

## CAPÍTULO 12

# ALTERAÇÕES BUCAIS EM CRIANÇAS SUBMETIDAS A TRATAMENTO ONCOLÓGICO: DIRETRIZES DE ATUAÇÃO ODONTOLÓGICA

---

Data de aceite: 01/03/2024

### **Kelton do Rego Feitosa**

Pós-Graduado em Harmonização  
Orofacial

Teresina-Piauí

<https://lattes.cnpq.br/5633588811111209>

### **Luana de Sousa Franco**

UNINASSAU Redenção  
Teresina- Piauí

<http://lattes.cnpq.br/6101927185334754>

### **Michelle Diana Leal Pinheiro Matos**

UNINASSAU Redenção  
Teresina-Piauí

### **Patrícia Sthefânia Mulaúinho Paiva**

Especializando em Cirurgia e  
Traumatologia BucoMaxiloFacial pela  
Faculdade do Centro Oeste Paulista-  
FACOP

Chã Grande- Pernambuco

<https://lattes.cnpq.br/3086676886662611>

### **Sophia Clementino Coutinho**

Cirurgiã-Dentista - Centro Universitário  
Unifacisa

Campina Grande - Paraíba

<http://lattes.cnpq.br/5216759780157933>

### **João Paulo Pimentel Monteiro**

UNINASSAU Redenção  
Teresina- Piauí

### **Amanda Gomes de Sousa**

UNINASSAU Redenção Teresina- Piauí  
Teresina - PIAUÍ  
0009-0005-8632-3402

### **Marina Geysa da Silva Araújo**

UNINASSAU Redenção Teresina- Piauí  
Teresina – Piauí

### **Rafaela Alves da Costa**

Focus Grupo educacional - Pos  
graduanda em Ortodontia  
Teresina PI

<http://lattes.cnpq.br/0571664018139690>

### **Gabriella de Mesquita Silva Veloso**

UNINASSAU Redenção Teresina- Piauí  
Teresina Piauí

### **Gisele Pacheco Silva**

UNINASSAU Redenção  
Teresina – PI

### **Bianca Louise Pinheiro de Carvalho**

Centro Universitário UNINOVAFAPI  
Teresina/Piauí

<https://lattes.cnpq.br/6147280683417438>

### **Layna Miriely Brito Saraiva**

UNINASSAU Redenção  
Teresina – PI

**Pedro Tiago Santos Ribeiro**

UNINASSAU- Redenção

Teresina- PI

<http://lattes.cnpq.br/1953252561581034>

**Maria Alice Pereira de Sousa**

UNINASSAU Redenção

Teresina- Piauí

**Marcelo Vinicius Ribeiro Noleto**

Centro Universitário UNINOVAFAPI

Teresina-Piauí

**Emanuelle Farias Monteiro Barros**

UNINASSAU Redenção

Teresina- Piauí

**Emily Luane Fernandes da Silva**

UNINASSAU Redenção

Teresina- Piauí

**Maria Laryssa Oliveira Reis**

UNINASSAU Redenção

Teresina- Piau

**Jaqueleine Araújo Rocha**

UNINASSAU Redenção

Teresina- Piauí

**Camille Melo e Silva**

UNINASSAU Redenção

Teresina- Piauí

**Andreia Santos Costa**

UNINASSAU Redenção

Teresina- Piauí

**Sue Ellem Rodrigues Carneiro**

Graduanda-UNIRB

Teresina Piauí

<https://lattes.cnpq.br/1436405910985870>

**Angela Luzia Moraes Silva de Moura**

Graduanda - Centro Universitário UNINOVAFAPI

Teresina-Piauí

<http://lattes.cnpq.br/2661674622318493>

**Ramônnny Maria Dutra lima**

Graduanda - Centro Universitário UNINOVAFAPI

Teresina-Piauí

**Maria Clara Oliveira e Silva**

Centro Universitário UNINOVAFAPI  
Teresina – Piauí

**Amanda Maria Aguiar dos Santos**

UNINASSAU Jóquei  
Teresina - Piauí  
<https://lattes.cnpq.br/4218744686492166>

**Maria Luiza Pessoa Lopes**

UNINASSAU jóquei  
Teresina – Piauí

**Celsiane Gomes de Alencar**

UNINASSAU jóquei  
Teresina - Piauí

**Thayllana Emily Sousa Moraes**

UNINASSAU jóquei  
Teresina - Piauí

**Antoniel de Sousa Pereira da Silva**

Centro Universitário UNINOVAFAPI  
Teresina – Piauí

<https://lattes.cnpq.br/6053363653425168>

**Anabel Yasmin Oliveira Lima**

Centro Universitário UNINOVAFAPI  
Teresina – Piauí

<https://lattes.cnpq.br/3192738286476981>

**Lucas Martins de Oliveira Fiúza**

Centro Universitário UNINOVAFAPI  
Teresina – Piauí

<http://lattes.cnpq.br/3120270034465432>

**RESUMO:** O objetivo deste estudo foi descrever as complicações orais decorrentes do tratamento quimioterápico realizado em crianças portadoras de leucemia linfóide aguda (LLA) e leucemia mielóide aguda (LMA). Trata-se de uma revisão narrativa da literatura, de caráter exploratório que se deu em publicações impressas e artigos científicos publicados nas línguas portuguesa, inglesa e espanhola, entre os anos de 2005 a 2016, que atenderam aos seguintes temas: indicação das manifestações orais mais frequentes em crianças portadoras de leucemia linfóide aguda em tratamento quimioterápico; caracterização das lesões orais mais frequentes e indicação de diretrizes odontológicas para a intervenção frente às lesões orais de crianças em tratamento quimioterápico. Concluiu-se que tanto a LLA quanto a LMA e o respectivo tratamento causam alterações bucais importantes que necessitam de intervenção odontológica. O tratamento das complicações orais por causa da terapia do

câncer compreende a identificação de populações de alto risco, a capacitação dos pacientes e de seus pais, o início das intervenções antes do tratamento e o manejo oportuno das lesões. O tratamento odontológico deve ser iniciado o mais breve possível, a fim de prevenir e tratar, tanto os focos de infecção como os efeitos colaterais da quimioterapia. O cuidado bucodental deve apresentar-se de acordo com o oncologista e na medida das necessidades de cada criança.

**PALAVRAS-CHAVE:** Alterações bucais, Tratamento Oncológico, Crianças, Oncologia, Odontológico.

**ABSTRACT:** The objective of this study was to describe the oral complications of chemotherapy performed in children with acute lymphoblastic leukemia and acute myelogenous leukemia. This is a narrative review of the literature, exploratory character that has occurred in printed publications and scientific articles published in Portuguese, English and Spanish, between the years 2005-2016, which met the following topics: indication of the most frequent oral manifestations in children with acute lymphoblastic leukemia undergoing chemotherapy; characterization of the most common oral lesions and dental indication of guidelines for intervention in the face of oral lesions in children undergoing chemotherapy. It was concluded that both LLA and LMA as their treatment cause significant changes which require oral dental work. The treatment of oral complications due to cancer therapy includes identification of high-risk populations, empowerment of patients and their parents, early interventions before treatment and timely management of lesions. Dental treatment should be started as soon as possible in order to prevent and treat both the foci of infection as the side effects of chemotherapy. Both general and taken as the oral treatment are integrated in the pre-treatment of leukemia protocols. The bucodental care shall be submitted in accordance with the oncologist and the extent of each child's needs.

**KEYWORDS:** Oral diseases , Oncological Treatment , Children, Oncology, Dental.

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AMO	Aspirado de Medula Óssea.
BFM	<i>Berlín-Frankfurt-Münster.</i>
CTH	Células-Tronco Hematopoiéticas.
DNA	Ácido Desoxirribonucleico.
G0	Ciclo G Zero.
IT	Intratecal.
L	Litro.
LLA	Leucemia Linfóide Aguda.
LMA	Leucemia Mielóide Aguda.
MH	Micro-ambiente Hematopoiético.
mm <sup>3</sup>	Milímetro cúbico.
RAEB-t	Anemia Refratária com Excesso de Blastos em Transformação.
SMD	Síndrome Mielodisplásica.

UI	Unidade Internacional.
<	Menor.
>	Maior.
%	Por cento.

## INTRODUÇÃO

Entre as patologias malignas da infância, a leucemia é a mais comumente encontrada. Sua origem, ainda não é totalmente esclarecida pela medicina, provavelmente esteja relacionada com fatores ambientais, hereditários e bacteriológicos. Tem como principal característica o acúmulo de células jovens anormais na medula óssea, que substituem as células sanguíneas normais<sup>24</sup>.

O esquema de tratamento odontológico ao indivíduo leucêmico deve levar em conta que a alteração das células sanguíneas e a quimioterapia podem provocar manifestações bucais importantes e complicar as lesões estomatológicas já existentes<sup>28</sup>.

O tratamento intensivo de uma doença maligna pode produzir efeitos tóxicos inevitáveis nas células normais. A mucosa oral, parte do sistema gastrintestinal, é o alvo primário da toxicidade relacionada com o tratamento, conferindo à cavidade bucal susceptibilidade aos efeitos tóxicos diretos e indiretos da quimioterapia oriunda do tratamento da leucemia. Esta vulnerabilidade é o resultado de vários fatores, como as altas taxas de renovação celular da mucosa, a biota complexa e diversa, além do trauma dos tecidos orais durante a função oral normal<sup>28</sup>.

A incidência e severidade da maioria das complicações orais estão associadas à fatores pré-existentes muito comuns na cavidade oral, tais como lesões de cáries, gengivite e má higiene<sup>24</sup>. Sendo assim, torna-se imprescindível a instauração de programas de prevenção, tais como um diagnóstico e tratamento bucodental precoce em cada criança afetada para minimizar estas repercussões orais e alcançar assim um maior grau de saúde oral no paciente pediátrico com leucemia<sup>23</sup>.

Dentre os efeitos colaterais da quimioterapia mais prevalentes na cavidade oral e um dos que causa maior desconforto ao paciente, destaca-se a mucosite. Também são comuns a alteração do fluxo salivar, a complicaçāo das lesões orais já existentes e a possibilidade de hemorragias gengivais<sup>28</sup>.

Embora, presumidamente, as alterações nas estruturas do tecido mole da cavidade oral reflitam as mudanças que ocorrem em todo o aparelho gastrintestinal, este trabalho se propõe a discorrer sobre as complicações orais provocadas pela terapia com fármacos antineoplásicos chamando a atenção também para a repercussão na saúde geral e na qualidade de vida do paciente pediátrico.

## METODOLOGIA

Esta é uma revisão narrativa da literatura de caráter exploratório na qual se buscam todos os temas relacionados ao assunto tendo por objetivo “a caracterização inicial do problema, sua classificação e de sua definição” constituindo-se o primeiro estágio de toda pesquisa científica<sup>15</sup>

A pesquisa deu-se em publicações impressas e artigos científicos publicados nas línguas portuguesa, inglesa e espanhola, entre os anos de 2005 a 2016, que atenderam aos seguintes temas: indicação das manifestações orais mais frequentes em crianças portadoras de leucemia linfóide aguda em tratamento quimioterápico; caracterização das lesões orais mais frequentes e indicação de diretrizes odontológicas para a intervenção frente às lesões orais em crianças em tratamento quimioterápico.

## REFERENCIAL TEORICO

### **Leucemia linfóide Aguda (LLA)**

As leucemias agudas constituem a neoplasia mais prevalente na infância, representando cerca de 30% a 35%, com incidência de dois a três casos por 100.000 habitantes ao ano, com crianças até 15 anos de idade. As de origem linfóide, são entre três e quatro vezes mais frequentes que as de origem mielóide<sup>29,3</sup>.

#### *Etiologia e Patogenia*

Existem diversos fatores de risco associados à LLA, alguns bem conhecidos e aceitos: sexo masculino, idade entre 2-5 anos, ter estado exposto a radiações no útero ou em etapa pós-natal, síndrome de Down, neurofibrose tipo I, síndrome de Shwachman, entre outros<sup>4</sup>.

#### *Clínica*

A etapa clínica surge ao reduzirem-se todas as linhas de células da medula óssea, o que conduz ao fracasso da hematopoiese e quando os linfoblastos infiltram diversos órgãos extramedulares ou existem dados de hipercatabolismo<sup>4</sup>. A infiltração a órgãos extramedulares, se apresenta como uma das principais manifestações, uma linfadenopatia e hepato-esplenomegalia, o que pode ser palpado durante a exploração física do paciente e, em casos graves, rebaixar a cicatriz umbilical<sup>6</sup>.

## *Diagnóstico*

É importante considerar que o diagnóstico da LLA se suspeita com a clínica e se orienta com a citologia hemática, já que hemograma completo pode ser anômalo ou ter alguns elementos normais em um paciente com suspeita de leucemia. Porém, o diagnóstico é histopatológico e somente pode ser estabelecido após o aspirado de medula óssea (AMO), o qual pode mostrar uma população homogênea de linfoblastos, com diminuição das células normais. O diagnóstico se estabelece quando se encontra uma porcentagem > 25% dos blastos linfoides, já que cifras inferiores a 25% podem ser encontrados em linfomas<sup>4</sup>.

## *Tratamento*

O uso dos agentes antileucêmicos que foram desenvolvidos a partir da década de 1950 até a de 1980, junto com uma aplicação rigorosa de um tratamento voltado aos fatores de risco de cada paciente, têm se traduzido em uma melhoria constante nos resultados no tratamento da LLA<sup>3</sup> que requer gestão médica otimizada com minuciosa atenção a pontos importantes no cuidado de suporte, incluídos o tratamento imediato ou a prevenção de complicações metabólicas ou infecciosas, bem como a administração de derivados de produtos sanguíneos. Diminuição da náusea e do vômito, controle da dor e suporte psicológico, tanto para o paciente como para sua família também fazem parte deste modelo<sup>4</sup>.

O tratamento das leucemias que afetam as precursoras das células B e T consiste em três fases<sup>4</sup>:

1. Tratamento de indução da remissão. Nesta fase, se pretende destruir a maior parte das células leucêmicas e recuperar a hematopoiese normal, convertendo a medula óssea a uma condição morfológicamente sadia, com a melhoria clínica do paciente. São prescritos medicamentos sem efeitos maiores para a síntese de DNA, como vincristina, prednisona e asparginase, principalmente em criança, ou antracicíclicos, como a daunorrubicina ou mitoxantrona para pacientes adultos, que não produzem danos à medula óssea normal e agem imediatamente; entretanto, não são úteis para o tratamento à longo prazo. Com tratamento adequado e cuidado de suporte efetivo, o grau de remissão atual é de 70% a 90%.
2. Tratamento de consolidação ou pós-remissão. Com a recuperação da hematopoiese, se inicia o tratamento de consolidação que, em geral, dura de duas a três semanas, que deve iniciar-se imediatamente após essa fase prévia. O objetivo é destruir as células residuais que possam ter superado a etapa anterior; essa meta se alcança em 95% dos pacientes.
3. Tratamento de manutenção. Conhecido também como continuação da remissão, tem como objetivo destruir as últimas células leucêmicas residuais. Deve acontecer tratamento à longo prazo para a eliminação das células leucêmicas ou da doença mínima residual ou deter seu crescimento até que ocorra sua apoptose celular.

Estas particularidades convertem a LLA na infância em uma doença que exige um enfrentamento terapêutico através de um enfoque individualizado, com a introdução da farmacogenética aos fatores prognósticos tradicionais, para ajustar o tratamento às necessidades de cada paciente<sup>29</sup>.

## Leucemia Mielóide Aguda

Leucemia mielóide aguda (LMA) é uma desordem caracterizada pela formação de células-tronco mieloides na medula óssea, pela infiltração do sangue periférico e outros tecidos por células neoplásicas do sistema hepatopoiético, bem como pela interrupção da hematopoiese normal, provocando a diminuição dos componentes mieloides do sangue<sup>7</sup>. Essa desordem traz falha tanto para a diferenciação quanto para a sobreposição delas, o que leva a um acúmulo de células funcionais chamadas mieloblastos<sup>2</sup>.

### Etiologia

Segundo Duque-Serra et al (2006), a etiologia da LMA está relacionada com fatores hereditários, embora se reconheçam outras causas, como a sua associação com a síndrome mielodisplásica (SMD), radiação, contato com agentes alquilantes, entre outros. Em 58% dos pacientes se apresentam anormalidades genéticas recorrentes que interferem nas vias de proliferação e diferenciação mieloides.

A doença afeta todas as etnias e idades, entre 15 e 39 anos. Na Europa, a sua incidência é de 3,5 por 100.000 habitantes/ano, enquanto que nos Estados Unidos é de aproximadamente 2-3 casos por 100.000 habitantes/ano; no Brasil é de 2,9%, aumentando proporcionalmente com a idade.

### Clínica

Os sintomas típicos da LMA são: astenia, perda de peso e esplenomegalia (que se apresenta em torno de 50% dos pacientes. No entanto, aproximadamente 40% dos pacientes são assintomáticos e seu diagnóstico se baseia unicamente em uma contagem anormal de células sanguíneas, na qual se apresenta hiperleucocitose (contagem de leucócitos maior que  $100 \times 10^9/L$ )<sup>7</sup>.

LMA se divide em três fases: a primeira, denominada fase crônica, é um estado indolor que se diagnostica em 90% dos pacientes; nesta etapa, que pode durar entre três e oito anos, as células sanguíneas retêm sua capacidade de se diferenciar de maneira normal, até que a doença progride à fase acelerada, na qual é possível se detectar células imaturas na circulação sanguínea. Na crise blástica, caracterizada pela presença de 30% ou mais de células imaturas (blastos) em circulação e até em infiltrados extramedulares, associados com um aumento da esplenomegalia. A crise blástica é mielóide em dois de cada três casos e durante esta fase a sobrevivência dos pacientes se reduz a meses e até a semanas<sup>27</sup>.

### *Diagnóstico*

Diagnóstico de LMA é confirmado ao se encontrar mais de 20% de mieloblastos no sangue periférico ou na medula óssea. De acordo com um critério anterior, o diagnóstico se dava ao se encontrar mais de 30% de mieloblastos, deixando assim uma variação entre 20% e 29% de blastos, diante do qual se confirmava o diagnóstico de Anemia Refratária com Excesso de Blastos em Transformação (RAEB-t)<sup>7</sup>.

### *Tratamento*

A quimioterapia, com a combinação de um antracicleno e catarabina é utilizado há mais de 30 anos. Cerca de 50% a 75% dos adultos com LMA consegue a remissão completa (RC), porém, somente entre 20% a 30% dos pacientes alcançam uma sobrevida livre da doença à longo prazo. A maioria dos pacientes falece por persistência ou recaída da doença. A mortalidade relacionada com o tratamento de indução oscila entre 8-22% e entre 14-18% de acordo com protocolos que administraram esquemas de indução dupla<sup>2</sup>.

As drogas mais efetivas no tratamento da LMC são a hidroxiureia e a catarabina (ou arabinósido de citosina), que apresentam menor efeito tóxico que o busulfan. No entanto, tais drogas são incapazes de induzir remissões citogenéticas, exceto quando se usam dosagens altas, o que, por outro lado, provoca grande toxicidade e dano não seletivo, atingindo também as células normais em divisão. Com o emprego dessas drogas, o paciente progride à fase acelerada e finalmente à crise blástica, em um período médio de 58 meses<sup>5</sup>.

### **Alterações orais em Crianças Portadoras de LLA e LMA em Tratamento Quimioterápico**

As manifestações bucais que ocorrem antes da confirmação do diagnóstico de leucemias tanto de LLA quanto de LMA são palidez de mucosa, sangramento gengival, ulcerações, candidíase e hiperplasia gengival. As radiografias bucais panorâmicas de crianças com LLA e LMA normalmente mostram alterações no desenvolvimento das cristas dentais, destruição da lámina dura, migração dos dentes e pouca definição radiográfica do osso alveolar. As primeiras manifestações dessa ordem são observadas na região apical nas áreas dos molares do osso alveolar. A importante correlação entre as evidências clínicas de leucemia demonstra que este tipo de exame radiográfico é de grande valor para o diagnóstico da doença, sobretudo nos casos de reincidência<sup>19</sup>.

Já durante o tratamento, a quimioterapia produz diversos efeitos colaterais que se apresentam também na cavidade bucal. O tipo e grau de malignidade, a dose das drogas usadas, a duração do tratamento quimioterápico, a idade do paciente e seu nível de higiene bucal antes e depois da terapia são indicados como fatores determinantes para a severidade das complicações bucais. Essas complicações estão diretamente relacionadas com o grau e tipo de comprometimento sistêmico<sup>6</sup>.

Os efeitos precoces mais prevalentes são queda de cabelo, vômitos, náuseas, interrupção da hematopoiése, os quais podem aumentar o risco de infecções, de hemorragias e de anemia. As complicações bucais relacionadas com o tratamento quimioterápico constituem uma complexa interação com vários fatores. As principais complicações são a mucosite, a xerostomia, as infecções e as hemorragias<sup>19</sup>.

### **Mucosite**

É uma inflamação e ulceração da mucosa bucal, frequente e dolorosa, que surge entre três e sete dias após o início da quimioterapia, podendo durar vários dias, é uma das reações adversas mais comumente encontradas na quimioterapia de cabeça e pescoço, particularmente em drogas que afetam a síntese de DNA. O primeiro sintoma da doença é o eritema na mucosa bucal, no palato mole, na região ventral da língua e no assoalho bucal, acompanhado de edema, ulceração com possível sangramento e/ou exsudato<sup>6,19</sup>. Seu desenvolvimento e suas complicações dependem de forma direta da contagem dos elementos sanguíneos. Indica-se que uma contagem de neutrófilos menor que 4000 está relacionada a uma maior possibilidade dessa manifestação bucal aparecer<sup>26</sup>.

A possibilidade do surgimento de infecções secundárias e oportunistas, principalmente por *Candida albicans* à mucosite pode comprometer a condição nutricional do paciente, levando-o à anorexia, desidratação e desnutrição evidente limitando a habilidade do paciente para tolerar o tratamento quimioterápico<sup>6</sup>.

A incidência da mucosite é de 40% em pacientes tratados com quimioterapia padrão. De maneira similar, os pacientes que recebem transplante de medula óssea e que estão em quimioterapia têm 76% de risco de ter mucosite<sup>22,8</sup>.

Embora a mucosite seja uma das complicações orais mais frequentes na terapia do câncer, seu tratamento é controverso. Têm-se assinalado que a efetividade de alguns agentes depende da fase da mucosite na qual se inicia o tratamento, como a utilização da vitamina E do laser, podendo estas serem terapias efetivas no tratamento dessas lesões precoces de mucosite oral<sup>22</sup>.

### **Xerostomia**

É uma complicação frequente na maioria dos tratamentos anti-neoplásicos, já que a ação de drogas altera temporariamente o mecanismo quantitativo e qualitativo da saliva, diminuindo a amilase e aumentando a sua viscosidade. Como consequência, os pacientes referem ardor e dor na boca, dificuldade de deglutição de alimentos secos, dificuldade para falar, diminuição do paladar e aumento do consumo de líquidos. Quando associada com a mucosite, a xerostomia pode levar à formação de ulcerações, intensificando a dor, além de favorecer as infecções oportunistas<sup>19</sup>.

A sintomatologia é secundária à diminuição de secreção salivar. Na ausência da função protetora da saliva (controle antimicrobiano, controle de pH, etc.), o risco de desenvolver doenças micóticas e cáries dentárias se multiplica consideravelmente<sup>23</sup>.

A ausência de uma adequada salivação oral diante desses tratamentos é típica. Associado a essa deficiência, pode-se encontrar a cárie dentária. A mucosa oral eritematosa surge com zonas de atrofia na região dorsal da língua invadida, em determinadas ocasiões, pelo crescimento de *Candida albicans*. Os sintomas associados a essas alterações são: dificuldade para mastigar-deglutir alimentos sólidos, levando o paciente à necessidade de ingerir continuamente pequenos goles de água para poder articular palavras adequadamente e intolerância a alimentos ácidos ou temperadas<sup>13</sup>.

Entre os métodos de avaliação se contempla o exame físico da mucosa oral e a medição da secreção salivar. Essa medição também pode ser útil para identificar cálculos nas glândulas salivares, através da injeção de material radiopaco<sup>23</sup>. O tratamento da xerostomia induzida pela quimioterapia inclui a administração de substitutos salivares ou de estimulantes da salivação<sup>13</sup>.

### *Infecções*

As infecções bucais podem ser consequência da supressão da medula óssea pela quimioterapia, que leva a modificações quantitativas e qualitativas da biota bucal, ou podem aparecer por comprometimento da barreira epitelial causada pela mucosite e pela xerostomia. As infecções mais frequentes, segundo o agente etiológico estão relacionadas a seguir<sup>6</sup>:

#### *Infecções bacterianas*

Os microorganismos gram-positivos que compreendem as espécies *Viridans streptococcus* e *enterococci* se relacionam, atualmente, com a infecção sistêmica de origem oral. Todavia, os patógenos gram-negativos preocupam, entre os quais figuram a *Pseudomonas aeruginosa*, espécies de *Neisseria* y *Escherichia coli*<sup>14</sup>.

Os pacientes com doença periodontal crônica que têm se submetido à mieloablação (uma forma severa de mielossupressão) podem desenvolver infecções periodontais agudas e suas consequentes sequelas sistêmicas. Nesse caso não se observa diretamente a ulceração extensa do epitélio do sulco relacionado com a doença periodontal, porém pode representar uma fonte de infecção disseminada por uma grande variedade de microrganismos. É possível que os sinais inflamatórios estejam ocultos devido à mielossupressão subjacente. Portanto, os protocolos neutropênicos de higiene bucal que reduzem a colonização microbiana da dentição e do peritônio são importantes durante a mielossupressão<sup>28</sup>.

As bactérias mais comuns são as gram-negativas; afetam dentes, língua e mucosa bucal; a sintomatologia habitual é caracterizada pela mielossupressão. O tratamento das infecções bacterianas em pacientes com enfermidades nas gengivas tratados com altas doses de quimioterapia incluem os seguintes procedimentos: uso de enxáguas bucais medicados ou com peróxido de hidrogênio, escovação e limpeza com fio dental, uso de próteses dentais o mínimo possível. Essas infecções se tratam geralmente com antibióticos<sup>30</sup>.

As infecções periapicais podem complicar o curso do paciente e da quimioterapia. Estas lesões devem ser eliminadas antes do início do tratamento quimioterápico. A terapia endodôntica deve ser concluída pelo menos dez dias antes do início da quimioterapia. Os dentes com prognósticos desfavoráveis devem ser extraídos, utilizando-se um intervalo de dez dias como guia<sup>14</sup>.

### *Infecções fúngicas*

A candidíase oral é uma das infecções fúngicas mais frequentes. Distingue-se dois tipos: a candidíase pseudomembranosa (placas esbranquiçadas sobre a superfície mucosa) e a candidíase eritematosa (placas rosadas, que afetam o palato e o dorso da língua, associada com fissuras). Outra variedade quanto à sua manifestação clínica pode ser o surgimento de queilite angular, que pode corresponder à uma infecção mista (fúngica e bacteriana). Nos casos mais graves, pode haver sepsia pela disseminação hematogênica<sup>14</sup>.

Em um estudo com pacientes de 0 a 16 anos de idade sob tratamento quimioterápico realizado em dois hospitais da cidade da Venezuela no ano de 2003, discutiu-se que a grande parcela desses pacientes (69,35%) desenvolvia candidíase como alteração na mucosa oral decorrente do tratamento. As crianças na faixa etária de 7 a 12 anos era o grupo que apresentava maior incidência de tal manifestação. O estudo enfatiza que a melhor forma de amenizar ou reduzir a infecção oral pelo fungo é a utilização da terapia preventiva, já que é uma ameaça à criança com câncer em tratamento antineoplásico e pode levar ao óbito devido a infecção sistêmica possível de ocorrer<sup>12</sup>.

O diagnóstico da candidíase se realiza através da visualização das lesões suspeitas e seu exame microscópico. A presença de hifas e blastos confirmam a existência da doença. Quanto ao seu tratamento farmacológico, este se baseia na utilização de antifúngicos: suspensão de nistatina oral ou clotrimazol. Em caso de disseminação sistêmica, fluconazol. Os pacientes que usam próteses móveis devem introduzi-las durante toda a noite, em solução de hipoclorito de sódio a 1%. No caso da prótese possuir partes metálicas, é útil introduzi-la em soluções de benzalcônio; no caso de queilite angular é eficaz a administração tópica de pomadas à base de nistatina e clotrimazol<sup>14</sup>.

Organismos micóticos diferentes tem se manifestado, ultimamente, causando infecção oral no paciente oncológico com imunidade debilitada; estas incluem infecção por

espécies pertencentes aos gêneros *Aspergillus*, *Mucoraceae* e *Rhizopus*. A apresentação clínica não é patognomônica; as lesões podem ser similares às de outros efeitos secundários orais. Nesses casos, a terapia quimioterápica sistêmica precisa ser substituída rapidamente devido ao alto risco de morbidez e mortalidade<sup>28</sup>.

### *Infecções viróticas*

Normalmente ocorrem lesões herpéticas por herpes simples e pelo herpes zoster, comprometendo a mucosa intrabucal ou peribucal, acompanhada de linfoadenopatia e febre. Infecções virais do grupo herpes, inclusive aquelas produzidas por lesões orais podem resultar em diferentes doenças que oscilam entre afecções leves e sérias em pacientes tratados com terapia oncológica. A gravidade e o impacto dessas lesões, assim como as sequelas sistêmicas, se relacionam diretamente com o grau de comprometimento imunológico do paciente<sup>28</sup>.

As afecções orais com morbidade, como a mucosite, por exemplo, podem agravar drasticamente as lesões orais, além de aumentar consideravelmente a dificuldade do diagnóstico. Na maioria dos casos, as infecções com o *Herpes virus simplex* (HSV), o *virus varicela-zoster* (VZV) e o *virus de Epstein-Barr* (EBV) são o resultado da reativação de um vírus latente, embora as infecções por *citomegalovírus* (CMV) possam resultar tanto da reativação de um vírus latente quanto de um vírus recentemente adquirido<sup>30</sup>.

Com o reconhecimento do risco aumentado de reativação do HSV e do VZV em paciente soropositivos, nos quais se prevê supressão imunológica profunda durante a terapia do câncer, a profilaxia com medicamentos antiviróticos tem demonstrado ser capaz de reduzir drasticamente a incidência da doença<sup>28</sup>.

O diagnóstico precoce e a terapia oportuna continuam sendo as marcas do tratamento. Tal como ocorre com outras infecções, o risco de disseminação sistêmica, morbidez e mortalidade aumentam com o grau e com a duração do comprometimento imunológico. As infecções podem ser mortais, segundo o grau de supressão imunológica<sup>30</sup>.

A respeito do *Herpes virus simplex* (HVS), lesões herpéticas orais podem variar entre herpes labial sistêmico e estomatite grave, com o que se produzem ulcerações dolorosas consideráveis em toda a cavidade oral. A gravidade das lesões aumenta drasticamente com graus crescentes de supressão imunológica. A incidência de lesões orais por HVS recorrente nos pacientes de câncer mielossuprimidos têm se reduzido consideravelmente depois da introdução do aciclovir profilático e, mais recentemente, do valaciclovir. Por outro lado, a gravidade e a duração, das lesões reais por HVS se reduzem através de terapias antivirais. A introdução de valaciclovir parece haver reduzido a incidência de infecções orais intermitentes por VSH. A terapia tópica sozinha não é eficaz no paciente imunodeprimido<sup>28</sup>.

Sem profilaxia antivirais, as lesões orais geralmente surgem simultaneamente com a quimioterapia durante o período de supressão imunológica mais significativa

(sem leucócitos). De forma característica, em paciente com transplante de células tronco hematopoieticas, isso representa o período de alguns poucos dias prévios ao transplante até o 35º dia posterior ao transplante<sup>30</sup>.

A estomatite por HVS pode ser confundida com mucosite ulcerativa induzida pela terapia oncológica, e recomenda que a realização de culturas víróicas das lesões em pacientes soropositivos ao HVS é essencial para o diagnóstico preciso. Também pode ser útil realizar exames que produzem resultados mais rápidos, como a imunofluorescência direta e a imunofluorescência específica para o antígeno do VHS ou biópsia<sup>28</sup>.

A respeito do *Virus varicela-zoster* (VVC), infecção que se propaga classicamente por dermatomas, as manifestações clínicas podem ser diferentes em pacientes com comprometimento imunológico e se observam dermatomas múltiplos ou distribuição mais generalizada das lesões. No caso dos pacientes submetidos a doses altas de quimioterapia, as lesões por VVC orofaciais se observam, em geral, várias semanas depois da interrupção da quimioterapia. Isso contrasta com o VHS, o qual pode ocorrer entre duas e três semanas depois da descontinuidade do tratamento quimoterápico<sup>30</sup>.

Por razões ainda não totalmente esclarecidas, o período de risco aumentado para a reativação do VVZ essencialmente se estende a partir de aproximadamente três a 12 meses depois do transplante de medula óssea, com receptores de transplante alógénicos em maior risco. Aciclovir, valaciclovir e famaciclovir são os medicamentos primários utilizados atualmente no tratamento<sup>28</sup>.

### *Hemorragia*

As hemorragias gengivais, são decorrentes da plaquetopenia. Também podem surgir lesões púrpuras na mucosa bucal, semelhantes a equimose cutânea<sup>19</sup>. É um fenômeno relativamente comum em algumas enfermidades neoplásicas, sobretudo os que afetam o tecido linfo-hematopoética. A possibilidade de que um paciente com câncer sofra uma hemorragia na cavidade oral estaria em função da plaquetopenia ocasionada tanto por uma enfermidade de base como pela mielossupressão devida ao tratamento oncológico<sup>27</sup>.

Clinicamente podem manifestar-se em forma de petéquias (pequenos pontos vermelhos formados pelo sangramento subcutâneo devido à rotura de vasos sanguíneos), equimose (acumulação de sangue sob o tecido em áreas com hematomas grandes) ou hemorragias difusas. Quando as cifras plaquetárias são mais frequentes naqueles pacientes com patologia periodontal prévia pode-se controlar com medidas locais de compressão e frio, ou enxágues com antifibrinolíticos<sup>27</sup>.

## Aspectos Odontológicos Pós-Tratamento

Os efeitos tardios se originam a partir do fim da divisão celular imposta pelo tratamento quimioterápico durante a fase de crescimento infantil; tais efeitos atualmente podem ser observados devido a maior sobrevida dos pacientes com câncer infantil<sup>19</sup>.

Esses efeitos se intensificam tanto quanto menor for a idade do paciente no início da terapia antineoplásica, bem como se existem associação de quimioterapia e radioterapia ou do regime de quimioterapia adotado. As alterações mais frequentes são distúrbios no desenvolvimento dentário, cáries rampantes, desmineralização dentária, alteração na coloração dos dentes e neurotoxicidade<sup>5</sup>.

É possível se observar: encurtamento radicular, raízes conóides, coroas pequenas, hipoplais do esmalte, hipercalcificação do esmalte, dilaceração apical da raiz, inibição do crescimento do dente permanente por completo ou somente da raiz, erupção prematura dos dentes permanentes, obliteração precoce dos ápices permanentes, alargamento da câmara pulpar, afilamento de raízes, anodontia, microdontia, retardo na odontogênese, encurtamento dentário após o tratamento quimioterápico.<sup>5</sup>

## Diretrizes Odontológicas para Crianças em Tratamento Quimioterápico

A intervenção deve adequar-se às seguintes recomendações: os tratamentos dentários eletivos somente poderão ser realizados se o número de neutrófilos for  $> 1.000/\text{mm}^3$  e o de plaquetas  $> 100.000/\text{mm}^3$ ; os procedimentos dentais de urgência para eliminar as fontes de infecção podem ser realizadas em qualquer estado hematológico, de forma coordenada com o serviço de oncologia; os atendimentos dentários preventivos diários exigem uma contagem de neutrófilos  $> 500/\text{mm}^3$  e de plaquetas  $20.000/\text{mm}^3$ <sup>3,19</sup>.

A atenção de pacientes com leucemia pode dividir-se em três fases de cuidado: pré-tratamento, durante o tratamento e pós-quimioterapia ou transplante de medula óssea<sup>27</sup>.

1. Pré-tratamento. Nesta fase, a criança apresenta doença ativa e é improvável que os pacientes ou seus pais considerem as implicações orais do tratamento como uma questão prioritária. De forma ideal, a exploração oral do paciente pediátrico deve se realizar de sete a dez dias antes do início da quimioterapia. É indicado se realizar uma ortopantomografia e radiografia interproximal e, se necessário, alguma outra radiografia adicional.

Nesta fase, o tratamento deve ser realizado unicamente com prévia consulta com o oncologista e revisão dos números hematológicos e, após considerar a necessidade de profilaxia antibiótica, deve incluir procedimentos de higiene habituais e a aplicação de gel fluorado, tratamentos conservadores das lesões de tecidos moles, para manter as assintomáticas, restaurar os dentes cariados e substituir as restaurações provisórias, instaurar o tratamento pulpar necessário.

A pulpotaenia e a pulpectomia podem ser realizadas e são preferíveis às exodontias, se não existe afecção perirradicular. Entretanto, os dentes com infecção aguda ou crônica e afecção dos tecidos perirradiculares ou prognóstico duvidoso devem ser extraídos.

É necessário também se eliminar todos os aparelhos de ortodontia e próteses removíveis. Devem ser iniciados enxágues com clorexidina duas a três vezes ao dia, iniciando dois dias antes da quimioterapia.

2. Durante o tratamento. A partir do início do tratamento, de 30 a 45 dias após a indução da remissão por quimioterapia ou transplante de medula óssea, existe mielossupressão e imunossupressão; portanto, neste período, deve-se somente explorar o paciente. Nesta fase, deve-se evitar qualquer tratamento oral ou dentário eletivo.

O protocolo preventivo nesta fase compreende: enxágue com solução de bicarbonato de sódio em água depois de cada refeição; enxágue com solução não alcoólica de clorexidina a 0,12%, duas vezes ao dia, manhã e noite; limpeza da mucosa com uma gaze molhada em povidona iodada, quatro vezes ao dia, antes do uso de nistatina; nistatina 500 000 UI, em solução oral (com sorbitol em lugar de sacarose), quatro vezes ao dia; enxágue diário com fluoreto de sódio a 0,05% em solução não alcoólica.

3. Pós-quimioterapia. O período de acompanhamento é indeterminado a partir de um ano por toda a vida. Deve-se revisar a criança a cada três meses, durante os primeiros 12 meses, após o tratamento da leucemia e cada seis meses de acordo com a suscetibilidade de cada paciente. Em cada visita, deve-se comprovar se a criança segue um tratamento imunossupressor ou mielossupressor, qual é seu estado hematológico e realizar exames clínicos dentários e orais, profilaxia dentária e aplicação de flúor.

Os pais devem ser informados sobre as possíveis sequelas da quimioterapia à longo prazo. Nesta fase, deve-se proporcionar o tratamento dentário restaurador e periodontal necessário para devolver ao paciente o perfeito estado de saúde, bem como os cuidados sintomáticos de qualquer lesão oral residual. Pode-se reiniciar o tratamento ortodôntico, se for indicado<sup>21</sup>.

O odontólogo precisa estar ciente dos aspectos importantes da leucemia, em especial para o significado das fases do tratamento quimioterápico, para as combinações de drogas utilizadas, para as principais manifestações odontológicas precoces e tardias, bem como para as condutas apropriadas em cada uma dessas complicações.

Para a mucosite, é contraindicado o uso de enxaguantes bucais que contenham álcool ou fenol. Uma das alternativas de tratamento para a doença se dá com o uso de laser de baixa intensidade, água bicarbonada e clorexidina a 0,12 %. A crioterapia (com uso de cubos de gelo, para vasoconstrição) não deve ser utilizada, pois o 5-fluorouracil não faz parte do protocolo de tratamento da LLA<sup>19</sup>.

Dante da xerostomia, o odontólogo pode adotar como alternativa para seu tratamento, a estimulação do fluxo salivar através da ingestão de gomas de marcar e drops de limão, ambos sem açúcar. Substitutos da saliva, silicones para a estimulação salivares (sialogogos mecânicos), paliativos que aliviam temporariamente os sintomas da doença<sup>21</sup>.

Existe também a possibilidade da adoção da saliva artificial, que é um lubrificante formulado a partir de enxaguantes bucais à base de carboximetilcelulose, disponíveis na forma de gel e spray, com a finalidade de reduzir a tensão superficial, lubrificar e hidratar a mucosa bucal, possibilitando ao paciente a sensação de conforto<sup>19</sup>.

Cada intervenção nos pacientes sob quimioterapia deve ser analisada individualmente, considerando-se o estado geral do indivíduo para a realização de qualquer procedimento cirúrgico odontológico, sendo os seguintes os valores hematológicos ideias: leucocitos: 2.000/mm<sup>3</sup>; neutrófilos: 500/mm<sup>3</sup>; plaquetas: 100.000/mm<sup>3</sup><sup>27</sup>. O odontólogo diante de LLA e de LMA e suas consequências, deve priorizar<sup>19</sup>:

1. Oferecer informação aos pais ou responsáveis sobre os aspectos deletérios da doença, do seu tratamento, de sua repercussão na cavidade oral e em seus anexos.
2. Conscientizar os pacientes e seus responsáveis sobre os devidos cuidados com a higiene oral e dentária.
3. Promover tratamento odontológico prévio à quimioterapia para reduzir o índice de complicações.

Este tratamento consiste basicamente na adequação do meio bucal, ações de profilaxia contra a placa bacteriana, tratamento emergencial de dentes cariados, tratamentos endodônticos caso necessários, aplicação de flúor tópico, remoção de focos infeciosos, com o que se evita que as crianças com lesões cariosas ativas durante a quimioterapia corram riscos evidentes, como dor, dificuldade para alimentar-se e, principalmente, abscessos em função da imunodepressão<sup>21</sup>.

Todas as crianças portadoras de LLA e LMA, que irão submeter-se a tratamento quimioterápico, necessitam de assistência odontológica preventiva e/ou restauradora prévia, nos intervalos e após o tratamento, com o propósito de identificar e minimizar as complicações prévias e sequelas futuras. O tratamento odontológico necessita ser adequado a cada fase, com acompanhamentos clínicos radiológicos frequentes<sup>27</sup>. Alguns efeitos tardios, como as hipoplasias de esmalte, cárries e alterações de coloração, deverão ser detectados e tratados de modo adequado por parte do profissional da odontologia<sup>19</sup>.

## DISCUSSÃO

Houve unanimidade entre os autores a respeito dos diversos efeitos colaterais produzidos pela quimioterapia que se apresentam também na cavidade bucal e sua relação direta com o grau e tipo de comprometimento sistêmico: tipo e grau de malignidade, dose das drogas usadas, duração do tratamento quimioterápico, idade do paciente e seu nível de higiene bucal antes e depois da terapia. Os efeitos precoces mais comuns: queda de cabelo, vômitos, náuseas, interrupção da hematopoiese, os quais podem aumentar o risco de infecções, de hemorragias e de anemia<sup>19,5,11</sup>.

Quanto às principais complicações decorrentes do tratamento quimioterápico da leucemia, os autores indicaram: a mucosite, a xerostomia, as infecções e as hemorragias<sup>19,5,30,28</sup>.

A mucosite, é uma das reações adversas mais comumente encontradas na quimioterapia de cabeça e pescoço, particularmente em drogas que afetam a síntese de DNA. Cuja incidência varia de 40% a 70% em pacientes tratados com a quimioterapia padrão, já para pacientes transplantados de medula óssea e que estão em quimioterapia apresentam um risco de 76%<sup>25,22</sup>. Com relação ao seu tratamento, existem muitas opções disponíveis, porém controversas, para prevenir e tratar; dependendo da fase da mucosite na qual se inicia o tratamento, pode ser usado tanto a vitamina E como o laser<sup>1,12</sup>.

A xerostomia é apresentada na revisão como outra complicação frequente na maioria dos tratamentos anti-neoplásicos<sup>13</sup>. Para o seu tratamento, indica-se a estimulação do fluxo salivar, pelo uso de gomas de marcar e *drops* de limão, ambos sem açúcar, bem como substitutos da saliva e silicones para a estimulação salivares (sialogogos mecânicos)<sup>21</sup>. A literatura ressalta que existem inúmeras situações clínicas que podem originar a xerostomia, como a Síndrome de Sjögren, sarcoidose<sup>23</sup>.

Paciente mielossuprimido também pode ser acometido por infecções bacterianas. Os microorganismos gram-positivos que compreendem as espécies *Viridans treptococcus* e *enterococci* se relacionam, atualmente, com a infecção sistêmica de origem oral. Todavia, os patógenos gram-negativos preocupam, entre os quais figuram a *Pseudomonas aeruginosa*, espécies de *Neisseria* y *Escherichia coli*<sup>14,30</sup>.

Dentre as infecções fúngicas a mais frequente é a candidíase que pode apresentar-se de dois tipos: a candidíase pseudomembranosa e a candidíase eritematosa. Há também infecções não candidásicas, causadas por espécies pertencentes aos gêneros *Aspergillus*, *Mucoraceae* e *Rhizopus*; a queilite angular, que pode corresponder à uma infecção mista (fúngica e bacteriana).<sup>14,28</sup>.

As infecções causadas por vírus se resumem a lesões herpéticas, causadas tanto pelo herpes simples quanto pelo herpes zoster, comprometendo a mucosa intrabucal ou peribucal, acompanhada de linfoadenopatia e febre. As infecções com o *Herpes virus simplex* o *virus varicela-zoster* e o *virus de Epstein-Barr* são o resultado da reativação de um vírus latente, embora as infecções por *citomegalovirus* possam resultar tanto da reativação de um vírus latente quanto de um vírus recentemente adquirido<sup>28</sup>.

As hemorragias gengivais são complicações decorrentes do tratamento quimioterápico da leucemia, as quais são decorrentes da plaquetopenia. A manifestação clínica das hemorragias gengivais pode se dar na forma de petéquias, de equimoses ou hemorragias difusas<sup>19,27</sup>.

A maioria dos autores consultados concorda sobre as diretrizes odontológicas voltadas para crianças em tratamento quimioterápico<sup>3,19</sup> os quais consideram que tanto a alteração das células sanguíneas como a quimioterapia podem provocar manifestações

bucais sérias, além de complicar as lesões já existentes<sup>21</sup>; ressaltam que os cuidados de pacientes com leucemia dividem-se em três fases de cuidado: pré-tratamento, durante o tratamento e pós-quimioterapia ou transplante de medula óssea<sup>27</sup>.

Contraindica-se o uso de enxaguantes bucais que contenham álcool ou fenol, no tratamento da mucosite, justificando que tais produtos provocam descamação e irritação da mucosa; os mesmos autores sugerem, como alternativa de tratamento, o uso de laser de baixa intensidade, água bicarbonada e clorexidina a 0,12 %<sup>19</sup>.

Há unanimidade entre os autores referenciados neste estudo em que todas as crianças portadoras de LLA e LMA, que irão submeter-se a tratamento quimioterápico, necessitam de assistência odontológica, preventiva e/ou restauradora prévia, nos intervalos e após o tratamento, com o propósito de identificar e minimizar as complicações prévias e sequelas futuras. Uma adequação do meio bucal, ações de profilaxia contra a placa bacteriana, tratamento emergencial de dentes cariados, tratamentos endodônticos caso necessários, aplicação de flúor tópico e remoção de focos infecciosos. Alguns efeitos tardios, como as hipoplasias de esmalte, cárries e alterações de coloração, deverão ser detectados e tratados de modo adequado por parte do profissional da odontologia<sup>27, 21, 19</sup>.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

As manifestações orais mais frequentes em crianças portadoras de LLA e LMA em tratamento quimioterápico apontadas por este estudo foram a mucosite, a xerostomia, as infecções bacterianas, as infecções viróticas causadas por herpes simples e herpes zoster e hemorragias gengivais.

O tratamento das complicações orais por causa da terapia do câncer comprehende a identificação de populações de alto risco, a capacitação dos pacientes e de seus pais, o início das intervenções antes do tratamento e o manejo oportuno das lesões. O profissional necessita realizar um acompanhamento clínico e radiológico à longo prazo do paciente para identificar e corrigir sequelas tardias de desenvolvimento dentário e ósseo.

É fundamental ter um enfoque multidisciplinar para o tratamento oral do paciente antes, durante e depois do tratamento quimioterápico. Este enfoque se faz necessário, pois a complexidade médica destes pacientes afeta o planejamento do tratamento dentário, sua priorização e o momento oportuno para o cuidado dentário. Além disso, alguns pacientes portadores de leucemia, com frequência, têm um risco de apresentar complicações graves, como a osteorradiacionecrose mandibular.

Portanto, o odontólogo tem um papel fundamental em todas as fases da doença, passando por um diagnóstico interceptivo, durante as primeiras manifestações orais da leucemia, assim como na reabilitação da cavidade oral e durante as quimioterapias antileucêmicas.

## **REFERÊNCIAS**

- Barasch, A.: Perterson, D. E. Risk factors for ulcerative oral mucositis in cancer patients: unanswered questions. *Oral Oncol.* 2003. Disponível em <[www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1629008/](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1629008/)>. Acesso em 20 abri/2016.
- Buitrón-Santiago, Natalie et al. Experiencia del INCMNSZ en pacientes adultos com leucemia mieloide aguda. *Rev. de Investigación Clínica.* Vol. 62, N. 2. Marzo - Abril. ciudad de México, México, 2010. Disponível em <[www.medigraphic.com/pdfs/revinvcli/nn-2010/nn102b.pdf](http://www.medigraphic.com/pdfs/revinvcli/nn-2010/nn102b.pdf)>. Acesso em 24 mar/2016.
- Campbell, Myriam et al. Leucemia linfoblástica aguda: características al diagnóstico en 100 niños. *Rev. chil. pediatr.* v.70 n.4 Santiago jul. 2009.
- Catañeda-Huerta, J. Eduardo. Leucemia linfoblástica aguda. *Rev. Méd. MD. Noviembre-Diciembre,* 2009. Disponível em <[www.medigraphic.com/pdfs/revmed/md-2009/md094c.pdf](http://www.medigraphic.com/pdfs/revmed/md-2009/md094c.pdf)>. Acesso em 24 mar/2016.
- Cháves-González, María; AYALA-SÁNCHEZ; MAYANI, Hector. La leucemia mieloide crónica en el siglo XXI: biología y tratamiento. *Rev. de Investigación Clínica.* Vol. 61, Nº 3. Mayo-Junio, 2009. Disponível em <[www.medigraphic.com/pdfs/revinvcli/nn-2009/nn093f.pdf](http://www.medigraphic.com/pdfs/revinvcli/nn-2009/nn093f.pdf)>. Acesso em 25 mar/2016.
- Crespo, Mº del Rosario Rioboo; DEL POZO, Paloma Planells; GARCÍA, Rafael Rioboo. Epidemiología de la patología de la mucosa oral más frecuente en niños. *Med. oral patol. oral cir. Bucal.* V.10, Nº 5 Valencia nov.-dic. 2005. Disponível em <[www.scielo.isciii.es/pdf/medicor/v10n5/01.pdf](http://www.scielo.isciii.es/pdf/medicor/v10n5/01.pdf)>. Acesso em 27 mar/2016.
- Duque-Serra, Luis et al. Características morfológicas, citogenéticas e inmunofenotípicas de los pacientes con leucemia mieloide aguda. *CIMEL Ciencia e Investigación Médica Estudiantil Latinoamericana*, vol. 11, núm. 2, Medellín, Colombia
2006. Disponível em <[www.medigraphic.com/pdfs/revinvcli/nn-2010/nn102b.pdf](http://www.medigraphic.com/pdfs/revinvcli/nn-2010/nn102b.pdf)>. Acesso em 25 mar/2016.
- Emídio. T.C.S. et al, Oral manifestations of leukemia and antineoplastic treatment – a literature review (part II). *Brazilian Journal of Health* v. 1, n. 2, p. 136-149, Maio/Agosto 2010
- Flick, Uwe. *Introdução à metodologia de pesquisa.* Porto Alegre: Penso, 2013.
- Gil, Antonio Carlos. *Métodos e técnicas de pesquisa social.* 6 ed. São Paulo, Altas, 2008.
- Kaste, S. C. et al. Impact of Radiation and Chemotherapy on Risk of Dental Abnormalities. A Report From the Childhood Cancer Survivor Study. Department of Radiological Sciences, St. Jude Children's Research Hospital, MS 220, 262 Danny Thomas Place, Memphis, TN 38105. , March/2009 in Wiley InterScienc
- Gravina.G.H, et al. Oral Candidiasis in children and adolescents with cancer. Identification of Candida spp *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2007 Oct 1;12(6):E419-23.
- González-Medina, Marco Antonio; MALPICA-SÁNCHEZ, Estela; MACÍAS-JIMÉNEZ, Berenice. Xerostomía. *Gaceta Mexicana de Oncología*, Vol. 10. Núm. 04. Julio - Agosto 2011.

Hong, et al. A systematic review of dental disease in patients undergoing cancer therapy. *Support Care Cancer* 18 (8): 1007-21, 2010. Disponível em <[www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2914291/pdf/520\\_2010\\_Article\\_873.pdf](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2914291/pdf/520_2010_Article_873.pdf)>. Acesso em 12 abr/2016.

Lakatos, E. M. Fundamentos de metodologia científica. 6 ed. São Paulo: Atlas, 2005.

Leite, Edinalva Pereira et al. Fatores prognósticos em crianças e adolescentes com Leucemia Linfóide Aguda. *Rev. Bras. Saude Mater. Infant.* vol.7 no.4 Recife Oct./Dec. 2007. Disponível em <[www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1519-38292007000400009](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1519-38292007000400009)>. Acesso em 22 mar/2016.

Minayo. M. C. S. Pesquisa Social: teoria método e criatividade. 27 ed. São Paulo: Vozes, 2008.

Montealegre, Citlalli Santiago; Hernández, Susana C. Espinoza. Manejo odontopediátrico de paciente con leucemia linfoblástica aguda. *Rev. Archivos de Investigación materno infantil*. Vol. V, N 2. Mayo-agosto 2013. Disponível em <[www.medicgraphic.com/pdfs/imf/imf-2013/imf132d.pdf](http://www.medicgraphic.com/pdfs/imf/imf-2013/imf132d.pdf)>. Acesso em 27 mar/2016.

Oliveira, Juliana dos Santos et al. Conducta odontológica en pacientes pediátricos portadores de leucemia. *Rev Cubana Estomatol.* v.44 n.4 Ciudad de La Habana oct.-dic. 2007. Disponível em <[scielo.sld.cu/pdf/est/v44n4/est15407.pdf](http://scielo.sld.cu/pdf/est/v44n4/est15407.pdf)>. Acesso em 28 mar/2016.

Pedrosa, Francisco; LINS, Mecneide. Leucemia linfóide aguda: uma doença curável. *Rev. bras. saúde matern. infant.* 2(1):63-68, jan-abr. 2007. ilus. Disponível em <[bases.bireme.br/cgi-bin/wxislind.exe/iah/online/?IsisScript=iah/iah.xis&src=google&base=LILACS&lang=p&nextAction=lnk&exprSearch=307866&indexSearch=ID](http://bases.bireme.br/cgi-bin/wxislind.exe/iah/online/?IsisScript=iah/iah.xis&src=google&base=LILACS&lang=p&nextAction=lnk&exprSearch=307866&indexSearch=ID)>. Acesso em 18 mar/2016.

Rodriguez M. et al. Estudio comparativo: prevalencia patologías bucales en pacientes pediátricos pncológicos 1997 -2007. *Int. J. Odontostomat.* V.4 N.2. Temuco set. 2010. Disponível em <[www.scielo.cl/pdf/ijodontos/v4n2/art08.pdf](http://www.scielo.cl/pdf/ijodontos/v4n2/art08.pdf)>. Acesso em 21 mar/2016.

Rubenstein, E. B. et al. Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of cáncer therapy induced oral and gastrointestinal mucositis. *Câncer*, 2004. <[onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cncr.20163/pdf](http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cncr.20163/pdf)>. Acesso em 18 abr/2016.

Ship, J.A.; Pillemer, S.R.; Baum, B.J. Xerostomia and the geriatric patient. *Jorn. Am. Geriatr. Soc.* 2002. Disponível em <[onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1046/j.1532-5415.2002.50123.x/pdf](http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1046/j.1532-5415.2002.50123.x/pdf)>. Acesso em 20 abr/2016.

Silvestre-Danat, F. J.; Puente, Sandoval A. Efectos adversos del tratamiento del cáncer oral. *Av Odontoestomatol* v.24 n.1 Madrid ene.-feb. 2008. Disponível em <[scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0213-12852008000100012](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0213-12852008000100012)>. Acesso em 18 abr/2016.

Sonis, S. T. The pathobiology of mucositis. *Nat. Ver. Câncer*, 2004. Disponível em <[www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_nlinks&ref=7687681&pid=S0034-9887201100030001500002&lng=es](http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_nlinks&ref=7687681&pid=S0034-9887201100030001500002&lng=es)>. Acesso em 18 abr/2016.

Sonis S.T; Costa J. W; JR. Oral Complications of Cancer Chemotherapy. Holland-Frei Cancer Medicine. 6th edition, 2006.

Quasso, L. et al. Complicaciones periodontales en las leucemias en edad pediátrica. Avances en Periodoncia. V.17 N. 2. Madrid ago. 2005. Disponível em <[scielo.isciii.es/pdf/peri/v17n2/original1.pdf](http://scielo.isciii.es/pdf/peri/v17n2/original1.pdf)>. Acesso em 24 mar/2016.

Vissink, A. et al. Prevention and treatment of the consequences of head and neck radiotherapy. Crit. Ver. Oral. Biol. Med., 2003. Disponível em <[cro.sagepub.com/content/14/3/213.full.pdf+html](http://cro.sagepub.com/content/14/3/213.full.pdf+html)>. Acesso em 15 abri/2016.

Vizcaíno, Yalena Prado et al. Farmacogenética aplicada al tratamiento de la leucemia linfoides aguda. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter vol.27 no.3 Ciudad de la Habana jul.-set. 2011. Disponível em <[scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-02892011000300003](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892011000300003)>. Acesso em 25 mar/2016.

Zambelli, A et al: Evaluation of infectious complications and immune recovery following high-dose chemotherapy (HDC) and autologous peripheral blood progenitor cell transplantation (PBPC-T) in 148 breast cancer patients. Anticancer Res 22 (6B): 3701-8, 2002 Nov-Dec. Disponível em <[www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12552979?dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12552979?dopt=Abstract)>. Acesso em 18 abri/2016.