

MANIFESTAÇÕES GERAIS DAS LEUCEMIAS AGUDAS NA INFÂNCIA. ASPECTOS BÁSICOS PARA O CONHECIMENTO DO CIRURGIÃO-DENTISTA

GENERAL MANIFESTATIONS OF ACUTE LEUKEMIA IN CHILDREN. BASIC ASPECTS FOR DENTISTS

Fernanda Medeiros Carneiro¹, Luis Cândido Pinto da Silva², Roberval de Almeida Cruz³

Resumo - As leucemias, que se caracterizam pela proliferação de células anormais derivadas dos elementos hematopoiéticos da medula óssea, são as neoplasias mais comuns na infância. Elas eram a causa mais freqüente de óbitos entre crianças acometidas pelo câncer. Entretanto, com o desenvolvimento de novas técnicas de tratamento, o número de vítimas fatais tem diminuído significativamente. Apesar disso, tem sido observado aumento progressivo na incidência da leucemia linfocítica aguda. Infelizmente, a maioria dos cirurgiões-dentistas possui pouco conhecimento científico para realizar o atendimento do paciente com este e outros tipos de câncer, demonstrando clara deficiência em sua formação. A situação também é reflexo da não inclusão do profissional da odontologia na equipe oncológica multidisciplinar. Assim, o objetivo deste trabalho foi disponibilizar informações suficientes para que o cirurgião-dentista possa reconhecer e entender o paciente com diagnóstico da doença, de maneira segura e eficiente, para proporcionar níveis satisfatórios de saúde bucal, durante todo o período de terapia antineoplásica.

Descritores - neoplasias, leucemia aguda, câncer na infância

INTRODUÇÃO

Em grande número de definições e classificações para o paciente portador de necessidades especiais há pouca ou nenhuma referência aos indivíduos acometidos por neoplasias.^{2,17,43,45,55} Entretanto, estimou-se que, no ano de 2006, surgiram cerca de 472.000 novos casos de câncer no Brasil.²⁹ Diante desta constatação, pode-se inferir que a não inclusão deste tipo de paciente nos sistemas classificatórios é falha, porque se trata de numeroso grupo de pacientes, que requerem vários cuidados durante a abordagem odontológica.

Desde a década de 70, tem sido observada a evolução dos índices de cura das neoplasias malignas na infância.

Até 1980, a leucemia era a causa mais freqüente de óbitos entre crianças acometidas pelo câncer. A partir desse período, com o surgimento de novas técnicas de tratamento, o número de vítimas fatais reduziu progressivamente.⁵² Atualmente no Brasil, crianças e jovens com leucemia têm experimentado taxas de cura que variam de 70 a 80% dos casos. Entretanto, paralelamente aos bons resultados, tem sido observado aumento progressivo na incidência de outras neoplasias, especialmente a leucemia linfocítica aguda, os tumores do Sistema Nervoso Central (SNC), os linfomas não Hodgkin e o tumor de Wilms.⁴⁴

Câncer (ou neoplasia maligna) é o termo utilizado para designar um grupo de doenças que têm

¹ Especialista em Odontologia para Pacientes com Necessidades Especiais pela PUC Minas

² Professor Assistente da Disciplina de Odontopediatria da Faculdade de Odontologia da PUC Minas

³ Professor Adjunto da Disciplina de Odontopediatria da Faculdade de Odontologia da PUC Minas

em comum a proliferação desordenada de células atípicas. Estas células anormais podem invadir os tecidos vizinhos ou ainda colonizar outras áreas do corpo, processo conhecido como metástase.⁴⁶ A propagação à distância pode ocorrer por meio da corrente sangüínea, do sistema linfático ou através de cavidades ou canais naturais.²¹

A etiologia do câncer é muito variada e engloba fatores externos e internos ao organismo. Os fatores externos correspondem à ação do meio ambiente e dos hábitos e costumes típicos do contexto social e cultural no qual o indivíduo está inserido. Por outro lado, os fatores internos são, geralmente, pré-determinados geneticamente e correspondem à capacidade do organismo de se defender contra agressões. Estes dois fatores podem interagir de inúmeras maneiras, o que determina a probabilidade de transformação maligna de células normais.²⁶

São vários os tipos de câncer, uma vez que a doença pode se desenvolver em praticamente qualquer região do corpo. Carcinoma é o câncer que tem origem epitelial (epitélio de revestimento ou glandular). Sarcoma, por sua vez, surge a partir das células de origem mesenquimal, encontradas nos tecidos de sustentação do corpo, como por exemplo, os ossos, as cartilagens e os músculos. Já o linfoma é um tipo de câncer derivado do sistema linfóide. E, por fim, a leucemia, que se caracteriza pela proliferação de células anormais derivadas de elementos hematopoiéticos da medula óssea.⁶⁰

No câncer do adulto, as células mais afetadas são as do epitélio que recobre os órgãos, estando o surgimento de doenças malignas relacionadas, na maioria das vezes, a fatores ambientais como, por exemplo, o uso do fumo ou do álcool. O câncer na criança geralmente afeta as células do sistema sangüíneo e dos tecidos

de sustentação e, por ser predominantemente de natureza embrionária, é constituído basicamente de células indiferenciadas. Porém, geralmente, respondem melhor aos tratamentos atuais. A grande maioria dos cânceres pediátricos não apresenta história familiar ou associação com desordens genéticas ou congênitas. Raramente é hereditário.⁴ As neoplasias mais comuns na infância são as leucemias, os tumores do SNC e os linfomas. O neuroblastoma, o tumor de Wilms, o retinoblastoma, o tumor germinativo, o osteossarcoma e o sarcoma também podem acometer crianças, sendo menos freqüentes.²⁷

O objetivo deste trabalho é proporcionar informações suficientes para que o cirurgião-dentista possa reconhecer e entender o paciente com diagnóstico de leucemia, de maneira segura e eficiente, para proporcionar níveis satisfatórios de saúde bucal, durante todo o período de terapia antineoplásica.

BIOLOGIA MOLECULAR dos TUMORES INFANTIS

Como doença predominantemente genética, o câncer exige do profissional da saúde, que participa direta ou indiretamente do tratamento, a ter conhecimentos básicos das alterações genéticas e moleculares da doença. Este conhecimento é importante nas abordagens terapêuticas mais adequadas e, no caso do cirurgião-dentista, direcionar sua atenção para o preparo do paciente que receberá o tratamento médico.¹⁴

Diferentes tipos de alterações (mutações) no DNA ocorrem durante a replicação celular e estas ocorrem em diferentes níveis (alterações de pequena escala e em grande escala) em estruturas diversas na observação microscópica.¹¹

Durante o desenvolvimento da neoplasia, as alterações genéticas ocorrem em duas classes especiais de genes: os proto-oncogenes e os genes supressores de tumores. Os proto-oncogenes são mutações de genes celulares normais que codificam um grupo de proteínas cuja expressão é o oncogene, na realidade, a verdadeira célula cancerígena. A mutação resultante causa um estímulo excessivo cujo resultado é a proliferação descontrolada das células do câncer, exacerbando sua atividade biológica. Os genes supressores de tumor agem nas células, restringindo seu crescimento e multiplicação.⁴¹

Entre os fatores hereditários, algumas anomalias cromossômicas estão associadas com o risco aumentado para o desenvolvimento de neoplasias: síndromes de Down, de Bloom, de Klinefelter, de Beckwith-Wiedemann e de Turner; anemia de Fanconi, ataxia-teleangectasia e neurofibromatose.^{4,33,36,38,48,51,52,63}

ASPECTOS GERAIS DAS LEUCEMIAS AGUDAS NA INFÂNCIA

É na medula óssea que se formam as células sangüíneas. Nela são encontradas as células tronco multipotenciais, capazes de dar origem aos elementos figurantes do sangue: os glóbulos vermelhos, os glóbulos brancos e as plaquetas.^{27,57} A leucemia é caracterizada pela proliferação exponencial de clone alterado de uma célula mielóide ou linfóide, que progressivamente substitui as células saudáveis da medula.^{1,36} As células leucêmicas apresentam alterações na diferenciação, maturação e apoptose celular e multiplicam-se mais rapidamente que as células hematopoiéticas normais, que são substituídas, induzindo assim a falência da medula óssea.⁴² Uma vez na corrente

sangüínea, as células leucêmicas podem invadir praticamente todos os órgãos, com preferência pelo fígado e pelo baço.⁵⁷ A inibição do crescimento e da diferenciação das células hematopoiéticas sadias não se dá apenas pela ocupação física e pela competição nutricional. Existem inúmeras evidências de que as células leucêmicas também secretam substâncias inibidoras da mielopoiese.⁶²

A etiologia das leucemias ainda é obscura, mas fatores genéticos e ambientais podem ser importantes no seu desenvolvimento.³¹ Os fatores de risco ambientais são denominados cancerígenos ou carcinógenos e estes atuam modificando o material genético das células. Os fatores genéticos são, na maioria das vezes, pré-determinados e estão relacionados com a capacidade do organismo de se defender das agressões externas.²⁷ É grande a incidência de leucemia entre gêmeos univitelíneos, quando um deles é afetado. Além disto, foram relatadas famílias com elevada incidência de casos de leucemia em membros de sucessivas gerações.^{9,36,52}

Com relação aos fatores ambientais indutores, destacam-se a exposição à radiação ionizante, como exposição intra-uterina, radioterapia, exposição ocupacional, radiação decorrente da explosão de artefatos atômicos; substâncias químicas e drogas (benzeno, cloranfenicol, fenilbutazona, pesticidas a base de arsênico, agentes quimioterápicos alquilantes); infecções por alguns vírus, como o linfotrópico de células T humanas, o HTLV I e II e o vírus Epstein Barr.^{9,36,52} O curso clínico, as células afetadas, o tratamento e a sobrevida variam de acordo com o tipo de doença. Por estes motivos, cada forma deve ser considerada individualmente.⁵⁹

A leucemia é a neoplasia mais comum na infância, correspondendo a 30% de todos os

casos de câncer em pacientes com menos de 15 anos de idade.^{31,37,48,52,62} Sua classificação é baseada no curso clínico e no nível de maturação da população neoplásica, como aguda ou crônica e na análise morfológica da linhagem celular que lhe deu origem, se linfocítica ou não linfocítica (mielóide). De acordo com tal classificação, podem ser descritas as formas: leucemia linfocítica aguda (LLA); leucemia não linfocítica aguda, também denominada leucemia mielóide aguda (LNLA/LMA); leucemia linfocítica crônica (LLC); e leucemia mielóide crônica (LMC).^{9,42,24} As leucemias mielóides surgem a partir das células que dão origem aos granulócitos, eritrócitos ou plaquetas. As leucemias linfóides originam-se de precursores da linhagem linfóide.⁵⁷

As formas agudas caracterizam-se pela proliferação e acúmulo de células hematopoiéticas imaturas (blastos) e aparecem de maneira súbita, resultando em rápida debilidade no estado geral do indivíduo, podendo-o levar à morte em poucos meses, se não diagnosticada e tratada precocemente. Nas formas crônicas, observa-se grande aumento no número de células neoplásicas com características de maturidade na medula óssea e no sangue periférico. Neste caso, o curso clínico da doença não é tão agressivo. A evolução é lenta e insidiosa, podendo o paciente permanecer sem sintomas por meses.^{10,37}

As leucemias agudas são muito mais comuns que as formas crônicas, em toda a faixa

pediátrica.^{32,62} Entre elas, a LLA acomete 75 a 80% das crianças; as LMA correspondem de 15 a 20% dos casos e a LMC ocorre em apenas 5%. A LLC inexistente em crianças.^{9,31,33,37,42,48,49,51,52,53} O pico de incidência de casos de LLA é observado na faixa etária que vai dos 2 aos 5 anos de idade.^{36,37,64} Foi relatada sutil predominância pelo gênero masculino.^{22,33,36,39,48,54,57} A LMA é uma doença rara em crianças, tendo incidência estável até os 10 anos de idade, quando, então, apresenta ligeiro aumento em sua prevalência.^{33,51} Apenas no primeiro ano de vida a LMA é mais frequente que a LLA.⁶²

O diagnóstico diferencial das leucemias inclui doenças como: púrpura trombocitopênica imune, anemia aplásica, artrite reumatóide juvenil, leishmaniose visceral, mononucleose infecciosa e infiltração da medula óssea por metástase de outras doenças malignas. O atraso no diagnóstico e o tratamento inadequado trazem consequências negativas, podendo ser considerados como fatores para o prognóstico desfavorável.^{33,48,52}

A classificação das leucemias agudas é baseada em características morfológicas, imunológicas e citogenéticas.^{48,50} Para evitar erros e divergências de interpretação quanto às características morfológicas e citoquímicas dos blastos leucêmicos na microscopia, foi criado o padrão universal de classificação para as leucemias agudas.^{37,38,51} Os subtipos morfológicos estão descritos no Quadro 1.

Quadro 1 - Classificação morfológica das LLA^{17,36,57}

Subtipo	DESCRIÇÃO
L1	Células pequenas, com citoplasma escasso, nucléolo pequeno, corresponde a 90% dos casos na infância
L2	Células maiores e heterogêneas, nucléolos evidentes, citoplasma mais abundante corresponde de 5 a 15 % de todos os casos de LLA, sendo mais comum no adulto
L3	Células maiores, muitos nucléolos, citoplasma abundante com vacúolos, células muito semelhantes às do linfoma de Burkitt

A análise do cariótipo é também necessária, uma vez que permite a visualização de vários marcadores clonais simultaneamente na mesma célula, permitindo a determinação precoce da evolução de algumas neoplasias.²⁰

Aproximadamente 80% dos pacientes apresentam algum tipo de alteração na estrutura ou no número de cromossomos nas células neoplásicas.^{11,48} Entre as alterações estruturais mais comuns nas LLA pediátricas podem ser citadas: a translocação do cromossomo Phila-

delphia, t(9,22), identificada em 3 a 5%, que está associada a mau prognóstico.^{37,39,51,52} A classificação das LMA depende da diferenciação da linhagem de origem dos blastos leucêmicos se mielóide, monocitária, eritroblástica ou megacariocítica.^{57,62}

As LMA podem ser classificadas em 9 subtipos (Quadro 2), de acordo com a linhagem envolvida e o grau de diferenciação, a partir da análise da morfologia e das características citoquímicas das células leucêmicas.^{41,48}

Quadro 2 - Classificação morfológica das LMA^{17,36,57}

SUBTIPO	DESCRIÇÃO	OCORRÊNCIA
M0	Leucemia mielocítica com diferenciação mínima	3%
M1	Leucemia mielocítica sem maturação	15-20%
M2	Leucemia mielocítica com maturação	25-30%
M3	Leucemia promielocítica	5-10%
M4	Leucemia mielomonocítica aguda	20%
M4Eo	Leucemia mielomonocítica aguda com anormal eosinofilia (variante)	5-10%
M5	Leucemia monocítica aguda	2-9%
M6	Eritroleucemia	3-5%
M7	Leucemia megacariocítica	3-12%

Outra maneira de classificar as LMA é baseada na existência ou não de algum fator predisponente. Nas formas ditas primárias não é possível associar a doença a alguma causa aparente e, nas secundárias, fatores facilitadores estarão presentes como, por exemplo, mielodisplasias ou anemia aplástica pré-existent.^{51,64}

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DAS LEUCEMIAS AGUDAS NA INFÂNCIA

Os sinais e sintomas observados nas leu-

cemias agudas estão relacionados com a própria fisiopatologia da doença. Os achados clínicos iniciais são inespecíficos, como mal estar, febre, anorexia, perda de peso, apatia e fraqueza.^{37,50} Por estes motivos, torna-se difícil o diagnóstico diferencial com outras patologias não malignas, como a mononucleose infecciosa, infecção por citomegalovírus e coqueluche. Entretanto, os sintomas não regredem e, pelo contrário, podem se agravar.³⁷ Deve-se ressaltar ser impossível o diagnóstico diferencial entre LLA e LMA, baseando-se apenas nos achados clínicos iniciais isoladamente, uma vez que são muito semelhantes em ambos

os casos, variando apenas a frequência com que ocorrem.^{39,52,54,62} Com a invasão da medula óssea por blastos, há a substituição dos elementos hematopoiéticos normais, reduzindo a produção das séries vermelha, branca e megacariocítica, o que leva, respectivamente, aos quadros de anemia, granulocitopenia e trombocitopenia.^{10,57,62,64}

As manifestações clínicas da pancitopenia são: palidez da pele e mucosa, taquicardia, fadiga, dispnéia após pequenos esforços devido à anemia; infecções recorrentes ou que não respondem ao tratamento convencional, febre e ulcerações bucais, em consequência da granulocitopenia; sangramentos, epistaxe, pequenas hemorragias, petéquias e equimoses, devido a trombocitopenia.^{36,37,50}

Os sinais e sintomas relacionados à infiltração das células leucêmicas nos órgãos irão depender do grau e da localização da invasão.¹⁹ A frequência e a intensidade da infiltração variam de indivíduo para indivíduo.⁵² Nas leucemias agudas pode haver a infiltração dos gânglios linfáticos, com seu conseqüente aumento. Geralmente, a adenomegalia se apresenta de forma generalizada e é encontrada em 70 a 75% dos pacientes com LLA. Este achado é menos prevalente nas LMA.^{13,18} A esplenomegalia pode estar presente nas leucemias agudas e, em geral, apresenta-se como aumento discreto do baço, dificilmente ultrapassando 5 centímetros. Na LLA é observada a frequência próxima de 50% e na LMA em torno de 20% dos casos.⁶⁶ A hepatomegalia normalmente não é muito pronunciada e pode ser observada em 30 a 50% dos pacientes com leucemia aguda.⁴⁸

Devido à grande vascularização, a infiltração nos rins é comum. Entretanto, raramente observa-se algum tipo de sintomatologia. A infiltração dos pulmões e do coração também pode ocorrer, quase sempre, sem manifestações clínicas.⁶²

A infiltração leucêmica do periósteo ou das articulações e a expansão da cavidade medular dos ossos, pela invasão neoplásica, acarretam dores ósseas e artralgia, podendo acometer até 40% dos pacientes.⁴⁸ Nestes casos, o diagnóstico diferencial com artrite reumatóide juvenil torna-se importante, uma vez que os sinais e sintomas são muito semelhantes.³⁷

A infiltração gengival por blastos leucêmicos é mais prevalente na LMA e está presente em torno de 25% dos casos.^{1,8,19,33,38,65}

O comprometimento dos testículos pode ocorrer manifestando-se como crescimento indolor uni ou bilateral^{39,52,62} Este acometimento é um sítio extra-medular relativamente incomum na LMA.^{37,51}

Em alguns indivíduos com leucemia aguda, pode ser observada a ocorrência da síndrome da veia cava superior. Esta se caracteriza pela formação de massa tumoral pela infiltração leucêmica mediastinal e pode resultar em dificuldade respiratória, em consequência da compressão das estruturas adjacentes.^{48,52,62}

O envolvimento do SNC, na chamada neuroleucemia, pode ocasionar o aparecimento de sintomatologia conforme o local acometido.⁶² Aproximadamente 5 a 10% dos pacientes possuem este comprometimento.⁵² Porém, apenas 5% destes indivíduos apresentarão sinais clínicos da invasão do SNC ao diagnóstico.^{33,51} Entre as manifestações mais comuns podem ser citadas: náuseas, vômitos, cefaléia, fotofobia e paralisia de nervos cranianos.^{28,39,51,52,62} Indivíduos com LLA apresentam maior risco para o desenvolvimento da neuroleucemia.³⁶

A infiltração cutânea (leucemia cutis) é pouco freqüente e acomete principalmente lactantes.^{37,52,62} Na maioria das vezes está relacionada à

LMA e se apresenta como nódulos incolores ou de coloração levemente púrpura.^{50,51} Geralmente os nódulos são assintomáticos, podendo medir de poucos milímetros a vários centímetros, em número de 1 até centenas.¹²

Em alguns pacientes com LMA podem ser encontradas formações tumorais sólidas extramedulares, compostas por blastos leucêmicos denominados coloromas. Os coloromas também podem ser denominados granulomas granulocíticos ou mieloblastomas.^{33,37} É encontrado em menos de 5% dos casos. São mais comuns na região de cabeça e pescoço, principalmente no crânio e nos ossos faciais. Normalmente, apresenta-se em crianças sob a forma de massa retrobulbar, que invade a região orbitária, levando a exoftalmia.³⁷ Pode, ocasionalmente, envolver a mandíbula ou maxila, simulando sintomas ou alterações dentárias semelhantes aos abscessos.⁵¹

Os indivíduos acometidos pela LMA apresentam maior risco de hemorragias.³ Além da trombocitopenia, podem desenvolver outros distúrbios de coagulação, como a coagulação intravascular disseminada e a fibrinólise. A coagulação vascular disseminada pode ocorrer em até 80% dos pacientes com LMA.⁶³ Geralmente, com a progressão da doença, surge a febre. Esta pode ser decorrente de algum processo infeccioso ou da produção de citocinas pelas células normais ou malignas.^{38,50,52}

O hemograma nas leucemias agudas não apresenta padrão único e quase sempre está alterado.⁶² A anemia, a trombocitopenia e a presença de blastos na contagem diferencial dos leucócitos são as alterações laboratoriais mais observadas nas leucemias agudas.^{9,61} Ocasionalmente, as alterações no hemograma podem ser muito discretas, levando ao atraso no diagnóstico.⁵¹

A anemia, que é caracterizada pela redução no número de hemácias circulantes, na quantidade de hemoglobina e/ou do hematócrito, está quase sempre presente no início clínico, embora valores normais possam estar presentes.¹⁶ Geralmente, a anemia é do tipo normocítica e normocrômica, progressiva, podendo tornar-se grave.⁶³

Em crianças, o valor de referência para contagem de plaquetas varia de 150.000 a 450.000/mm³.¹⁵ Normalmente, a contagem de plaquetas está diminuída, quando surgem os primeiros sinais e sintomas das leucemias agudas e torna-se progressivamente grave.⁶³ Entretanto, em 20% dos casos, esta contagem pode estar acima de 100.000/mm³.⁶² A redução da contagem de plaquetas para valores inferiores a 20.000/mm³ está relacionada à tendência a sangramento espontâneo, tempo de sangramento prolongado, surgimento de petéquias e equimoses. Valores acima de 50.000/mm³ geralmente não estão relacionados ao surgimento de sangramentos espontâneos.¹⁶ Geralmente nas LLA, a trombocitopenia é de moderada a grave.⁶³

Quando estas células mais jovens são encontradas na circulação, sua presença deve obedecer à chamada reação escalonada, significando que células mais diferenciadas devem sempre estar em maior número que as células imaturas no sangue periférico. Portanto, o aparecimento da inversão da fórmula leucocitária significa grave alteração na hematopoiese, sendo sugestivo do quadro de leucemia aguda.⁶¹

A primeira contagem de leucócitos varia muito de paciente para paciente. Tanto leucopenia (principalmente na fase inicial da doença) quanto leucocitose, são alterações qualitativas que podem ser observadas.⁴⁸ Na contagem diferencial dos leucócitos, formas imaturas e indiferenciadas são

encontradas no sangue periférico na maioria dos doentes.⁵⁹ Entretanto, em 19% dos casos de LMA e em 20% dos casos de LLA não é possível observar a presença de células leucêmicas no sangue circulante.^{52,64} Em alguns indivíduos, os leucócitos podem ser encontrados em número muito elevado, acima de 100.000/mm³. Este quadro é conhecido como hiperleucocitose e está associado a grande risco de mortalidade precoce, conseqüente, principalmente, ao infarto de vários órgãos como pulmões e SNC.⁴⁸ Esta complicação é mais freqüente na LMA e é atribuída a uma maior dimensão e rigidez destes blastos.⁵¹

O diagnóstico definitivo das leucemias agudas requer o exame microscópico da medula óssea, o chamado mielograma.²⁸ Este exame é imprescindível para confirmar o diagnóstico da doença, mesmo que os achados laboratoriais e o exame clínico sejam conclusivos.⁶² O estudo do tecido medular costuma revelar alta celularidade com substituição de grande parte do tecido hematopoiético por células leucêmicas.⁵² São necessários 30% ou mais de blastos leucêmicos na medula óssea ou pelo menos 20%, de acordo com a proposta da OMS, para que o diagnóstico de leucemia aguda possa ser fechado.³⁵ Ocasionalmente, não é possível obter a amostra para realização do mielograma, através da aspiração medular. Neste caso, faz-se necessária a realização da biópsia medular.⁴⁸

O exame citológico do líquido cefalorraquidiano para pesquisa de blastos leucêmicos deve ser realizado em todos os casos, para ser determinado ou não o envolvimento do SNC.^{3,16}

PROGNÓSTICO E TRATAMENTO DAS LEUCEMIAS AGUDAS NA INFÂNCIA

Os fatores prognósticos são parâmetros relacionados à doença ou ao indivíduo, expressando

a possibilidade do paciente conseguir a remissão total e contínua, ou seja, a cura. Estes fatores podem ser de natureza clínica, laboratorial ou genética.⁵²

Na LLA pode-se determinar três categorias de risco: baixo risco, risco padrão e alto risco. As crianças de baixo risco possuem chances de cura próximas a 80%. Os pacientes com risco padrão possuem as mesmas chances de cura. Entretanto, devem ser submetidos à terapia mais complexa e intensiva de tratamento, para atingirem a remissão completa. Os indivíduos classificados como de alto risco possuem menos de 50% de probabilidade de alcançar o sucesso terapêutico. Idade entre 1 e 10 anos, leucometria inicial menor do que 50.000/mm³ e LLA de linhagem B precoce são considerados fatores de prognóstico favoráveis, ou seja, de baixo risco.^{39,48} A presença do rearranjo t(12,21)(p13,q22) coloca o paciente na categoria de baixo risco, independentemente da idade ou contagem de leucócitos.⁵² A hiperdiploidia das células leucêmicas (mais de 50 cromossomos) também é sinal de prognóstico mais favorável.^{37,38} Por outro lado, a resposta à terapia de indução é o fator prognóstico mais importante. Muitos estudos mostram que a ausência de células neoplásicas, detectáveis por quaisquer métodos, na medula óssea ou corrente sangüínea, após a fase de indução é indicativo de bom prognóstico e também classifica o paciente como de baixo risco.⁵² Ao contrário, a contagem de leucócitos elevada (acima de 50.000/mm³), idade abaixo dos 12 meses ou acima dos 10 anos, LLA, grandes massas ganglionares e hepatoesplenomegalia, doença extramedular, principalmente no SNC ou testículos, ao diagnóstico, presença de blastos na medula óssea após 14 dias de indução, são indicativos de pior prognóstico.^{37,39,52,62} Estado nutricional deficiente

e condição sócio-econômico-cultural precária são também fatores desfavoráveis.⁴⁸ Da mesma maneira, alterações genéticas como t(1,19), 11q23, t(9,22) (cromossomo Philadelphia) e hipoploidias estão relacionadas com o mau prognóstico.^{37,52,62}

Na LMA, a caracterização de grupos de risco não está bem definida. Sabe-se, contudo, que leucemias secundárias, presença de síndrome de mielodisplasia prévia, presença de blastos leucêmicos após 1 ou 2 cursos de quimioterapia intensiva, podem ser considerados fatores de mau prognóstico, independentemente do regime terapêutico empregado.^{37,51,52,62}

O tratamento das leucemias agudas na infância evoluiu muito nos últimos anos, a partir do conceito de tratamento poliquimioterápico, melhorando significativamente o prognóstico da doença.³⁷ Atualmente, 70 a 80% das crianças recém diagnosticadas com LLA possuem a sobrevida livre de doença prolongada (mais de 5 anos) e, grande parte destes indivíduos será considerado curado. Entretanto, nos casos de LMA, o progresso é mais limitado.⁴⁸

Em qualquer tipo de leucemia aguda o tratamento é baseado em duas importantes etapas: a de suporte e o tratamento específico.³⁸ Antes de iniciar a quimioterapia, algumas medidas de suporte são essenciais. Visam diminuir os riscos de complicações relacionados a alterações da hemostasia, desequilíbrio metabólico (principalmente causado pela síndrome da lise tumoral), hiperleucocitose e infecções.^{51,52} O tratamento tem como objetivo induzir a remissão clínica e hematológica da doença, manter esta remissão através de quimioterapia e tratar das complicações produzidas pela terapia e pela doença em si.³⁷ As formas de tratamento das leucemias variam grandemente dependendo do subtipo,

porém algumas fases são comuns a todos.^{48,52} A primeira fase, a indução da remissão, visa diminuir a população leucêmica, possibilitando assim o funcionamento normal da medula e a melhora do quadro, quando aplicado o conceito de terapia total, que consiste no uso combinado de drogas com diferentes mecanismos de ação, administradas nos períodos de indução, consolidação e manutenção pelo período de 2 a 3 anos. Pode ser também aplicada a profilaxia do SNC, que se caracteriza pela administração intra-tecal de quimioterapia e radiação da medula e do crânio.⁵² Durante a indução são usadas, pelo menos, três tipos de drogas. As etapas seguintes consistem na administração de quimioterapia para eliminação definitiva do clone leucêmico e variam conforme o tipo de leucemia. Na LLA correspondem à consolidação, reindução, profilaxia do SNC e manutenção.^{28,36,39,48,62} Já na LMA, após a indução, tem-se a chamada fase de pós-remissão.^{38,52}

Com boa terapia de suporte, para prevenir infecções oportunistas e controle hemoterápico, a taxa de remissão esperada é de 96%.⁴⁸ Resposta negativa após esta primeira fase é sinal de grande risco de falha terapêutica. A etapa de consolidação consiste na administração de, logo após a indução, quimioterapia intensiva com agentes diferentes dos utilizados anteriormente, com a finalidade de reduzir o surgimento de resistência cruzada.^{28,37,48,62} Nas primeiras semanas após ser obtida a remissão, dá-se início a reindução. Esta consiste na repetição dos medicamentos usados na fase de indução e tem importância no prognóstico, mesmo nos casos de baixo risco.^{28,52} Como as drogas usadas de forma sistêmica não atingiam níveis adequados no líquido, o SNC funcionava como reservatório de células neoplásicas.^{36,37} O programa profilá-

tico do SNC visa destruir as células que possam ter se infiltrado, evitando assim recidivas no local.^{52,64} A prevenção da neuroleucemia é feita durante todo o tratamento e consiste na aplicação intratecal, principalmente, de drogas específicas e/ou de irradiação craniana.^{39,48} Atualmente, a radioterapia tem sido indicada apenas para pacientes com alto risco de desenvolver recidiva no SNC, uma vez que a radiação pode resultar em complicações neurológicas irreversíveis, além de levar ao aumento na incidência de neoplasias secundárias.^{38,52} Entre os indivíduos considerados de alto risco estão os com infiltração do SNC, elevada contagem de leucócitos e com a presença do cromossomo Ph.^{39,48,52} A fase de manutenção da quimioterapia é feita com drogas ainda não utilizadas e que serão administradas de modo contínuo, mantendo sempre o paciente sob constante controle hematológico, com o objetivo de impedir a reprodução de células leucêmicas porventura ainda existentes.^{38,64} A duração do tratamento de manutenção ainda não está bem definida, mas a maioria dos centros continua o tratamento pelo período de 2,5 a 3 anos.^{37,52} O paciente é considerado curado se, após 5 anos, permanecer em remissão completa.³⁹

O sucesso obtido com o tratamento da LMA tem progredido lentamente se comparado a LLA. Crianças com diagnóstico de LMA possuem o pior índice de sobrevivência após 5 anos, do que qualquer outro tipo de câncer infantil.⁵² Na LMA, o tratamento deve ser muito intenso e o prognóstico ainda é reservado.³⁷

O tratamento da LMA é dividido em duas fases, a indução e o tratamento pós-indução. Durante a indução busca-se a remissão completa da leucemia, através da severa imunossupressão.^{37,38,42,48,50,51,58} O tratamento preventivo do SNC

não tem demonstrado o mesmo resultado positivo no índice de sobrevida, como ocorre na LLA. Porém este se faz necessário, uma vez que, em 20% dos casos, os pacientes apresentam recidiva no SNC, quando do uso exclusivo de quimioterapia. A quimioterapia intratecal vem sendo a mais utilizada, enquanto que a radioterapia é reservada apenas para uso terapêutico, nos casos de neuroleucemia.^{51,52}

Aproximadamente 20 a 30% dos pacientes com LLA têm recidiva da doença. O tratamento nestes casos é bastante complexo e individualizado e geralmente consiste em quimioterapia intensiva de longa duração.⁵² Na LMA, a recidiva é a principal responsável pela morte dos pacientes.⁵¹ A resistência às drogas ou a recaída da LMA ocorre com cerca de 50% dos casos. Estes achados conferem um mau prognóstico e poucos doentes atingem uma segunda remissão de longa duração.⁵² Nestes casos, o transplante de medula óssea tem sido o tratamento mais indicado.^{51,65} A quimioterapia tradicional causa severa mielossupressão, porque as células normais também são destruídas pela medicação. Com o uso racional dos agentes quimioterápicos, as células malignas são preferencialmente atacadas, mas todas as células normais em divisão (por exemplo, células hematopoiéticas, dos folículos pilosos, da mucosa, etc) também são afetadas, resultando nos vários efeitos colaterais do tratamento.⁵⁰

Uma das mais recentes terapias para tratamento das leucemias agudas utiliza anticorpos monoclonais, direcionados apenas contra antígenos de células cancerosas. Desta forma, pode-se eliminar apenas os blastos leucêmicos, reduzindo, conseqüentemente, os efeitos colaterais da quimioterapia. Atualmente vários anticorpos vêm sendo avaliados em estudos clínicos.^{50,51}

As complicações agudas da quimioterapia podem ser limitantes para a continuação do tratamento. Entre as mais freqüentes estão as complicações hematológicas, infecciosas, gastrointestinais, metabólicas, neurológicas, pulmonares. Entretanto, complicações cardíacas, reações de hipersensibilidade, hiperglicemia, hiperpigmentação, cistite hemorrágica (manifestada por hematúria) também podem ocorrer. As complicações hematológicas são mais comuns e incluem a granulocitopenia, geralmente o primeiro sinal de depressão medular, seguido de trombocitopenia e anemia. O grau de mielossupressão é dependente da intensidade das drogas quimioterápicas e da quantidade de reserva medular do paciente.⁵

No momento do diagnóstico ou durante o tratamento, a febre é sintoma relativamente comum e pode estar associada a infecções. Estes pacientes podem evoluir para sepsia de difícil controle.⁵¹ A granulocitopenia (contagem periférica de neutrófilos $<500/\text{mm}^3$ ou entre 500 e $1000/\text{mm}^3$ com tendência a queda) e as alterações nos linfócitos (resposta celular e humoral, respectivamente) pre-dispõem ao surgimento de infecções e à possível evolução de quadro de choque séptico.³⁰ As alterações quantitativas e qualitativas dos granulócitos, durante a quimioterapia, reduzem as respostas inflamatórias e, por este motivo, os sinais e sintomas clássicos da inflamação podem estar mascarados e retardados, dificultando o diagnóstico precoce da infecção. Muitas vezes, a febre aparece como o único sinal.⁴⁰

As infecções bacterianas são as mais prevalentes, porém deve-se considerar a possibilidade de infecção fúngica ou viral. Os problemas gastrointestinais incluem náuseas, vômitos, diarreia, obstipação, mucosite, esofagite, pancreatite, doença hepática e, mais raramente, obstrução

intestinal. Entre as complicações neurológicas mais observadas estão: neurite periférica (diminuição do reflexo e dor na articulação mandibular), trombose cerebral aguda e/ou hemorragia (pela redução de anticoagulantes circulantes), convulsões, ataxia cerebelar aguda e disfunção cerebelar. Entre as alterações pulmonares têm sido descritos três quadros de toxicidade aguda: pneumonite ou fibrose, hipersensibilidade e edema pulmonar.⁵

Anormalidades metabólicas ocorrem com freqüência e são conseqüentes principalmente da destruição maciça das células neoplásicas e da liberação de metabólitos extracelulares, que excedem a capacidade de secreção dos rins (síndrome da lise tumoral).⁶³ Esta síndrome é mais prevalente nas leucemias linfocíticas, principalmente nos casos de hiperleucocitose. Raramente ocorre em LMA.²³

DISCUSSÃO

Assim, iniciar a abordagem odontológica, antes do tratamento antileucêmico, seria essencial para reduzir a morbidade e melhorar a saúde geral e a qualidade de vida dos pacientes, durante toda a terapia. Idealmente, todo paciente com câncer deveria ser submetido à avaliação dentária rigorosa, logo após o diagnóstico da doença.^{6,36,46,53,56,59}

Um protocolo de cuidados odontológicos, quando aplicado sistematicamente, antes e durante o tratamento do câncer, pode estar associado com a redução das complicações bucais, a melhoria da saúde bucal e a diminuição na incidência de candidíase, mucosite, infecções e sangramento gengival. Desta forma, a inclusão do cirurgião-dentista na equipe multidisciplinar de oncologia possibilita a melhora na qualidade de vida dos

pacientes, reduzindo as complicações que podem levar a graves repercussões sistêmicas.³⁴

Foi publicado um estudo, quando foram entrevistados e examinados 33 pacientes com diagnóstico de leucemia aguda, que estavam em tratamento ou acompanhamento de manutenção. Constatou-se que nenhum dos pacientes havia relatado a presença do cirurgião-dentista na equipe multidisciplinar oncológica, na ocasião da entrevista. Além disto, apenas 30,3% dos pacientes confirmaram ter recebido algum tipo de orientação quanto à saúde bucal. Mas em nenhum destes casos, foi utilizado um protocolo para o tratamento odontológico.⁵³

Por outro lado, foram entrevistados os pais de 70 crianças com diagnóstico de LLA. Constatou-se que a maioria dos pais prefere que seus filhos recebam o atendimento odontológico de rotina ou de emergência na instituição onde está sendo realizado o tratamento médico. As principais razões apontadas para a escolha foram a comodidade e a confiança depositada na equipe responsável pelo tratamento. Foi detectado ainda que menos da metade das crianças que rotineiramente visitavam o cirurgião-dentista não retornaram ao consultório odontológico, após receberem o diagnóstico de LLA. Alguns pais disseram que não levaram seus filhos simplesmente por falta de tempo, devido à doença ou por acreditarem que eles não apresentavam qualquer tipo de problema dentário. Entretanto, outros pais se mostraram relutantes em levar suas crianças ao cirurgião-dentista de costume, temendo (com ou sem razão) que este não tivesse conhecimento suficiente sobre leucemia e, por isto, não fosse capaz de executar o tratamento com segurança. Por fim, pequeno número de pais relatou que procuraram o cirurgião-dentista, mas este se recusou

a executar o tratamento odontológico da criança por causa do diagnóstico.⁷

Portanto, não basta a conscientização das equipes médicas sobre a relevância dos cuidados odontológicos para a melhor qualidade de vida dos pacientes com câncer. É preciso que os cirurgiões-dentistas também se preparem para o correto atendimento deste paciente. Preferencialmente, devem receber formação adequada, para que possam integrar a equipe multidisciplinar responsável pelo tratamento do paciente com qualquer tipo de doença.

CONCLUSÕES

São muitos os avanços obtidos no tratamento do câncer. Doença que há alguns anos era considerada fatal, hoje apresenta taxa de cura bastante expressiva. Esta constatação se aplica muito bem ao caso das leucemias agudas na infância. No entanto, apesar de todas as conquistas, permanecem muitos tabus. Para grande parte da população, receber o diagnóstico de câncer é o mesmo que estar condenado à morte.

Infelizmente, a maioria dos cirurgiões-dentistas possui pouco conhecimento científico para realizar o atendimento do paciente com câncer. Isto mostra que, ainda hoje, a deficiência em sua formação. Esta situação também é reflexo da não inclusão do profissional da odontologia na equipe oncológica multidisciplinar.

Entretanto, para o atendimento do paciente com leucemia ou outro tipo de câncer, é necessário mais do que o conhecimento técnico e científico. O cirurgião-dentista, além de estar muito bem preparado para lidar com as complicações físicas, também tem de estar preparado para lidar emocionalmente com o paciente e seus familiares. A abor-

dagem da criança deve ser cuidadosa. Apesar da gravidade da doença, sempre que possível, ele deve dialogar durante a anamnese, para poder entender e, até mesmo, aprender a lidar com a nova realidade. A aceitação do tratamento é imprescindível para que se obtenha resultado positivo, durante o período de tratamento. O equilíbrio emocional da família e do paciente e a relação de confiança que constroem com o profissional só proporcionarão benefícios para as crianças acometidas.

ABSTRACT

Leukemias that are characterized by abnormal cell proliferation derived from bone marrow are the most common neoplasia in infancy. They were the most frequent cause of deaths among children affected by cancer. However, with the development of new techniques of treatment, the number of fatal victims has diminished significantly. In spite of this, it has been observed gradual increase in the incidence of the acute lymphoblastic leukemia. Unfortunately, the majority of the dentists possess little scientific knowledge to carry through the attendance of the patient with this and other types of cancer, being demonstrated clear deficiency in its formation. The situation also is reflected of the inclusion of the professional in the oncology multidisciplinary team. Thus, the aim of this study is to provide general information to the dentist leading with treatment of children with acute leukemia diagnosis in safe and efficient way, providing satisfactory levels of buccal health, during all the period of cancer therapy.

DESCRIPTORS

neoplasia, acute leukemia, cancer in children

REFERÊNCIAS

1. Abdullah BH, Yahya HI, Kummoona RK, Hilmi FA, Mirza KB. Gingival fine needle aspiration cytology in acute leukemia. *J oral Path Med* 2002;31(1):55-58.
2. Associação Brasileira de Odontologia para Pacientes Especiais, 2006. Disponível em <<http://www.abope.com.br/site/>>. Acesso em 03 jun. 2006.
3. Barrios CH, Laksa D. Leucemia Linfóide Aguda no Adulto. In: Zago MA, Falcão RP, Pasquini R. Hematologia - Fundamentos e Prática. São Paulo: Ed. Atheneu, 2001. p.477-85.
4. Bianchi A, Camargo B. O Papel do Pediatra Frente à Criança com Câncer. In: Camargo B, Lopes LF. *Pediatria Oncológica – Noções Fundamentais para o Pediatra*. São Paulo: Ed. Lemar, 2000. p.1-6.
5. Camargo B, Lopes LF, Novaes PE. O Tratamento Multidisciplinar das Neoplasias na Infância. In: Camargo B, Lopes LF. *Pediatria Oncológica – Noções Fundamentais para o Pediatra*. São Paulo: Ed. Lemar, 2000. p.215-29.
6. Chin EA. A brief overview of the oral complications in pediatric oncology patients and suggested management strategies. *ASDC J Dent Child* 1998;65(6):468-73.
7. Collard MM, Hunter ML. Dental care in acute lymphoblastic leukaemia: experiences of children and attitudes of parents. *Int J Paed Dent* 2001;11(4):274-80.
8. Cooper CL, Loewen R, Shore T. Gingival hyperplasia complicating acute myelomonocytic leukemia. *J Can Dent Ass* 200;66(2):78-9.
9. Couto GBL, Carvalho AAT, Leão JC, Queiroz KT, Duarte RC. Prevalência da mucosite oral em

pacientes portadores de leucemia. J Brás Odontop Odont Bebê 2002;5(25):241-5.

10. Dean AK, Ferguson JW, Marvan ES. Acute leukemia presenting as oral ulceration to a dental emergency service. Aust Dent J 2003;48(3):195-7.

11. Dias Neto ED, Simpson AJG, Lopes LF. Biologia Molecular dos Tumores Infantis. In: Camargo B, Lopes LF. Pediatria Oncológica – Noções Fundamentais para o Pediatra. São Paulo: Ed. Lemar, 2000. p.29-45.

12. Dreizen S, McCredie KB, Keating MJ, Luna MA. Malignant gingival and skin “infiltrates” in adult leukemia. Oral Surg Oral Med Oral Path 1983;55(6):572-9.

13. Falcão RP. O Paciente com Linfonodomegalia In: Zago MA, Falcão RP, Pasquini R. Hematologia - Fundamentos e Prática. São Paulo: Ed. Atheneu, 2001. p.125-31.

14. Falcão RP, Rego EM. Classificação das Neoplasias Hematológicas. Marcadores. Imunofenotipagem. In: Zago MA, Falcão RP, Pasquini R. Hematologia - Fundamentos e Prática. São Paulo: Ed. Atheneu, 2001. p.383-400.

15. Ferraz MHC, Delgado RB. Valores de Referência para Exames Laboratoriais. In: Leão E, Corrêa EJ, Viana MB, Mota JAC. Pediatria Ambulatorial. 4ª Ed., Belo Horizonte: Ed. Coopmed, 2005. p.937-52.

16. Fischbach F. Manual de Enfermagem: Exames Laboratoriais & Diagnósticos. Trad., 6ª Ed., Rio de Janeiro: Ed. Guanabara Koogan, 2002. p.19-84 e 409-33.

17. Fourniol Filho, A. Pacientes Especiais e a Odontologia. São Paulo: Liv. Santos Ed., 1998. p.3-26

18. Freire LMSF, Teixeira JF, Vasconcelos MC.

Diagnóstico Diferencial das Adenomegalias. In: Leão E, Corrêa EJ, Viana MB, Mota JAC. Pediatria Ambulatorial. 4ª Ed., Belo Horizonte: Ed. Coopmed, 2005. p.256-66.

19. Freitas TC, Consolaro A. Manifestações bucais das leucemias agudas. Rev Fac Odont USP 1990;4(3):261-4.

20. Garicochea B. Biologia das Células Neoplásicas. Dinâmica da Proliferação Celular. Recaída, Remissão e Doença Residual Mínima. In: Zago A, Falcão RP, Pasquini R. Hematologia - Fundamentos e Prática. São Paulo: Ed. Atheneu, 2001. p.359-66.

21. Gomes NGL, Milanez MC. Biologia dos Tumores. In: Gomes R. Oncologia Básica. Rio de Janeiro: Ed. Revinter, 1997. p.18-35.

22. Haddad AS. Hematopatias: Noções Básicas de Interesse Odontológico. Exames Laboratoriais. In: Mugayar LRF. Pacientes Portadores de Necessidades Especiais: Manual de Odontologia e Saúde Oral. São Paulo: Pancast, 2000. p.141-56.

23. Hayashi M. Tratamento de Suporte. In: Camargo B, Lopes L.F. Pediatria Oncológica – Noções Fundamentais para o Pediatra. São Paulo: Ed. Lemar, 2000. p.251-72.

24. Holmstrup P, Glick M. Treatment of periodontal disease in the immunodeficient patient. Period 2000 2002;28:190-205.

26. Instituto Nacional do Câncer. Ministério da Saúde. O que causa o câncer. 1996. Disponível em <http://www.inca.gov.br/conteudo_view.asp?id=81>. Acesso em 13 jul. 2005.

27. Instituto Nacional do Câncer. Ministério da Saúde. Particularidades do câncer infantil, 2005. Disponível em <http://www.inca.gov.br/conteudo_view.asp?id=343>. Acesso em 22 mai. 2005.

28. Instituto Nacional do Câncer. Ministério da Saúde. Leucemia aguda, 2005. Disponível em <http://www.inca.gov.br/conteudo_view.asp?id=344>. Acesso em 22 mai. 2005.
29. Instituto Nacional do Câncer. Ministério da Saúde. Estimativa 2006. Incidência do câncer no Brasil, 2006. Disponível em http://www.inca.gov.br/estimativa/2006/index.asp?link=conteudo_view.asp?id=2. Acesso em 23 mai. 2006.
30. Lamelas RG. Tratamento de Suporte. In: Camargo B, Lopes LF. *Pediatria Oncológica – Noções Fundamentais para o Pediatra*. São Paulo: Ed. Lemar, 2000. p.251-72.
31. Laskaris G. Atlas Colorido de Medicina Oral. São Paulo: Artes Médicas, 2000. p.294-313.
32. Latorre MRDO. Epidemiologia dos Tumores da Infância. In: Camargo B, Lopes LF. *Pediatria Oncológica – Noções Fundamentais para o Pediatra*. São Paulo: Ed. Lemar, 2000. p.7-26.
33. Lee ML. Leucemias agudas na infância. *Ped Moderna* 1999;35(8):616-21.
34. Levy Polack MP, Sebelli P, Polack NL. Incidence of oral complications and application of a preventive protocol in children with acute leukemia. *Spec Care Dent* 1998;18(5):189-93.
35. Llacer PD. Leucemia Mielóide Aguda no Adulto. In: Zago MA, Falcão RP, Pasquini R. *Hematologia - Fundamentos e Prática*. São Paulo: Ed. Atheneu, 2001. p.447-57.
36. Little JW, Falace DA, Miller CS, Rhodus NL. *Dental Management of the Medically Compromised Patient*. 6th Ed., St. Louis: Mosby, 2002. p.365-414.
37. Lopes LF, Mendes WL. Leucemias na Infância. In: Camargo B, Lopes LF. *Pediatria Oncológica – Noções Fundamentais para o Pediatra*. São Paulo: Ed. Lemar, 2000. p.109-18.
38. Lorenzi TF. Doenças Proliferativas da Linhagem Mielóide. In: Verrastro T, Lorenzi TF, Wendel Neto S. *Hematologia hemoterapia: fundamentos de morfologia, fisiologia, patologia e clínica*. São Paulo: Ed. Atheneu, 1996. p.111-20.
39. Lorenzi TF. Doenças Proliferativas da Linhagem Linfóide. In: Verrastro T, Lorenzi TF, Wendel Neto S. *Hematologia hemoterapia: fundamentos de morfologia, fisiologia, patologia e clínica*. São Paulo: Ed. Atheneu, 1996. p.139-73.
40. Mangini C. Tratamento de Suporte. In: Camargo B, Lopes LF. *Pediatria Oncológica – Noções Fundamentais para o Pediatra*. São Paulo: Ed. Lemar, 2000. p.251-72.
41. Martins SLR, Rego EM, Falcão RP. Classificação das Leucemias Agudas: Citologia, Citoquímica e Imunofenotipagem. In: Zago MA, Falcão RP, Pasquini R. *Hematologia - Fundamentos e Prática*. São Paulo: Ed. Atheneu, 2001. p.433-45.
42. McKenna SJ. Leukemia. *Oral Surg Oral Med Oral Path Oral Rad End* 2000;89(2):137-9.
43. Ministério da Saúde. Brasil. Secretaria Nacional de Assistência à Saúde. *Manual Programa Nacional de Assistência Odontológica Integrada ao Paciente Especial*, 2. Brasília: Coordenação Nacional de Saúde Bucal, 1992. 23p.
44. Ministério da Saúde. Brasil. Instituto Nacional do Câncer. *Coordenação de Programas de Controle do Câncer. O Problema do Câncer no Brasil*, 1997, 4ª Ed., Rio de Janeiro. Disponível em: http://www.inca.gov.br/conteudo_view.asp?id=349. Acesso em 2 jun. 2005.
45. Mugayar LRF. Pacientes portadores de necessidades especiais: Manual de Odontologia e Saúde Oral. São Paulo: Ed. Pancast, 2000. p.13-46.

46. National Cancer Institute. Dictionary of Cancer Terms, 2006. Disponível em <http://www.cancer.gov/Templates/db_alpha.aspx?CdrID=45333>. Acesso em 23 maio 2006.
47. National Cancer Institute. Oral Complications of Chemotherapy and Head/Neck Radiation, 2006. Disponível em <<http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/supportivecare/oralcomplications/HealthProfessional/page1>>. Acesso em 10 maio 2006.
48. Oliveira BM, Diniz MS, Viana MB. Leucemias agudas na infância. *Rev Med MG* 2004;14(1 supl.1):S33-S39.
49. Orbak R, Orbak Z. Oral condition of patients with leukemia and lymphoma. *J Nihon Univ School Dent* 1997;39(2):67-70.
50. Parisi E, Draznin J, Stoopler E, Schuster SJ, Porter D, Sollecito TP. Acute myelogenous leukemia: Advances and limitations of treatment. *Oral Surg Oral Med Oral Path* 2002;93(3):257-63.
51. Pereira WV. Leucemia Mielóide Aguda na Infância e Adolescência. In: Zago MA, Falcão RP, Pasquini R. *Hematologia - Fundamentos e Prática*. São Paulo: Ed. Atheneu, 2001. p.459-76.
52. Ribeiro R. Leucemia Linfóide Aguda na Infância e Adolescência. In: Zago MA, Falcão RP, Pasquini R. *Hematologia - Fundamentos e Prática*. São Paulo: Ed. Atheneu, 2001. p.487-518.
53. Santos VI, Anbiner AL, Cavalcante ASR. Leucemia no paciente pediátrico: atuação odontológica. *Cien Odontol Brás* 2003;6(2):49-57. 2003.
54. Shafer WG, Hine MK, Levy BM. *Tratado de Patologia Bucal*. Trad., 4a ed., Rio de Janeiro: Ed. Interamericana, 1987. p.665-703.
55. Silva LCP. *Tratamento Odontológico de Pacientes Infantis com Necessidades Especiais*. Patologias, Síndromes mais Frequentes e Protocolos de Atendimento. 2003 149p. Dissertação (Mestrado em Odontopediatria) - Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais, Belo Horizonte.
56. Simon AR, Roberts MW. Management of oral complications associated with cancer therapy in pediatric patients. *ASDC J Dent Child* 1991;58(5):384-9.
57. Soares FA, Vassalo J, Paes RP. Sistema Hemolinfopoético. In: Brasileiro Filho G. *Bogliolo Patologia*. 6ª Ed., Rio de Janeiro:Guanabara Koogan, 2000. 1328p.
58. Sollecito TP, Draznin J, Parisi E, Duffy K, Stadtmauer EA, Luger SM et al. Leukemic gingival infiltrate as an indicator of chemotherapeutic failure following monoclonal antibody therapy: a case report. *Spec Care Dent* 2003;23(3):108-10.
59. Sonis ST, Fazio R, Fang LST. *Princípios e Prática de Medicina Oral*. Trad., 2ª Ed., Rio de Janeiro: Ed. Guanabara Koogan, 1996. p.225-35 e 358-83.
60. Stevens A, Lowe J. *Patologia*. Trad., 2a Ed., São Paulo: Ed. Manole, 1998. p.79-104.
61. Tonani PCF, Carrilho Neto AC. *Exames - Manual Prático*. 2ª Ed., Curitiba: Ed. Maio, 2001. p.55-7.
62. Viana MB. Leucemias e linfomas pediátricos. In: Murad AM, Katz A. *Oncologia – Bases Clínicas do Tratamento*. Rio de Janeiro: Ed. Guanabara Koogan, 1996. p.372-83.
63. Wallach J. *Interpretação de Exames de Laboratório*. Trad., 6ª Ed., Rio de Janeiro: Ed. Medsi, 1999. p.339-510.
64. Winkelstein A, Sacher RA, Kaplan SS, Roberts GT. *Manual da Série Branca*. São Paulo: Liv. Santos Ed., 2001. p.21-37
65. Wu J, Fantasia JE, Kaplan R. Oral manifestations of acute myelomonocytic leukemia: a case

report and review of the classification of leukemias. J Periodont 2002;73(6):664-8.

66. Zago MA. O paciente com esplenomegalia. In: Zago MA, Falcão RP, Pasquini R. Hematologia - Fundamentos e Prática. São Paulo: Ed. Atheneu, 2001. p.115-23.

Recebido em: 20/08/2007

Aceito em: 06/11/2007

Correspondência:

Prof. Luis Cândido Pinto da Silva

Faculdade de Odontologia da PUC Minas

Av. D. José Gaspar, 500 – Prédio 46

30535-910 – Belo Horizonte – MG - Brasil

E-mail: lucan1@terra.com.br