study. **J Clin Oncol**, 23:3742–51, 2005.

GERVASINI, G.; MOTA-ZAMORANO, S. Clinical Implications of Methotrexate Pharmacogenetics in Childhood Acute Lymphoblastic Leukaemia. **Current Drug Metabolism**, v. 20, n. 4, p. 313–330, 2019.

GONG, Y., *et al.* Association of MTHFR and ABCB1 polymorphisms with MTX-induced mucositis in Chinese paediatric patients with acute lymphoblastic leukaemia, lymphoma or osteosarcoma-A retrospective cohort study. **Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics**, v.46, n.6, p.1557-1563, 2021.

GUTIERREZ-CAMINO, Á. *et al.* Involvement of miRNA polymorphism in mucositis development in childhood acute lymphoblastic leukemia treatment. **Pharmacogenomics**, v.19, n.18, p.1403-1412, 2018.

HUNGER, S.P.; MULLIGHAN, C.G. Acute Lymphoblastic Leukemia in Children. **N Engl J Med**. v.373, n.16, p.1541-52, 2015.

HOFFBRAND, A.V.; MOSS, P.A.H. Hoffbrand's essential haematology. 7th edn. Oxford: Wiley-Blackwell; 2015.

ILYAS, A.M. *et al.* Next generation sequencing of acute myeloid leukemia: influencing

prognosis. **BMC genomics**, v.16 Suppl 1, 2015.

INCA. National Cancer Institute. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/>. Acesso em: 30 de Agosto de 2021.

IYER, V.K. Pediatric lymphoma diagnosis: role of FNAC, biopsy, immunohistochemistry and molecular diagnostics. **Indian J Pediatr**, v.80, n.9, p.756-63, 2013.

KANEHISA, M.; GOTO, S. KEGG: kyoto encyclopedia of genes and genomes. **Nucleic Acids Res.** v.28, n.1, p. 27–30, 2000.

KAUARK-FONTES, E. *et al.* Cost-effectiveness of photobiomodulation therapy for the prevention and management of cancer treatment toxicities: a systematic review. **Support Care Cancer**, v.7, 2021.

KHASRA, W.M.; BELL, R.; DANG, C. Epirubicin: is it like doxorubicin in breast cancer? A clinical review. **Breast**, v.21, n.2, p. 142 – 149, 2012.

KELLY, K.M. Hodgkin lymphoma in children and adolescents: improving the therapeutic index. **Blood**, v.126, n.22, p.2452-2458, 2015.

KWON, Y. Mechanism-based management for mucositis: option for treating side effects without compromising the efficacy of cancer therapy. **OncoTargets ther** v. 9, p.2007-16, 2016.

LAMBRECHT, L. *et al.* The role of the *MTHFR C677T* polymorphism in methotrexate-induced toxicity in pediatric osteosarcoma patients. **Pharmacogenomics**, v. 18, n. 8, 2017.

LI, F.; YIN, D.D.; ZHOU, X.L.; MA, J.M.; GUO, H.M.; MENG, L. Effect of GSTP1 and MTHFR Gene Polymorphism on Side Effects of HD-MTX in ALL Children. **Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi**, v.25, n.3, p.723-728, 2017.

LIU, S.G. *et al.* Polymorphisms in methotrexate transporters and their relationship to plasma methotrexate levels, toxicity of high-dose methotrexate, and outcome of pediatric acute lymphoblastic leukemia. **Oncotarget**, v.8, n.23, p.37761-37772, 2017.

LIU, Y. *et al.* Association of *ABCC2 -24C>T* polymorphism with high-dose methotrexate plasma concentrations and toxicities in childhood acute lymphoblastic leukemia. **PLoS ONE**, v. 9, n. 1, p. 1–7, 2014.

LONGHI, A.; FERRARI, S.; BACCI, G.; SPECCHIA, S. Long-term follow-up of patients with doxorubicin-induced cardiac toxicity after chemotherapy for osteosarcoma. **Anti Cancer Drugs**, v.18, p.737-744, 2007.

LOPEZ-LOPEZ, E. *et al.* Polymorphisms of the *SLCO1B1* Gene Predict Methotrexate-Related Toxicity in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. **Pediatric blood & cancer**, v. 57, p. 612–619, 2011.



- LUETKE, A. *et al.* Osteosarcoma treatment—where do we stand? A state of the art review. **Cancer treatment reviews**, v. 40, n. 4, p. 523-532, 2014.
- LWIN, H. *et al.* Polymorphism of methylenetetrahydrofolate reductase gene (C677T MTHFR) is not a confounding factor of the relationship between serum uric acid level and the prevalence of hypertension in Japanese men. **Circ J**. v.70, n.1, p. 83-7, 2006.
- MALSAGOVA, K. A. *et al.* Pharmacogenetic Testing : A Tool for Personalized Drug Therapy Optimization. p. 1–23, 2020.
- MARTINS, A.F.L. *et al.* Photobiomodulation reduces the impact of radiotherapy on oral health-related quality of life due to mucositis-related symptoms in head and neck cancer patients. **Lasers Med Sci**, v.28, 2020.
- MARTINS, C.M.; WAGNER, S.C.; LINDEN, R. Individualização Farmacocinética das Doses de 5- Fluoruracil no Câncer Colorretal. *Revista Brasileira de Cancerologia*, v.59, n.2, 271-280, 2013.
- MAZHARI, F.; SHIRAZI, A.S.; SHABZENDEHDAR, M. Management of oral mucositis in pediatric patients receiving cancer therapy: A systematic review and metaanalysis. **Pediatr Blood Cancer**, v.66, n.3, e27403, 2019.
- MAUZ-KÖRHOLZ, C. *et al.* Pediatric Hodgkin Lymphoma. **J Clin Oncol**, v.33, n.27, p.2975-85, 2015.
- MEDELLIN-GARIBAY, S.E. *et al.* Population pharmacokinetics of methotrexate in Mexican pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia. **Cancer Chemother Pharmacol**, v.85, n.1, p.21-31, 2020.
- MEI, L.; ONTIVEROS, E.P.; GRIFFITHS, E.A.; THOMPSON, J.E.; WANG, E.S.; WETZLER, M. Pharmacogenetics preditivo de resposta e toxicidade na terapia de leucemia linfoblástica aguda. **Blood Ver**, v.29, n.4, p.243–249, 2015.
- MILLER, M.M.; DONALD, D.V.; HAGEMANN, T.M. Prevention and treatment of oral mucositis in children with cancer. **J Pediatr Pharmacol Ther**, v.17, p.340–350, 2012.
- MIRANDA-SILVA W, *et al.* Mucositis Study Group of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer / International Society for Oral Oncology (MASCC/ISOO). MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis: sub-analysis of current interventions for the management of oral mucositis in pediatric cancer patients. **Support Care Cancer**, v.29, n.7, p.3539-3562, 2021.
- MROZEK, K.; HARPER, D. P.; APLAN, D. P. Cytogenetics and Molecular Genetics of Acute Lymphoblastic Leukemia. **Hematol Oncol Clin North Am**, v.23, p.991–1010, 2009.
- MURPHY, S.B.; FAIRCLOUGH, D.L.; HUTCHISON, R.E.; BERARD, C.W. Non-Hodgkin's lymphomas of childhood: an analysis of the histology, staging, and response to treatment of 338 cases at a single institution. **J Clin Oncol**. v.7, p.186-93, 1989.

NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE. Suspected cancer: recognition and referral. **NICE guideline NG12**. 2017 (updated from 2015). <https://www.nice.org.uk/guidance/ng12> (accessed 13 February 2021).

OOSTEROM, N. *et al.* The role of genetic polymorphisms in the thymidylate synthase (TYMS) gene in methotrexate-induced oral mucositis in children with acute lymphoblastic leukemia. **Pharmacogenet Genomics**, v.28, n.10, p.223-229, 2018.

OZDEMIR, N.; CELKAN, T.; BARIŞ, S.; BATAR, B.; GÜVEN, M. DNA repair gene XPD and XRCC1 polymorphisms and the risk of febrile neutropenia and mucositis in children with leukemia and lymphoma. **Leuk Res**, v.36, p.5659, 2012.

PARULEKAR, W.; MACKENZIE, R.; BJARNASON, G.; JORDAN, R.C. Scoring oral mucositis. **Oral Oncol**, v.34, n.1, p.63-71, 1998.

PEDROSA, M.F.; PEDROSA, F.; LINS, M.M.; PONTES NETO, N.T.; FALBO, G.H. Linfoma não-Hodgkin na infância: características clínico-epidemiológicas e avaliação de sobrevida em um único centro no Nordeste do Brasil. **J Pediatr**, v.83:547-54, 2007.

PEI-PEI, X. *et al.* Association of polymorphisms of cytosine arabinoside-metabolizing enzyme gene with therapeutic efficacy for acute myeloid leukemia, **Chin Med J**. v.125. n.12, p.2137–2143, 2012.

PUBLIC HEALTH ENGLAND. Childhood cancer statistics, England annual report. London: PHE Publications; 2018.

RADTKE, S. *et al.* Germline genetic variations in methotrexate candidate genes are associated with pharmacokinetics, toxicity, and outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia. **Blood**, v. 121, n. 26, p. 5145–5153, 2013.

RAMSEY, L. B. *et al.* Genome-wide study of methotrexate clearance replicates *SLCO1B1*. **Blood**, v. 121, n. 6, p. 898–904, 2013.

RIBEIRO, I.; DE ANDRADE LIMA NETO, E.; VALENÇA, A.M. Chemotherapy in Pediatric Oncology Patients and the Occurrence of Oral Mucositis. **Int J Clin Pediatr Dent**, v.12, n.4, p.261-267, 2019.

RODRIGUES-OLIVEIRA, L. *et al.* Direct costs associated with the management of mucositis: A systematic review. **Oral oncology**, v.118, 2021.

ROY, P. *et al.* Development of a Substrate-Activity Based Approach To Identify the Major Human Liver P-450 Catalysts of Cyclophosphamide and Ifosfamide Activation Based on cDNA-Expressed Activities and Liver Microsomal P-450 Profiles. **Drug Metabolism and Disposition**, v. 27, n. 6, p. 655 LP – 666, 1999.

RUHLE, A.; HUBER, P.E.; SAFFRICH, R.; LOPEZ PEREZ, R.; NICOLAY, N.H. The current understanding of mesenchymal stem cells as potential attenuators of chemotherapy induced toxicity. **Int J Cancer**, v.143, n.11, p.2628- 2639, 2018.

SANDBLUND, J.T. Non-Hodgkin Lymphoma in Children. **Curr Hematol Malig Rep**, v.10, p.237–243, 2015.

SCHMIEGELOW, K. Advances in individual prediction of methotrexate toxicity: a review. **Br J Haematol**, v.146, n.5, p.489–503, 2009.

SHOUVAL, R, *et al.* Risk factors and implications of oral mucositis in recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. **Eur J Haematol**, v.4, n.103, p.402–409, 2019.

SMITH, M.T., *et al.* Molecular biomarkers for the study of childhood leukemia. **Toxicol Appl Pharmacol**. v.206: p.237 – 245, 2005.

SONIS, S.T. *et al.* Validation of a new scoring system for the assessment of clinical trial research of oral mucositis induced by radiation or chemotherapy. **Am Cancer Soc**. v.85, p.2103–13, 1999.

SONIS, S.T. Pathobiology of mucositis. **Semin Oncol Nurs**, v. 20, p. 11-15, 2004.

SONIS, S.T. Mucositis: The impact, biology and therapeutic opportunities of oral mucositis. **Oral Oncol**. v. 45, n.12, p. 1015-20, 2009.

SONIS, S.T.; VILLA, A. Phase II investigational oral drugs for the treatment of radio/chemotherapy induced oral mucositis. **Expert Opinion on Investigational Drugs**, v.27, n.2, p.147-154, 2018.

SUTHANDIRAM, S. *et al.* Effect of polymorphisms within methotrexate pathway genes on methotrexate toxicity and plasma levels in adults with hematological malignancies. **Pharmacogenomics**, v.15, n.11, p.1479–1494, 2014.

TANTAWY, A.A. *et al.* Methylene tetrahydrofolate reductase gene polymorphism in Egyptian children with acute lymphoblastic leukemia. **Blood Coagul Fibrinolysis**, v.21, n.1, p.28-34, 2010.

TOHKIN, M.; ISHIGURO, A.; KANIWA, N.; SAITO, Y.; KUROSE, K.; HASEGAWA, R. Prediction of severe adverse drug reactions using pharmacogenetic biomarkers. **Drug Metab Pharmacokinet**, v.25, n.2, p.122-133, 2010.

TREVIÑO, L. R. *et al.* Germline genetic variation in an organic anion transporter polypeptide associated with methotrexate pharmacokinetics and clinical effects. **Journal of Clinical Oncology**, v. 27, n. 35, p. 5972–5978, 2009.

TULSYAN, S.; AGARWAL, G.; LAL, P.; MITTAL, B. Significant role of CYP450 genetic variants in cyclophosphamide based breast cancer treatment outcomes: a multi-analytical strategy. **Clin Chim Acta**. v.1, n.434, p.21-28, 2014.

VALER, J.B. *et al.* Oral mucositis in childhood cancer patients receiving high-dose methotrexate: Prevalence, relationship with other toxicities and methotrexate elimination. **Int j of paediatr dent**. v. 31, n.2, 238-246, 2021.

VIANA FILHO, J.M.C. *et al.* ABCG2 polymorphism, age and leukocyte count may contribute to oral mucositis in oncopediatric patients. **Brazilian Dental Journal**, v.32, n.2, p.14-26, 2021.

VON HOFF, D. D. *et al.* Risk factors for doxorubicin-induced congestive heart failure. **Annals of Internal Medicine**, v. 91, n. 5, p. 710–717, 1979.

ZHAO, Y.; HUANG, H.; WEI, G. Novel agents and biomarkers for acute lymphoid leukemia. **J Hematol Oncol**, v.6, p.40, 2013.

WAKE, D. T. *et al.* Pharmacogenomics: Prescribing Precisely. **Medical Clinics of North America**, v. 103, n. 6, p. 977–990, 2019.

WANG, L. Pharmacogenomics : a systems approach. v. 2, n. 1, p. 3–22, 2010.

WARD, Z.J.; YEH, J.M.; BHAKTA, N.; FRAZIER, A.L.; ATUN, R. Estimating the total incidence of global childhood cancer: a simulation-based analysis. **The Lancet. Oncology**, v.20, n.4, p.483–493, 2019.

WEIDMANN, C.; BLACK, R.J.; MASUYER, E.; PARKIN, D.M. Incidence of non-Hodgkin's lymphoma in children between 1970 and 1990 in nine European countries. **Eur J Cancer**, v.35, p.1235-7, 1999.

WIEMELS J. Perspectives on the causes of childhood leukemia. **ChemicoBiolog Interactions**. v.196, p.59–67, 2012.

World Health Organization. WHO handbook for reporting results of cancer treatment. Geneva: World Health Organization. 1979.  
<http://www.who.int/iris/handle/10665/37200>. Accessed 13 February 2021.

ZHANG, H.-N. *et al.* Impact of *SLCO1B1 521T>C* Variant on Leucovorin Rescue and Risk of Relapse in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Treated With High-Dose Methotrexate. **Pediatric blood & cancer**, v. 61, p. 2203–2207, 2014.

ZHANG, J. *et al.* Metabolism and transport of oxazaphosphorines and the clinical implications. **Drug Metab Rev**. v.37, p.611–703, 2005.

ZHOU, Z. **Pharmacogenomics in precision medicine**. [S. l.: s. n.], 2020. v. 5

## ANEXO I APROVAÇÃO ÉTICA

HOSPITAL DE CLÍNICAS DE  
PORTO ALEGRE DA  
UNIVERSIDADE FEDERAL DO  
RIO GRANDE DO SUL - HCPA  
UFRGS



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** RELAÇÃO DE VARIANTES GENÉTICAS ASSOCIADAS À FARMACOCINÉTICA E FARMACODINÂMICA COM A TOXICIDADE E SOBREVIVÊNCIA DOS TRATAMENTOS ANTINEOPLÁSICOS EM PACIENTES PEDIÁTRICOS

**Pesquisador:** Manoela Domingues Martins

**Área Temática:** Genética Humana:

(Trata-se de pesquisa envolvendo Genética Humana que não necessita de análise ética por parte da CONEP);

**Versão:** 2

**CAAE:** 46986321.3.0000.5327

**Instituição Proponente:** Hospital de Clínicas de Porto Alegre

**Patrocinador Principal:** Hospital de Clínicas de Porto Alegre

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 4.862.871

#### Apresentação do Projeto:

O câncer é a principal causa de morte entre crianças e adolescentes em todo o mundo. Dentre os tipos mais comuns de cânceres infantis estão as leucemias, linfomas e o osteossarcoma. Embora possa exibir severos efeitos adversos imediatos e tardios, a quimioterapia ainda é um dos principais tratamentos para essas neoplasias e atua tanto em células tumorais como nas células normais. De modo geral, esses fármacos exibem estreitas janelas terapêuticas e, portanto, as diferenças entre as doses que produzem um efeito terapêutico e que causam toxicidade são limitadas. Além disso, a resposta frente ao tratamento varia entre os indivíduos submetidos ao mesmo protocolo quimioterápico e a manifestação dos diferentes efeitos adversos pode ser modulada pelo estado de saúde do indivíduo, influências ambientais e por características genéticas. A farmacogenética estuda como a variabilidade genética individual pode estar relacionada à maior suscetibilidade a doenças, bem como influenciar na resposta ao tratamento farmacológico. Assim sendo, sabemos que o conhecimento de genes e suas variantes são essenciais para predizermos se estas drogas acarretarão toxicidade para determinado paciente. Desse modo, visando o manejo mais eficaz e seguro de drogas quimioterápicas, o presente estudo

**Endereço:** Rua Ramiro Barcelos 2.350 sala 2229

**Bairro:** Santa Cecília **CEP:** 90.035-903

**UF:** RS **Município:** PORTO ALEGRE

**Telefone:** (51)3359-7640 **Fax:** (51)3359-7640 **E-mail:** cep@hcpa.edu.br

HOSPITAL DE CLÍNICAS DE  
PORTO ALEGRE DA  
UNIVERSIDADE FEDERAL DO  
RIO GRANDE DO SUL - HCPA  
UFRGS



Continuação do Parecer: 4.862.871

tem como objetivo investigar a relação entre variantes genéticas associadas à farmacocinética e farmacodinâmica dos antineoplásicos metotrexato (MTX), doxorrubicina e ciclofosfamida na eficácia e no desenvolvimento de reação adversa em pacientes pediátricos com Osteossarcoma, Leucemia Linfóide Aguda (LLA), Leucemia Mieloide Aguda (LMA) e Linfoma. Trata-se de um estudo observacional retrospectivo com a coleta de dados de prontuário e análise molecular de amostras já coletadas em estudo prévio de 82 pacientes oncológicos pediátricos atendidos no Hospital de Clínicas de Porto Alegre de 2015 a 2018. Serão coletadas informações sobre eventos de toxicidade hematológica, hepática, renal, gastrointestinal - com enfoque na mucosite oral (MO) - e cardíaca frente aos protocolos quimioterápicos envolvendo MTX, Doxorrubicina e Ciclofosfamida de acordo com os Critérios de Terminologia Comuns para Eventos Adversos (CTCAE) versão 5.0 do National Cancer Institute (NCI) e a MO será classificada de acordo com os critérios da Organização Mundial da Saúde (OMS). As variantes genéticas identificadas em estudo prévio através de Sequenciamento de Nova Geração (NGS) com equipamento Ion Torrent Personal Genome Machine (PGM) serão investigadas quanto a sua relação ou não com eventos de toxicidade. Análises complementares serão realizadas por PCR em tempo real e sequenciamento de Sanger.

**Objetivo da Pesquisa:**

**Objetivo Primário:**

Investigar a relação entre variantes genéticas associados à farmacocinética e farmacodinâmica dos antineoplásicos MTX, doxorrubicina e ciclofosfamida na eficácia e no desenvolvimento de reação adversa em pacientes pediátricos com Osteossarcoma, LLA, Leucemia Mieloide Aguda (LMA) e Linfoma.

**Objetivo Secundários:**

- Avaliar a relação entre variantes genéticas e a toxicidade hematológica em pacientes pediátricos com Osteossarcoma, LLA, LMA e Linfoma frente ao tratamento antineoplásico utilizando protocolos com MTX, doxorrubicina e ciclofosfamida.
- Avaliar a relação entre variantes genéticas e a toxicidade hepática em pacientes pediátricos com Osteossarcoma, LLA, LMA e Linfoma frente ao tratamento antineoplásico utilizando protocolos com MTX, doxorrubicina e ciclofosfamida.
- Avaliar a relação entre variantes genéticas e a toxicidade renal em pacientes pediátricos com Osteossarcoma, LLA, LMA e Linfoma frente ao tratamento antineoplásico utilizando protocolos com MTX, doxorrubicina e ciclofosfamida.

Endereço: Rua Ramiro Barcelos 2.350 sala 2229  
 Bairro: Santa Cecília CEP: 90.035-903  
 UF: RS Município: PORTO ALEGRE  
 Telefone: (51)3359-7640 Fax: (51)3359-7640 E-mail: cep@hcpa.edu.br

HOSPITAL DE CLÍNICAS DE  
PORTO ALEGRE DA  
UNIVERSIDADE FEDERAL DO  
RIO GRANDE DO SUL - HCPA  
UFRGS



Continuação do Parecer: 4.862.871

- Avaliar a relação entre variantes genéticas e desordens gastrointestinais (com enfoque principal no desfecho de MO) em pacientes pediátricos com Osteossarcoma, LLA, LMA e Linfoma frente ao tratamento antineoplásico utilizando protocolos com MTX, doxorubicina e ciclofosfamida.
- Avaliar a relação entre variantes genéticas e desordens cardíacas em pacientes pediátricos com Osteossarcoma, LLA, LMA e Linfoma frente ao tratamento antineoplásico utilizando protocolos com doxorubicina.
- Avaliar a relação entre variantes genéticas e os desfechos de eficácia clínica (remissão, remissão completa, sobrevida e óbito) em pacientes pediátricos com Osteossarcoma, LLA, LMA e Linfoma frente ao tratamento antineoplásico utilizando protocolos com MTX, doxorubicina e ciclofosfamida.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

**Riscos:**

Os possíveis riscos ou desconfortos decorrentes da participação na pesquisa são relativos aos dados, ou seja, invasão de privacidade e divulgação de dados confidenciais. Com o objetivo de minimizar esses riscos, as seguintes medidas serão tomadas: buscando a proteção dos dados, os pesquisadores envolvidos se comprometem a manter as informações em sigilo através da assinatura de termos de confidencialidade descritos no início da seção 3.7 do projeto completo e será realizada codificação das informações.

**Benefícios:**

A participação na pesquisa poderá contribuir para o aumento do conhecimento sobre o assunto estudado e, se aplicável, poderá beneficiar futuros pacientes. Além disso, todos os participantes receberão um laudo de farmacogenética que poderá ser utilizado no futuro para guiar outros tratamentos.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Projeto utilizará banco de dados anonimizado do projeto anterior 20140581 (CAAE 40921215600005327).

Endereço: Rua Ramiro Barcelos 2.350 sala 2229  
Bairro: Santa Cecília CEP: 90.035-903  
UF: RS Município: PORTO ALEGRE  
Telefone: (51)3359-7640 Fax: (51)3359-7640 E-mail: cep@hcpa.edu.br



HOSPITAL DE CLÍNICAS DE  
PORTO ALEGRE DA  
UNIVERSIDADE FEDERAL DO  
RIO GRANDE DO SUL - HCPA  
UFRGS



Continuação do Parecer: 4.862.871

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

Ver conclusões ou pendências e lista de inadequações.

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

As pendências emitidas para o projeto no parecer N.º 4.768.353 foram respondidas pelos pesquisadores, conforme carta de respostas adicionada em 10/07/2021. Não apresenta novas pendências.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Lembramos que a presente aprovação (projeto versão e demais documentos que atendem às solicitações do CEP) refere-se apenas aos aspectos éticos e metodológicos do projeto.

Os pesquisadores devem atentar ao cumprimento dos seguintes itens:

- Este projeto está aprovado para revisão de registros de 82 participantes no Centro HCPA, de acordo com as informações do projeto. Qualquer alteração deste número deverá ser comunicada ao CEP e ao Serviço de Gestão em Pesquisa para autorizações e atualizações cabíveis.
- O projeto está cadastrado no sistema AGHUse Pesquisa (20210140) para fins de avaliação logística e financeira e somente poderá ser iniciado após aprovação final do Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação.
- Qualquer alteração nestes documentos deverá ser encaminhada para avaliação do CEP.
- Deverão ser adicionados relatórios semestrais e um relatório final do projeto no cadastro do mesmo, no Sistema AGHUse Pesquisa.

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

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1289309.pdf	10/07/2021 21:13:28		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	AnexoIII_solicitacao_dispenza_TCLE_versao_2.pdf	10/07/2021 20:49:17	Stéfanie Thieme Perotto	Aceito
Outros	Carta_resposta_CEPHCPA.pdf	10/07/2021 20:44:11	Stéfanie Thieme Perotto	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura	Projeto_completo_versao_2.pdf	10/07/2021 20:38:54	Stéfanie Thieme Perotto	Aceito

Endereço: Rua Ramiro Barcelos 2.350 sala 2229  
 Bairro: Santa Cecília CEP: 90.035-903  
 UF: RS Município: PORTO ALEGRE  
 Telefone: (51)3359-7640 Fax: (51)3359-7640 E-mail: cep@hcpa.edu.br



## ANEXO II APROVAÇÃO DA COMPESQ

**UFRGS**  
 Unidade de Pós-graduação  
 Programa de Pós-graduação  
 Área de Atuação  
 Núcleo de Pesquisa  
 Instituição  
 Científica/Tecnológica  
 Indicação  
 Programa de Pós-graduação e  
 Pesquisa (Área)

**Nome:** STÉFANIE THIEME PEROTTO  
**Ensino:** Doutorado - Início: 05/08/2021 Previsão de término: 31/12/2022  
**Nome:** Mariana Rodrigues Botton  
**Pós-doutorado - Início:** 01/09/2021 Previsão de término: 30/06/2022

**Equipe Externa:**

**Nome:** André Tesainer Brunetto  
**Instituição:** Instituto do Câncer Infantil  
 Pesquisador desde 05/08/2021

**Nome:** Marina Curra  
**Instituição:** Instituto do Câncer Infantil  
 Pesquisador desde 05/08/2021

**Avaliações:**

Comissão de Pesquisa de Odontologia - Aprovado em 16/08/2021 [Clique aqui para visualizar o parecer](#)

**Anexos:**

Arquivo	Data de Envio
<a href="#">Projeto Completo</a>	05/08/2021
<a href="#">Documento de Aprovação</a>	05/08/2021
<a href="#">Folha de Rosto para Pesquisa Envolvendo Seres Humanos</a>	05/08/2021

**Processos - Colaborador Convitado:**

Projeto associado ao processo de colaborador do tipo Pós-Doutorado de Mariana Rodrigues Botton no período 01/09/2021 a 30/06/2022

O projeto de pesquisa em análise é coordenado pela Profa Manoela Domingues Martins e conta com a participação de pesquisadores da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, do Hospital de Clínicas de Porto Alegre e do Instituto do Câncer Infantil. O projeto de pesquisa foi avaliado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (Porto Alegre, RS), conforme parecer anexado pela pesquisadora responsável. Em revisão de literatura, os pesquisadores discutem aspectos relacionados ao câncer infantil, com ênfase nos efeitos adversos imediatos e tardios dos fármacos quimioterápicos. Salientou-se que a resposta frente ao tratamento varia entre os indivíduos submetidos ao mesmo protocolo quimioterápico e a manifestação dos diferentes efeitos adversos pode ser modulada pelo estado de saúde do indivíduo, influências ambientais e por características genéticas. Abordou-se então a importância da área da farmacogenética, que estuda como a variabilidade genética individual pode estar relacionada à maior suscetibilidade a doenças, bem como influenciar na resposta ao tratamento farmacológico. Desse modo, visando o manejo mais eficaz e seguro de drogas quimioterápicas, o presente estudo tem como objetivo investigar a relação entre variantes genéticas associadas à farmacocinética e farmacodinâmica dos antineoplásicos metotrexato (MTX), doxorrubicina e ciclofosfamida na eficácia e no desenvolvimento de reação adversa em pacientes pediátricos com Osteossarcoma, Leucemia Linfóide Aguda (LLA), Leucemia Mieloide Aguda (LMA) e Linfoma. Trata-se de um estudo observacional retrospectivo com a coleta de dados e análise molecular de amostras já realizadas em estudo prévio de 82 pacientes oncológicos pediátricos atendidos no Hospital de Clínicas de Porto Alegre de 2015 a 2018. Serão coletadas informações sobre eventos de toxicidade hematológica, hepática, renal, gastrointestinal, cardíaca e sobrevida frente aos protocolos quimioterápicos envolvendo MTX, Doxorrubicina e Ciclofosfamida de acordo com os Critérios de Terminologia Comuns para Eventos Adversos (CTCAE) versão 5.0 do National

Cancer Institute (NCI) e a MB será classificada de acordo com os critérios da Organização Mundial da Saúde (OMS). As variantes genéticas identificadas em estudo prévio através de Sequenciamento de Nova Geração (NGS) com equipamento Ion Torrent Personal Genome Machine (PGM) serão investigadas quanto a sua relação ou não com eventos de toxicidade. Análises complementares serão realizadas por PCR em tempo real e sequenciamento de Sanger. As estratégias de análise de dados foram apresentadas. O projeto encontra-se em condições de aprovação quanto ao mérito por essa COMPEQS, que emite ciência quanto à sua realização. Conforme mencionado anteriormente, o projeto foi aprovado pelo CEP-HCPA sob o número CAAE 46986321.3.0000.5327 e número de parecer 4.862.871.