



TCE/UNICAMP  
M268m  
FOP

Universidade Estadual de Campinas  
Faculdade de Odontologia de Piracicaba

**YULLI CRISTINA MAEDA**  
**Cirurgiã-Dentista**

**Manifestações bucais da leucemia e do  
tratamento antineoplásico**

Monografia do  
Curso de Especialização em Odontopediatria Faculdade de  
Odontologia de Piracicaba  
Universidade Estadual de Campinas

128

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS  
FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE PIRACICABA  
BIBLIOTECA  
Piracicaba  
1998

Universidade Estadual de Campinas  
Faculdade de Odontologia de Piracicaba

YULLI CRISTINA MAEDA  
Cirurgiã-Dentista

**Manifestações bucais da leucemia e do  
tratamento antineoplásico**

Orientadora: Profa.Dra. Regina Maria Puppim-Rontani

Monografia do  
Curso de Especialização em Odontopediatria  
Faculdade de Odontologia de Piracicaba  
Universidade Estadual de Campinas

Piracicaba  
1998

Classif. \_\_\_\_\_  
autor M268mv  
\_\_\_\_\_

Unidade - FOP/UNICAMP

TCE/UNICAMP

\_\_\_\_\_ Ed. \_\_\_\_\_

Vol. \_\_\_\_\_ Ex. \_\_\_\_\_

Tombo 5105

C  D

Proc. 16 P - 134 / 2010

Preço R\$ 11,00

Data 20/11/10

Registro 775289

### Ficha Catalográfica

M268m Maeda, Yulli Cristina.  
Manifestações bucais da leucemia e do tratamento antineoplásico. / Yulli Cristina Maeda. -- Piracicaba, SP : [s.n.], 1998.  
51f. : il.

Orientadora : Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Regina Maria Puppini-Rontani.

Monografia (Especialização) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Odontologia de Piracicaba.

1. Odontopediatria. 2. Leucemia. 3. Boca - Doenças - Diagnóstico. 3. Patologia bucal. I. Puppini-Rontani, Regina Maria. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Odontologia de Piracicaba. III. Título.

Ficha Catalográfica Elaborada pela Bibliotecária Marilene Girello CRB / 8 – 6159, da Biblioteca da Faculdade de Odontologia de Piracicaba / UNICAMP.

Dedico:

à Deus, que sempre me guiou e me orientou;

aos meus pais Yasuo Maeda e Jocely Andreuccetti Maeda, e meu irmão Gustavo Maeda pelo constante apoio e confiança;

ao meu namorado Wilson Degressi Júnior pela compreensão, apoio e estímulo em todos os momentos;

e aos meus amigos que estiveram comigo durante todo o desenvolvimento desta monografia.

Agradecimentos:

Agradeço a Profa. Dra. Regina Maria Puppim-Rontani pela orientação segura e amiga;

à Katia Maria Coutinho Cappellaro pela grande ajuda e orientação durante todo o decorrer da monografia;

à todos os professores do Departamento de Odontologia Infantil da Área de Odontopediatria que sempre estiveram à prontos a ajudar;

às minhas colegas que sempre estiveram presentes;

aos funcionários que ajudaram durante todo o transcorrer da monografia;

e a todos que direta ou indiretamente colaboraram para a realização desta monografia.

## SUMÁRIO

Lista de abreviatura .....	01
Resumo .....	02
Palavras chaves .....	03
Introdução .....	04
Revisão de literatura .....	06
Objetivo .....	33
Discussão .....	34
Conclusão .....	43
Abstract .....	45
Key words .....	46
Referência Bibliográfica .....	47

## **LISTA DE ABREVIATURAS**

HTLV: Vírus da leucemia T humana

LLA: Leucemia linfocítica aguda

LMA: Leucemia mielocítica aguda

LMC: Leucemia mielocítica crônica

LNLA: Leucemia não linfocítica aguda

NIHCDP: National Intitute os Health Consensus Development Panel

SNC: Sistema Nervoso Central

VEB: Virus Epstein-Barr

## RESUMO

A leucemia é a doença maligna mais comum da infância, e caracteriza-se pela produção descontrolada de leucócitos na forma imatura (blastos). Apresenta várias manifestações clínicas como fadiga, febre constante e baixa, infecções e anemia, que devem ser de conhecimento do dentista para auxiliar no diagnóstico. As manifestações bucais mais comuns são hemorragia e hiperplasia gengival, infecções oportunistas e alterações radiográficas no ossos (na crista e lâmina dura).

No tratamento antineoplásico as manifestações podem ser vistas mais intensamente pois a radioterapia e a quimioterapia incidem em células pouco diferenciadas, ou com alto metabolismo, atingindo não somente as células blásticas mas também as normais. As principais manifestações são: mucosite, hiperplasia e hemorragia gengival, infecções fúngicas, virais e bacterianas, cárie de radiação, xerostomia, dermatite, trismo, osteorradionecrose, hipertrofia dos nódulos linfáticos, palidez da mucosa, ptéquias, eritema e alteração do paladar.

O cirurgião dentista deve ter consciência das manifestações bucais do tratamento antineoplásico para poder melhorar as condições bucais do paciente, e consequentemente melhorar a sua qualidade de vida. Quando possível, o paciente deve ser analisado antes do início do tratamento para que a adequação da cavidade bucal e remoção dos focos infecciosos. Durante o tratamento podem ser adotadas medidas profiláticas como: controle rigoroso da higienização bucal, uso de clorexidina, administração de analgésico, anti-inflamatório e antibiótico quando necessário, orientando para que o paciente tenha uma alimentação branda.

## **PALAVRAS CHAVES**

Leucemia – Manifestações bucais – Infância

## INTRODUÇÃO

O cirurgião dentista, como profissional da saúde, deve estar apto a tratar não somente as alterações dentárias. Ele é responsável pela manutenção da saúde na cavidade bucal e deve estar atento também ao indivíduo como um todo.

Das alterações malignas que acometem as crianças, a leucemia é a doença que ocorre mais comumente, representando 30% (LOPES, 1996)<sup>18</sup> a 47% (CHILDERS et al. 1993)<sup>06</sup> desse total. Caracteriza pela produção de leucócitos imaturos descontrolada, que causa uma série de manifestações clínicas e bucais importantes para o diagnóstico da doença. O diagnóstico precoce da leucemia é muito importante pois determina um prognóstico favorável. Atualmente, no Hospital de Investigações Hematológicas Dr. Domingos A. Boldrini, as crianças que apresentam leucemias linfocíticas agudas, quando são diagnosticadas precocemente, apresentam 70% de chance de sobrevivida.

Além de contribuir para o diagnóstico da doença, a grande contribuição do dentista é quanto ao acompanhamento do tratamento antineoplásico. O conhecimento da patogênese das infecções agudas da boca em pacientes submetidos ao tratamento antineoplásico é importante no sentido de estabelecer estratégias preventivas para estas complicações. A prevenção bem sucedida, iniciada antes do tratamento e mantida durante a mielossupressão, pode reduzir a morbi-mortalidade destes pacientes (MACHADO, 1990)<sup>20</sup>.

A prevenção e a terapêutica das lesões bucais decorrentes do tratamento anti-neoplásico são fundamentais considerando-se que as mucosites orais interferem seriamente no prognóstico do paciente, tornando-os mais suscetível às infecções locais e sistêmicas, menos tolerantes à alimentação oral, interferindo na dose e/ou na droga

quimioterápica utilizada, prolongando o tempo de hospitalização e elevando os custos. Muitas das complicações bucais e sistêmicas podem ser amenizadas com adequada orientação de higiene bucal, tratamento prévio de adequação, profilaxia e controle dessas crianças, o que melhora muito a qualidade de vida desses pacientes na fase de tratamento (MACHADO, 1990)<sup>20</sup>.

## REVISÃO DA LITERATURA

### 1. Definição

Segundo SHAFER, HENE e LEVY em 1979<sup>33</sup>, a leucemia é uma doença caracterizada pela superprodução progressiva dos leucócitos, que geralmente aparecem no sangue circulante em forma imatura. Essa proliferação de leucócitos ou seus precursores ocorre de tal modo desordenado e independente, que a leucemia é, em geral, considerada uma verdadeira neoplasia maligna.

A característica fundamental da leucemia, para CARVALHO (1977)<sup>05</sup> é a proliferação invasiva de células indiferenciadas dentro da medula óssea. Estas células, que na medula óssea normal tem funções muito específicas dando origem às diferentes linhagens hematológicas, perdem sua função e o seu relacionamento ecológico no microambiente medular. Sua proliferação desordenada, vitoriosamente competitiva, termina por substituir toda a linhagem nobre da medula óssea, com diminuição da eritropoese, leucopoese e trombocitopoese. Logo após a invasão medular, os elementos blásticos (células anormais da leucemia de forma primitiva e indiferenciada) ganham o sangue circulante, onde vão se exteriorizar pela configuração “leucêmica” do hemograma. Distribuídas pelo sangue, as células blásticas invadem todo o organismo, compondo a história natural da doença, onde qualquer infiltração do tipo prevalente difuso pode surgir. Antes de outras estruturas, são invadidos inicialmente os gânglios, o baço e o fígado, que foram ou são estruturas hematopoiéticas .

### 2. Classificação

Qualquer dos leucócitos podem estar envolvidos nessa alteração, e por isso, a doença é classificada por SHAFER, HENE e LEVY (1979)<sup>33</sup> de acordo com os seguintes tipos:

1. leucemia mielóide ou mielógina ou mieloblástica ou mielocítica : envolvendo a série dos granulócitos;
2. leucemia linfóide ou linfógena ou linfocítica ou linfática: envolvendo a série linfocítica;
3. leucemia monocítica: envolvendo a série dos monócitos.

Essa classificação pode ser modificada para indicar o curso da doença aplicando-se os termos aguda e crônica .

ROBBINS, COTRAN e KEEMAR<sup>30</sup> em 1986 ainda afirmaram que as formas agudas caracterizam-se por curso rapidamente fatal, quando não tratadas (na ordem de dois a quatro meses a partir da época do diagnóstico) e pelo aparecimento das células “blástica”. Na metade dos casos, a contagem inicial dos glóbulos brancos é subnormal, mas está acima de 100.000 células/mm<sup>3</sup> em 20 por cento dos casos. As formas crônicas permitem sobrevida mais longa, mesmo quando não tratadas ( dois a seis anos em muitos casos), e estão associados a leucócitos circulantes mais maduros. A contagem periférica de glóbulos brancos é, na maioria das vezes, acentuadamente elevada .

### **3. Incidência**

Nas crianças, CARVALHO<sup>05</sup> verificou que a sua incidência nos Estados Unidos em 1977 era menor nos negros, embora sua evolução seja nitidamente mais agressiva nestes indivíduos.

BODSTEIN et al. (1997)<sup>01</sup> realizaram uma pesquisa no Brasil, em 1979, e verificaram que as neoplasias foram responsáveis por 0,1% das doenças de crianças de

0-1 anos, 2,8% em crianças de 1-4 anos e 6,9% em crianças de 5-19 anos de idade. As doenças do sangue e órgãos hematopoiéticos foram responsáveis em 1980 no Brasil, pela morte de 6,6 crianças em cada 100.000 habitantes de 0-4 anos, 0,8 de 5-9 anos e 0,8 de 10-14 anos.

Entre 1981 à 1985 foram diagnosticados 1305 casos em crianças de 0-4 anos, 303 casos em crianças de 5-9 anos e 273 casos em crianças de 10-14 anos (Registro Nacional de Patologia Tumoral - Diagnóstico de Câncer no Brasil – 1981/85)<sup>03</sup>.

Segundo LOPES (1996)<sup>18</sup>, do total de crianças portadoras de neoplasia maligna, 30% apresentam leucemia.

LOPES<sup>18</sup> em 1996 verificou que a leucemia linfocítica aguda (LLA) é o tipo mais frequente nas crianças, sendo raro abaixo dos 2 anos e acima dos 5 anos, corresponde a 85% das leucemias. As LLA incidem em uma frequência de 1/25 mil indivíduos de 0-14 anos, o risco de uma criança desenvolver leucemia nos primeiros dez anos é de 1/ 2.880. A leucemia não-linfocítica aguda (LNLA) correspondem a 10% dos casos, e 5% dos casos são as leucemias mielóide crônicas (LMC). A leucemia linfocítica crônica não se manifestam na faixa pediátrica. ROBBINS, COTRAN e KEEMAR<sup>30</sup> acrescenta ainda em 1986 que o sexo masculino é mais acometido que o feminino em todos os tipos de leucemia, chegando a relação com o sexo de 2:1 na leucemia linfocítica crônica do idoso .

Nos Estados Unidos, WINGO et al. (1998)<sup>43</sup> constataram que a incidência de câncer diminuiu 0,7% ao ano durante o período de 1990-95. As mortes devido ao câncer também diminuíram 0,5% ao ano no mesmo período. Isso tudo após o período de 1973-90 em que havia um aumento da mortalidade de 0,4% ao ano.

#### 4. Etiologia

A etiologia da leucemia é desconhecida. Existe porém alguns indícios de que estejam relacionadas a alguns fatores.

VAUGHAN e MCKAY (1975)<sup>39</sup> acreditaram que uma predisposição genética é sugerida devido à uma ocorrência de uma média uniforme alta (25%) em gêmeos idênticos. CARVALHO<sup>05</sup>, 1977 constatou que a síndrome de Boom, as deficiências imunológicas congênitas, a síndrome de Fanconi (anemia aplásica), os gêmeos univitelinos de pacientes leucêmicos, os indivíduos irradiados, drogas antineoplásicas e os indivíduos expostos a intoxicação pelo benzeno, constituem o chamado grupo de “alto risco” leucêmico. Ou seja, estes indivíduos apresentam probabilidade muito maior de se tornarem leucêmicos do que a população de modo geral.

Segundo SHAFER, HENE e LEVY (1979)<sup>33</sup>, o vírus Epstein-Barr (VEB), um vírus semelhante ao vírus do herpes, tem sido considerado como o vírus leucemogênico provável para o homem, pelo alto título do anticorpos contra esse vírus nas células leucêmicas, estes com semelhança morfológica ao VEB.

Ainda suspeitando de uma etiologia viral, ROBBINS, COTRAN e KEEMAR (1986)<sup>30</sup> acredita que o provável retrovírus causador foi designado como vírus da leucemia da célula T humana (HTLV) devido a sua associação com certas formas de leucemias de célula T e linfomas.

ROBBINS, CONTRAN e KEEMAR<sup>30</sup> em 1986 constataram em relação à natureza de defeito proliferativo na leucemia, que todas as leucemias agudas caracterizam-se por uma pobreza de leucócitos maduros e excesso de precursores imaturos. O acúmulo de células primordiais pode resultar de: 1) maturação defeituosa com uma maior população de células imaturas capaz de autoduplicação; 2) um período

de vida prolongado devido a uma senescência retardada ou 3) um tempo de geração encurtado com um índice aumentado de produção celular. Na leucemia aguda, o reservatório de células ativamente proliferantes está ampliado, mas as células tem um tempo de geração mais prolongado do que encurtado. Assim há acúmulo de células leucêmicas resultantes da insuficiência de maturação de células terminais funcionantes, ao invés de hiperproliferação de células primordiais neoplásicas. A situação é muito diferente na LMC, na qual existe aumento de 10 a 20 vezes no número de células primordiais mielóides, mas o acúmulo não se deve ao bloqueio de maturação. Há indícios de alguma falha nas células primordiais leucêmicas para responder aos reguladores de crescimento como o fator estimulante de colônias e/ou prostaglandinas. Sabe-se que comumente aparecem anormalidades cromossômicas em pacientes leucêmicos, embora o significado desse achado não seja conhecido. Uma dessas anormalidades é o aparecimento constante do cromossoma Philadelphia em paciente com LMC. Este cromossomo é uma deleção parcial do braço longo do cromossomo 22. É interessante notar que esse cromossomo, em muitos casos, desaparece da circulação durante a remissão da doença, mas reaparece quando há uma recaída. Já foram notadas outras anormalidades cromossômicas, em mais de 50 por cento dos pacientes. A frequência aumentada de leucemia após a exposição à irradiação ionizante e produtos químicos tais como o benzeno é bem conhecida. A incidência em radiologistas é maior do que nos médicos que praticam a medicina geral, bem como também os dados apontam aumento geral de incidência desta doença entre os japoneses vitimados pelas bombas atômicas de Hiroshima e Nagasaki. O tratamento com agentes alquilantes, particularmente combinação com a radioterapia e o uso de maconha pela mãe, tem mostrado em pesquisas realizadas por LOPES (1996)<sup>18</sup>, que a relação com um aumento de incidência da leucemia não linfocítica aguda (LNLA).

A incidência de leucemia já foi relacionada também a agrotóxicos e pesticidas. Entre 1984-93 MEINETER et al. (1996)<sup>21</sup> observaram que comunidades que usavam pesticidas de jardim apresentavam 21% de casos de leucemias, sendo que a população normal apresenta 10%. DANIELS (1997)<sup>99</sup> notou que crianças que residiam em fazendas ou tinham exposição a pesticidas, apresentaram maior incidência de câncer.

Mais recentemente, STILLMAN et al. (1997)<sup>39</sup> verificaram que o uso associado de irradiação e agentes alquilantes para o tratamento da doença de Hodgkin aumentava sete vezes a frequência de leucemia mieloblástica aguda nos sobreviventes. A exposição crônica à altas concentrações de benzeno pode resultar no desenvolvimento de síndrome mielodisplásica e leucemia mielogênica aguda (LMA). Estudos nesses pacientes demonstraram aberração citogenética envolvendo frequentemente a perda total ou parcial do cromossomo 5 e/ou 7, bem como o trisomia 8.

## 5. Manifestações clínicas

Nas manifestações clínicas, SHAFER, HENE E LEVY<sup>33</sup> em 1979 afirmaram que não existe diferença notável de manifestações clínicas entre as formas morfológicas da leucemia, exceto que a maioria dos casos de leucemia aguda em adultos é monocítica; assim, em qualquer tipo de leucemia aguda, o quadro clínico é semelhante e não pode ser diferenciado sem o recurso de exames de laboratório. O início das leucemias crônicas é tão insidioso que às vezes, elas são descobertas durante um exame físico de rotina. Os sintomas, quando aparecem, estão relacionadas ao hipermetabolismo das células leucêmicas e incluem febrículas, suores noturnos, perda de peso, fraqueza e cansaço fácil. A anemia profunda, provocada pela leucemia, causa dispnéia de esforço (já que há uma menor quantidade de hemoglobina no sangue). Em alguns casos,

primeiro o paciente torna-se atento a um aumento de peso no abdômen, produzido pela esplenomegalia.

A astenia, perda de peso e hiperplasia dos linfonodos são descritos por MURAHOSVISCHI (1982)<sup>25</sup>.

Segundo ROBBINS, COTRAN e KEEMAR (1986)<sup>30</sup> as leucemias agudas apresentam quadro clínico quase totalmente diferente das crônicas. Enquanto as leucemias crônicas surgem insidiosamente, as agudas tem início súbito, frequentemente tempestuoso. Os sintomas, quando aparecem, estão relacionados à depressão da função medular normal. Na leucemia aguda, a mais comum na infância podemos notar:

1. fadiga, devido principalmente a anemia. Ocorre a eritropenia, conseqüentemente a captação de oxigênio se torna comprometida, causando fadiga com facilidade.
2. mal-estar, anorexia, irritabilidade, febre baixa. A contagem de leucócitos em cerca de metade dos pacientes é inferior a 10.000 células/mm<sup>3</sup>. Muito mais importante é a presença de formas de leucócitos imaturos, inclusive formas "blásticas" no sangue circulante e na medula óssea, na qual compreendem até 60% e mesmo 100% de todas as células.
3. febre, geralmente refletindo à infecção ou reflete um estado hipermetabólico causado por crescimento e destruição rápida do tecido leucêmico.
4. sangramento (ptéquias, equimoses, epistaxe e sangramento gengival) secundário à trombocitopenia. A contagem de plaquetas está quase sempre baixa e, na maioria dos casos é inferior a 100.000 células/mm<sup>3</sup>. Embora não esteja linearmente relacionado, o perigo de sangramento aumenta progressivamente à medida que cai a contagem de plaquetas.
5. neutropenia.
6. infiltração difusa de órgãos e tecidos.

Relatam ainda que o acometimento medular, leva à infiltração subperióstia, expansão medular e reabsorção óssea frequente resultando em dor óssea. As manifestações do sistema nervoso central podem aparecer com a infiltração leucêmica das meninges, produzindo cefaléia, náusea, vômito, papilema, paralisia nervosa craniana e, às vezes, perda da consciência e coma. Podem surgir complicações agudas do SNC, tais como hemorragia intracerebral e subaracnóidea.

LOPES (1994)<sup>17</sup> constata através dos achados clínicos e laboratoriais que os pacientes portadores de LMC mostraram níveis de leucócitos mais elevados, a esplenomegalia é mais acentuada e há elevado número de blastos na medula óssea e no sangue periférico, o que não é comum em pacientes adultos.

A LMC tem, segundo LOPES (1996)<sup>18</sup> como característica a linfadenopatia generalizada, esplenomegalia e hepatomegalia, resultado da infiltração dos órgãos pelas células leucêmicas. Nas leucemias crônicas, que a trombocitopose varia de 50.000 a 500.000 células/mm<sup>3</sup>. Nas leucemias agudas a leucocitose é elevada para mais de 10.000 p/ml e pode alcanças os 100.000 p/ml, nas crônicas frequentemente é maior que 100.00 p/ml.

## **6. Manifestações bucais**

A atividade hematopoiética continua até a puberdade e geralmente vai diminuindo com a idade. Como a leucemia é uma doença que atinge o sistema hematopoiético e geralmente afeta a medula óssea, as alterações que ocorrem principalmente na mandíbula não são completamente inesperadas. As alterações radiográficas no esqueleto podem ser encontradas em até 50% dos pacientes. O uso de radiografia panorâmica em crianças com leucemia aguda, foi útil para demonstrar uma alteração nos maxilares, que não havia sido percebidas, como alterações no

desenvolvimento das criptas dentárias, destruição da lâmina dura, deslocamento dos dentes, pouca definição radiográfica do osso, algumas vezes indo até a cripta do osso alveolar, com destruição do osso nestas. Uma destruição da cortical óssea muito difundido relacionado aos dentes é evidente em algumas radiografias e é acompanhada de perda do dente. A correlação entre as alterações notáveis nas radiografias e a presença da doença, sugere que a mandíbula de criança é frequentemente envolvida nas leucemias. Se existir hipertrofia, o que é muito rara em criança, a reabsorção da cripta alveolar pode ser o primeiro achado radiográfico associado à leucemia. As primeiras manifestações são encontradas nas áreas de molares e na parte apical do osso alveolar. A grande correlação entre evidência de destruição do osso alveolar em radiografias e evidências clínicas de leucemias indica que o exame com radiografia panorâmica é de grande valor no diagnóstico principalmente nos casos de reincidência (CURTIS, 1971)

07

CURTIS<sup>08</sup> em 1971 realizou um trabalho com o propósito de encontrar as manifestações bucais iniciais nos pacientes com leucemia. De um total de 464 pacientes com diagnóstico de leucemia, 292 não haviam sido ainda tratados. Somente dois tipos de leucemia tiveram número suficiente de manifestações bucais, as leucemias linfocítica aguda e mielocítica aguda. Dos pacientes avaliados, 28,8% apresentavam manifestações bucais iniciais. Em pacientes com LLA as manifestações mais encontradas foram petéquias e equimoses, seguido de palidez, úlceras e sangramento, contudo não foram encontradas hiperplasia gengivais. Nos pacientes com LMA encontrou-se hiperplasia gengival, seguido de ptéquias, equimoses, sangramento, úlceras e palidez. Os pacientes com LMA geralmente tiveram mais de uma manifestação bucal; 25% apresentavam hiperplasia gengival e 25% dos pacientes apresentaram ptéquias. CURTIS<sup>08</sup> acredita

que a baixa manifestação bucal em criança se deva pela grande incidência de LLA e pela baixa idade.

Outras manifestações que também foram observadas por SHAFER, HENE e LEVY (1979)<sup>33</sup> foram: mobilidade dental (3,8%), dores de cabeça e nos dentes (1,2%), defeito no palato mole (3,8%). Podem ocorrer lesões bucais nas formas aguda e crônica de todos os tipos de leucemia mielóide, linfóide e monocítica. Estas manifestações são muito mais comuns no estágio agudo da doença e ocorrem mais na leucemia monocítica. É interessante notar que os pacientes sem manifestações bucais eram crianças muito jovens ou pessoas desdentadas. A infreqüência de manifestações bucais na leucemia da infância é devida, primariamente, à maior incidência de leucemia linfocítica aguda neste grupo etário, já que esse tipo é o que parece produzir menos lesões bucais. Na maioria das vezes, um paciente se apresenta ao dentista para tratamento de lesões bucais, sem suspeitar que elas não são de natureza local. Estas manifestações clínicas primárias da doença pode consistir de hiperplasia gengival, hemorragia, gengivite, ptéquias e ulcerações da mucosa, sendo que nas crianças encontramos mais as duas primeiras características. A hiperplasia gengival, que pode ser uma das manifestações mais comuns da doença, é mais comum nas LLA e é quase sempre generalizada e de intensidade variada. Em casos graves, os dentes podem ficar quase completamente encobertos. As gengivas ficam untuosas e edemaciadas e intensamente vermelha. Sangram com facilidade. O aumento gengival é devido à infiltração leucêmica. Podem aparecer também lesões púrpuras na mucosa bucal, semelhante à equimoses cutâneas. A hemorragia gengival que ocorre comumente deve-se à ulceração do epitélio do sulco e à necrose do tecido subjacente. Como a distribuição normal dos leucócitos é muito perturbada, torna-se impossível uma resposta inflamatória mesmo às pequenas

infecções. Por esta razão, são frequentes as ulcerações avançadas da mucosa bucal. A trombose dos vasos gengivais parece contribuir para este fenômeno.

SHENEP, et al.<sup>34</sup> em 1985, relataram um caso clínico de linfadenite cervical causada por Candidíase, sendo o segundo caso relatado na literatura. O autor chama a atenção para o fato da Candidíase poder se tornar sistêmica.

Estudo longitudinal realizado por WILLIAMS e MARTIN (1992)<sup>42</sup> em crianças que apresentavam leucemia e não haviam sido tratadas, mostrou que a manifestação bucal mais comum é a ulceração, e que comparado as crianças saudáveis não houve alteração do fluxo salivar.

ORBACK e ORBACK<sup>28</sup> em 1997 descrevem que a manifestação bucal mais comum das leucemias e dos linfomas é a palidez da mucosa.

GENC et al.<sup>13</sup> em 1998 realizaram uma pesquisa com 28 pacientes jovens com leucemia, em que realizaram exame clínico e histológico, tendo encontrado queratinização (11 pacientes), hiperplasia (14), infiltração de células inflamatórias (12), infecção fúngica (6) e infiltração de células leucêmicas (1 dos 2 pacientes com LMA). Os autores salientam que nenhum paciente com LLA apresentou infiltração de células leucêmicas.

## **7. Diagnóstico e Prognóstico**

Quanto ao prognóstico CARVALHO (1977)<sup>05</sup> relata que são considerados casos de mau prognóstico os que são observados antes de um, ou logo após o primeiro ano de idade; os casos que exibem grande visceromegalias; os casos com cifras leucocitárias elevadas, acima de 50.000 células por mm<sup>3</sup>; a presença de comprometimento do mediastino; e as crianças de cor negra. A morte causada por infecção ou hemorragia ocorre quase sempre num período de 6 meses. Porém, dentre todos estes critérios, o

mais importante refere-se ao tipo de leucemia: caso se trate de leucemia linfocítica, os dados enumerados tem uma grande importância; caso se trate de leucemia mieloblástica, monolítica ou mieloblástica, os dados acima tem apenas uma importância relativa, pois a sobrevivência destes pacientes continua muito precária e os casos de longa remissão são excepcionais. Felizmente, são formas raras na infância, sobretudo abaixo dos 10 anos.

Apesar das células leucêmicas poderem ser identificadas no sangue periférico de muitos pacientes na época do diagnóstico, LOPES (1996)<sup>18</sup> preconiza que a avaliação morfológica destas células pode gerar confusão. Por essa razão, é mandatório o exame da medula óssea para estabelecer o diagnóstico definitivo da leucemia. Além das leucocitoses e idade (abaixo dos 2 anos e acima dos 10 anos) serem de pior prognóstico e de menores índices de remissão na indução, outros fatores também contribuem, tais como morfologia L3, doença em SNC ao diagnóstico, medula com mais de 25% de blastos nos 14 dias de indução. As falhas à indução ocorrem em mais de 5% dos casos. O prognóstico para os casos de LLA foi relacionado há dez anos, no qual observou-se que a ploidia dos cariótipos das células leucêmicas constituía um importante determinante prognóstico para LLA da infância. As crianças com prognóstico relativamente favorável tinham mais de 50 cromossomos nos cariótipos das suas células leucêmicas, e as que tinham diploidia baixa apresentaram taxa mais elevada de fracasso terapêutico.

## 8. Tratamento

O tratamento da leucemia na infância é dividida por CARTER, GLATSTEIN e LIVINGSTON (1982)<sup>04</sup> em três fases: terapia de indução, consolidação ou intensificação e manutenção.

No tratamento de indução são administradas altas doses de agentes antineoplásicos, com o objetivo de promover a rápida morte das células leucêmicas.

Após a indução, é esperada a completa remissão da doença, a qual é comprovada através de exames de aspiração da medula óssea revelando menos de 5% de células imaturas e nenhuma evidência clínica de leucemia. É justamente nessa fase que incide a maior quantidade de efeitos secundários com manifestações bucais (mucosite, xerostomia, gengivorragia). A resposta à terapia é dada entre 4 a 6 semanas, o que traduz o prognóstico da doença.

A consolidação (ou intensificação) é designada para matar células leucêmicas residuais as quais podem persistir num número significativo após a indução. Essa fase é de curta duração porém muito intensa em concentração ou combinação das drogas utilizadas. A profilaxia do Sistema Nervoso Central (SNC) é administrada nas crianças na fase em que são encontradas células leucêmicas no fluido cérebro-espinhal. Esse procedimento é designado para matar as células leucêmicas que provavelmente ocupam as meninges ou outros santuários do SNC e que estão protegidas pela barreira hemato-liquórica das drogas administradas intravenosas. Esse recurso é necessário para evitar a recaída do SNC, que pode ser um fato isolado, mas que pode estar relacionado a uma recaída na medula óssea. O tratamento geralmente envolve uma administração intratecal de methotrexate e em muitos casos combinado com irradiação craniana. Na radiação craniana, BRANDALISE<sup>02</sup> em 1993, preconizou que o campo a ser delimitado inclui o teto da órbita, a emergência do nervo facial, incluindo a placa pterigóide e, tem como limite inferior a vértebra C2.

CARTER, GLASTSTEIN E LIVINGSTON (1982)<sup>04</sup> afirmou que a terapia de manutenção pode seguir uma variedade de cronogramas e é realizada para controlar ou eliminar células leucêmicas ocultas.

O termo remissão é geralmente aplicado para o período após cessar a terapia quando uma avaliação detalhada é seguida por 6-12 vezes por ano.

A cura é assumida quando a avaliação é menos detalhada e pode ser dada em intervalos anuais.

### **9. Alterações dentais no tratamento antineoplásico**

ROSENBERG<sup>31</sup> em 1990, constatou numa revisão de literatura inúmeros experimentos com ratos administrando agentes quimioterápicos. Mudanças histológicas e histoquímicas são vistas no esmalte, dentina, polpa, ligamento periodontal, e matriz funcional de Hertwig da polpa. As alterações na formação do esmalte são devidos a uma formação irregular de matriz, prejuízo da função secretória, restrição da permeabilidade da membrana dos ameloblastos, diminuição da reprodução dos ameloblastos, e inibição da troca de cálcio através da membrana da matriz de esmalte. O transporte de cálcio pelos ameloblastos aparentemente não foi alterado. Essas alterações resultam em um esmalte opaco, superfície irregular e amelogênese imperfeita. Os pacientes de leucemia apresentaram opacidade em todas as dentições, enquanto que os outros pacientes com câncer mostraram alterações somente na dentição permanente. Alterações da dentina são devido ao prejuízo da função secretora dos microtúbulos, que resulta em formação de matriz irregular com agregação de colágeno irregular. Aumento dos espaços intercelulares, redução do contato na superfície dos desmossomos, e restrição da permeabilidade também são observados. O significado clínico dessas mudanças odontoblásticas incluem encurtamento, estreitamento da raiz do dente. Pacientes pediátricos que receberam radioterapia de cabeça e pescoço tem nesse momento o desenvolvimento do dentes cessado. Alguns dentes formam somente parte da coroa, alguns formam a coroa sem a raiz, e outros mostram apenas desenvolvimento parcial da raiz. A alteração no desenvolvimento dos dentes frente à radioterapia depende da quantidade de radiação incidente (quantidade de Rads) e local de incidência. A erupção

desses dentes mal formados apesar do não desenvolvimento da raiz parece refutar a teoria de que a erupção dos dentes se deve à bainha epitelial de Hertwig ou a formação da raiz. Porque esses dentes erupcionam é uma incógnita. Alteração do crescimento da mandíbula e ossos da face nesses pacientes pediátricos oncológicos pode conduzir à um desfiguramento e maloclusão. Uma prótese maxilofacial ou uma cirurgia ortognática pode ser necessária. A polpa se torna hipocelular e isso facilita o necrosamento em caso de cárie rampante. A destruição da bainha de Hertwig da polpa e o estudo com as células de colágeno do ligamento periodontal interagindo com a dentina, suportam os achados de que dentes sem raiz ainda tem a capacidade de erupcionar sem a completa formação da raiz. Somente a administração de agentes quimioterápicos (sem radioterapia) mostrou a “aquisição de amelogênese imperfeita”, microdontia bicúspide, estreitamento da raiz, e alargamento da câmara pulpar. No momento em que os pacientes que recebem quimioterapia e radioterapia mostraram prejuízo do desenvolvimento das raízes, com fechamento do ápice prematuramente, e 25% apresentaram hipoplasia. Pouca melhora foi registrada quanto a formulação de saliva artificial. Terapia com flúor continua sendo a principal forma de prevenção de cárie pós-radioterapia. O uso da clorexidina por um longo tempo em paciente que receberam radioterapia ainda é incerta. O uso de oxigênio hiperbárico como profilaxia de osteorradiocrose quando uma extração é necessária após irradiação da mandíbula é defendida, porque os danos são muito grande e os custos do tratamento da osteorradiocrose são muito altos.

Segundo o NIHCDP (1990)<sup>26</sup>, as crianças, como estão em crescimento e desenvolvimento ativo, são mais suscetíveis aos tratamento antineoplásicos, sendo que as complicações crônicas são mais comuns tais como formato, desenvolvimento e erupção dos dentes.

DREIZEN (1990)<sup>10</sup> afirmou que uma das manifestações dos tratamentos antineoplásicos são as cáries de radiação, presentes principalmente pela diminuição da salivação, mudança na dieta. FLEMING<sup>12</sup> em 1991 observa que as complicações orais a longo prazo da terapia oncológica incluem anormalidade dental e do desenvolvimento craniofacial.

CHILDERS (1993)<sup>06</sup> reportou num estudo realizado em 2,5 anos, durante o tratamento antineoplásico de 214 crianças, que a infecção dentária como a cárie que envolve polpa, tem potencial para desenvolver celulites e septicemias, por isso a profilaxia dentária e médica são importantes.

SEPET (1998)<sup>32</sup> analisou crianças na fase de manutenção por um período de 24 meses e o autor não encontrou diferença na incidência de cárie, no fluxo salivar e no pH da saliva em nenhum grupo em manutenção ou no grupo controle.

O tratamento de câncer pediátrico, segundo MERINO et al. (1998)<sup>22</sup> podem ser através de cirurgia, quimioterapia ou radioterapia. Geralmente envolve os dois últimos métodos e causam alterações dentárias (mais acentuada se o paciente tiver menos de 1 ano de idade). São observados abscesso dental, estreitamento e encurtamento do canal radicular, microdontia, irrupção prematura e aumento na probabilidade de malformação de esmalte e dentina. A dose de radioterapia que causa anomalia dentária é de 400 à 500 RAD. A cárie incide mais em pacientes com tratamento oncológico devido principalmente a xerostomia, que é encontrada após a radioterapia e de forma mais acentuada ainda se depois o paciente passar pela quimioterapia.

## **10. Alterações da mucosa bucal no tratamento antineoplásico**

As alterações na mucosa bucal no tratamento antineoplásico foram constatadas por SQUIER (1990)<sup>36</sup> que verificou que a função primária da mucosa oral, assim como

a pele que recobre todo o corpo, é proteger os órgãos e tecidos. Em todas as regiões, a superfície da mucosa é recoberta com um epitélio que funciona como barreira através da diferenciação ou maturação, para produzir uma camada com adequadas propriedades funcionais exigidas, e pela constante reposição das células descamadas na superfície através da diferenciação nas camadas abaixo, chamada camada epitelial germinativa. Esse processo de constante renovação epitelial favorece a mucosa oral a se tornar muito vulnerável aos efeitos dos agentes antineoplásicos, já que esses agentes são selecionados por sua ação em células proliferantes. Uma vez que a barreira epitelial é inadvertidamente interrompida por radiação ou quimioterapia, há a oportunidade para um ciclo de infecção, inflamação e destruição do tecido seguindo-se de mucosite dolorosa e debilitante.

A radiação ionizante, primeiramente como resultado da geração de radicais livres, traz alterações no DNA, prejuízo para as proteínas e causa peroxidação dos lipídeos. Os agentes quimioterápicos podem ser agentes alquilantes que agem diretamente nos ácidos nucleicos (DNA) geralmente por ligação do grupo aqüil, podem interferir nos passos do metabolismo que conduz à divisão celular, ou podem ser agentes antimetabólicos que perturbam estruturas necessárias nas células para completar a divisão.

A ulceração representa a quebra da continuidade epitelial como resultado de um prejuízo no compartimento da proliferação das células. A membrana mais profunda pode também romper, formar bolhas, e perder todo o epitélio. Contudo se houver uma parada nas terapias que permita reparo e regeneração, a habilidade de rápida proliferação do epitélio oral permite cicatrização em 2-3 semanas. Atualmente sabe-se que no epitélio oral nem todas as divisões ocorrem com a mesma velocidade. Uma pequena porcentagem se divide mais lentamente e parece ser capaz de se dividir

indefinidamente (stem cells), sendo importante na repopulação do epitélio após os prejuízos da radiação e quimioterapia.

Uma vez que se comprometeu a barreira epitelial os tecidos subjacentes ficam expostos aos diferentes microorganismos da cavidade oral que exacerbam a lesão local, bem como predispõe o indivíduo a infecção sistêmica, lembrando que o desempenho imunológico está comprometido. O comprometimento da glândula salivar tem por consequência liberação de saliva com níveis mais baixos de anticorpos, substância antibacterianas e glicoproteínas. Acredita-se que estas últimas desempenham papel na redução de adesão de microorganismos além de deixarem as células epiteliais menos vulneráveis as lesões.

Depois da radioterapia o tecido mostra perda de células normais e anormais, particularmente os fibroblastos, e desenvolvimento de fibrose após 6 meses. Ocorre alteração vascular, com oclusão dos capilares e estreitamento da luz das arteriolas. Isso leva à uma hipovascularização e isquemia do tecido. Todos esses fatores reduzem a habilidade de cicatrização do tecido bem como a resistência a infecção. O comprometimento do tecido conjuntivo pode implicar numa variedade de padrões de diferenciação do epitélio oral.

### **11. Alterações bucais do tratamento antineoplásico**

MICHAULD et al.<sup>24</sup> em 1977 fizeram em estudo com 77 crianças (38 meninos e 39 meninas), das quais 63 tinham LLA e 14 LMA. A média de idade era de 7,9 anos. Do total 73 pacientes eram brancos, 3 negros e 1 indiano (o que mostra a baixa incidência de leucemia em negros quando comparados aos brancos). Cada criança foi examinada numa média de 7 vezes num período médio de 11,3 semanas. As manifestações podem acontecer mas não são patognomônicas. Foram examinadas

crianças em vários estágios: no início do diagnóstico (17), na fase de remissão (44), em fase de remissão e recaída (8), e somente recaída(7). Os achados foram:

1. Hipertrofia dos nódulos linfáticos: os nódulos linfáticos submental, submandibular, anterior e posterior cervical e pré-auricular e pós-auricular estavam hipertrofiados em 38% das crianças.
2. Mudança na mucosa oral: erosão da mucosa é encontrado em 29% dos pacientes e acomete toda mucosa bucal e palato duro. Úlceras foram encontradas em 36% dos pacientes, todos em tratamento ou pós-tratamento quimioterápico e com contagem de granulócitos menor que 500/cu mm. Eritemas foram encontrados em 28% e mucosa oral pálida em 11,5%.
3. Hiperplasia hemorrágica: ptéquias foram encontrados em 60% dos pacientes e se mostraram como uma das características mais marcantes. Estão presentes principalmente nos lábios e na mucosa bucal. Sangramento oral foi encontrado em 19,4% quando a contagem de plaqueta estava abaixo de 10.000/cu mm, a gengiva foi o local mais acometido e estava geralmente associado a higienização pobre.
4. Infecção fúngica, viral e bacteriana: a candidíase foi encontrado em 27% dos pacientes em todas as fases do tratamento e antes do tratamento. Muitos pacientes apresentaram uma membrana branca, e quando removido mostrava um leito eritematoso e com pontos hemorrágicos. Foram tratados com aplicação tópica de micostatin.
5. Hiperplasia gengival: encontrado em 10,3% dos paciente de forma localizada ou generalizada, geralmente associado a má higiene.

WAHLIN e MATSSON<sup>41</sup>, em 1988 realizaram uma pesquisa na qual analisaram um total de 26 pacientes, dentre os quais 5 com LLA, 16 com LMA e 5 com outras leucemias. Foram examinados nos período de 0-2 dias antes da quimioterapia, 5-10 dias

na fase de quimioterapia e 15-30 dias na fase de aplasia da medula óssea. Foram apresentados os seguintes resultados:

Período	0-2 dias	5-10 dias	15-30 dias
Hemorragia	5 (29%)	6 (27%)	3 (15%)
Úlcera	1 (6%)	5 (23%)	5 (25%)
Candidíase	1 (7%)	3 (14%)	5 (25%)

Os pacientes com hemorragia apresentaram mais comumente sangramento na mucosa bucal, no palato e no assoalho da boca. A contagem de plaquetas foi menor nesses pacientes do que nos que não apresentaram hemorragias, sendo essa diferença significativa durante a quimioterapia e na aplasia de medula óssea. Além disso, a hemorragia foi mais encontrada em pacientes com LMA do que nos com LLA. As úlceras foram mais encontradas depois de se estabelecer a quimioterapia, em pacientes que estavam com uma contagem de granulócitos significativamente menor dos que não apresentavam úlceras.

WAHLIN (1989)<sup>40</sup> realizou uma pesquisa em que um grupo de pacientes oncológicos usaram a clorexidina 0,2% duas vezes ao dia, paralelo a outro grupo controle. A clorexidina não mostrou resultados efetivos na febre, número de lesões orais, nível de placa bacteriana, sangramento gengival ou ocorrência de gengivite. Houve uma sensação de queimação por um grande número de pacientes. O autor concluiu que não existe razão para o uso da clorexidina em pacientes que mantêm uma boa higiene oral através da limpeza mecânica durante a doença.

Segundo o NIHCDP (1990)<sup>26</sup>, as complicações mais comuns da quimioterapia decorrentes da mielossupressão, imunossupressão e efeitos diretos nos tecidos orais são: mucosites, infecção sistêmica ou local e hemorragias. As complicações orais da

radioterapia mais comuns são: anormalidade no crescimento e desenvolvimento dos ossos, xerostomia, cárie rampante, mucosite, perda do paladar, osteorradionecrose, infecção, dermatite e trismo. Problemas que devem ser combatidos como pré-tratamento: higiene oral pobre, patologia no terceiro molar, patologia periapical, doença periodontal, restauração defeituosa, próteses mal adaptadas e aparelhos ortodônticos. Como tratamento é preconizado profilaxia, higiene oral e clorexidina. Os tratamentos dentários, especialmente as extrações, devem ser feitas 14 dias antes do início do tratamento antineoplásico. Não há tratamento prévio para prevenir ou diminuir a xerostomia. As complicações orais agudas são: inflamação e ulceração da mucosa, infecção viral, candidíase oral, infecção bacteriana, sangramento da mucosa. As complicações crônicas são: xerostomia e osteorradionecrose. As crianças como estão em crescimento e desenvolvimento ativo, são mais suscetíveis aos tratamento antineoplásicos, sendo que as complicações crônicas são mais comuns (alteração no formato, desenvolvimento e erupção dos dentes). A supervisão da higiene oral deve ser seguida rigorosamente, bem como acompanhamento psicológico para as malformações que irão ocorrer.

Numa revisão de literatura GREENBERG (1990)<sup>14</sup> afirmou que a infecção é a maior causa de mortalidade em pacientes que recebem quimioterapia para tratamento de leucemia. Estudos mostram que durante a última década 30% dessas infecções eram oriundas da cavidade bucal, especialmente das bolsas periodontais e de gengiva pericoronar. Afirmou ainda que é necessário uma pesquisa com uma grande quantidade de paciente recebendo uma variedade de agentes quimioterápicos mielossuppressores para determinar o risco-benefício em razão do tratamento dental antes de realizar uma quimioterapia.

LEGGOTT<sup>16</sup> relatou em 1990 que o paciente infantil que recebe quimioterapia para doenças do sangue, tende a ter mais complicações orais, tais como:

1. Mudança na mucosa oral. O uso da clorexidina tem sido promissor em adultos com transplante de medula óssea;
2. Infecção bacteriana;
3. Candidíase oral: pode se tornar sistêmica. Profilaxia com clorexidina;
4. Infecção viral: herpes é a mais comum. Aciclovir tem sido utilizado como profilaxia principalmente em transplante de medula óssea;
5. Xerostomia;
6. Hemorragia: quando o número de plaquetas é menor que 15000 células/mm<sup>3</sup>, nesses casos se realiza infusão de plaqueta;
7. Tratamento preventivo: programa de acompanhamento da criança com controle da higiene bucal, agentes antimicrobianos para prevenir infecção secundária e cárie.

Em 1990, DREIZEN<sup>10</sup> afirmou que nenhuma parte do corpo reflete tão vivamente as complicações da quimioterapia como a cavidade oral. As manifestações mais encontradas foram:

1. Infecção: a quimioterapia induz a supressão de granulócitos e linfócitos (nas leucemias podem ser menor que 100 células/mm<sup>3</sup>). 50% das infecções são causadas por fungos (na maioria das vezes *Cândida albicans*) e vírus (geralmente da *Herpes simplex*);
2. Mucosite: ocorre em 20% dos pacientes adultos com leucemia;
3. Hemorragia: pela trombocitopenia causada pela quimioterapia.

As complicações da radioterapia na cavidade bucal podem ser transitórias ou durar algum tempo, ser reversível ou irreversível:

1. Xerostomia: quando as glândulas maiores são incluídas na radioterapia há uma inflamação e degeneração das células acinosas. É progressiva, persistente e irreversível;
2. Cárie: pela diminuição da salivação, mudança na dieta, etc.;
3. Mucosite;
4. Perda do paladar: diminuição do paladar para os quatro sabores (doce, salgado, azedo e amargo). Retorna em 20-60 dias após a radiação e volta completamente em 2-4 meses;
5. Osteorradiocrecrose: ocorre mais frequentemente na mandíbula.
6. Trismo: há fibrose do músculo temporo-mandibular e em sua cápsula. Pode manifestar-se 3-6 meses após tratamento.
7. Dermatite;
8. Estomatite nutricional;
9. Malformação dentofacial.

O uso da clorexidina para as estomatites orais em pacientes com neoplasia tem sido estudado por FERRETTI et al.<sup>11</sup> em 1990. A clorexidina se mostrou eficaz em pacientes que receberam altas doses de quimioterapia, na redução da placa dental bacteriana, gengivite e estomatite quando usado em conjunto com antifúngicos sistêmicos ou tópicos como profilaxia. Em contraste, na radioterapia a clorexidina não mostrou melhora nas estomatites. A clorexidina não mostrou efeitos colaterais.

MIKOWSKI<sup>23</sup>, em 1990, criou um protocolo dos cuidados necessários com os pacientes durante o tratamento:

1. Avaliação oral: tratamento baseado nos problemas clínicos apontados pelo paciente.
  2. Rotina dos cuidados orais:
    - Realizar higienização bucal quatro vezes ao dia, geralmente após refeições e antes de dormir
    - Componentes para a rotina de cuidados orais: pasta de dente fluoretada, escova de dente macia, fio dental, lubrificante labial
  3. Cuidados orais com as estomatites leves:
    - Cultura da cavidade oral
    - Contagem completa e diferencial do sangue
    - Dieta branda
    - Higiene oral a cada 2 horas, incluindo lavagem bucal
    - Analgésico tópico e/ou agentes anti-inflamatórios
    - Antibiótico tópico quando necessário
  4. Cuidados orais para estomatites severas:
    - Cultura da cavidade oral
    - Contagem completa e diferencial do sangue
    - Higiene oral a cada hora enquanto estiver acordado, alternando tipos de lavagens bucais
    - Uso de anestésico tópico, analgésico e antibióticos
- 

LORKHART e CLARK (1990)<sup>19</sup> relataram quais as manifestações bucais mais comuns quando o paciente havia sido tratado com a quimioterapia: 37% teve alteração do paladar, 30% mucosite e 22% ulceração. Xerostomia, aumento do fluxo salivar, perda de apetite, diminuição do peso, disfagia, sangramento e infecção também são

encontrados. A prevenção dessas complicações é importante para que essas alterações sejam localizadas. Quanto a disfunção das glândulas salivares, WOLF et al. (1990)<sup>44</sup> relataram que são uns dos efeitos comuns da terapia antineoplásica. A secreção salivar diminui rapidamente depois de começar a radioterapia de cabeça e pescoço. A disfunção das glândulas salivares tem sido relacionada aos transplantes de medula óssea e a citotoxicidade da quimioterapia. A estimulação das glândulas salivares durante a radiação tem sido sugerido como um meio de reduzir os prejuízos causados pela radiação. Resultados de estudos investigativos do efeito do Pilocarpine na radiação preserva a função da parótida mas prejudica a função da submandibular e submentoniana. Esses efeitos são muito prejudiciais e deveriam ser prevenidos ou atenuados para melhorar o tratamento antineoplásico do paciente, bem como a sua qualidade de vida.

Segundo STEVESON-MOORE<sup>37</sup> em 1990, o exame oral pré-tratamento é importante para identificar o que pode ser um risco para os passos do tratamento que irão começar. Devendo ser analisado: odontograma, diagrama periodontal, análise do fluxo salivar, radiografia (em casos em que são encontrados áreas radiolúcidas na região periapical de algum dente que não apresente sintomatologia, é aconselhável que não se intervenha e mantenha sob cuidadoso controle), modelos de estudo (para confecção de moldeiras para gel, prótese cirúrgica, entre outros), cultura e orientação da dieta.

SONIS et al.<sup>35</sup> afirmaram em 1990 que a avaliação antes do início do tratamento do paciente oncológico é uma oportunidade de identificar e eliminar os focos de infecção.

MACHADO (1990)<sup>20</sup> salientaram que a prevenção e a terapêutica das lesões orais decorrentes do tratamento anti-neoplásico são fundamentais considerando-se que as mucosites orais interferem seriamente no prognóstico do paciente, tornado-os mais

suscetível às infecções locais e sistêmicas, menos tolerantes à alimentação oral, interferindo na dose e/ou na droga quimioterápica utilizada, prolongando o tempo de hospitalização e elevando os custos.

FLEMING (1991)<sup>12</sup> relatou que os problemas orais agudos que geralmente acontecem durante o tratamento antineoplásico são: mucosite, infecção e hemorragia. Alguns agentes quimioterápicos causam constante mucosite. A infecção pelo vírus do herpes é uma frequente causa de ulceração. Bacilos orais gran negativos podem causar severa necrose local dos tecidos bucais, bacteremia letal e septicemia. As complicações orais a longo prazo da terapia oncológica incluem anormalidade dental e do desenvolvimento craniofacial. As anormalidades dentais em crianças com LLA tratadas são mais severas se o tratamento iniciar antes dos 5 anos e se a irradiação cranial for usada. A combinação de altas doses de radiação (2400cGy) e quimioterapia antes dos 5 anos de idade resulta em uma deficiência do crescimento mandibular.

PASTERNAK<sup>29</sup> em 1992, numa revisão correlacionando infecção e câncer, mostra a grande incidência de infecções no transplante de medula óssea em que é realizado a quimioterapia bem como a radioterapia do corpo todo causando uma neutropenia profunda no período de indução. Nessa fase predominam as infecções por *Herpes simplex* que atacam a mucosa lesada. No período de resolução da neutropenia, as infecções virais são especialmente pelo vírus citomegalovírus, que se expressa nesse tipo de paciente por grave pneumonia intersticial de alta mortalidade. No período que se segue a recuperação total das contagens, o herpes zoster é muito frequente, contudo atualmente com o advento de tratamento relativamente simples e atóxico, essa doença não apresente tanta gravidade.

Foi reportado por CHILDERS et al.<sup>06</sup> em 1993, num estudo de 2,5 anos, a incidência de complicações orais durante o tratamento antineoplásico em 214 pacientes

pediátricos com câncer, dentre esses, 100 crianças eram portadoras de leucemia. Manifestações bucais só foram encontradas em 30% dos pacientes com leucemia, sendo que esses representavam 47% dos casos de câncer. As complicações mais comuns foram: a ulceração, infecção com *Cândida*, principalmente em pacientes com LMA. As complicações orais acontecem em todas as fases do tratamento (durante a indução e manutenção da terapia, durante o período de febre e neutropenia e pós-terapia). Geralmente o grupo que apresentava mais manifestações bucais, era os que apresentavam doenças mais severas e os quais recebiam tratamento mais agressivo. Os pacientes com LMA tem pior prognóstico, tratamento mais agressivo e além disso há uma supressão na habilidade de resposta do paciente contra infecção, por isso tem mais manifestações bucais. Infecção dentária como a cárie que envolve polpa, tem potencial para desenvolver celulites e septicemias, por isso a profilaxia dentária e médica são importantes.

Um estudo realizado no Canadá em 1996 por NIKOURI<sup>27</sup>, mostrou que a leucemia bem como o seu tratamento são os que mais causam manifestação bucal.

SEPET et al. (1998)<sup>32</sup> observaram as manifestações bucais de 41 crianças com leucemias as quais estavam na terapia de manutenção (com medicamentos como vincristine e methotrexate) por até 12 meses, entre 12 à 24 meses e por mais de 24 meses. Foram analisados a incidência de cárie, o fluxo salivar e o pH da saliva sempre comparando com um grupo controle de crianças saudáveis. Os autores não encontraram diferença na incidência de cárie, no fluxo salivar e no pH da saliva em nenhum grupo em manutenção ou no grupo controle. Quanto a higiene bucal, a pesquisa pode constatar bons resultados quando a boca foi enxaguada com clorexidine e betamine.

## **OBJETIVO**

Esta revisão de literatura tem o objetivo de esclarecer ao cirurgião dentista, as características da principal doença maligna da infância, a leucemia, mostrando não somente as manifestações clínicas e bucais do doença, mas também as alterações dos tratamentos anti-neoplásicos (quimioterapia e radioterapia) na cavidade bucal, além de fornecer alguns subsídios ao profissional necessários para amenizar essas alterações e melhorar a qualidade de vida do paciente.

## DISCUSSÃO

A leucemia caracteriza-se pela superprodução desordenada e independente de leucócitos na forma imatura. É uma doença maligna mais comum na infância incidindo principalmente em crianças com idade entre 2 e 5 anos. Sua etiologia ainda é desconhecida, mas pode estar relacionada a exposição à irradiação ionizante, produtos químicos tais como derivados de benzeno, agrotóxicos, pesticidas e a presença do vírus Epstein-Barr, bem como o vírus HTLV. A leucemia pode ser aguda ou crônica e pode estar relacionada aos granulócitos, linfócitos ou monócitos, sendo classificadas como mielóide, linfóide (ou linfocítica) ou monocítica respectivamente.

O seu prognóstico melhorou muito nos últimos 10 anos, e atualmente, a chance de sobrevivência de um paciente com LLA (tipo de leucemia mais comum na infância) é de 70%. Contudo os piores prognósticos são observados quando a doença é diagnosticada antes do primeiro ano de vida, na presença do acometimento do mediastino, e em crianças da cor negra.

As manifestações clínicas mais comuns, segundo ROBBINS, COTRAN e KEEMAR (1986)<sup>30</sup> são:

1. fadiga: devido a anemia. Essa baixa contagem de hemoglobina, diminui o rendimento devido à deficiência na captação do oxigênio, que acaba causando fadiga facilmente.
2. febre: baixa e constante, que geralmente não cede aos medicamentos receitados pelo pediatra. Reflete infecção ou estado hipermetabólico causada por um crescimento ou destruição rápida do tecido leucêmico, além de sistema imunológico deprimido. A contagem dos leucócitos geralmente é menor que 10.000 células/mm<sup>3</sup> (normal 6000 células/mm<sup>3</sup>), sendo que de 60 à 100% das células são linfócitos imaturos.

3. mal estar, anorexia, irritabilidade.
4. infecção difusa de órgãos e tecidos: linfadenopatia, esplenomegalia são decorrentes da infiltração de células nesses órgãos.
5. infiltração subperióstica que pode ser nas meninges com manifestações no sistema nervoso central, produzindo cefaléia, vômitos, paralisia nervosa craniana, perda da consciência e até coma.

A leucemia também causa inúmeras manifestações bucais que segundo SHAFER, HENE e KEEMAR (1979)<sup>33</sup> estão relacionados com:

1. hemorragia: a trombocitopenia (baixa contagem de plaquetas) que na maioria dos casos é inferior a 100.000 células/mm<sup>3</sup> favorece o aparecimento de sangramento gengival espontâneo (o normal é 150.000 à 450.000 plaquetas/mm<sup>3</sup>).
2. hiperplasia: geralmente generalizado e de intensidade variada. Pode estar relacionada à infiltração das células leucêmicas na gengiva.
3. infecção: como a contagem de leucócitos está baixa as infecções oportunistas são frequentes, principalmente as causadas por *Cândida Albicans*. Também são encontradas infecções herpéticas em muitas crianças.
4. a infiltração das células leucêmicas pode ser subperióstica e pode causar reabsorção óssea.

CURTIS (1971)<sup>08</sup> observou que radiograficamente, pode-se encontrar alterações nas criptas dentárias, lâmina dura e deslocamento do osso. Observou em pacientes portadores de LLA e LMA petéquias, equimoses, palidez, úlceras e sangramento, contudo não foram encontradas hiperplasias gengivais para os portadores de LLA.

WILLIAMS e MARTIN (1992)<sup>42</sup> constataram que a manifestação bucal mais comum da leucemia era a ulceração, ORBACK e ORBACK (1997)<sup>28</sup> afirmaram que a

palidez da mucosa é mais comum e GENC et al. (1998)<sup>13</sup> constataram que a hiperplasia e queratinização estão presentes de forma acentuada.

O tratamento da leucemia envolve a quimioterapia e a radioterapia que causam inúmeras manifestações bucais. A radioterapia afeta as células menos diferenciadas e que tenham alto metabolismo. As drogas quimioterápicas são usadas em algumas fases do tratamento em altas doses e atuam na divisão celular. Tanto a quimioterapia como a radioterapia atuam nas células de forma não seletiva atingindo as células leucêmicas, mas também as células normais do organismo.

A mucosa tem a função de proteção, é constituída de um epitélio que funciona como barreira através da diferenciação ou maturação, para produzir camadas com adequadas propriedades funcionais e pela constante reposição das células descamadas na superfície através da diferenciação nas camadas abaixo. Dessa forma, essas células possuem alto metabolismo celular e estão mais suscetíveis aos agentes antineoplásicos. Se essa barreira rompe-se de alguma forma, fica exposta à infecção, inflamação, seguindo-se de mucosite dolorosa e debilitante. Contudo se houver parada nas terapias que permita reparo e regeneração, a habilidade de rápida proliferação do epitélio bucal permite cicatrização em 2 a 3 semanas. Uma pequena quantidade de células (stem cells) se divide mais lentamente e são menos afetadas pela radioterapia e quimioterapia, sendo importantes na repopulação do epitélio após os prejuízos dos tratamentos(SQUIER, 1990)<sup>36</sup>.

As manifestações bucais do tratamento antineoplásico mais frequentemente encontradas são :

1. Mucosite: as células da mucosa são afetadas pois tem alto metabolismo pela constante renovação que sofrem, rompem-se e formam úlceras (MICHAUD et al. (1977)<sup>24</sup>, WAHLIN e MATSSON (1988)<sup>41</sup>, LORKHART e CLARK (1990)<sup>19</sup>,

CHILDERS et al. (1993)<sup>06</sup> ) e erosão (MICHAUD et al. (1977)<sup>24</sup>, DREIZEN (1990)<sup>10</sup>, FLEMING (1991)<sup>12</sup>).

2. Hiperplasia gengival: pode estar relacionada à infiltração de células leucêmicas (MICHAUD et al. (1977)<sup>24</sup>).
3. Infecções fúngicas, consequente da queda de resistência (imunodepressão) e desequilíbrio na flora bucal causada pela imunodepressão, causando mucosite (GREENBERG (1990)<sup>14</sup>, DREIZEN (1990)<sup>10</sup>, FLEMING (1991)<sup>12</sup>, PASTERNAK (1992)<sup>29</sup>). Dentre as infecções fúngicas, a cândida é citada como a infecção mais comum (MICHAUD et al. (1977)<sup>24</sup>, WAHLIN e MATSSON (1988)<sup>39</sup>, LEGGOTT (1990)<sup>16</sup>, CHILDERS et al. (1993)<sup>06</sup>), seguida pelas virais (LEGGOTT (1990)<sup>16</sup>) e bacterianas (LEGGOTT (1990)<sup>16</sup>).
4. Sangramento espontâneo: a quimioterapia e radioterapia causam uma profunda trombocitopenia favorecendo o sangramento. Nesses casos se realiza infusão de plaqueta (MICHAUD et al. (1977)<sup>24</sup>, WAHLIN e MATSSON (1988)<sup>39</sup>, LEGGOTT (1990)<sup>16</sup>, DREIZEN (1990)<sup>10</sup>, FLEMING (1991)<sup>12</sup>).
5. Cárie de radiação: associada às alterações que ocorrem no esmalte e dentina, alterações na dieta e xerostomia (DREIZEN (1990)<sup>10</sup> ).
6. Xerostomia: relacionada a radioterapia, e pode ser mais severo se associada a quimioterapia (LEGGOTT (1990)<sup>16</sup>, DREIZEN (1990)<sup>10</sup>).
7. Dermatite: em locais de alta dose de radiação, podem ser encontradas (DREIZEN (1990)<sup>16</sup>).
8. Trismo: associado as infecções que podem alcançar o músculo têmporo-mandibular e em sua cápsula. Pode manifestar-se 3 a 6 meses após o tratamento (DREIZEN (1990)<sup>16</sup>).

9. Osteoradionecrose: a radioterapia causa diminuição da vascularização e qualquer procedimento cirúrgico pode não ter uma resposta adequada e necrosar (DREIZEN (1990)<sup>16</sup>, NIHCDP (1990)<sup>26</sup>, ROSEMBERG (1990)<sup>31</sup>).
10. Hipertrofia dos nódulos linfáticos: devido às infecções nos nódulos linfáticos submental, submandibular, anterior e posterior cervical e pré e pós auricular (MICHAUD (1977)<sup>24</sup>).
11. Palidez da mucosa (MICHAUD et al.(1977)<sup>24</sup>).
12. Ptéquias principalmente nos lábios e mucosa bucal (MICHAUD et al. (1977)<sup>24</sup>) e equimoses.
13. Eritema (MICHAUD et al. (1977)<sup>24</sup>).
14. Alteração do paladar. Diminuição do paladar para os quatro sabores (doce, salgado, azedo e amargo). Retorna em 20-60 dias após a radiação e volta completamente em 2-4 meses ( DREIZEN (1990)<sup>10</sup>, LORKHART e CLARK (1990)<sup>19</sup>).

Contudo SEPET et al. (1998)<sup>32</sup> não encontrou alterações na incidência de cárie, fluxo salivar e pH da saliva comparando crianças na fase de manutenção e crianças saudáveis.

Dependendo da fase e do tratamento adotado, as observações feitas apresentam diferentes resultados. WAHLIN e WATSON (1988)<sup>41</sup>, CHILDERS et al. (1993)<sup>06</sup> constataram que a hemorragia foi a manifestação mais comum durante a quimioterapia, e que após 15-30 dias formam-se úlceras e instala-se a Candidíase (infecção oportunista). Da mesma forma GREENBERG (1990)<sup>14</sup>, FLEMING (1991)<sup>12</sup> relatam ser a infecção a maior causa de septicemia e morte, sendo 30% oriundas da cavidade bucal. PASTERNAK (1992)<sup>29</sup> afirma ainda que as infecções são muito comuns após transplante de medula óssea, em que são administradas radioterapia e quimioterapia em altas doses no corpo todo.

LORKHART e CLARK (1990)<sup>19</sup> mostraram a perda de paladar em casos de mucosites como manifestações comuns no tratamento antineoplásico. FLEMING (1991)<sup>12</sup> observou frequentemente mucosite, infecção, hemorragia e ulceração (causada pelo vírus da herpes).

Alterações nos dentes também são detectadas quando o tratamento antineoplásico é realizado durante o desenvolvimento dos dentes. As estruturas dentárias tem a sua formação prejudicada. Com isso formam-se esmalte e dentina alterados, alteração no formato anatômico dos dentes, com diminuição do número de células na polpa, predispondo mais às cáries de radiação a necrose pulpar. Pacientes pediátricos que receberam radioterapia de cabeça e pescoço tem nesse momento o desenvolvimento do dentes cessado. Alguns dentes formam somente parte da coroa, alguns formam a coroa sem a raiz, e outros mostram apenas desenvolvimento parcial da raiz. O ligamento periodontal pode também sofrer alterações e prejudicar a perfeita irrupção dentária. ROSENBERG<sup>31</sup> em 1990 e FLEMING (1991)<sup>12</sup> observaram alterações dentárias bem como do desenvolvimento craniofacial. A NIHCDP (1990)<sup>26</sup>, salienta que as crianças como estão em crescimento e desenvolvimento ativo, são mais suscetíveis aos tratamento antineoplásico, apresentando alterações mais acentuadas nas estruturas dentárias.

A cárie por radiação é salientada por DREIZEN (1990)<sup>10</sup> enquanto que CHILDERS (1993)<sup>06</sup> relatou que a infecção dentária como a cárie que envolve polpa, tem potencial para desenvolver celulites e septicemias, por isso a profilaxia dentária e médica são importantes. MERINO<sup>22</sup> em 1998 afirmou que a dose de radioterapia mínima necessária para causar alterações dentárias é de 400 – 500 RAD.

As glândulas salivares também são muito atingidas principalmente na radioterapia e também devido à citotoxicidade da quimioterapia. As células perdem sua

função rápida e temporariamente, causando xerostomia, que está intimamente relacionado com o alto índice de cárie. NIHCDP (1990)<sup>26</sup>, DREIZEN (1990)<sup>10</sup>, LEGGOTT (1990)<sup>16</sup>, LORKHART e CLARK (1990)<sup>19</sup>, WOLFF et al. (1990)<sup>44</sup>, consideraram a xerostomia como uma complicação da radioterapia, sendo que DREIZEN (1990)<sup>10</sup> considera uma alteração progressiva, persistente e irreversível. MERINO et al. (1998)<sup>22</sup> afirmaram ainda que a xerostomia encontrada após a radioterapia, se torna mais acentuada se o paciente também passar pela quimioterapia. SEPET et al. (1998)<sup>32</sup> analisando crianças na fase de manutenção quanto ao pH, fluxo salivar e incidência de cárie não notaram qualquer alteração.

O uso da clorexidina é defendida por muitos autores como profilaxia de cárie de radiação após tratamento antineoplásico. A NIHCDP (1990)<sup>26</sup> LEGGOTT (1990)<sup>16</sup>, MIAKOWSKI (1990)<sup>23</sup>, SEPET et al.(1998)<sup>32</sup> preconizam o uso de profilaxia, higiene bucal e clorexidina, tendo observado efeitos muito promissores. Para FERRETTI et al.(1990)<sup>11</sup> a clorexidina mostrou-se eficaz em pacientes que receberam altas doses de quimioterapia, na redução da placa dental bacteriana, gengivite e estomatite quando usada em conjunto com antifúngicos sistêmicos ou tópicos como profilaxia. Contudo, na radioterapia a clorexidina não mostrou melhora nas estomatites, mas também não apresentou efeitos colaterais. WAHLIN (1989)<sup>40</sup> observou que a clorexidina não mostrou resultados efetivos na febre, número de lesões bucais, nível de placa bacteriana, sangramento gengival ou ocorrência de gengivite, concluiu dessa forma que não existe razão para o uso da clorexidina em pacientes que mantêm uma boa higiene bucal através da limpeza mecânica durante a doença. Na realidade, nos períodos de mucosite, a mucosa oral mostra-se excessivamente dolorosa, isto dificulta de sobremaneira a limpeza mecânica.

A prevenção e a terapêutica das lesões bucais decorrentes do tratamento anti-neoplásico são fundamentais considerando-se que as mucosites bucais interferem seriamente no prognóstico do paciente, tornado-os mais suscetível às infecções locais e sistêmicas, menos tolerante à alimentação oral, interferindo na dose e/ou na droga quimioterápica utilizada, prolongando o tempo de hospitalização e elevando os custos e riscos (MACHADO, 1990)<sup>20</sup>.

As manifestações bucais são previsíveis, contudo muitas delas podem ser amenizadas frente a um programa preventivo bem organizado e esquematizado. SONIS<sup>35</sup> afirmou (1990) que a avaliação antes do início do tratamento do paciente oncológico é uma oportunidade de identificar e eliminar os focos de infecção, e LORKHART (1990)<sup>19</sup> considerou que a prevenção dessas complicações é importante para que essas alterações sejam localizadas. Segundo STEVESON-MOORE<sup>37</sup> em 1990, o exame oral pré-tratamento deve analisar: odontograma, diagrama periodontal, análise do fluxo salivar, radiografia (em casos em que são encontrados áreas radiolúcidas na região periapical de algum dente que não apresente sintomatologia, é aconselhável que não se intervenha e mantenha sob cuidadoso controle), modelos de estudo (para confecção de moldeiras para gel, prótese cirúrgica, entre outros), cultura e orientação da dieta.

MIKOWSKI<sup>23</sup>, em 1990, cria um protocolo dos cuidados necessários com os pacientes durante o tratamento, que inclui higiene bucal ao menos quatro vezes ao dia, com os componentes adequados. Para as estomatites leves contagem sanguínea, dieta branda, higiene a cada 2 horas, analgésico e/ou anti-inflamatório e antibiótico quando necessário. Para as estomatites severas recomenda além das medidas já recomendadas, higiene oral a cada hora enquanto estiver acordado alternando tipos de lavagens bucais. LEGGOTT<sup>16</sup> descreve em 1990 que o tratamento preventivo deve incluir um programa

de acompanhamento da criança com controle da higiene bucal, agentes antimicrobianos para prevenir infecção secundária e cárie. Contudo, WAHLIN (1989)<sup>40</sup> afirma que não existe razão para o uso da clorexidina em pacientes que mantêm uma boa higiene oral através da limpeza mecânica durante a doença.

O NIHCDP (1990)<sup>26</sup>, ainda acrescenta que os tratamentos dentários, especialmente as extrações, devem ser feitas 14 dias antes do início do tratamento antineoplásico. Afirmam também que não há tratamento prévio para prevenir ou diminuir a xerostomia e que a supervisão da higiene oral deve ser seguida rigorosamente, bem como acompanhamento psicológico para as malformações que irão ocorrer.

Essas medidas não apresentam eficácia uniforme e muitos autores divergem entre si quando as comparam.

## CONCLUSÃO

Podemos concluir com essa revisão de literatura que o dentista deve preocupar-se com a saúde geral do indivíduo, estando atento a fadiga, febre baixa e constante, mal estar, anorexia e infecção difusa; e principalmente as manifestações bucais como hemorragia e hiperplasia gengival, infecção viral, fúngica ou bacteriana.

O paciente que já estiver diagnosticado e sobre tratamento apresenta manifestações bucais do tipo:

1. Mucosite
2. Hiperplasia gengival
3. Infecções viral, fúngica ou bacteriana
4. Sangramento espontâneo
5. Cárie de radiação
6. Xerostomia
7. Dermatite
8. Trismo
9. Osteorradionecrose
10. Hipertrofia dos nódulos linfáticos
11. Palidez da Mucosa
12. Petéquias
13. Eritema
14. Alteração do Paladar.

O cirurgião dentista deve dessa forma melhorar as condições bucais do paciente melhorando dessa forma sua qualidade de vida, através de um adequado protocolo que deve incluir se possível uma avaliação e adequação bucal antes do início do tratamento

da leucemia, controle rigoroso da higiene bucal, bochecho com clorexidina, administração de analgésico, anti-inflamatório e antibiótico quando necessário.

## ABSTRACT

Leukemia is the mostly usual malignant disease in the childhood. It is characterized by uncontrolled production of leukocytes in the blast forms. It shows several clinic manifestations as fatigue, continuous and lower fever, infections and anemia. These statements should be known by the Dentist to help then in the diagnostic.

The most usual oral manifestations are gum hemorrhage and hyperplasia, opportunist infections and radiographic bone changes in the crest and hard blade. Regard to the anti-neoplasm treatment the oral manifestations can be seen with more extensively due to the chemotherapy and radiotherapy to be directed to the low differentiated cells, or those with high metabolism. This process acts not yet over the blast cells but also to the normal ones. The mainly manifestations are mucositis, gum hemorrhage and hyperplasia, fungal , virus and bacterial infections, rampant dental caries, xerostomia, dermatitis, trismus, osteoradionecrose, lymph node enlargement, oral mucosal pallor, erythema and taste lost.

The Dentist have to be conscious about the oral manifestations of the anti-neoplasm treatment in order to improve the oral conditions of the patients and to improve its life quality. As possible as the patient have to be analyzed before the beginning of the treatment to adequate the oral conditions and to remove the focus infections. During the treatment prophylactic measurements have to be adopted like the strict control of the oral hygiene, chlorhexidine use, medicines employment when its need. It's necessary to indicate the soft and light feed.

**KEY WORDS**

Leukemia – Oral manifestation – Childhood

## REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA \*

1. BODSTEIN, R.C.A. *et al.* (Coord.). *História e saúde pública : a política de controle do câncer no Brasil*. Rio de Janeiro : Fundação Oswaldo Cruz, Escola Nacional de Saúde Pública, 1987. 212p. (Memória da Saúde Pública, 2).
2. BRANDALISE, S.R. (Coord.) *Protocolo terapêutico GBTLI LLA-93 para a LLA na infância*. Campinas : UNICAMP, [1993?].
3. BRASIL. Ministério da saúde. Instituto Nacional de Câncer. Coordenação de programas de controle de câncer (Pro Onco). *Registro nacional de patologia tumoral : diagnóstico de câncer – Brasil 1981/85*. Rio de Janeiro : Pro Onco, 1991. 324p.
4. CARTER, S.K., GLATSTEIN, E., LIVINGSTON, R.B. *Principles of cancer treatment*. New York : McGraw-Hill Book, 1982. 951p.
5. CARVALHO, O. *Manual de pediatria*. Rio de Janeiro : Guanabara Koogan, 1977.
6. CHILDERS, N.K. *et al.* Oral complication en children with cancer. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.*, Saint Louis, v.75, n.1, p.41-7, Jan. 1993.
7. CURTIS, A.B. Childhood leukemia: osseous changes in jaws on panoramic dental radiographs. *J. Am. Dent. Ass.*, Chicago, v.83, n.4, p.844-7, 1971.
8. \_\_\_\_\_. Childhood leukemia: initial oral manifestation. *J. Am. Dent. Ass.*, Chicago, v.83, n.1, p.159-64, July 1971.
9. DANIELS, J.L. Pesticides and childhood cancers. *Environ. Health Perspect.*, Research Triangle Park, v.105, n.10, p.1068-77, Oct. 1997.
10. DREIZEN, S. Description and incidence of oral complications. *NCI Monogr.*, n. 9,

\* De acordo com NBR-6023 de 1989, da Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT).  
Abreviaturas de periódicos de conformidade com a "World List Of Scientific Periodicals".

- p.11-5, 1990.
11. FERRETTI, G.A. *et al.* Oral antimicrobial agents : chlorhexidine. *NCI Monogr.*, n.9, p.51-5, 1990.
  12. FLEMING, P. Dental management of the pediatric oncology patient. *Curr. Opin. Dent.*, Philadelphia, v.1, n.5, p.577-82, Oct. 1991.
  13. GENC, A. *et al.* Leukemia children : clinical and histological gengival lesions. *J. Clin. Pediat. Dent.*, Birmingham, v.22, n.3, p.253-6, Spring 1998.
  14. GREENBERG, M.S. Prechemotherapy dental treatment to prevent bacteremia. *NCI Monogr.*, n.9, p.49-50, 1990.
  15. HOSSFELD, D.K. (Ed.) *Manual de oncologia clínica*. 5. ed. São Paulo : Fundação Oncocentro de São Paulo, 1991.
  16. LEGGOTT, P.J. Oral complications in the pediatric population. *NCI Monogr.*, n.9, p.129-32, 1990.
  17. LOPES, L.F. *Estudos pré-leucêmicos na infância : estudo clínico e hematológico*. Campinas, 1994. p.118. Dissertação (Mestrado) - Faculdade de Ciências Médicas, UNICAMP.
  18. \_\_\_\_\_. Leucemia na infância. *In* : MANUAL de condutas diagnósticas e terapêuticas em oncologia. São Paulo : Fundação Antônio Prudente. Hospital A.C.Camargo, 1996. p.165-172.
  19. LORKHART, P.B., CLARK, J.R. Oral complication following neoadjuvant chemotherapy in patients with head and neck cancer. *NCI Monogr.*, n.9, p.99-101, 1990.
  20. MACHADO, F.A. *Mucosites orais*. Campinas : UNICAMP, 1990.
  21. MEINERT, R. *et al.* Childhood leukaemia and exposure to pesticides : results of a

- case-control study in northern Germany. *Eur. J. Cancer*, Oxford, v.32 A, n.11, p. 1943-8, Oct. 1996.
22. MERINO, C. *et al.* Dental anomalies caused by oncological treatment : case report. *J. Clin. Pediat. Dent.*, Birmingham, v.22, n.3, p. 261-4, Spring 1998.
23. MIAKOWSKY, C. Management of mucosites during therapy. *NCI Monogr.*, n.9, p.95-8, 1990.
24. MICHAULD, M. *et al.* Oral manifestation of acute leukemia in children. *J. Am. Dent. Ass.*, Chicago, v.95, n.6, p.1145-50, Dec. 1977.
25. MURAHOSVISCHI, J. *Pediatria : diagnóstico e tratamento*. 3. ed. São Paulo : Savier, 1982.
26. NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH COSENSUS DESENVOLVIMENTO PANE. Consensus statement : oral complications of cancer therapies. *NCI Monogr.*, n.9, p.3-8, 1990.
27. NIKOURI, M. *et al.* Oro-dental manifestation of leukemia in children. *J. Can. Dent. Ass.*, Ottawa, v.62, n.5, p.443-50, May 1996.
28. ORBAK, R., ORBAK, Z. Oral condition of patients with leukemia and lymphoma. *J. Nihon Univ. Sch. Dent.*, Tokyo, v.39, n.2, p. 76-70, June 1997.
29. PASTERNK, J. Infecção e câncer : um desafio de muitas facetas. *Oncologia Atual*, São Paulo, v.2, n.3, 1992.
30. ROBBINS, S.L., COTRAN, R.S., KEEMAR, V. *Patologia estrutural e funcional*. 3. ed. Rio de Janeiro : Guanabara, 1986.
31. ROSENBERG, S.W. Chronic dental complications. *NCI Monogr.*, n.9, p.173-78, 1990.

32. SEPET, E. *et al.* Acute lymphoblastic : dental health na children in maintenance therapy. *J. Clin. Pediatr. Dent.*, Birmingham, v.22, n.3, p. 257-60, Spring 1998.
33. SHAFER, W.G., HENE, M.K., LEVY, B.M. *Patologia bucal.* 3. ed. Rio de Janeiro : Interamericana, 1979.
34. SHENEP, J.L. *et al.* Mycotic cervical lymphadenitis following oral mucosites in children with leukemia. *J. Pediatrics.*, St. Louis, v.106, v.1-2, p.243-6, 1985.
35. SONIS, S.T. *et al.* Pretreatment oral assessment. *NCI Monogr.*, n.9, p.29-32, 1990.
36. SQUIER, C.A. Mucosal alterations. *NCI Monogr.*, n.9, p.169-72, 1990.
37. STEVENSON-MOORE, P. Essential aspects of a pretreatment oral examination. *NCI Monogr.*, n.9, p33-6, 1990.
38. STILLMAN, W.S. *et al.* The benzine metabolic hydroquinone, induces doses-dependent hypoploidy in human cell line. *Leukemia*, New York, v.11, n.9, p.1540-5, 1997.
39. VAUGHAN, V.C., MCKAY, R.J. *Pediatrics de Nelson.* 10. ed. Rio de Janeiro : Interamericana, 1975.
40. WAHLIN, Y.B. Effects of chlorhexidine mouthrinse on oral heath in patients with acute leukemia. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.*, Saint Louis, v.68, n.3, p.279-87, Sept. 1989.
41. \_\_\_\_\_, MATSSON, L. Oral mucosal lesions in patients with acute leukemia and related disorders during cytotoxic therapy. *Scan. J. Dent. Res.*,

Copenhagen, v.96, n.2, p.128-36, Apr. 1988.

42. WILLIAMS, M.C., MARTIN, M.V. A longitudinal study of the effects on the oral mucosa of treatment for acute childhood leukaemia. *Int. J. Paediatr. Dent.*, Oxford, v.2, n.2, p. 73-9, Aug. 1992.
43. WINGO, P.A. *et al.* Cancer incidence and mortality, 1973-1995 : a report card for the U.S. *Cancer*, New York, v.82, n.6, p.1197-207, Mar 1998.
44. WOLFF, A. *et al.* Pretherapy interventions to modify salivary dysfunction. *NCI Monogr.*, n.9, p.87-90, 1990.