

MANIFESTAÇÕES BUCAIS DAS LEUCEMIAS AGUDAS NA INFÂNCIA

ORAL MANIFESTATIONS OF ACUTE LEUKEMIA IN CHILDREN

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

Trabalho desenvolvido no Curso de Especialização em Odontologia para Pacientes Especiais da Faculdade de Odontologia da PUC MG

RESUMO - As leucemias linfocíticas agudas são as neoplasias mais comuns na infância. Ao mesmo tempo em que se observa o aumento de sua incidência, verifica-se também o aumento linear dos níveis de cura que, em determinadas situações, podem chegar a 70% dos casos tratados. O conhecimento pelo dentista de qualquer tipo de alteração patológica, seja de ordem geral ou na cavidade oral de seus pacientes, é fundamental para o diagnóstico das manifestações bucais das leucemias. A terapia das leucemias determina alto índice de complicações sistêmicas e bucais e o seu conhecimento possibilita ao dentista determinar como e quando intervir nas diversas situações do cotidiano da odontologia, além de ter capacidade de instituir medidas preventivas e a terapêutica mais adequada para cada situação. A mucosite e infecções oportunistas são eventos extremamente comuns em pacientes submetidos a tratamento antineoplásico e a redução de seus efeitos colaterais na cavidade bucal pode representar notável melhora no nível de stress físico e emocional das crianças, com evidente melhora nos resultados terapêuticos da doença e na qualidade de vida dos pacientes.

DESCRIPTORES - leucemia linfocítica aguda, diagnóstico e tratamento, pacientes especiais

INTRODUÇÃO

O dentista deve estar atento para qualquer tipo de alteração, de ordem geral e principalmente, bucal em seus pacientes. Se apresentarem sinais e sintomas compatíveis com quadros de doenças sistêmicas ou se os achados são sugestivos de algum tipo de desordem, o profissional deve requisitar exames laboratoriais apropriados. Se o resultado observado revelar algum tipo de anormalidade, o paciente deverá ser, então, encaminhado ao médico.¹

É sabido que existe grupo numeroso de pacientes acometidos por diversos tipos de câncer. No caso específico de crianças, as leucemias representam fator de preocupação, devido ao aumento de sua incidência. Recentemente foi publicada extensa revisão da literatura sobre o assunto, abordando inúmeros aspectos gerais da doença, com o objetivo de disponibilizar para o dentista o conhecimento necessário ao reconhecimento e o entendimento das leucemias da infância.²

Indivíduos com leucemia não diagnosticada podem desenvolver grave sangramento, depois de algum procedimento cirúrgico, podendo ter problemas de cicatrização de feridas e estarem sujeitos à infecção pós-operatória séria. Portanto, é importante que o dentista esteja atento para identificar estes pacientes através da anamnese e do exame clínico, antes de iniciar qualquer tipo de tratamento.¹

O objetivo deste trabalho é complementar as informações essenciais ao dentista, para que possa diagnosticar com eficiência as manifestações bucais da doença e manter apropriadamente os cuidados de saúde, durante a realização da terapia sistêmica antineoplásica.

MANIFESTAÇÕES BUCAIS DAS LEUCEMIAS AGUDAS

As manifestações bucais das leucemias são muito mais frequentes nas formas agudas, do que nas formas crônicas³⁻⁵ Os achados podem surgir como primeiros sinais e sintomas da doença⁶⁻¹¹ Sua rápida detecção conduz ao precoce diagnóstico e tratamento, melhorando as chances do paciente atingir a remissão e reduzindo a frequência e severidade das complicações.⁴ Por isto, a anamnese completa é etapa importante para a promoção de saúde bucal. É essencial estar sempre atento a qualquer tipo de sinal ou sintoma, assim como à constante atualização da história médica.⁷

Na leucemia aguda, a cavidade bucal está sujeita às complicações que variam desde lesões de mucosa e infecções, até a exacerbação de condições patológicas preexistentes. O aumento na incidência de problemas bucais, como úlceras, infecções e hemorragias, têm sido associadas com doenças malignas. Infecções sistêmicas podem surgir a partir de complicações bucais, colocando em risco a vida do paciente.

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

Entretanto, as complicações estomatológicas causam, com maior frequência, severo desconforto, o que pode interferir na nutrição e atrapalhar a conclusão da terapia.¹²

O comprometimento da cavidade bucal pode surgir no estágio inicial da leucemia, aumentando sua intensidade, com a indução de mielossupressão pela terapia antileucêmica, tendendo a regredir com a remissão da doença.^{13,14} A frequência e o tipo de sinais e sintomas encontrados no momento do diagnóstico variam muito de indivíduo para indivíduo e dependem do tipo de leucemia.¹⁰ Entre as manifestações estomatológicas iniciais das leucemias agudas mais frequentemente observadas estão: sangramento, presença de petéquias e equimoses, úlceras, hiperplasia gengival e palidez da mucosa.^{15,16}

Estudo realizado em 180 pacientes com leucemia linfocítica aguda (LLA) demonstrou que, 17% procuraram ajuda médica devido a sintomas de origem bucal. Igualmente, 17% dos 149 pacientes com leucemia mielóide aguda (LMA) procuraram primeiramente tratamento para problemas bucais e, a partir daí, chegou-se ao diagnóstico da leucemia. Nessa pesquisa, significativo número de pacientes com LMA procurou primeiramente o dentista e este foi o responsável pelos primeiros passos para se chegar ao diagnóstico de leucemia.¹⁰

As complicações bucais foram classificadas em lesões primárias, secundárias e terciárias (Quadro 1).¹⁷ As lesões primárias são resultantes da infiltração direta dos tecidos bucais pelas células leucêmicas. As lesões secundárias estão associadas com a anemia, a trombocitopenia e a granulo-

citopenia, sendo o resultado da invasão da medula óssea e substituição das células saudáveis pelas células neoplásicas. As lesões terciárias estão relacionadas com a terapia adotada e incluem efeitos de citotoxicidade direta e indireta.

LESÕES PRIMÁRIAS

Células leucêmicas podem invadir o tecido gengival e, em menor frequência, o osso alveolar. O aumento gengival, localizado ou generalizado, é causado pela infiltração leucêmica no tecido ou por hiperplasia inflamatória reacional.¹⁸ Lesões gengivais de origem hemorrágica, inflamatória ou de etiologia mista podem ocorrer em vários pacientes. O extravasamento de sangue ou de exudato inflamatório pode gerar inchaço da gengiva bem semelhante àquele causado por infiltração e proliferação de células neoplásicas.¹⁹ O crescimento tecidual por infiltração leucêmica é mais prevalente na LMA do que na LLA. Embora maior incidência destas manifestações seja observada na LMA subtipos M5 e M4, o desenvolvimento destas lesões é altamente individual e imprevisível.^{20,21} Entretanto, pode haver relação entre hiperplasia gengival e número de glóbulos brancos atípicos no sangue periférico.¹⁷ Isto porque a leucocitose é um quadro muitas vezes observado em pacientes que apresentam aumento gengival por infiltração de blastos, enquanto que a leucopenia pode ser encontrada em pacientes com crescimento gengival por reação inflamatória. Geralmente o aumento do tecido gengival é reversível e se resolve completamente ou, ao menos, parcialmente, com quimioterapia efetiva.²²

O desenvolvimento das lesões gengivais não resulta apenas da diapedese e penetração no tecido. Também devem existir condições propícias na mucosa, para que a proliferação das células cancerosas seja viável.¹⁹

As características histológicas do tecido infiltrado são similares para todos os subtipos de leucemia, variando apenas a natureza da célula invasora, de acordo com o tipo de leucemia.²² A gengiva apresenta infiltração densa e difusa, com predominância de células imaturas, tanto na gengiva inserida como na marginal. Figuras mitóticas podem ser observadas. O tecido conjuntivo da gengiva está deslocado pela presença de células leucêmicas e seus vasos sanguíneos estão distendidos pelo grande número de células neoplásicas. As células vermelhas estão em pequena quantidade. O tecido epitelial pode estar reduzido ou hiperplasiado. Comumente, na gengiva marginal pode ser vista grande quantidade de células inflamatórias e, também, leucêmicas. Muitas vezes, o aspecto interno da gengiva marginal é ulcerado.²³

Clinicamente, o crescimento gengival por infiltrado é generalizado e de gravidade variável, sendo caracterizado

Quadro 1 - Complicações bucais das leucemias

Lesões primárias	Infiltração gengival
	Infiltração óssea
Lesões secundárias	Lesões associadas com anemia
	Aumento da tendência ao sangramento
	Aumento da susceptibilidade a infecções
	Úlceras neutropênicas
Lesões terciárias	Citotoxicidade direta (mucosa, tecido nervoso, glândulas salivares, estruturas dentais)
	Citotoxicidade indireta (lesões associadas com anemia, aumento da tendência ao sangramento, aumento da susceptibilidade a infecções)

pelo aumento seqüencial da papila interdentária, gengiva marginal e inserida.¹⁹ Em alguns casos, este aumento pode ser tão pronunciado que chega a cobrir quase por completo a coroa dos dentes.^{24,25} A gengiva pode apresentar-se edemaciada, brilhante, destituída do aspecto pontilhado, com consistência esponjosa a firme e coloração que varia do cianótico ao vermelho claro ou escuro. A invasão gengival por blastos alterados pode se desenvolver em indivíduos com boa ou má higiene oral. Entretanto, nos casos de higiene bucal deficiente, a freqüente presença de fator irritante contribui para que o tecido torne-se ainda mais inchado, friável e susceptível a infecções e hemorragias.¹⁹ Variados graus de inflamação podem ser observados e as infecções podem ser tão graves, a ponto de levar à necrose gengival aguda e formação de pseudomembrana. Quando presentes estas alterações, podem ser fonte de grandes dificuldades para o doente como, por exemplo, deficiência na alimentação, perda de apetite, náuseas, sangramento gengival persistente.²⁴

Em leucemia, qualquer tecido ou órgão pode ser infiltrado. O tecido pulpar e periodontal não são exceção.²⁶ Alguns pacientes relatam dor ou sensação de pressão no local onde há aumento gengival. Esta dor pode simular odontalgia e pode ser causada pela presença de grande número de células malignas nos capilares do espaço do ligamento periodontal e do tecido pulpar dos dentes da área envolvida.¹⁷

Apesar de freqüentemente relatado, o crescimento gengival devido à efetiva infiltração leucêmica é relativamente incomum.²⁰ A diferenciação entre o aumento causado por invasão do tecido por células cancerosas ou por hiperplasia reacional só é possível através de análise citológica da área afetada.¹⁸ Em indivíduos que sabidamente têm leucemia, a biópsia da gengiva revela até que ponto a infiltração de células leucêmicas está relacionada com a aparência clínica da região afetada. Embora tal resultado seja interessante, o benefício da biópsia gengival para o paciente é insuficiente para justificar este procedimento, como rotina no diagnóstico da leucemia ou de sua recidiva.^{23,24}

O diagnóstico diferencial de indivíduo com hiperplasia gengival generalizada deve incluir gengivite hiperplásica, hiperplasia induzida por drogas, fibromatose gengival ou processos neoplásicos.¹¹

A causa mais comum de aumento gengival é a inflamação crônica causada pelo acúmulo de biofilme dentário e cálculo nos dentes.²⁷ Entretanto, a gengivite hiperplásica secundária a fatores irritantes locais, incluindo também infecções periodontais e traumas, é, na maioria das vezes, localizada e não generalizada.¹¹ Condições associadas a alterações hormonais, como as ocorridas durante a gravidez e ao uso de certos medicamentos, podem causar aumento

gengival excessivo e generalizado. A gengivite da gravidez é comum, acometendo 30 a 75% das gestantes. Clinicamente é caracterizado por edema, eritema, sangramento e hiperplasia gengival, podendo variar desde inflamações moderadas até hiperplasias graves com dor, sangramento e mobilidade dentária. A região anterior da boca é a mais afetada.²⁸ O anticonvulsivante fenitoína foi a primeira droga relacionada a esta reação. Atualmente, sabe-se que o imunossupressor ciclosporina e os bloqueadores dos canais de cálcio, como a nifedipina, também podem induzir tal crescimento.^{29,30} O mecanismo através do qual estes medicamentos induzem a hiperplasia não está totalmente claro, porém acredita-se que a reação não seja diretamente proporcional ao tempo de uso ou à dose da droga. Este aumento pode ser exacerbado por inflamação causada por má higiene dentária. O crescimento gengival generalizado, quando associado à história de gravidez ou ao uso contínuo de medicação que sabidamente causa este efeito normalmente é suficiente para fechar o diagnóstico definitivo. O aumento gengival causado por alterações hormonais é caracteristicamente mais hemorrágico, edematoso e eritematoso do que o causado por drogas.²⁷

Uma forma idiopática de hiperplasia gengival é a fibromatose hereditária. Esta condição pode ocorrer como anormalidade isolada ou como característica de algumas síndromes (Murray-Puretić-Drescher; Rutherford; Laband; Cross; Ramon, entre outras). Como achado isolado, ocorre freqüentemente por mutação esporádica, mas pode ocorrer forma autossômica dominante ou, mais raramente, recessiva.²⁹ O tecido gengival é bastante fibroso e, muitas vezes, pode cobrir quase totalmente os dentes. As características da fibromatose gengival são semelhantes às causadas por medicamentos.²⁷ Tanto nos casos isolados como nos casos associados a síndromes, a hiperplasia surge na infância, geralmente nos primeiros anos e sem a presença de fatores que possam desencadear o quadro.²⁹

O aumento de volume gengival também pode surgir como manifestação de metástases localizadas ou sinal de doenças hematológicas malignas, como leucemias e linfomas.¹¹ A leucemia aguda é a desordem mais importante a ser excluída em casos de crescimento gengival súbito. Neste caso, o tecido gengival encontra-se, na maioria das vezes, edematoso, sangrando facilmente. Características adicionais indicativas de leucemia incluem áreas de petéquias e equimoses, palidez e linfadenopatia. Sinais e sintomas sistêmicos, como febre de origem inexplicada, mal-estar, perda de peso de surgimento simultâneo com o achado bucal, podem sugerir doença maligna.²⁷

O mecanismo exato de destruição tecidual nos casos de leucemia não está claro. Uma das explicações considera

que a necrose da gengiva e do ligamento periodontal resulta da obstrução dos vasos sangüíneos pelo denso acúmulo de células anormais. O aumento na liberação de enzimas lisossômicas, juntamente com a interleucina 1 α , pelas células leucêmicas, poderia levar à estimulação dos osteoclastos, sendo também outra possível razão para as mudanças destrutivas.⁸

Em crianças, ainda há atividade hematopoiética na mandíbula. Por esta razão, alterações nas estruturas ósseas da cavidade bucal não são inesperadas em indivíduos jovens, em casos de doenças que envolvem tecidos produtores de células sangüíneas.¹⁷

A medula do osso alveolar pode sofrer inúmeras transformações como, por exemplo, necrose generalizada, trombose de vasos sangüíneos, infiltração por células leucêmicas ou substituição da porção gordurosa da medula por tecido conjuntivo fibroso.²³ Também tem sido relatado que súbita mobilidade dentária pode ser conseqüência da necrose do ligamento periodontal ou da destruição do osso alveolar.²⁵

Crianças com leucemia aguda podem ter alterações radiográficas observadas na fase aguda da doença. Estas mudanças incluem diminuição da cortical da cripta óssea dos germes dentários e também da lâmina dura dos dentes já irrompidos, deslocamento patológico de elementos dentários, alargamento do espaço do ligamento periodontal, perda da trabeculagem óssea e aumento da radiolucidez periapical dos dentes com rizogênese incompleta.³¹ Estas manifestações são mais freqüentes na região dos molares e, muitas vezes, podem ser acompanhadas de sintomatologia como dor e mobilidade.¹⁷

As mudanças ósseas são raras e, muitas vezes, não diagnosticadas. Áreas sugestivas de destruições ósseas, seguidas de cicatrização, mostram a resposta ao tratamento da neoplasia.¹³

LESÕES SECUNDÁRIAS

Os precursores das células vermelhas na medula óssea são substituídos por células malignas, resultando em anemia, devido à redução das células vermelhas no sangue periférico. Portanto, estes pacientes tornam-se anêmicos e podem apresentar atraso na cicatrização de feridas e palidez da mucosa bucal.^{5,17,21} Deve ser ressaltado que a palidez da mucosa pode ser conseqüência de quadro anêmico decorrente de desnutrição, toxicidade farmacológica ou câncer e, por isto, a análise de história médica e sócio-econômica é fundamental para diagnóstico diferencial.¹⁶

Sangramento gengival é um achado presente em vários pacientes com leucemia, mesmo na ausência de gengivite detectável clinicamente. Este achado pode ser sinal precoce da doença.¹⁰ Hemorragias gengivais, petéquias e equimoses na mucosa bucal podem ter como causas a trombocitopenia, defeitos nas plaquetas, fragilidade capilar e coagulação intravascular disseminada.³¹ Quando a função ou o número de plaquetas circulantes está reduzido, existe tendência para o surgimento de hemorragias espontâneas. Estas podem se manifestar como sangramento gengival ou como hemorragia submucosa (petéquias) e surgem a partir de traumas, mesmo que mínimos (escovação dental e mordida na língua ou mucosa). A hemorragia bucal pode ser agravada pela higiene oral deficiente.¹ Os sinais do maior risco de sangramento são: presença de petéquias e equimoses no palato, mucosa, língua e assoalho bucal, sangramento gengival e hemorragia prolongada após extração dentária ou outra injúria traumática.¹² O sangramento é tipicamente intermitente e o coágulo formado é frágil, podendo ser facilmente deslocado pelos movimentos bucais. Extrações ou outros procedimentos que causem lesões aos tecidos devem ser evitados em pacientes com severo comprometimento da hemostasia.¹⁷ Alguns pacientes com leucemia promielocítica desenvolvem coagulação intravascular disseminada e, por esta razão, passam a fazer uso de heparina, o que leva também ao maior risco de sangramentos.⁵ O dentista deve estar atento para o diagnóstico diferencial, já que alguns medicamentos como, por exemplo, os salicilatos, podem alterar a hemostasia.¹⁶

Função e contagem normal dos neutrófilos são essenciais na proteção do organismo contra infecções. A invasão da medula óssea pelos blastos leucêmicos causa granulocitopenia e, conseqüentemente, pode resultar também no aumento da susceptibilidade a infecções fúngicas, bacterianas e viróticas.¹⁷ Os sinais de infecção estão, muitas vezes, mascarados em pacientes com leucemia não diagnosticada. Nestes casos, não se obtém resposta ao tratamento convencional ou, então, ocorrem recaídas após o tratamento finalizado. O inchaço e eritema usualmente associados a quadros de infecção oral, muitas vezes, são pouco marcantes. Estes pacientes podem ter infecção grave, apresentando poucos sinais clínicos.¹

A *Candida albicans* é a principal responsável pela maioria das infecções causadas por fungos.³¹ A colonização da cavidade oral por pequeno número de fungos desta espécie é comum, mesmo em indivíduos saudáveis. Quando a candidíase oral é detectada em exame de rotina, deve-se investigar a possibilidade de desordem maligna não diagnosticada.⁵ Entretanto, outras condições como fatores dietéticos, alterações endócrinas e imunológicas, também

podem predispor o indivíduo à candidíase.¹⁶ Clinicamente, a infecção por *Candida* apresenta-se como placas brancas com margem eritematosa, localizadas principalmente na região de gengiva, língua, palato ou mucosa bucal.¹⁷

Em pacientes neutropênicos, o quadro de gengivite pode se tornar grave. A necrose tecidual acontece e úlceras isoladas ou múltiplas surgem na cavidade bucal.^{5,16} As alterações neutrofílicas estão frequentemente associadas à doença periodontal. Nestes casos, mais provavelmente, o indivíduo apresenta baixa resistência em relação à infecção periodontal e à microflora subgengival.³⁰ Infecção bacteriana gengival em pacientes com leucemia pode surgir como infecção primária ou como um agravamento de doença periodontal ou gengival já existente. Em casos terminais de leucemia, ocorre a gengivite ulcerativa necrosante.²⁴

Em indivíduos com grave neutropenia, uma forma específica de ulceração estomatológica pode surgir, a chamada úlcera neutropênica. A resolução deste quadro depende do aumento efetivo no número de neutrófilos saudáveis, presentes na circulação sanguínea.²⁰ As úlceras são extensas, dolorosas e difíceis de tratar.⁵ Caracterizam-se por penetrarem profundamente na submucosa e por terem suas bases cobertas por camada necrótica de coloração esbranquiçada e firmemente aderida. As lesões se desenvolvem após injúrias sofridas pela mucosa, sendo mais prevalentes nas regiões mais susceptíveis ao trauma como, por exemplo, palato e mucosa da região de linha de oclusão.^{20,24} Geralmente, a resposta inflamatória é limitada ou ausente, o que leva à falta de cicatrização das lesões de tecido mole e à resposta inexpressiva aos procedimentos odontológicos.¹⁶

Outro achado passível de presença em pacientes com leucemia é do tipo de neuropatia sensorial restrito à região do queixo e lábio inferior, denominado “Síndrome do Queixo Dormente”. Esta é caracterizada pela perda de sensibilidade e parestesia (uni ou bilateral) da área innervada pelo nervo mentoniano e alveolar inferior.^{32,33} Também são observadas as seguintes anormalidades: percussão dental dolorosa, mobilidade ou extrusão de dentes, dor de dente. As alterações radiográficas visualizadas são: desaparecimento do canal mandibular, aumento do espaço do ligamento periodontal, perda ou redução da lâmina dura e destruição da crista óssea alveolar.³⁴ Este quadro ocorre juntamente a tumores, cistos, distúrbios inflamatórios, traumas e, também, por iatrogenia durante a anestesia local. Apesar de ser um tipo de neuropatia rara, a importância clínica desta síndrome é que ela pode estar associada a doenças malignas, seja como sinal inicial da doença, seja em conjunto com outros sinais de proliferação neoplásica.

Nos processos neoplásicos, a compressão do nervo mentoniano ou alveolar inferior pela metástase na mandíbula, costuma ser a causa desta síndrome.³² Por esta razão, a combinação de neuropatia do nervo mentoniano com dor orofacial é considerada perigosa e deve ser rigorosamente avaliada, devido ao risco de metástase no osso mandibular. Porém, deve-se ter em mente que, na maioria das vezes, estes sintomas são de natureza crônica e benigna.

LESÕES TERCIÁRIAS

Existem três modalidades principais para o tratamento de neoplasias malignas: cirurgia, quimioterapia e radioterapia. Destas três opções de tratamento, apenas a cirurgia atua especificamente sobre o(s) tecido(s) afetado(s). Ao contrário, a quimioterapia e a radioterapia atuam através da destruição ou inibição do crescimento de células com alto índice mitótico, interferindo na divisão celular. Entretanto, nestas duas formas de terapia, não existe diferenciação entre as células saudáveis que se reproduzem com rapidez (por exemplo, as da pele, membranas mucosas, cabelos, sistema hematopoietico) e as células neoplásicas que também apresentam alta taxa de divisão celular.⁹

Apesar da quimioterapia e da radioterapia causarem algumas complicações semelhantes, existem diferenças significativas entre os dois métodos. Essencialmente, a radioterapia tem, como objetivo, destruir células neoplásicas que se reproduzem em grande velocidade, com o mínimo de efeito danoso aos tecidos normais. Somente as células que estão na direção do feixe de radiação podem ser afetadas. A sensibilidade celular à radiação depende da fase do ciclo mitótico na qual a célula se encontra. Estas são mais sensíveis, durante o aumento da atividade mitótica. Entretanto, doses muito altas de radiação afetam, inclusive, as células que não estão em fase proliferativa. Os efeitos da radiação são acumulativos e dose-dependentes. Se a dose de radiação exceder certo nível, as células irradiadas não serão mais capazes de reparar os danos que sofreram e morrem. As que estão longe do alvo da radiação ou que estão em áreas protegidas por barreiras sofrem pouco ou nenhum dano.³⁵

A quimioterapia também tem como meta a destruição de células malignas, causando o mínimo de dano aos tecidos saudáveis. Os agentes quimioterápicos possuem toxicidade seletiva para células em atividade mitótica elevada. Como as células cancerosas consistem primariamente em células de rápida proliferação, elas são mais sensíveis à ação do tratamento. As células doentes se multiplicam de maneira desordenada e podem estar em estágios não susceptíveis, durante a exposição inicial às drogas. Além disto, estes medicamentos

são rapidamente eliminados. Por estes motivos, a única dose de quimioterapia não elimina todas as células neoplásicas; logo, os agentes quimioterápicos devem ser administrados em doses múltiplas, para que as células não afetadas pela primeira dose possam ser posteriormente destruídas.³⁵

A frequência com que pacientes submetidos à quimioterapia apresentam complicações na cavidade oral pode ser influenciada por algumas variáveis. Estas podem ser divididas em variáveis relacionadas ao paciente e à terapia. Os fatores ligados ao paciente incluem idade, diagnóstico e condição da boca, antes e durante o tratamento. Já os fatores que dizem respeito ao tratamento são: tipo de droga, dose, frequência e associação de terapias.⁹

Acredita-se que, quanto mais jovem o paciente, maior a chance do tratamento afetar a cavidade bucal. Isto parece acontecer, principalmente, devido ao índice mitótico elevado das células da mucosa bucal, em crianças abaixo dos 12 anos de idade.¹² Doenças malignas do sangue por si só causam mielossupressão e, por isto, estão mais frequentemente associadas a complicações bucais. Aqueles doentes que apresentam higiene oral deficiente e problemas periodontais ou odontogênicos preexistentes têm maior risco de desenvolver infecções, durante os períodos de mielossupressão.⁹

Os diferentes agentes quimioterápicos não possuem os mesmos efeitos tóxicos ou têm a mesma ação sobre o sistema estomatognático. Os efeitos colaterais parecem ser diretamente proporcionais à dose administrada por determinado período. O intervalo entre as administrações, provavelmente, é mais relevante do que a dose total utilizada. Por exemplo, certa dose pode causar alterações bucais significativas, se administrada em porção única; porém, esta mesma dose pode não causar qualquer efeito colateral, quando utilizada em porções menores, em intervalos de tempo maiores. Finalmente, a associação de radioterapia e quimioterapia pode potencializar as complicações bucais causadas pela última.⁹

O tratamento das leucemias pode vir acompanhado de inúmeras complicações orais. Estas podem resultar de efeito citotóxico direto das drogas sobre os tecidos da boca ou de efeito citotóxico indireto. Neste último, a terapia induz complicações orais, a partir de sua ação em outros tecidos distantes, como a medula óssea.³⁵

EFEITOS CITOTÓXICO DIRETOS

A mucosite é a forma mais comum de estomatotoxicidade direta, principalmente em pacientes jovens.³⁶ Eles são mais propensos a desenvolver a mucosite que os pacientes

adultos, possuindo a mesma doença e recebendo o mesmo tipo de tratamento.³⁷

A mucosite consiste na reação da mucosa bucal frente ao efeito inespecífico dos medicamentos da quimioterapia sobre os tecidos de grande atividade mitótica, incluindo as células da camada basal do epitélio bucal. Isto leva, do ponto de vista histológico, à diminuição da capacidade de renovação celular e, conseqüentemente, ao adelgaçamento epitelial e, eventualmente, à ulceração.³⁸⁻⁴⁰ A pequena taxa de renovação epitelial da mucosa diminui a eliminação de microorganismos aderidos a ela e facilita a penetração de substâncias químicas no tecido. Aliado a isto, se tem a redução em número e em função dos componentes imunes da mucosa, como por exemplo, os linfócitos e mastócitos, devido à lesão destas células e/ou a mielossupressão induzida pela quimioterapia.¹⁴ Como a neutropenia ocorre frequentemente, como efeito secundário à mielossupressão induzida pela quimioterapia, a presença da mucosite torna-se, então, significativo fator de risco para infecções sistêmicas, uma vez que pode funcionar como porta de entrada de microorganismos para o restante do organismo. Pacientes que apresentam mucosite têm risco quatro vezes maior de desenvolver septicemia, do que pacientes sem as lesões de mucosite.³⁷

A mucosite se desenvolve com mais frequência entre o sétimo e décimo quarto dia após a quimioterapia. Neste período, os efeitos da droga produzem maior queda no número de células brancas. A mucosa não queratinizada do lábio, assoalho bucal, palato mole e ventre da língua são mais severamente afetados do que a mucosa queratinizada do palato duro, gengiva e dorso da língua.¹ Se a medula óssea não estiver muito afetada pela ação das drogas, as lesões são autolimitantes e se cicatrizam espontaneamente em cerca de 14 dias. O tratamento é apenas paliativo, por não haverem agentes específicos que tenham se mostrado efetivos.^{41,42} A severidade das lesões está relacionada com a combinação de drogas empregadas, a dose total e o uso concomitante de radioterapia.¹⁷

Os sintomas iniciais da mucosite incluem sensação de queimação, boca seca, formigamento nos lábios e dor.³⁶ A mucosa começa então a ficar eritematosa e há descamação do epitélio, semelhante ao que ocorre nos casos de queimaduras.⁴³ Úlceras podem surgir como resultado da quebra da barreira epitelial que, normalmente, se torna muito frágil. Estas úlceras podem se fundir, resultando em grandes lesões. Tipicamente, os pacientes afetados por este tipo de complicação queixam-se de dor, disfagia, perda de paladar, dificuldade de alimentação. Todo este quadro também leva ao aumento no risco de infecções orais e sistêmicas. Durante a fase aguda, o objetivo é manter a integridade da mucosa e

a higiene oral para evitar casos extremos.¹ Algumas vezes, a dor pode ser tão intensa que afeta a qualidade de vida do paciente, de tal forma se fazendo necessária a administração de medicação analgésica potente ou, até mesmo, a interrupção e substituição da terapia planejada.^{36,40}

Os efeitos da radiação ionizante sobre o tecido das glândulas salivares são bem documentados. Em muitos casos, os efeitos a longo prazo são definitivos e podem ocasionar a perda parcial ou total da capacidade de secreção salivar, o que resulta em xerostomia.¹⁴ Ao contrário, a quimioterapia exerce pouco efeito a longo prazo sobre este tecido glandular. Os pacientes em tratamento podem experimentar mudanças temporárias na qualidade e quantidade da saliva secretada.^{38,41} A xerostomia pode causar desconforto, alteração no paladar, perda de apetite e contribuir para o aumento no risco de infecções orais e de cáries, posto que a saliva exerce importante papel na manutenção da saúde e hemostasia da cavidade oral.⁴⁰ É importante verificar se o paciente está recebendo algum tipo de medicamento capaz de alterar a função salivar, como os antieméticos, anticolinérgicos ou antidepressivos tricíclicos.¹⁴

A neurotoxicidade é efeito colateral de alguns agentes quimioterápicos, particularmente da vincristina e da vimblastina. Com o envolvimento de nervos na região da cavidade bucal, o paciente pode experimentar dor odontogênica, que se assemelha à dor causada por pulpite aguda irreversível. Esta dor é mais prevalente na região de molares e pode ser bilateral.⁹ A neurotoxicidade pode ser um fator que limita a dose ou até mesmo o uso destas drogas. Por isto, o correto e imediato diagnóstico deve ser realizado. Exames dentais e periodontais apropriados podem eliminar a possibilidade de dor de origem dentária, pois, nestes casos, não serão encontradas anormalidades clínicas ou radiográficas. Muitas vezes, este é um achado passageiro e desaparece com a redução da dose ou suspensão da medicação.⁴⁴

Alguns pacientes podem relatar hipersensibilidade dentária, principalmente a estímulos térmicos, durante o tratamento de quimioterapia. Normalmente, com o fim da terapia, este sintoma desaparece em poucos meses e de maneira espontânea.¹⁴ Os dentes podem se tornar sensíveis também após radioterapia na região de cabeça e pescoço. O uso de fluoretos ou de dentifrícos dessensibilizantes pode aliviar o desconforto em ambos os casos.¹

Disfunção do paladar é uma alteração sensorial que pode surgir com o início da quimioterapia. Os receptores para o paladar são derivados do neuroepitélio e possuem taxa de renovação celular de aproximadamente 10 dias. Normalmente, estas células são capazes de se regenerar quando

não sofrem lesões irreversíveis. Nos casos de alterações de paladar deve-se considerar a possibilidade de danos nos receptores olfativos. Deve-se considerar também que, em alguns casos, o gosto desagradável pode ser resultado da difusão da droga na cavidade bucal.¹⁴ Em geral, os pacientes recebendo agentes quimioterápicos podem queixar-se de gosto amargo, odores desagradáveis e aversão a certos alimentos. Para reduzir a estimulação sensorial, o dentista deve evitar o uso de colônias ou perfumes, sempre que for entrar em contato com estes pacientes.¹

Desordens temporomandibulares podem se manifestar nos pacientes em tratamento para o câncer. Em vários casos, estas pessoas apresentam parafunção (apertamento dos dentes, bruxismo) em consequência do estresse emocional e distúrbios do sono causados pela própria doença. Podem surgir, também, devido à toxicidade do SNC por certos medicamentos. Estas desordens podem se manifestar sob a forma de dor orofacial, cefaléia, disfunção da articulação temporomandibular ou, até mesmo, como dor de ouvido. No caso específico de radioterapia na região, podem surgir síndromes músculo-esqueléticas, em consequência da fibrose da pele e do músculo irradiados.^{40,44}

Atualmente as crianças vítimas de leucemia apresentam aumento no índice de sobrevivência, graças aos avanços nas terapias de tratamento. Por este motivo, é crescente o interesse nos possíveis efeitos, em longo prazo, do tratamento sobre a qualidade de vida destes sobreviventes. Estas crianças podem sofrer de problemas relacionados com o crescimento, problemas cardíacos, disfunções da tireóide, além de sequelas psicológicas e cognitivas.³⁵

Pacientes infantis que foram submetidos a tratamento contra o câncer, incluindo a leucemia, durante seu período de crescimento e desenvolvimento, são mais susceptíveis a sofrer alterações nas estruturas dentárias e esqueléticas em formação.¹⁴ Numerosos fatores têm sido sugeridos como capazes de afetar o crescimento e desenvolvimento da criança sob tratamento para leucemia. Estes fatores incluem: a doença por si só, os tipos de modalidades de tratamento empregadas e a idade do paciente no momento do diagnóstico e durante o período de terapia.³⁵

Alterações na formação dos dentes é uma complicação freqüentemente observada em crianças que receberam altas doses de quimioterapia e/ou radioterapia de cabeça e pescoço para tratamento das doenças malignas da infância. Os distúrbios do desenvolvimento dos dentes em crianças que realizaram este tipo de tratamento, antes dos 12 anos de idade, geralmente, afetam o tamanho, a aparência e a sequência de erupção, assim como o desenvolvimento craniofacial.

As anomalias dentárias se manifestam principalmente como redução no tamanho das coroas, raízes cônicas e curtas, microdontia e, ocasionalmente, agenesias.⁴⁴

Embora a quimioterapia cause poucos danos definitivos à saúde bucal, existem evidências que esta, sozinha, seja capaz de causar aumento na incidência de distúrbios do desenvolvimento dentário.⁴¹ As complicações decorrentes do uso de quimioterapia são devidas principalmente ao fato de existir apenas pequena margem de segurança entre as doses terapêuticas e tóxicas, além de sua falta de especificidade.^{45,46} Os agentes quimioterápicos que normalmente estão envolvidos com a ocorrência destes distúrbios são a vincristina, a ciclofosfamida, a mercaptopurina, a procarbazina.⁴⁴

O órgão do esmalte dental pode ser lesado de tal maneira pelos efeitos do tratamento, que o desenvolvimento do dente pode falhar, sendo toda a porção coronária afetada. Se um grupo de ameloblastos é afetado durante a formação dentária, isto pode determinar a ocorrência de esmalte defeituoso ou hipoplásico. Se esta perturbação for muito severa, toda a formação pode ser prejudicada.³⁵

A lesão provocada pelo tratamento antileucêmico sobre as estruturas dentais em formação pode incluir os seguintes defeitos: dentina e esmalte hipoplásicos, raízes curtas e/ou cônicas, alterações semelhantes ao taurodontismo, microdontia, formação incompleta do esmalte, agenesia de dentes.⁴⁷ A erupção dos dentes pode ser atrasada, o que aumenta a incidência de caninos superiores impactados. A redução no comprimento das raízes dos dentes, associada ao pouco desenvolvimento dos processos alveolares, pode levar à diminuição da dimensão vertical de oclusão. Somada a isto, a lesão dos centros de crescimento mandibular e maxilar pode comprometer toda a maturação do complexo craniofacial, o que levaria a conseqüências ortodônticas e estéticas. Como estas alterações tendem a ser simétricas, os efeitos nem sempre são visíveis clinicamente, sendo necessário análise cefalométrica para determinação da extensão do dano.⁴⁴

O comprometimento da qualidade de vida do paciente também pode ser considerado complicação direta do tratamento para o câncer. Durante este período, o paciente apresenta, por exemplo, dificuldades para se alimentar e para manter bom nível de higiene oral. Em adição, a capacidade de cicatrização costuma estar limitada.⁴⁸

EFEITOS CITOTÓXICOS INDIRETOS

Os principais problemas associados a estomatotoxicidade indireta são as infecções secundárias ao quadro de mielossupressão e imunossupressão induzido pela quimio-

terapia. Trombocitopenia, anemia e toxicidade gastrointestinal (como náuseas e vômitos) são outras toxicidades indiretas que também podem causar alterações na cavidade oral.^{9,14}

A trombocitopenia é efeito colateral comum entre os indivíduos que se submetem à quimioterapia. A importância deste efeito para o dentista é o risco de sangramento gengival espontâneo e de hemorragia, após procedimentos cirúrgicos. Embora o termo trombocitopenia signifique redução quantitativa das plaquetas, deve-se ressaltar que a terapia também pode afetar qualitativamente a função plaquetária.⁹ Além do mais, hepatotoxicidade causada pelos agentes quimioterápicos ou por infecções, também podem resultar em coagulopatia.⁴⁰

A severidade do sangramento oral reflete o grau de trombocitopenia. A hemorragia gengival é exacerbada, quando a higiene oral é insatisfatória. Agressivo regime de higiene oral é recomendado, embora algumas modificações sejam necessárias, para aqueles indivíduos com severa trombocitopenia.³⁶ A inadequada higiene oral leva à inflamação gengival e isto agrava ainda mais a pobre hemostasia.¹²

Lesões nos tecidos da mucosa, como nos casos de infecção por vírus da herpes simples e de doença periodontal podem aumentar ainda mais o risco de sangramento. As injúrias traumáticas relacionadas com a própria função mastigatória também podem induzir pequenas hemorragias.¹⁴

O sangramento submucoso geralmente é preocupante, quando ocorre na região sublingual. Isto porque a hemorragia intensa nesta região pode causar a elevação superior e posterior da língua, o que prejudicaria a respiração. Por este motivo, pacientes com trombocitopenia grave devem ser submetidos à avaliação bucal regular.⁹

Em geral, precauções adicionais como transfusão sangüínea são necessárias, quando a contagem de plaquetas for inferior a 50.000/mm³.³⁶ O surgimento de petéquias na mucosa ou hemorragias gengivais, ambas de maneira espontânea, está associado, na maioria das vezes, a valores plaquetários abaixo de 30.000 a 20.000/mm³.¹⁴

O sangramento oral em pacientes em quimioterapia dificilmente torna-se uma complicação debilitante, apesar de ser alarmante para o paciente, para quem cuida do doente e para sua família.¹⁴

Durante o tratamento quimioterápico, os pacientes são mais susceptíveis à infecção. Se o indivíduo está mielossuprimido devido à terapia, seu sistema imune estará menos hábil para combater infecções. Além disto, se há redução no fluxo salivar ou alteração na composição da saliva, vários microorganismos podem infectar, de maneira oportunista, a cavidade bucal.¹

Lesões cariosas com comprometimento do tecido pulpar, infecções gengivais e infecções periodontais também têm potencial para levar ao desenvolvimento de septicemia ou, até mesmo, de celulite, especialmente nos períodos que os pacientes estão muito imunossuprimidos.¹²

É importante ressaltar que a presença de infecção deve ser prontamente reconhecida, diagnosticada corretamente e tratada de forma eficiente o quanto antes, tendo em vista que o envolvimento sistêmico pode trazer consequências graves ou, até mesmo, fatais.⁹

A frequência e a severidade das complicações infecciosas dependem diretamente da extensão e do tipo de comprometimento sistêmico.⁴⁸ Indivíduos muito imunocomprometidos podem ter os sinais e sintomas clássicos da inflamação (rubor, edema, dor, calor, perda de função) pouco evidentes, o que altera o aspecto clínico das infecções orais nestes casos.¹⁴

O paciente leucêmico imunocomprometido pode desenvolver uma série de infecções orais com uma grande variedade de apresentações.²⁰

Geralmente o tempo de permanência no hospital é maior para aqueles pacientes que desenvolveram algum tipo de lesão na boca. Além disto, dos pacientes que apresentaram cultura de sangue positiva para infecção, por volta de 25% parece ter sua origem relacionada com a cavidade bucal. Portanto, pode-se concluir que a boca é uma fonte potencial de infecção sistêmica e, por este motivo, não pode ser negligenciada durante o período de tratamento.²¹

A maioria das infecções em pacientes com leucemia é causada por microorganismos que fazem parte da flora residente do próprio indivíduo, mas que, em condições normais, não são predominantes na cavidade oral.⁴⁹

A colonização da cavidade bucal por espécies de *Candida*, especialmente a *Candida albicans*, é responsável por grande parte das infecções orais observadas nos pacientes submetidos ao tratamento quimioterápico.⁵⁰ A infecção da boca por outras espécies de fungos (Torulopsis, Aspergillosis, Mucormycosis) é incomum nestes pacientes.^{1,9} Entretanto, quando ocorrem, as infecções causadas por estes microorganismos possuem caráter inespecífico e, muitas vezes, podem ser confundidas com outros tipos de toxicidade oral. Sendo assim, o diagnóstico depende de testes laboratoriais e o tratamento deve ser iniciado o mais precoce possível já que elas, se disseminadas no organismo, podem ser fatais.^{14,44}

A ocorrência de infecções oportunistas, como a candidíase, está relacionada com alterações de fatores locais e sistêmicos que normalmente evitam a proliferação destes

microorganismos. Os fatores que afetam a colonização e as taxas de crescimento são alterações quantitativas e qualitativas da saliva, mudanças na composição da microflora oral (causada principalmente pelo uso de antibióticos de amplo espectro e de corticosteróides), além da imunossupressão, sobretudo a neutropenia.^{44,46,50}

A candidíase oral pode produzir dor, sensação de queimação ou ardência, alterações no paladar e intolerância a certos tipos de alimentos, especialmente os condimentados e ácidos. Em crianças, a candidíase ocorre com maior frequência na mucosa bucal, língua, gengiva e faringe.^{36,41}

A infecção oral por *Candida* apresenta diferentes formas de apresentação clínica. O tipo mais frequente é a candidíase pseudomembranosa. Ela é caracterizada pela presença de placas brancas, que correspondem à colonização maciça da superfície pelo fungo. Estas placas são facilmente removidas e deixam à mostra área eritematosa onde podem ser observados, em alguns casos, pequenos pontos de hemorragia ou petéquias. Com a invasão das camadas celulares mais externas do epitélio pelo fungo, a superfície da mucosa pode tornar-se atrófica. Neste caso, placas pseudomembranosas raramente estão presentes. Este tipo de candidíase, conhecido como atrófica ou eritematosa, compromete principalmente o dorso da língua, que pode perder, em algumas regiões, as papilas filiformes. Os pacientes acometidos podem se queixar de ardência ou sensação de queimação. Quando a invasão da mucosa é mais profunda, tem-se a candidíase hipertrófica. Esta forma de infecção se caracteriza por lesões hiperplásicas de coloração branco-amarelado e/ou por úlceras que apresentam eritema marginal. A infecção das comissuras labiais por *Candida* (queilite angular) normalmente se manifesta como rachaduras com dor e eritema em graus variados.^{1,14} A candidíase invasiva geralmente está presente em pacientes muito imunocomprometidos, pode ser refratária ao tratamento e até letal já que é grande o risco de disseminação sistêmica.⁴¹

Pode ser difícil o diagnóstico diferencial entre lesões por *Candida* e outras lesões de mucosa como mucosite, infecção bacteriana ou viral. Isto porque as manifestações clínicas são muitas vezes inespecíficas. A correlação entre as manifestações clínicas e o resultado de testes laboratoriais, como culturas, é importante para a correta identificação e tratamento da infecção.³⁶

A colonização da cavidade bucal por *Candida* pode ser fator de risco para infecção sistêmica.⁵ A candidíase oral não resolvida pode progredir para a candidíase disseminada, o que aumenta o índice de morbidade e mortalidade da infecção.⁴¹

A profilaxia da candidíase oral com o uso de nistatina tópica é controversa.^{9,14} O tratamento da cândida oral em crianças é semelhante ao realizado em adultos. O medicamento e a forma de administração são determinados pela severidade da infecção. A utilização de agentes tópicos como nistatina tem sido eficaz no combate das infecções orais superficiais.³⁶ O efeito da medicação pode ser potencializado, quando se prolonga o contato entre ela e a superfície afetada. Por isto, como forma alternativa, pode-se utilizar a suspensão de nistatina congelada em forma de cubos de gelo. Os cubos de nistatina promovem, então, o contato mais prolongado com a mucosa.⁴²

Em indivíduos com grave leucopenia, o fungo pode proliferar-se excessivamente e invadir tecidos locais ou até estender-se para o esôfago. Uma vez estabelecida, a *Candida albicans* pode disseminar para outros órgãos, através da deglutição, da aspiração ou por disseminação hematológica.⁴² Entretanto, a infecção esofágica ou pulmonar também pode ocorrer na ausência de candidíase bucal. O tratamento de infecções fúngicas do esôfago, do pulmão ou sistêmicas nos pacientes mielossuprimidos deve ser agressivo, uma vez que infecções disseminadas de cândida são de difícil tratamento. Nestes casos, os pacientes devem ser hospitalizados e medicados, geralmente com anfotericina B, por via endovenosa.⁴⁴

As infecções por vírus também podem causar sérias complicações nos pacientes em tratamento para leucemia. Estas infecções são causadas predominantemente pelo vírus herpes simples (HSV). No entanto, infecções por citomegalovírus (CMV) e varicela-zoster (VZV) também podem ocorrer.^{12,40}

Infecções por vírus que não fazem parte do grupo herpes vírus também podem estar presentes. Normalmente, são causadas pelo adenovírus ou pelo vírus papiloma humano (HPV) e se manifestam com mais frequência nos períodos de imunossupressão mais prolongada e mais grave.⁴⁴

A maioria das infecções por HSV e VZV é por reativação de vírus latentes, durante os períodos de mielossupressão e de quimioterapia intensa. Já as infecções por CMV podem resultar tanto de reativação como de vírus recém adquiridos.¹⁴

A infecção provocada pelo HSV nos pacientes em tratamento antileucêmico apresenta comportamento mais agressivo (devido à imunossupressão) e, em raras ocasiões, pode causar pneumonia ou tornar-se disseminada pelo organismo.³⁹

Em indivíduos sadios, a infecção herpética recorrente é mais comum em áreas extrabucais específicas como

comissura labial, junção mucocutânea do lábio com a pele ou logo abaixo do nariz. Entretanto, nos casos dos pacientes em tratamento quimioterápico, lesões intraorais podem acontecer com maior frequência.⁹ As lesões herpéticas nestes pacientes tendem a ser mais extensas, agressivas e, normalmente, levam mais tempo para cicatrizar que as lesões por herpes em pacientes não comprometidos sistemicamente.⁴²

As lesões herpéticas intrabucais nos pacientes mielossuprimidos estão, na maioria das vezes, presentes no palato e são, com frequência, unilaterais.⁹ Podem acometer também a língua ou a gengiva.²¹ Normalmente, surgem 2 a 3 semanas após a dose de quimioterapia.⁴⁴ Estas lesões se apresentam, inicialmente, como vesículas pontuais que rapidamente se rompem, induzindo o aparecimento de extensas úlceras que se tornam confluentes.^{5,21} Estas úlceras possuem o centro necrótico de coloração branco-acinzentado são muito dolorosas e, embora raramente associadas à mortalidade, podem elevar a morbidade, pois facilitam a ocorrência de infecções secundárias por bactérias ou por fungos.^{41,50}

Quando extrabucais, as lesões herpéticas também se caracterizam pela presença de inúmeras vesículas dolorosas que se rompem, podendo coalescer. Se o paciente apresenta grave trombocitopenia, pequenos pontos de hemorragia podem ser observados no interior da ferida. Além do mais, a lesão pode ser infectada de forma secundária, principalmente por estafilococos. Em ambos os casos, intra ou extrabucal, a infecção por HSV pode causar linfadenopatia e febre. Os pacientes também podem ter sinais sistêmicos de viremia, como mal estar e anorexia.⁹

Quando há sobreposição entre mucosite induzida por quimioterapia e lesões intraorais por infecção do herpes recorrente, pode ser difícil a diferenciação clínica de ambas, sendo necessários exames de cultura.^{36,44}

É recomendada a indicação do aciclovir sistêmico, de maneira profilática, para os pacientes HSV positivos que vão iniciar a quimioterapia. Esta medida tem como objetivo a prevenção de infecções recorrentes.⁹ Quando a infecção ocorre, é de suma importância o rápido diagnóstico, posto que a infecção costuma responder bem ao tratamento com aciclovir sistêmico. Nestes casos, o antiviral tópico é de pouca eficiência.¹⁴

A infecção por VZV também pode acontecer nos pacientes com mielossupressão, devido ao tratamento quimioterápico. Esta é muito contagiosa para os indivíduos que nunca tiveram varicela na infância. Em casos de imunossupressão prolongada este vírus pode ser reativado. Clinicamente, poderão ser observadas erupções

vesiculares muito dolorosas, confinadas à distribuição, na pele, dos nervos envolvidos. Na região de cabeça e pescoço, geralmente, acompanha a distribuição de um dos ramos do nervo trigêmeo.⁹ Entretanto, em pacientes imunocomprometidos, esta manifestação clínica clássica pode ser alterada. Nestes casos, vários nervos podem ser envolvidos simultaneamente e a distribuição das lesões pode ser mais difusa. Em pacientes recebendo altas doses de quimioterapia, as lesões orofaciais causadas pelo VZV são observadas principalmente várias semanas após o fim da administração das drogas.⁴⁴

O CMV sofre reativação em até 70% dos pacientes soropositivos. As lesões orais causadas por ele são, muitas vezes, inespecíficas e caracterizadas por úlceras irregulares, persistentes, de profundidade superficial a moderada. O diagnóstico é obtido através da associação entre achados clínicos e identificação laboratorial positiva para o vírus no tecido acometido.^{14,21,44}

As infecções bacterianas na boca podem envolver os dentes, as gengivas, as superfícies mucosas e os sulcos gengivais. Durante o tratamento, os pacientes que se tornam neutropênicos apresentam maior risco de desenvolver infecções bacterianas.¹⁴ Nestes casos, como já relatado, os sinais normais de infecção podem estar encobertos pela limitada capacidade de resposta inflamatória relacionada com a mielossupressão do paciente. Isto dificulta seu diagnóstico e o correto e rápido tratamento.³⁶ Os sinais e sintomas mais freqüentemente presentes em indivíduos mielossuprimidos com infecção bacteriana na cavidade oral são a febre, a dor e a presença de certos tipos de lesão. Em geral o paciente descreve a dor como um desconforto localizado de intensidade variável. Normalmente a febre é superior a 38° C e é considerada o principal sinal de alerta para a presença de processo infeccioso.⁵⁰

Quando a contagem absoluta de neutrófilos encontra-se inferior a 1000/mm³, a incidência e a severidade das infecções aumentam. Pacientes que ficam neutropênicos por tempo prolongado têm maior risco de desenvolver sérias complicações infecciosas. O comprometimento da função salivar pode elevar o risco de infecções de origem bucal.⁴⁴

Como anteriormente comentado, as defesas contra microorganismos em pacientes leucêmicos ficam seriamente comprometidas, e, por esta razão, bactérias que fazem parte da microflora oral podem se tornar ameaçadoras à saúde do indivíduo doente.⁴⁶ Entretanto, em pacientes imunossuprimidos, existe também a possibilidade de aquisição de bactérias não orais, como as adquiridas no ambiente hospitalar.¹⁴

Atualmente as infecções bacterianas têm menor significado do que no passado. Possivelmente isto ocorreu devido ao uso rotineiro de antibiótico de largo espectro em pacientes neutropênicos. O diagnóstico precoce e a instituição do correto tratamento é de grande importância para prevenir que qualquer infecção oral possa se tornar sistêmica.⁴⁶

A microflora oral dos pacientes imunossuprimidos pela quimioterapia difere da microflora de indivíduos saudáveis. Durante a terapia, os pacientes que sofrem de leucemia apresentam a maior prevalência de bactérias Gram⁻ como, por exemplo, *Pseudomonas*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Escherichia coli*.^{46,49} Entretanto, nos últimos anos, tem sido observada a redução na predominância de bactérias Gram⁻ e o aumento no número de bactérias Gram⁺, principalmente espécies de estreptococos e de estafilococos.³⁹ Atualmente, as bactérias Gram⁺ estão freqüentemente associadas com infecções sistêmicas de origem bucal.⁴⁴ Esta mudança pode estar relacionada à maior ocorrência de lesões severas de mucosite e também ao uso empírico de profilaxia antibacteriana com cobertura principalmente para microorganismos Gram⁻ já que estes, durante muito tempo, representavam maior risco para o desenvolvimento de quadros infecciosos.⁵⁰

As infecções bacterianas que surgem na mucosa bucal são causadas, normalmente, por bacilos aeróbios Gram⁻.⁴¹ Os microorganismos anaeróbios são pouco freqüentes nos pacientes em tratamento para leucemia. Porém, eles podem estar presentes em infecções mistas, como no caso das gengivites necrosantes agudas.⁵⁰ Este tipo de gengivite pode ser considerado como sinal de doença hematológica maligna não diagnosticada, mas é relativamente incomum. O diagnóstico diferencial deve ser feito com outros tipos de lesões como úlceras neutropênicas e herpes simples.²⁰

A infecção primária da mucosa bucal se apresenta, mais comumente, sob a forma de ulcerações. É importante que o dentista proponha a realização de exames de cultura das úlceras bucais que não se cicatrizam nos paciente em tratamento para o câncer para o correto diagnóstico, já que estas e as úlceras induzidas por vírus podem ser bem semelhantes clinicamente.⁹

No entanto, grande parte das infecções bacterianas é secundária. Normalmente surgem a partir da colonização de lesões dos tecidos bucais, como as causadas por trauma ou por agentes quimioterápicos.^{41,46} Nestes casos, as feridas funcionam como reservatório de microrganismos, podendo se disseminar pelo organismo.³⁷ Os traumas em mucosa devem ser evitados a todo o custo, reduzindo-se, assim, os riscos de contaminação secundária destas lesões.⁹

Pericoronarite e doença periodontal aguda podem prejudicar a terapia antileucêmica e a quimioterapia pré-transplante de medula óssea.⁴³ Além do mais, estas duas condições são manifestações que podem estar associadas com a ocorrência de septicemia, que é causa comum de mortes em pacientes portadores de leucemia aguda.^{21,49}

A infecção periodontal pode ser encoberta pela ausência ou pela diminuição dos sinais e sintomas típicos da inflamação em indivíduos mielossuprimidos ou naqueles com neoplasias hematológicas.¹⁴ Entretanto, infecções periodontais agudas também podem ter curso agressivo.²⁰

A doença periodontal pré-existente pode servir como área de risco para o desenvolvimento de infecções em pacientes que se tornam neutropênicos.¹⁵ Nestes casos, o epitélio sulcular pode estar ulcerado, servindo de fonte para disseminação de ampla variedade de microrganismos.^{14,44}

No paciente mielossuprimido, os tecidos moles podem ser infectados em qualquer região da boca. Quando a doença periodontal estiver presente desde o início do tratamento, a gengiva marginal, a papila interdentária e a gengiva inserida são freqüentemente acometidas por processo infeccioso. Nestes sítios, a lesão pode iniciar-se como área de necrose, que se assemelha com o aspecto clínico da gengivite ulcerativa necrosante aguda. Posteriormente, a lesão pode se estender e envolver grandes áreas da gengiva e, até mesmo, da mucosa. Em geral, os pacientes relatam dor e queixam-se de gosto desagradável na boca. Podem ocorrer sangramento e febre. Deve-se destacar que este tipo de achado é mais freqüente nos períodos de grande queda na taxa de leucócitos.⁹

A infecção aguda das glândulas salivares maiores também pode surgir como complicação do tratamento quimioterápico. As glândulas parótidas são envolvidas com maior freqüência e, geralmente, de forma unilateral. As possíveis causas deste quadro são a estase salivar, pois muitos pacientes não conseguem se alimentar normalmente durante a terapia e há progressão de bactérias através do ducto. O *Staphylococcus aureus* é o agente etiológico mais comum. No entanto, outros tipos de bactérias como os estreptococos também podem estar implicados neste tipo de infecção. Os achados clínicos são, principalmente, dores de início súbito e alterações como aumento de volume, eritema na região da glândula, além da presença de pus, que pode estar drenando pelo ducto. O paciente, muitas vezes, tem febre e pode queixar-se de boca seca. Para evitar este tipo de complicação, deve-se estimular a função da glândula através de, por exemplo, cubos de gelo

ou picolés. O tratamento da infecção deve ser realizado em ambiente hospitalar.⁹

CONSIDERAÇÕES FINAIS

As neoplasias da infância, que têm como característica a proliferação descontrolada de células anormais, podem afetar as células do sistema sanguíneo, linfático e de vários órgãos. As mais freqüentes são as leucemias, sobretudo a leucemia linfocítica aguda.

Atualmente verifica-se aumento progressivo das taxas de incidência do câncer infantil, principalmente das leucemias. No Brasil, de cada 15 casos de câncer em indivíduos menores de 15 anos, 30% são de LLA. Este quadro aumenta a possibilidade dos pacientes manifestarem infecções agudas, secundárias e oportunistas, sendo a boca uma das possíveis portas de entrada para estas infecções, levando à piora do estado geral do paciente e muitas vezes, prejudicando o tratamento médico adequado.

O dentista deve estar atento e preparado para reconhecer qualquer tipo de alteração, seja de ordem geral ou, principalmente, bucal em seus pacientes. Se estas alterações forem compatíveis com doenças sistêmicas, principalmente o câncer, deve ser pedido exames complementares, que se forem sugestivos de qualquer patologia sistêmica obrigatoriamente o paciente deve ser encaminhado para avaliação médica especializada.

Existem, além de tratamentos experimentais, três modalidades principais de terapia do câncer, a quimioterapia, a cirurgia e a radioterapia. A quimioterapia é a forma de tratamento mais empregada nas leucemias da infância, causando uma série de complicações locais e sistêmicas, com efeitos bucais imediatos, tais como, a mucosite, que é (reação mais comum e precoce), infecções oportunistas de natureza fúngica, e virótica, sangramentos gengivais espontâneos ou por pequenos traumas, inclusive na escovação diária.

O dentista, através de rigorosa anamnese e exame clínico, é elemento importante na abordagem e terapêutica do câncer, atuando de forma importante no diagnóstico precoce e em pacientes sob terapia antineoplásica. Higiene oral inadequada, dentes com atividade de cárie, infecções crônicas e agudas do sistema periodontal, potencializam as seqüelas da quimioterapia.

A orientação de higiene bucal, além de medidas terapêuticas, reduz o reservatório de patógenos na boca e aumenta a integridade da mucosa, diminuindo assim a possibilidade de infecções locais que, em algumas situações, têm repercussão sistêmica.

ABSTRACT

The acute lymphocytic leukemia is the most common neoplasia in infancy. Nowadays is observed the increase of its incidence, but also linear increase of the cure levels, that can be estimated in 70% of the treated cases in determined situations. The dentist knowledge of any type of pathological alteration, either of systemic order or in the oral cavity of its patients, is basic for the diagnosis of the leukemia oral manifestations. The leukemia therapy means many systemic and oral complications and it is important to be determined how and when to approach the different clinical situations, besides having capacity to adopt prevention measures and more appropriate therapeutic for each situation. The mucositis and opportunist infections are extremely common events in patients submitted to the antineoplastic treatment and the reduction of its collateral effects in the oral cavity can represent notable improvements in the level of emotional and physis stress of the children, with good therapeutical results of the illness and in the patients quality of life.

DESCRIPTORS

Acute lymphocytic leukemia, diagnosis and treatment, special needs treatment

REFERÊNCIAS

01. Little JW, Falace DA, Miller CS, Rhodus NL. Dental Management of the Medically Compromised Patient. 6th ed. St. Louis: Mosby, 2002. p. 365-414.
02. Carneiro FM, Silva LCP, Cruz RA. Manifestações gerais das leucemias agudas na infância. Aspectos básicos para o conhecimento do cirurgião-dentista. Arq Bras Odont 2007;3(2): 129-45.
03. Holmstrup P, Glick M. Treatment of periodontal disease in the immunodeficient patient. Periodont 2000 2002;28:190-205.
04. Lynch MA, Ship II. Initial oral manifestations of leukemia. J Amer Dent Ass 1967;75(4):932-40.
05. Orbak R, Orbak Z. Oral condition of patients with leukemia and lymphoma. J Nihon Univ School Dent 1997;39(2):67-70.
06. Dean AK, Ferguson JW, Marvan ES. Acute leukemia presenting as oral ulceration to a dental emergency service. Austr Dent J 2003;48(3):195-7.
07. Gordon MR, O'Neal RB, Woodyard SG. A variation from classic oral manifestations associated with acute myeloblastic leukemia. A case report. J Period 1985;56(5):285-7.
08. Haytac MC, Antmen B, Dogan MC, Sasmaz I. Severe alveolar bone loss and gingival hyperplasia as initial manifestation of Burkitt cell type lymphoblastic leukemia. J Period 2003;74(4):547-51.
09. 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.
10. Stafford R, Sonis S, Lockhart P, Sonis A. Oral pathoses as diagnostic indicators in leukemia. Oral Surg Oral Med Oral Path 1980;50(2):134-9.
11. Wu J, Fantasia JE, Kaplan R. Oral manifestations of acute myelomonocytic leukemia: a case report and review of the classification of leukemias. J Period 2002;73(6):664-8.
12. 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(1):41-7.
13. Ribas MO, Costa NP. Estudo das observações clínicas sistêmicas, estomatológicas e radiográficas das alterações dentárias e ósseas nos pacientes com leucemia na infância. Rev Odonto Ciência 1995;10(20):151-84.
14. Schubert MM, Epstein JB, Peterson DE. Complicações Oraís do Tratamento do Câncer. In: Yagiela JÁ, Neidle EA, Dowd FJ. Farmacologia e Terapêutica para Dentistas. Trad., 4ª ed. Rio de Janeiro: Ed. Guanabara Koogan, 2000. p. 607-18.
15. Curtis AB. Childhood leukemia: initial oral manifestations. J Amer Dent Ass 1971;83(1):159-64.
16. Santos VI, Anbiner AL, Cavalcante ASR. Leucemia no paciente pediátrico: atuação odontológica. Ciência Odont Bras 2003;6(2):49-57.
17. Declerck D, Vinckier F. Oral complications of leukemia. Quintessence Int 1988;19(8): 575-83.
18. 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):55-8.
19. 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.
20. Barrett AP. Gingival lesions in leukemia. J Period 55(10):585-8.
21. Epstein JB. Doença e Manipulação Periodontal em Pacientes com Câncer. In: Rose LE, Genco RJ, Mealey BL, Cohen DW. Medicina Periodontal. São Paulo: Liv. Santos Ed., 2002. p.196-203.

22. Cooper CL, Loewen R, Shore T. Gingival hyperplasia complicating acute myelomonocytic leukemia. *J Canad Dent Ass* 2000;66(2):78-9.
23. Glickman I.; Carranza FA. *Periodontia Clínica de Glickman*. Trad., Rio de Janeiro: Ed. Interamericana, 1983. p.474-89.
24. Carranza FA. Influência de Doenças Sistêmicas no Periodonto. In: Carranza FA, Newman MG, Gromatzky A. *Periodontia Clínica*. Trad., 8ª ed. Rio de Janeiro: Ed. Guanabara Koogan, 1997. p.192-214.
25. Shafer WG, Hine MK, Levy BM. *Tratado de Patologia Bucal*. Trad., 4a ed. Rio de Janeiro: Ed. Interamericana, 1987. p.665-703.
26. Barrett AP. Leukemic cell infiltration of the gingivae. *J Period* 1986;57(9):579-81.
27. Flaitz CM. Diagnóstico Diferencial de Aumentos dos Tecidos Moles da Boca. In: Coleman GC, Nelson JF. *Princípios de Diagnóstico Bucal*. Rio de Janeiro: Ed. Guanabara Koogan, 1996. p. 237-61.
28. Otomo-Corgel J, Steinberg BJ. Medicina Periodontal e a Mulher como Paciente. In: Rose LE, Genco RJ, Mealey BL, Cohen DW. *Medicina Periodontal*. São Paulo: Liv. Santos Ed., 2002. p.151-65.
29. Gorlin RJ. Syndromes with Gingival/Periodontal Components. In: Gorlin RJ. *Syndromes of the Head and Neck*. 3rd ed. New York: Oxford University Press, 1990. p. 847-53.
30. Genco RJ. Fatores de Risco na Doença Periodontal. In: Rose LE, Genco RJ, Mealey BL, Cohen DW. *Medicina Periodontal*. São Paulo: Liv. Santos Ed. 2002. p.11-33.
31. Freitas TC, Consolaro A. Manifestações bucais das leucemias agudas. *Rev Fac Odont USP* 1990;4(3):261-4.
32. Gaver A, Polliack G, Pilo R, Hertz M, Kitai E. Orofacial pain and numb chin syndrome as the presenting symptoms of a metastatic prostate cancer. *J Postgrad Med* 2002;48(4):283-4.
33. Ojanguren JM, Garcia-Monco C, Capelastegui A, Martinez C, Atutxa K, Carrascosa T. Numb chin syndrome in 4 patients with hematologic malignancies. *Haematologica* 1999;84(10):952-3.
34. Hiraki A, Nakamura S, Abe K, Takenoshita Y, Horinouchi Y, Shinohara M, Shirasuna K. Numb chin syndrome as an initial symptom of acute lymphocytic leukemia: report of three cases. *Oral Surg Oral Med Oral Path Oral Rad End* 1997;83(5):555-61.
35. Zarina RS, Nik-Hussein NN. Dental abnormalities of a long-term survivor of a childhood hematological malignancy: literature review and report of a case. *J Clin Ped Dent* 2005;29(2):167-74.
36. Simon AR, Roberts MW. Management of oral complications associated with cancer therapy in pediatric patients. *ASDC J Dent Child* 1991;58(5):384-9.
37. Sonis ST. Mucositis as a biological process: a new hypothesis for the development of chemotherapy-induced stomatotoxicity. *Oral Oncology* 1998;34(1):39-43.
38. Main BE, Calman KC, Ferguson MM, Kaye SB, MacFarlane TW, Mairs RJ, Samaranayake LP, Willox J, Welsh J. The effect of cytotoxic therapy on saliva and oral flora. *Oral Surg Oral Med Oral Path* 1984;58(5):545-8.
39. Ribas MO, Vicente VM. Estudo quantitativo e qualitativo da microbiota da boca dos pacientes com leucemia na infância. *Rev Odonto Ciência* 2002;17(36):146-57.
40. Scully C, Epstein JB. Oral health care for the cancer patient. *European J Cancer. Part B, Oral Oncology* 1996;32B(5):281-92.
41. 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.
42. Solomon CS, Shaikh AB, Arendorf TM. An efficacious oral health care protocol for immunocompromised patients. *Spec Care Dent* 1995;15(6):228-33.
43. McKenna SJ. Leukemia. *Oral Surg Oral Med Oral Path Oral Rad End* 2000;89(2):137-9.
44. 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.
45. Medeiros EB, Carvalho DSP, Gominho LF, Quintas CL, Rodrigues MJ. Manifestações bucais em crianças submetidas a tratamento antineoplásico no centro oncológico do Hospital Universitário Oswaldo Cruz. *JBP J Bras Odontopediatr Odontol Bebê* 2002;5(28):476-83.
46. O'Sullivan EA, Duggal MS, Bailey CC, Curzon MEJ, Hart P. Changes in the oral microflora during cytotoxic chemotherapy in children being treated for acute leukemia. *Oral Surg Oral Med Oral Path* 1993;76(2):161-8.
47. Purdell-Lewis DJ, Stalman MS, Leeuw JA, Humphrey GB, Kalsbeek H. Long term results of chemotherapy on the developing dentition: caries risk and developmental aspects. *Community Dent Oral Epidemiol* 1988;16(2):68-71.

48. Sung EC, Chan SM, Sakurai K, Chung E. Osteonecrosis of the maxilla as a complication to chemotherapy: a case report. *Spec Care Dent* 2002;22(4):142-6.
49. Greenberg MS, Cohen G, McKittrick JC, Cassileth PA. The oral flora as a source of septicemia in patients with acute leukemia. *Oral Surg Oral Med Oral Path* 1982;53(1):32-6.
50. Epstein JB, Ransier A, Lunn R, Chin E, Jacobson JJ, Le N, Reece D. Prophylaxis of candidiasis in patients with leukemia and bone marrow transplants. *Oral Surg Oral Med Oral Path Oral Rad End* 1996;81(3):291-6.
51. 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.

Recebido em: 04/02/2008

Aceito em: 10/05/2008

Correspondência
Prof. Luis Cândido Pinto da Silva
Faculdade de Odontologia da PUC Minas
Av. D. José Gaspar, 500 - Prédio 46
Belo Horizonte - MG
Fone: (31) 3319-4415
E-mail – lucan1@terra.com.br