



Brazilian Journal of
OTORHINOLARYNGOLOGY

www.bjorl.org.br



ARTIGO DE REVISÃO

Oral manifestations resulting from chemotherapy in children with acute lymphoblastic leukemia ☆

Everton Freitas de Morais^{a,*}, Jadson Alexandre da Silva Lira^a,
Rômulo Augusto de Paiva Macedo^a, Klaus Steyllon dos Santos^a,
Cassandra Teixeira Valle Elias^b, Maria de Lourdes Silva de Arruda Morais^{a,c}

^a Odontologia, Universidade Potiguar, Natal, RN, Brasil

^b Liga Norte-Riograndense Contra o Câncer, Natal, RN, Brasil

^c Universidade Estadual do Rio Grande do Norte (UERN), Natal, RN, Brasil

Recebido em 30 de julho de 2013; aceito em 22 de setembro de 2013

KEYWORDS

Child;
Drug therapy;
Leukemia;
Oral manifestations

Abstract

Introduction: Acute lymphocytic leukemia is a type of cancer most common in children and it is characterized by excessive and disordered immature leukocytes in the bone marrow.

Aim: Identify most frequent oral manifestations in children with acute lymphocytic leukemia under chemotherapy treatment.

Methodology: The research was conducted on the electronic database PubMed/Medline, Science Direct, Scielo and Scopus. It has been sought papers with full presentation, wrote in Portuguese, English and Spanish, published between January 1992 and April 2013.

Results: From studies primarily selected, only eight met the criteria of inclusion. All studies performed intraoral examinations to diagnose oral lesions. According to results, the most frequent lesions were mucositis, candidiasis, periodontitis and gingivitis. The oral health condition from acute lymphocytic leukemia carriers varied according oral hygiene of the patient.

Conclusion: The results of studies identified such a great part of patients with ALL presented some lesion in oral cavity during or after chemotherapy treatment. The dentist surgeon needs to recognize oral manifestations and intervene in the oral health of patients with ALL, contributing and helping with treatment.

© 2014 Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial. Published by Elsevier Editora Ltda. All rights reserved.

PALAVRAS-CHAVE

Criança;
Quimioterapia;
Leucemia;
Manifestações bucais

Manifestações orais decorrentes da quimioterapia em crianças portadoras de leucemia linfocítica aguda

Resumo

Introdução: A leucemia linfocítica aguda é um dos tipos de câncer mais comuns em crianças e é caracterizada pela produção excessiva e desordenada de leucócitos imaturos na medula óssea.

Objetivo: Identificar as manifestações orais mais frequentes em crianças portadoras de leucemia linfocítica aguda sob o tratamento quimioterápico.

Metodologia: A pesquisa foi realizada nas bases de dados eletrônicas PubMed/Medline, Science

DOI se refere ao artigo: 10.5935/1808-8694.20140015

*Como citar este artigo: Morais EF, Lira JAS, Macedo RAP, Santos KS, Elias CTV, Arruda-Morais MLS. Oral manifestations resulting from chemotherapy in children with acute lymphoblastic leukemia. Braz J Otorhinolaryngol. 2014;80:78-85.

* Autor para correspondência.

E-mail: evertonfreitas2@hotmail.com (E.F. Morais).

Direct, Scielo e Scopus. Procurou-se por artigos apresentados na íntegra, escritos em português, inglês e espanhol, publicados entre janeiro de 1992 e abril de 2013.

Resultados: Dos estudos selecionados primariamente, apenas oito atenderam aos critérios de inclusão. A população avaliada foi um grupo de crianças portadoras de leucemia linfocítica aguda. Todos os estudos realizaram exames intraorais para o diagnóstico das lesões bucais. De acordo com os resultados, as lesões mais frequentes foram mucosite, candidíase, periodontite e gengivite. A condição de saúde bucal dos portadores de leucemia linfocítica aguda variou de acordo com a higiene bucal do paciente.

Conclusão: Pacientes com LLA podem apresentar alguma lesão na cavidade oral durante ou após o início da quimioterapia. O cirurgião dentista necessita reconhecer as manifestações orais e intervir na saúde bucal do paciente com LLA, contribuindo e auxiliando no seu tratamento.

© 2014 Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

Introdução

A leucemia é uma patologia caracterizada pela produção excessiva e progressiva de leucócitos na medula óssea, que passam a circular no sangue na sua forma imatura.^{1,2} A proliferação disseminada dos blastos leva a uma substituição dos elementos normais da medula, causando um acúmulo de células imaturas no sangue. A etiologia da leucemia ainda é considerada incerta, mas muitos estudos apontam para fatores causais como infecção viral, exposição à radiação e exposição química.³ Existem subtipos diferentes de linfócitos, e portanto tipos diferentes de leucemia, que são classificados de acordo com a célula envolvida, a duração e o caráter da doença.¹⁻⁴

A leucemia linfocítica aguda (LLA) acomete cerca de 80% das leucemias e ocorre na maioria dos casos em crianças.¹ A LLA resulta na produção excessiva e descontrolada de blastos do tipo linfóide, dificultando a produção normal de glóbulos vermelhos, brancos e plaquetas. As chances de sobrevida aumentaram com os avanços nos tipos de tratamento antineoplásico.^{2,3}

Os primeiros sinais da leucemia podem surgir regularmente na cavidade oral, principalmente na fase aguda do câncer, por meio de lesões comuns nessa fase da doença, e podem ser visualizadas e reconhecidas pelo cirurgião-dentista primariamente.^{4,5} As manifestações mais frequentes da leucemia na cavidade oral são hemorragia e hiperplasia gengival, infecções oportunistas e alterações ósseas.

Durante o tratamento antineoplásico as lesões tornam-se ainda mais intensas, pois o tratamento quimioterápico atua em células pouco diferenciadas ou com alto metabolismo, atingindo além das células blásticas as células normais do organismo.^{3,4}

O cirurgião-dentista precisa ter conhecimento das lesões causadas pela leucemia e pelo tratamento antineoplásico para melhorar a saúde bucal do paciente. Diante do exposto, nosso objetivo é realizar uma revisão sistemática da literatura sobre as complicações orais secundárias à quimioterapia realizada em crianças portadoras de leucemia linfocítica aguda.

Metodologia

Uma busca sistemática de artigos em língua inglesa, portuguesa e espanhola publicados entre janeiro de 1992 e abril de 2013 foi executada nas bases de dados PubMed/Medline, Science Direct, Scielo e Scopus. Foram selecionados estudos que tiveram como população-alvo crianças de dois a 18 anos, portadoras de leucemia linfocítica aguda e que avaliaram as complicações do tratamento antineoplásico na cavidade oral.

Nas buscas foram utilizados os seguintes termos: manifestações orais, leucemia, leucemia linfocítica aguda, LLA, quimioterapia e crianças, assim como seus sinônimos e correspondentes nas línguas inglesa e espanhola. Foram utilizados nas bases de dados possíveis os operadores booleanos AND, OR, NOT. As estratégias de busca são apresentadas na tabela 1.

Tabela 1 Estratégias de busca e número de artigos encontrados nas bases de dados

Estratégias	A	B	C	D
(Oral lesions OR oral manifestation OR mouth lesion OR mouth manifestation OR oral pathology) AND leukemia AND chemotherapy AND children.	0	88	32	801
(Oral lesions OR oral manifestation OR mouth lesion OR mouth manifestation OR oral pathology) AND acute lymphocytic leukemia AND chemotherapy AND children.	0	37	0	128
(Oral lesions OR oral manifestation OR mouth lesion OR mouth manifestation OR oral pathology) AND acute lymphocytic leukemia AND (chemotherapy OR antineoplastic agents) AND children.	0	34	1	134

A, Scielo; B, Science Direct; C, Scopus; D, PubMed/Medline.

Após busca inicial e obtenção dos resumos quatro avaliadores independentes selecionaram os trabalhos pertinentes de acordo com os critérios de inclusão e de exclusão. Estudos clínicos controlados longitudinais ou transversais que avaliaram as manifestações orais em crianças portadoras de leucemia linfocítica aguda foram incluídos na realização da revisão sistemática. Foram excluídos estudos em línguas diferentes das escolhidas primariamente, estudos *in vitro*, estudos em animais, revisão da literatura, relatos de caso, estudos que não apresentassem relação com a população-alvo da pesquisa ou as manifestações orais da doença.

Uma primeira etapa de seleção dos trabalhos foi feita a partir da análise dos títulos e dos resumos. Posteriormente, todos os estudos cujos títulos ou resumos foram julgados pertinentes ao tema foram obtidos na íntegra e analisados por completo. Ao final, os artigos analisados e selecionados pelos cinco avaliadores após reunião de consenso foram incluídos na sistematização dos dados.

Resultados

Entre os estudos selecionados primariamente, 18 demonstraram potencial para participar da revisão sistemática. Entretanto, após análise completa dos estudos, apenas oito preencheram todos os critérios de inclusão. Entre os estudos

selecionados, cinco foram realizados em países em desenvolvimento e três em países desenvolvidos. A metodologia e os resultados dos artigos estão disponíveis nas tabelas 2 e 3.

Em relação ao perfil dos estudos, a amostra dos participantes oscilou entre 17 e 156 crianças, sendo o tamanho da amostra total de 472 crianças com idade que variou entre dois e 18 anos. Os estudos selecionados foram publicados entre os anos de 1992 e 2012. Destes, sete apresentaram corte transversal, e apenas o estudo de Williams et al.¹¹ possuía corte longitudinal. Todos os trabalhos selecionados tinham como objetivo principal a avaliação das complicações orais em decorrência do tratamento quimioterápico em pacientes portadores de LLA.

Nos estudos de Torres et al.⁶ e Subramaniam et al.² foi avaliada a incidência das manifestações orais entre os gêneros. No estudo de Torres et al.⁶, de 49 crianças, 26 (53%) eram do sexo masculino e 23 (47%) do sexo feminino. Já no de Subramaniam et al.², de 58 crianças, 37 (63,8) eram do sexo masculino e 21 (36,2%) do sexo feminino. Os autores não estabeleceram relação entre o sexo e a frequência de manifestações orais. Os demais estudos incluídos nesta revisão sistemática não avaliaram seus pacientes de acordo com o sexo. Em todos os estudos selecionados, o exame intraoral foi usado para estabelecer o diagnóstico das lesões bucais durante o tratamento quimioterápico. De todos os estudos avaliados, apenas Pells et al.⁷ relataram a realização do

Tabela 2 Metodologia e objetivos dos estudos selecionados na pesquisa

Estudo	Objetivo	Número de pacientes/ idade/ grupos estudados	Avaliação da saúde oral	Variáveis analisadas (fatores de risco)
Subramaniam et al. (Índia, 2008) ²	Avaliar as manifestações orais em crianças com LLA durante o processo de quimioterapia	58 (49 crianças do grupo estudado e 19 crianças do grupo de controle). Idades não informadas	Realizado por meio de exames intraorais	1. Saúde oral 2. Comparar os resultados entre os grupos estudados 3. Locais mais comuns das manifestações orais 4. Sexo 5. Fase da quimioterapia
Torres et al. (México, 2010) ⁶	Determinar a prevalência de manifestações bucais em pacientes pediátricos com LLA ao receber quimioterapia e avaliar fatores de risco	49 crianças entre dois e 14 anos	Realizado através de exames intraorais	1. Saúde oral 2. Sexo 3. Idade 4. Tempo e tipo de tratamento 5. Fase da quimioterapia
Pells Elżbieta, et al. (Poland, 2012) ⁷	Avaliar o estado de higiene oral em crianças com LLA durante tratamento anticâncer	156 (78 do grupo estudado e 78 do grupo de controle), com idades entre dois e 18 anos	Exame intraoral (índice de higiene oral simplificado (IHO-S)/ índice de placa e índice gengival). Período de exames: 1º exame: um mês antes da quimioterapia; 2º exame: de um a cinco meses a partir do início do tratamento; 3º exame: de seis a 18 meses a partir do início do tratamento.	1. Higiene oral 2. Doença gengival 3. Comparar os resultados entre os grupos do estudo 4. Tratamento utilizado

Tabela 2 Metodologia e objetivos dos estudos selecionados na pesquisa (cont.)

Estudo	Objetivo	Número de pacientes/ idade/ grupos estudados	Avaliação da saúde oral	Variáveis analisadas (fatores de risco)
Sonis AL et al. (USA, 1995) ⁸	Avaliar a prevalência de cárie e doença periodontal em crianças portadoras de LLA, comparando três modalidades de tratamento	64 crianças: 1º grupo (tratado por quimioterapia), 2º grupo (tratado por quimioterapia associada a 1.800 cGy craniana), 3º grupo (tratado por quimioterapia associada a 2.400 cGy craniana). Idades inferiores a cinco anos	Realizado por meio de exames intraorais (CPO-D, HIO-M, IG-M)	1. Saúde oral 2. Cárie dentária 3. Placa bacteriana 4. Doença gengival 5. Comparar os resultados entre os grupos do estudo 6. Tratamento utilizado
Pinto LP et al. (Brazil, 2006) ⁹	Avaliar os aspectos clínicos da mucosa bucal de crianças com LLA e determinar o efeito de clorexidina 0,12% na prevenção de complicações orais nesses pacientes	33 crianças. Grupo I (23 crianças): solução oral de clorexidina 0,12%, duas vezes ao dia. Grupo II (10 crianças): não recebeu essa solução. Idades entre dois e 15 anos	Exame clínico da cavidade oral/ palpação digital da mucosa oral, e esfregaços citológicos (obtidos a partir da mucosa bucal no início da quimioterapia intensificação)	1. Presença de mucosite 2. Efeitos da clorexidina a 0,12% 3. Comparar os resultados entre os grupos do estudo
Soares AF et al. (Brazil, 2011) ¹⁰	Avaliação das alterações da mucosa ora e alterações qualitativas da microbiota em crianças portadoras de LLA em tratamento quimioterápico	17 crianças, idades entre dois e 12 anos	Exame clínico da mucosa oral para a detecção de lesões orais	1. Presença da mucosite 2. Efeitos da clorexidina a 0,12% na microbiota oral
Williams MC. (England, 1992) ¹¹	O objetivo deste estudo foi investigar a incidência de alterações na mucosa oral em um grupo de crianças durante os primeiros seis meses	24 crianças (12 crianças do grupo estudado e 12 do grupo de controle). Idades não informadas	1. Exame intraoral objetivando a avaliação da presença de manifestações orais 2. Fluxo salivar 3. Presença de cândida na mucosa oral 4. Exame hematológico	1. Saúde oral 2. Quantidade de saliva 3. Quantidade de cândida 4. Número de neutrófilos Comparar os resultados entre os grupos do estudo
Mendonça et al. (2012, Brazil) ¹²	Avaliar a associação do HVS-1, <i>Candida spp.</i> e bactérias bucais sobre a gravidade da mucosite oral em crianças com LLA	71 pacientes, idades não informadas	Exames orais objetivando a avaliação da presença de manifestações orais nas crianças	1. Saúde oral 2. Avaliar a presença de <i>Candida spp.</i> e a gravidade da mucosite nos pacientes com LLA

exame clínico intraoral antes do início da quimioterapia. Entre as variáveis analisadas pelos autores estavam tratamento quimioterápico, tipo de medicamentos utilizados pelas crianças com leucemia linfocítica aguda, uso do gluconato de clorexidina, higienização oral e local de moradia.

Apesar de seis^{2,6-9,12} dos oito artigos que fazem parte do estudo citarem as drogas utilizadas durante a quimioterapia, não se estabeleceu correlação clara entre complicações orais e tipo de droga utilizada. Pells et al,⁷ estabeleceram relação entre a fase da quimioterapia e complicações orais. Para os autores, as manifestações orais são mais comuns na fase de indução.

As lesões orais mais frequentes foram mucosite,^{2,6,9-12} candidíase,^{2,6,12} periodontite⁶⁻⁸ e gengivite.⁶ Os locais mais frequentes de acometimento das manifestações orais foram a mucosa oral e a mucosa labial, de acordo com o estudo de Subramaniam et al.² As manifestações orais e locais mais frequentes dos estudos selecionados podem ser visualizadas na tabela 3.

A prevalência das manifestações bucais estava relacionada à má higienização oral⁶ dos pacientes e ao tratamento antineoplásico.^{2,8} Nos estudos selecionados nenhuma droga específica foi relacionada à presença das manifestações orais. Outro fator importante relacionado a tais manifestações foi a qualidade de vida e a classe social dos pacientes portadores

Tabela 3 Resultados obtidos pelos estudos selecionados na pesquisa

Estudo	Manifestações orais mais frequentes no grupo de estudo	Locais mais frequentes das manifestações	Resultados obtidos
Subramaniam et al. (Índia, 2008) ²	Mucosite (20,6%) + comum; ulcerações (5,2%); candidíase (3,5%)	Mucosa jugal 20 (34,4%); mucosa labial 14 (24,1%); língua 13 (22,4%); palato 04(6,9%)	Todas as crianças submetidas à quimioterapia demonstraram manifestações orais mais frequentes comparadas àquelas crianças do grupo de controle. As manifestações orais são mais comuns na fase de indução
Torres et al. (México, 2010) ⁶	Gengivite, 91,84%; cárie, 81,63%; mucosite, 38,77%; periodontite, 16,32%; queilite, 18,36%; herpes de repetição, 12,24%, gengivoestomatite, 2,04% outras manifestações: boca seca, palidez das mucosas, petéquias na mucosa e úlceras/ candidíase oral 6,12%	Não mencionado no estudo	Foi observado que LLA combinada à má higiene oral é fator de risco importante para o desenvolvimento da candidíase e da gengivite
Pels Elżbieta; Blaszcak MA. (Poland, 2012) ⁷	O índice gengival foi superior em crianças com LLA comparado às crianças do grupo de controle	Não foi mencionado no estudo	Apesar de as crianças com LLA possuírem melhor higiene oral, maior índice de doenças gengivais foi observado em crianças sofrendo de LLA, comparado às crianças do grupo de controle sem LLA
Sonis, AL et al. (USA, 1995) ⁸	Não houve diferença na presença de cárie entre crianças do grupo de controle e do grupo de teste estudado. Pacientes que receberam 2.400 cGy exibiram maior risco de desenvolver a doença periodontal comparado ao grupo de controle	Não foi mencionado no estudo	Os resultados deste estudo sugerem que crianças com LLA tratadas com quimioterapia não possuem maior risco de desenvolver cáries. Foi observado maior risco de desenvolver doença periodontal entre as crianças do grupo de teste
Pinto LP et al. (Brazil, 2006) ⁹	A mucosite foi observada em seis crianças do grupo I e em oito do grupo II, e foi caracterizada pela presença de edema, eritema e úlceras	Não foi mencionado no estudo	A clorexidina demonstrou ser um agente de efeitos benéficos na diminuição das manifestações orais em crianças
Soares AF. Et al. (Brazil, 2011) ¹⁰	A mucosite foi a manifestação oral mais frequente, afetando cinco crianças	Não mencionado no estudo	O uso profilático de gluconato de clorexidina 0,12% reduz a frequência de mucosite oral e patógenos orais em crianças com LLA sob quimioterapia
Williams MC. (England, 1992) ¹¹	A principal manifestação oral foi a presença de ulcerações	Não mencionado no estudo	O principal problema oral foi ulceração, que foi associada ao baixo número de neutrófilos
Mendonça et al. (2012, Brazil) ¹²	Candidíase demonstrou associação com a mucosite	Não mencionado no estudo	A presença de HVS e <i>Candida spp.</i> está associada ao aumento de severidade da mucosite em crianças com LLA

de LLA.⁶ A presença de HVS e de *Candida spp.* está associada ao agravamento da mucosite em crianças com LLA.¹²

Discussão

Os estudos selecionados nesta revisão sistemática avaliaram as manifestações orais em pacientes portadores de leucemia linfocítica aguda. Nos estudos de Torres et al.⁶ e Subra-

maniam et al.² foi avaliada a incidência entre os gêneros, mas não se estabeleceu relação entre o sexo e a frequência de manifestações orais. Foi observado ainda que nenhum outro estudo apresentou tal relação.

No estudo de Subramaniam et al.² manifestações bucais foram observadas em 77,8%, 36,4%, 70% e 66,7% crianças respectivamente, de acordo com os grupos subdivididos no estudo. No estudo de Torres et al.⁶ aproximadamente 95% dos pacientes apresentaram algum tipo de manifestação

oral. Tais resultados colaboram com os achados obtidos em outros estudos.^{13,14}

O tratamento quimioterápico pode ser diretamente tóxico e afetar a mucosa oral por meio da circulação sistêmica. Além disso, muitas vezes, ocorre à secreção pela saliva das drogas utilizadas, o que resulta na exposição do medicamento na cavidade oral.¹⁵ Contudo, entre os estudos selecionados apenas seis^{2,6-9,12} mencionaram as combinações medicamentosas utilizadas na quimioterapia e nenhum correlacionou diretamente as manifestações orais presentes a um tipo específico de medicamento.

Entre as drogas mais associadas às manifestações orais encontra-se teniposide, paclitaxel, metotrexato, idarrubicina, epirrubicina, doxorubicina, cisplatina e citarabina, que estão associadas a mucosite, xerostomia, sangramento gengival e outras patologias da cavidade oral.^{16,17} Metotrexato, bleomicina, doxorubicina, cisplatina, vinblastina e vincristina são drogas que produzem toxicidade

direta de alguns de seus antimetabólicos, e outros agentes sintéticos como hidroxíureia e hidrócloridrato de procarbazina levam a degeneração glandular, alterações no colágeno e displasia epitelial.^{15,18} A combinação medicamentosa utilizada durante a quimioterapia nos estudos pode ser visualizada na tabela 4.

Mucosite foi a manifestação oral mais comum no estudo realizado por Subramaniam et al.², afetando 20.6% dos pacientes portadores de leucemia. Entre as crianças que não estavam em tratamento apenas 3,4% apresentaram mucosite. Para a maioria dos pesquisadores, a mucosite é causada pelo tratamento quimioterápico e ocorre devido a um dinâmico processo, resultando na destruição das células basais. Afirmação semelhante é feita por Sonis,¹⁹ 1998, que mencionava que danos ao tecido conjuntivo também eram causados pelo contato direto com os agentes antineoplásicos. No estudo de Torres et al.⁶ a mucosite não foi a doença mais frequente; entretanto, afetou aproximadamente 38.7% das crianças.

Tabela 4 Quimioterápicos utilizados e fases da quimioterapia

Estudo	Quimioterápicos utilizados	Fases da quimioterapia
Subramaniam et al. (Índia, 2008) ²	Terapia de indução: daunorubicin 30mg, vincristine 1.4 mg, L-asparaginase, methotrexate 12 mg Terapia de indução com radioterapia: mercaptopurine 75 mg, cyclophosphamide 750 mg, methotrexate 12 mg Repetição: daunorubicin 30 mg, vincristine 1.4 mg, 6.000 U L-asparaginase, methotrexate 12 mg Consolidação: mercaptopurine 75 mg, cyclophosphamide 750 mg, vincristine 14 mg, cytarabine Manutenção: vincristine 1.4 mg, methotrexate 15 mg, L-asparaginase 6.000 U, daunorubicin 30 mg, prednisolone 40 mg	Quatro fases
Torres et al. (México, 2010) ⁶	Todos os pacientes foram tratados de acordo com o protocolo quimioterápico utilizado e tempo de tratamento: 0-7 semanas: consistiu em doxorubicina, vincristina, prednisona, a L-asparaginase e metotrexato 7-14 semanas: consistiu em doses elevadas de metotrexato, dexametasona, arabinosid de citosina, citarabina e ciclofosfamida 14 semanas a três anos: consistiu em metotrexato, 6-mercaptopurina, ciclofosfamida, citarabina ou uma combinação de terapia: prednisona, vincristina e arabinoside citosina	Três fases
Pels Elżbieta et al. (Poland, 2012) ⁷	Foi utilizado o protocolo Berlin-Frankfurt-Münster no tratamento das crianças com LLA ¹³	Não mencionado
Sonis, AL et al. (USA, 1995) ⁸	Para o tratamento foram utilizados protocolos quimioterápicos de acordo com o estágio da neoplasia ^{14,15}	Três fases
Pinto LP et al. (Brazil, 2006) ⁹	Foi utilizado o protocolo para o tratamento da leucemia aguda proposto pela Sociedade Brasileira de Oncologia Pediátrica. ¹⁶ O metotrexato foi uma das drogas utilizadas nesta terapia. O gluconato de clorexidina 0,12% foi administrado por 10 dias consecutivos, após cada infusão de metotrexato durante a quimioterapia intensificação	Não mencionado
Soares AF. Et al. (Brazil, 2011) ¹⁰	Não mencionou as combinações utilizadas no tratamento quimioterápico	Não mencionado
Williams MC. (England, 1992) ¹¹	Não mencionou as combinações utilizadas no tratamento quimioterápico	Não mencionado
Mendonça et al. (Brazil, 2012) ¹²	Foi utilizado o protocolo para o tratamento da leucemia aguda proposto pela Sociedade Brasileira de Oncologia Pediátrica ¹⁶	Não mencionado

No estudo de Pels et al.⁷, apesar de as crianças com LLA terem apresentado melhor higienização oral, apresentaram mais manifestações orais que as crianças do grupo de comparação, sendo a mucosite a lesão oral mais frequente entre os pacientes tratados por quimioterápicos. Pinto et al.⁹ chegaram à conclusão de que uma boa higienização oral associada ao uso de 0,12% gluconato de clorexidina previne as manifestações orais em crianças com LLA, especialmente a mucosite, devido à sua capacidade de interferir na adesão microrganismos quando usado como antisséptico na cavidade oral.

O estudo de Soares et al.¹⁰ apresentou resultados semelhantes ao estudo de Pinto et al. As crianças do estudo que utilizavam gluconato de clorexidina apresentaram menos manifestações orais em relação ao grupo de comparação. Foi observada em análise microbiológica a redução de microrganismos patogênicos na cavidade oral, e a mucosite, manifestação oral mais frequente, foi observada em cinco crianças, 29,4% da amostra. Outros estudos também avaliaram o uso da clorexidina em pacientes com LLA, apresentando resultados positivos na diminuição das manifestações orais causadas pela quimioterapia.^{20,21}

No estudo de Torres et al.⁶ a manifestação oral mais frequente foi a gengivite, afetando 91,84%. O alto índice de gengivite neste estudo foi relacionado, além do tratamento quimioterápico, à higiene precária dos pacientes. A fase de quimioterapia também apresentou relação com o aparecimento de gengivite. Para Subramaniam et al.,² o índice de gengivite foi inferior, com índice menor que 2% entre os pacientes. Tal diferença pode ser causada pela melhor higienização oral das crianças participantes dos estudos de Subramaniam et al.,² que corroboram os achados de Trindade et al.¹⁴ ao afirmarem que a higiene oral deve ser incentivada em qualquer fase do tratamento, visto que pacientes com cuidadosa higiene oral podem prevenir manifestações orais e sistêmicas.

O estudo de Sonis et al.⁸ chegou à conclusão de que pacientes com LLA em tratamento com quimioterápicos possuem a mesma possibilidade de apresentar cárie que as crianças do grupo de controle. Para os autores, a presença de cárie, quando diagnosticada, estava relacionada à má higienização oral dos participantes. Tais resultados contribuem com os achados de Sepet et al.,²² que avaliou a presença de cárie entre crianças na fase de manutenção da quimioterapia e um grupo de crianças saudáveis, também não havendo correlação entre a presença de cárie e o uso dos medicamentos quimioterápicos.

A gengivoestomatite herpética primária foi de 2,04% e o herpes recorrente foi de 12,24% entre os pacientes do estudo de Torres et al.⁶ A presença de herpes nesse estudo pode ser causada pela baixa imunidade dos participantes associada à fácil exposição ao vírus. Tal resultado contribui com outros estudos que também relatam a presença de estomatite herpética em crianças com LLA.^{23,24}

No estudo longitudinal de Williams et al.¹¹ todos os pacientes apresentaram ulcerações na mucosa oral. Já a candidíase oral foi observada em 10% dos exames realizados durante o período de estudo. A presença da patologia foi relacionada ao baixo número de neutrófilos dos pacientes leucêmicos associado ao baixo fluxo salivar causado pela quimioterapia. No estudo de Mendonça et al.,¹² a candidíase oral também foi associada à presença e à gravidade da mucosite, sendo sugerida a profilaxia antifúngica em pacientes com LLA que apresentem mucosite. Essa mesma sugestão foi feita no estudo de Pinho et al. em 2010.²⁵ Ou-

tras manifestações orais encontradas nos estudos foram xerostomia, sangramento gengival, eritema oral, odontalgia e estomatite herpética primária.

Conclusão

A condição de saúde bucal dos portadores de leucemia linfocítica aguda varia conforme um conjunto de fatores. Os resultados dos estudos identificaram que grande parte dos pacientes com LLA apresentam alguma lesão na cavidade oral durante ou após o início da quimioterapia. Ao cirurgião dentista compete reconhecer as lesões e intervir na saúde bucal desses pacientes, e dessa forma contribuir para o tratamento e a melhoria da qualidade de vida dos mesmos. A realização de novos estudos torna-se necessária para melhor elucidação do assunto, principalmente no que diz respeito à prevenção e ao controle dessas manifestações orais.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Referências

- Costa SS, Silva AM, Macedo IAB. Conhecimento de manifestações orais da Leucemia e protocolo de atendimento odontológico. *Rev Odontol Univ São Paulo*. 2011;23:70-8.
- Subramaniam P, Babu KL, Nagarathna J. Oral manifestations in acute lymphoblastic leukemic children under chemotherapy. *J Clin Pediatr Dent*. 2008;32:319-24.
- Hamerschlak N. Leukemia: genetics and prognostic factors. *J Pediatr*. 2008;84:52-7.
- Maeda YC. Manifestações bucais da leucemia e do tratamento antineoplásico [Monograph]. Piracicaba: Faculdade de Odontologia de Piracicaba; 2008.
- Silva LCP, Carneiro FM, Cruz RA. Manifestações bucais das leucemias agudas na infância. *Arq Bras Odontol*. 2008;4:40-54.
- Torres EP, Ruiz MSR, Alejo GF, Hernández SJF, Pozos GAJ. Oral manifestations in pediatric patients receiving chemotherapy for acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Pediatr Dent*. 2010;34:275-80.
- Pels E, Mielnik BM. Oral hygiene in children suffering from acute lymphoblastic leukemia living in rural and urban regions. *Ann Agric Environ Med*. 2012;19:529-33.
- Sonis AL, Waber DP, Sallan S, Tarbell NJ. The oral health of long-term survivors of acute lymphoblastic leukaemia: a comparison of three treatment modalities. *Eur J Cancer B Oral Oncol*. 2012;31:250-2.
- Pinto LP, Souza LB, Gordón-Núñez MA, Soares RC, Costa EMMB, Aquino ARL, et al. Prevention of oral lesions in children with acute lymphoblastic leukemia. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2006;70:1847-51.
- Soares AF, Aquino ARL, Carvalho CHP, Nonaka CFW, Almeida D, Pinto LP. Frequency of oral mucositis and microbiological analysis in children with acute lymphoblastic leukemia treated with 0.12% chlorhexidine gluconate. *Braz Dent J*. 2011;22:312-6.
- Williams MC, Martin MV. A longitudinal study of the effects on the oral mucosa of treatment for acute childhood leukaemia. *Int J Paediatr Dent*. 1992;2:73-9.
- Mendonça RM, Araújo M, Levy CE, Morari J, Silva RA, Yunes JA, et al. Prospective evaluation of HSV, *Candida* spp., and oral bacteria on the severity of oral mucositis in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Support Care Cancer*. 2012;20:1101-7.

13. Ribas MO, Costa NP. Estudo das observações clínicas, estomatológicas e radiográficas das alterações dentárias e ósseas nos pacientes com leucemia na infância. *Rev Odontol Ciênc.* 1995;2:151-84.
14. Trindade AKF, Biases RCCG, Guedes FG, Pereira BC, Sousa ED, Queiroga AS. Manifestações orais em pacientes pediátricos leucêmicos. *Arq Odontol.* 2009;45:22-9.
15. Epstein JB, Tsang AH, Warkentin D, Ship JA. The role of salivary function in modulating chemotherapy-induced oropharyngeal mucositis: a review of the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 2002;94:39-44.
16. Fonseca SM, Almeida EPM, Massunaga VM. Administração dos quimioterápicos. In: Fonseca SM, Machado RCL, Paiva DRS, Almeida EPM, Massunaga VM, Junior WR, et al. *Manual de quimioterapia antineoplásica.* Rio de Janeiro: Reichmann e Affonso; 2000. p. 16-9.
17. Miller D. Quimioterapia. In: *Administração de medicamentos.* Rio de Janeiro: Reichmann e Affonso; 2002. p. 369-82.
18. Bensaudoun RJ, Magné N, Marcy PY, Dermard F. Chemotherapy- and radiotherapy-induced mucositis in head and neck cancer patients; new trends in pathophysiology, prevention and treatment. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2007;258:481-7.
19. Sonis ST. Mucositis as a biologic process: a new hypothesis for the development of chemotherapy-induced mucositis. *Oral Oncol.* 1998;34:39-43.
20. Brito CA, Araújo DS, Granja JG, Souza SM, Lima MAG, Oliveira MC. Efeito da clorexidina e do laser de baixa potência na prevenção e no tratamento da mucosite oral. *Rev Odontol UNESP.* 2012;41:236-41.
21. Ferretti GA, Raybould TP, Brown AT, McDonald JS, Greenwood M, Maruyama Y, et al. Chlorhexidine prophylaxis for chemotherapy- and radiotherapy-induced stomatitis: a randomized double-blind trial. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1990;69:331-8.
22. Sepet E, Aytepe Z, Ozerkan AG, Yalman N, Guven Y, Anak S, et al. Acute lymphoblastic dental health na children in maintenance therapy. *J Clin Pediatr Dent.* 1998;22:257-60.
23. Marques HH, Yamamoto M, Odone FV. Varicela-zoster em imunodeprimidos: Estudo de 12 casos. *Rev Pediat.* 1981;3:335-7.
24. Childers NK, Stinnett EA, Wheeler P, Wright JT, Castleberry RP, Dasanayake AP. Oral complications in children with cancer. *Oral Surg Oral Med Oral Path.* 1993;75:41-7.
25. Pinho AP, Misorelli JC, Montelli R, Longato SE. Mucosite no paciente em tratamento de câncer. *Science in Health.* 2010;1:145-60.