



Raissa Gabrielle Ferreira Barros

**MANIFESTAÇÕES ORAIS EM PACIENTES PORTADORES DE LEUCEMIAS
AGUDAS: REVISÃO DE LITERATURA**

São Luís
2022

FACSETE – Faculdade sete Lagoas

**MANIFESTAÇÕES ORAIS EM PACIENTES PORTADORES DE LEUCEMIAS
AGUDAS: REVISÃO DE LITERATURA**

Monografia apresentada ao Curso de Especialização *Lato Sensu* da Faculdade Sete Lagoas - FACSETE, como requisito parcial para obtenção do título de Especialista em Odontologia Hospitalar.

Orientadora: Profa. Dra. Luana Carneiro Diniz Souza

São Luís
2022



Raissa Gabrielle Ferreira Barros

**MANIFESTAÇÕES ORAIS EM PACIENTES PORTADORES DE LEUCEMIAS
AGUDAS: REVISÃO DE LITERATURA**

Monografia apresentada ao Curso de Especialização *Lato Sensu* da Faculdade Sete Lagoas - FACSETE, como requisito parcial para obtenção do título de Especialista em Odontologia Hospitalar.

Área de concentração: Odontologia hospitalar.
Oncologia. Hematologia.

Aprovada em ___/___/___ pela banca constituída dos seguintes professores:

**Profa. Dra. Luana Carneiro Diniz Souza
(Orientadora)**

Examinador 1

Examinador 2

Sete Lagoas de 2022

“A maior recompensa para o trabalho do homem não é o que ele ganha com isso, mas o que ele se torna com isso” John Ruskin.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente à minha família, que desde a graduação embarcou comigo nessa jornada, me apoia incondicionalmente e, juntos, ultrapassamos todas as adversidades e dificuldades que nos trouxeram até aqui.

Aos professores, pelos imensuráveis ensinamentos compartilhados durante este curso.

Aos pacientes, que mesmo em seu momento de maior fragilidade contribuíram imensamente para nossa formação e melhoria como profissionais da saúde.

E acima de tudo, gostaria de dedicar este trabalho e este título à minha vizinha, Joana, que me acompanha nessa luta desde o primeiro dia e infelizmente não pôde ver o fim de mais esse ciclo.

Espero que ela esteja orgulhosa de onde estiver.

RESUMO

A leucemia é uma patologia que causa modificações malignas nas células hematopoiéticas, podendo gerar sinais e sintomas no organismo do paciente desde o seu início, sendo grande parte dessas manifestações apresentadas em cavidade bucal. O objetivo deste trabalho é conhecer as principais manifestações orais decorrentes da leucemia – antes e depois da quimioterapia – e destacar a responsabilidade do cirurgião-dentista no conhecimento dessas lesões, tendo em vista que este, em conjunto com a equipe médica, é um dos profissionais responsáveis por realizar diagnósticos precoces.

Palavras-chave: leucemia; leucemia aguda; leucemia linfóide aguda; leucemia mieloide aguda; manifestações orais; quimioterapia.

ABSTRACT

Leukemia is a pathology that causes malignant changes in hematopoietic cells, which can generate signs and symptoms in the patient's body from the beginning, with most of these manifestations presented in the oral cavity. The objective of this work is to know the main oral manifestations resulting from leukemia - before and after chemotherapy - and to highlight the dentist's responsibility in the knowledge of these lesions, considering that he, together with the medical team, is one of the professionals responsible for making early diagnoses.

Keywords: leukemia; acute leukemia; acute lymphoid leukemia; acute myeloid leukemia; oral manifestations; chemotherapy.

LISTAS DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ATRA	- Ácido All-Trans-Retinóico
INCA	- Instituto Nacional de Câncer
LBI	- Laser de Baixa Intensidade
LBP	- Laserterapia de Baixa Potência
LLA	- Leucemia Linfóide Aguda
LLC	- Leucemia Linfóide Crônicas
LMA	- Leucemia Mielóide Aguda
LMC	- Leucemia Mielóide Crônica
MO	- Mucosite Oral
OMS	- Organização Mundial de Saúde
TMO	- Transplante de Medula Óssea

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	9
2 OBJETIVO	10
3 METODOLOGIA	10
4 REVISÃO LITERATURA	11
5 CONCLUSÃO	26
REFERÊNCIAS	27

1 INTRODUÇÃO

As leucemias são neoplasias malignas hematológicas caracterizadas pela proliferação desregulada de células progenitoras imaturas da hematopoese, originadas na medula óssea e, com a sua evolução, atingem a corrente sanguínea e outros órgãos como baço, fígado, linfonodos, pele, cavidade oral, sistema nervoso e outros tecidos em todo o corpo (Menezes et al., 2012).

A leucemia pode ser classificada em aguda e crônica, de acordo com o seu comportamento clínico e caracterizada como mieloide e linfoide, de acordo com a sua origem histogenética (Demirer et al., 2008). Dessa forma os quatro principais tipos são leucemia mielóide aguda (LMA) e leucemia mielóide crônica (LMC) e leucemia linfoide aguda (LLA) e leucemia linfoide crônica (LLC).

Este tipo de câncer é muito comum em crianças e adolescentes (Ribeiro et al., 2012) e a cavidade oral é acometida por suas manifestações com frequência, que podem se fazer presentes desde o estágio inicial, e tendem a aumentar sua intensidade quando inserida a terapia antileucêmica, como consequência da imunossupressão, e a desaparecer com a fase de remissão.

As suas alterações estão associadas à redução do número de leucócitos que, ao comprometer o sistema hematopoiético, desencadeia sinais e sintomas no organismo do indivíduo como fadiga, cansaço e dispneia, além de alterações na cavidade oral, como aumento gengival, petéquias, equimose, sangramentos espontâneos, ulceração, líquen plano, hemorragias, hiperplasia, eritema multiforme, lúpus eritematoso, pênfigo vulgar e mucosite (Boddu et al., 2017).

Nas leucemias crônicas as manifestações orais são infrequentes, enquanto nas leucemias agudas são achados comuns (Bortolheiro e Chiattoni, 2008; Carneiro; Silva; Cruz, 2008). As alterações orais com maior ocorrência na literatura e relatadas em diversos estudos são sangramento gengival, inchaço gengival, úlceras orais, petéquias, hiperplasias, dor em região maxilar e/ou mandibular, mobilidade nos dentes anteriores inferiores, linfadenopatias e sensibilidade à palpação nos nódulos submandibulares bilateralmente.

As lesões estomatológicas podem ser divididas em primárias, aquelas causadas pela infiltração de células malignas nas estruturas bucais, principalmente gengiva e ossos, secundárias, decorrentes da pancitopenia (Carneiro; Silva; Cruz, 2008; Costa; Silva; Macedo, 2011; Morais et al., 2014) e terciárias, quando

relacionadas ao tratamento mielossupressivo e imunossupressivo (Frazão et al., 2012; Stolz et al., 2011).

As lesões orais são muitas vezes o primeiro sinal ou sintoma de um quadro leucêmico, o que comumente faz com que os pacientes procurem atendimento odontológico acreditando que seja um problema local, colocando assim o cirurgião-dentista no centro desse cenário.

2 OBJETIVO

O objetivo deste trabalho é conhecer as principais manifestações orais decorrentes da leucemia – antes e depois da quimioterapia – e destacar a responsabilidade do cirurgião-dentista no conhecimento dessas lesões.

3 METODOLOGIA

Este estudo trata-se de uma revisão de literatura de caráter qualitativo, onde foi realizada uma busca nos bancos de dados relacionados às áreas da Saúde como: SCIELO, PUBMED e LILACS.

2 REVISÃO DE LITERATURA E DISCUSSÃO

As leucemias são caracterizadas pelo acúmulo de leucócitos anormais na medula óssea. Estas células causam falência do funcionamento medular normal (anemia, baixa imunidade e sangramentos), aumento do número de leucócitos circulantes e infiltração em outros órgãos (Morais e Silva, 2015).

A leucemia pode ser classificada em aguda e crônica, de acordo com o seu comportamento clínico e caracterizada como mieloide e linfoide, de acordo com a sua origem histogenética (Demirer et al., 2008). São classificadas em: agudas – quando além da proliferação excessiva, as células não apresentam amadurecimento, geralmente de rápida evolução; e crônicas – de lenta progressão, quando as células são maduras, porém perdem a capacidade de apoptose, resultando em seu acúmulo excessivo nos tecidos (Morais e Silva, 2015). As leucemias agudas acometem principalmente crianças e adolescentes, e costumam apresentar diversas alterações em cavidade bucal, desde o início da doença até a sua remissão; enquanto as crônicas atingem principalmente adultos e idosos e praticamente não apresentam manifestações orais além das que são normalmente decorrentes do tratamento quimioterápico.

As leucemias são doenças em que há a alteração genética adquirida (não congênita) nas células primitivas da medula óssea. É importante ressaltar que não se trata de um fenômeno hereditário, apesar de ocorrer nos genes. O resultado dessa alteração é um crescimento anormal dos glóbulos brancos, que perdem suas funções, mas mantém sua capacidade de proliferação, aumentando em número no sangue periférico (Carvalho et al., 2008).

A sintomatologia inicial é decorrente da falência medular progressiva: palidez de pele e mucosas, taquicardia, presença de equimoses pelo corpo, menorragia ou sangramento espontâneo de mucosas e pele, infecções como abscessos cutâneos e faringite, bem como perda de peso. A infiltração leucêmica dos linfonodos, do baço e da gengiva é um achado frequente dessa patologia, podendo nos casos de infiltração gengival serem diagnosticados pelo cirurgião-dentista (Morais e Silva, 2015).

As manifestações da doença na cavidade bucal acontecem devido a fatores como a supressão da função da medula óssea, neutropenia e trombocitopenia. Os pacientes podem apresentar sangramento gengival espontâneo, formação de

petéquias, hematomas, equimoses, linfadenopatia, ulceração bucal, infecção gengival ou faríngea (Morais e Silva, 2015).

As manifestações orais de doenças sistêmicas são, muitas vezes, o primeiro sinal de uma patologia em fase inicial, o que leva o paciente a procurar ajuda especializada, neste caso, o cirurgião-dentista. Nesse momento, a hipótese diagnóstica e o encaminhamento são extremamente favoráveis para um tratamento precoce e assertivo, dando ao paciente melhores condições prognósticas.

O diagnóstico definitivo, entretanto, depende do exame das células leucêmicas no sangue periférico ou na medula óssea. Achados laboratoriais frequentes são anemia, leucocitose ou leucopenia, neutropenia e trombocitopenia (Morais e Silva, 2015). O acompanhamento odontológico simultâneo ao tratamento médico é necessário para garantir e assegurar não só a higiene, quanto também a adequação do meio bucal, assim como controlar os efeitos colaterais da medicação, garantindo maior conforto e melhores condições de recuperação ao paciente.

Leucemia mieloide aguda (LMA)

A leucemia mielóide aguda (LMA) resulta de uma alteração genética adquirida (não herdada) no DNA de células em desenvolvimento na medula óssea. Os efeitos são: a) crescimento incontrollável e exagerado e acúmulo de células chamadas mieloblastos ou blastos leucêmicos, que deixam de funcionar como células sanguíneas normais; b) bloqueio da produção normal de células da medula, levando a uma deficiência de células vermelhas (causando anemia), plaquetas (causando hematomas e sangramentos) e células brancas (especialmente de neutrófilos, aumentando o risco de infecções) no sangue (Carvalho et al., 2008).

Na maior parte dos casos, não existe causa evidente. Entretanto, em alguns pacientes é possível relacioná-la à exposição a benzeno, à radiação ionizante e à quimioterapia no tratamento de outras doenças, como câncer de mama, ovário ou linfomas. Doenças raras como anemia de Fanconi e síndrome de Down estão relacionadas a um aumento do risco de desenvolver LMA (Carvalho et al., 2008).

O Instituto Nacional de Câncer (INCA) estima que para cada ano do triênio 2020/2022, sejam diagnosticados no Brasil 5.920 casos novos de leucemia em homens e 4.890 em mulheres. Esses valores correspondem a um risco estimado de

5,67 casos novos a cada 100 mil homens e 4,56 casos novos para cada 100 mil mulheres.

Ainda segundo estatísticas do INCA, a leucemia mieloide aguda é um dos tipos mais comuns de leucemia em adultos. Entretanto, de forma geral, é bastante rara, representando cerca de 1% de todos os cânceres. A LMA afeta principalmente adultos mais velhos, sendo rara antes dos 45 anos e, embora a idade média de um paciente seja de 68 anos, também pode ocorrer em crianças.

A LMA apresenta oito subtipos diferentes, que são visualizados e classificados à realização do mielograma (punção de medula óssea). Os subtipos são os seguintes: M0 e M1: mieloblásticas imaturas; M2: mieloblástica madura; M3: promielocítica; M4: mielomonocítica; M5: monocítica; M6: eritroleucemia; M7: megacariocítica.

O entendimento dessa classificação e nomenclatura é complexo. Nesse sentido contribuem também exames específicos como a imunofenotipagem e a citogenética. A identificação das características dos diversos subtipos da LMA, a idade e as condições clínicas do paciente são fundamentais na escolha do tratamento entre os diferentes esquemas existentes (Carvalho et al., 2008).

Sinais e sintomas

As células com leucemia (blastos) não realizam funções normais do sangue como combate a infecções (realizado pelos linfócitos), carreação de oxigênio para os tecidos (realizada pela hemoglobina) e dificuldade para coagulação (função das plaquetas). Por esta razão, os pacientes com leucemia frequentemente desenvolvem infecções (devidas à diminuição no número de linfócitos), anemia (em virtude da baixa produção de hemoglobina) e sangramentos (por causa da deficiência de plaquetas) (Carvalho et al., 2008).

Os principais sinais e sintomas são: febre (que pode dever-se à leucemia ou à infecção associada); fraqueza e fadiga; perda de apetite e peso; sangramentos com facilidade; manchas roxas na pele (hematomas e equimoses); suores noturnos; dor nos ossos e nas juntas; dor abdominal devido ao aumento do baço (Carvalho et al., 2008).

Diagnóstico

Para identificar a causa dos sintomas, o médico deve perguntar sobre o histórico e realizar o exame físico, além de exames sanguíneos laboratoriais. Com isso, levanta-se a hipótese diagnóstica – leucemia – porém a confirmação realmente só é feita mediante a punção da medula óssea (mielograma).

O diagnóstico definitivo é feito por meio da análise microscópica da medula óssea e da realização de imunofenotipagem (para avaliação do tipo de leucemia) e citogenética (análise das alterações genéticas das células blásticas). O envolvimento do sistema nervoso deve ser avaliado pela coleta e estudo do líquido cefalorraquidiano (liquor) (Carvalho et al., 2008).

Tratamento

Assim que o diagnóstico é estabelecido o paciente deve ser submetido ao tratamento quimioterápico inicial, denominado indução da remissão. O principal objetivo é a chamada remissão, que é o desaparecimento das células blásticas na medula óssea. Quando a remissão é atingida, a produção normal dos glóbulos vermelhos, brancos e plaquetas é restabelecida (Carvalho et al., 2008). As drogas mais utilizadas nessa fase são: Citarabina ou *Aracytin*, por 7 a 10 dias; e Idarrubicina ou Daunorrubicina. Geralmente utiliza-se dois cursos de tratamento nessa fase.

Nos casos de leucemia promielocítica ou M3, um derivado da vitamina A, chamado ácido all-trans-retinóico (ATRA), por via oral, é acrescentado ao tratamento. Essa medicação faz que uma alteração citogenética específica, denominada translocação 15:17, ajude na maturação das células leucêmicas desse subtipo de LMA (Carvalho et al., 2008).

Já o tratamento pós-remissão depende da idade, das condições clínicas e, principalmente, dos resultados da citogenética podendo variar da intensificação das doses quimioterápicas em um ou mais ciclos até o uso das diversas modalidades de transplante de medula óssea (TMO), autólogo ou alogênico.

Uma droga chamada Mylotarg (anticorpo monoclonal) foi lançada no mercado em 2008, e pode ser usada em pacientes idosos com recidiva da leucemia pós-tratamento (Carvalho et al., 2008). Além disso, cuidados gerais devem ser tomados, como a colocação de um cateter vascular para obter uma via adequada de infusão

para a quimioterapia, o uso de antibióticos e a realização de transfusões, que geralmente são necessárias. O uso de drogas como o Alopurinol, que impede o acúmulo do ácido úrico resultante da destruição das células malignas pela quimioterapia, é recomendável. Alguns antimicrobianos de uso preventivo são também utilizados. Como a quimioterapia leva a períodos prolongados de diminuição de glóbulos brancos (neutrófilos) com alto risco de infecções graves, podem ser usados medicamentos que estimulam a produção normal dessas células, como G e GM-CSF (fatores estimuladores de colônias de granulócitos de monócitos) (Carvalho et al., 2008).

Leucemia Linfoide Aguda (LLA)

A leucemia linfoide aguda resulta na produção descontrolada de blastos de características linfoides, com redução na produção normal de glóbulos vermelhos, brancos e plaquetas (Carvalho et al., 2008). A LLA desenvolve-se a partir dos linfócitos primitivos que podem se encontrar em diferentes estágios de desenvolvimento.

O principal método de classificação é a imunofenotipagem. Também aqui a citogenética é uma metodologia importante para auxiliar no diagnóstico, na classificação, no prognóstico e para orientar o protocolo de tratamento. Além disso é importante considerar a idade do paciente, a contagem inicial de glóbulos, as condições clínicas e o envolvimento ou não do sistema nervoso, testículos e gânglios (Carvalho et al., 2008).

De acordo com estatísticas do INCA, o risco de desenvolver leucemia linfoide aguda é maior em crianças de até cinco anos. Após essa idade, o risco declina lentamente até a faixa dos 20 anos, começando novamente a aumentar lentamente após os 50 anos. Cerca de 40% dos casos de LLA acontecem em adultos sendo sua prevalência maior em homens que em mulheres e em pessoas caucasianas que negras.

De acordo com o INCA e dados divulgados pelo *American Cancer Society*, apesar de a maioria dos casos de leucemia linfoide aguda ocorrer em crianças, a maioria das mortes pela doença ocorre em adultos. Isso se dá devido às diferenças da própria doença nas distintas faixas etárias, assim como do tipo de tratamento, uma vez que o organismo das crianças, muitas vezes, pode lidar com um tratamento mais

agressivo melhor do que o dos adultos, ou mesmo devido a alguma combinação terapêutica diferente.

Sinais e sintomas

A leucemia linfóide aguda apresenta sinais e sintomas muito parecidos com os da leucemia mieloide aguda. No entanto, os pacientes apresentam mais frequentemente adenomegalias e aumento do baço (Carvalho et al., 2008).

Diagnóstico

Assim como nos casos de leucemia mieloide aguda, o diagnóstico é dado pelo estudo completo da medula óssea – com mielograma, imunofenotipagem e citogenética. São de particular importância os testes que determinam a presença do cromossomo Filadélfia, uma vez que esses casos merecem tratamento diferenciado (Carvalho et al., 2008).

Tratamento

O tratamento é realizado com quimioterapia. Os pacientes necessitam ser tratados assim que o diagnóstico é confirmado, e o objetivo inicial também aqui é a remissão, com restauração da produção normal de glóbulos vermelhos, brancos e plaquetas (Carvalho et al., 2008).

No tratamento da leucemia linfóide aguda, a combinação de várias drogas é utilizada para controle da doença. É importante que o tratamento seja escolhido adequadamente (protocolo) e seguido para oferecer maior chance de cura aos pacientes. Hoje, mais de 70% das crianças com LLA são curáveis e cerca de 50% dos adultos jovens podem se curar. Os melhores resultados são alcançados com a escolha do melhor protocolo, baseado na idade, no quadro clínico, nos resultados laboratoriais e na resposta ao tratamento inicial (Carvalho et al., 2008).

A presença de fatores prognósticos desfavoráveis – como a presença do cromossomo Filadélfia, ou até a recidiva da doença geralmente leva a uma abordagem terapêutica mais agressiva, envolvendo quimioterapia, transplante de medula óssea ou o inibidor da tirosinoquinase (mesilato de imatinib).

A fase inicial de tratamento é chamada de indução e deve abranger o tratamento ou a prevenção da doença no sistema nervoso central, que inclui a quimioterapia intratecal, isso é, no liquor. Uma vez obtida a remissão, os pacientes são submetidos a ciclos de quimioterapia denominados consolidação; posteriormente, é feita a manutenção, tendo o tratamento a duração aproximada de dois anos (Carvalho et al., 2008).

Manifestações clínicas

Indivíduos com diagnóstico de leucemia podem apresentar manifestações clínicas em cavidade bucal, seja decorrente da própria doença ou do tratamento quimioterápico e/ou radioterápico. Por esta razão, a presença do cirurgião-dentista na equipe onco-hematológica é de suma importância pois é responsável pelo diagnóstico e tratamento dessas manifestações, o que tende a reduzir a morbidade destas, além de aumentar a qualidade de vida e bem-estar dos pacientes.

Manifestações orais verificadas ao diagnóstico

As manifestações clínicas iniciais da leucemia podem se apresentar na cavidade bucal, o que pode levar o paciente a procurar atendimento odontológico especializado acreditando que seja um problema localizado. Diante disso, cabe ao cirurgião-dentista conhecer e estar sempre alerta a essas manifestações, visto que muitas vezes será o responsável por um diagnóstico inicial, tendo influência direta no prognóstico do paciente.

As manifestações bucais podem estar presentes em até 89% dos estágios iniciais da leucemia, o que demonstra relevância para a presença do cirurgião-dentista na equipe multidisciplinar. Dentre os sinais bucais da doença podemos citar: infiltração leucêmica gengival, processos inflamatórios gengivais acentuados, sangramentos espontâneos gengivais; além de sangramentos de submucosa bucal (Andrade; Santos; Freitas, 2008).

As lesões estomatológicas podem ser divididas em primárias, causadas pela infiltração de células malignas nas estruturas bucais, principalmente gengiva e ossos, secundárias, resultantes da pancitopenia (Carneiro; Silva; Cruz, 2008; Costa; Silva;

Macedo, 2011; Morais et al., 2014) e terciárias, quando associadas ao tratamento mielossupressivo e imunossupressivo (Frazão et al., 2012; Stolz et al., 2011).

Dentre as lesões orais de causa primária tem-se hiperplasia gengival, que se manifesta sequencialmente, com o aumento da papila interdental, da gengiva marginal e inserida. Verifica-se também hiperplasia gengival generalizada (exceto nos desdentados) que em alguns casos recobre toda a coroa dentária e que, em casos mais graves, pode complicar com necrose do ligamento periodontal e osso alveolar. Em função da infiltração celular, a gengiva se torna friável e sangrante, além de mais suscetível a gengivites. Úlceras podem ser encontradas na mucosa do palato, assoalho oral e língua (Andrade; Santos; Freitas, 2008; Carneiro; Silva; Cruz, 2008; Costa; Silva; Macedo, 2011; Morais et al., 2014; Stolz et al., 2011).

A leucopenia, principalmente a granulocitopenia, é responsável pela ocorrência de infecções oportunistas fúngicas, principalmente da espécie *Candida sp*, cuja manifestação mais comum, de acordo com Ribeiro et al. (2012), é a queilite labial; infecções causadas por bactérias gram negativas e por vírus, sendo o Herpes simples o mais comum devido à sua predileção por mucosa queratinizada. A granulocitopenia favorece a gengivite e as ulcerações em todos os pacientes com leucemia (Andrade; Santos; Freitas, 2008; Costa; Silva; Macedo, 2011).

Como manifestações da pancitopenia comumente encontra-se mucosa oral cianótica ou pálida devido à intensa anemia, petéquias em lábios, gengiva, assoalho oral e língua devido à trombocitopenia, podendo ocorrer também hemorragias volumosas (Costa; Silva; Macedo, 2011).

Manifestações orais decorrentes da toxicidade oral aguda (durante quimioterapia)

A quimioterapia pode gerar complicações diretas na mucosa oral, que variam de acordo com a droga e o estado geral do paciente.

Na imunossupressão severa, as drogas quimioterápicas podem apresentar toxicidade medular, e o paciente fica suscetível a estados que podem levar à morbidade e mortalidade (Mcguire et al., 1993). Entretanto, de acordo com alguns fatores como condições gerais do paciente e protocolo terapêutico, sem qualquer tratamento específico, a mucosa oral costuma cicatrizar em torno de duas semanas.

As complicações estomatológicas mais frequentes associadas ao tratamento das doenças hemato-oncológicas são: mucosite, infecções, disfunções glandulares,

alterações no paladar e dor (Soares, 2004; Hespanhol, 2007; Hespanhol et al., 2010; Frazão et al., 2012; Lopes; Nogueira; Lopes, 2012; Salvato, 2012).

Podem se dar por dois mecanismos: por ação direta da droga sobre os tecidos orais ou estomatotoxicidade direta, quando surgem mucosites em função da atrofia epitelial e necrose decorrente; e por alterações induzidas em outros tecidos, ou estomatotoxicidade indireta (Costa; Silva; Macedo, 2011).

As reações tóxicas são comumente vistas na região oral por conta da reprodução celular do epitélio da boca que ocorre com frequência similar ao crescimento tumoral. Após o 5º dia do início do tratamento quimioterápico antileucêmico, a boca volta a ser alvo de infecções. A diversidade das drogas utilizadas nos protocolos antineoplásicos causa o surgimento de diversas lesões orais, que variam desde a forma sistêmica de candidoses a mucosites.

Abaixo, as principais alterações orais decorrentes da leucemia e do tratamento antileucêmico, suas implicações e formas de tratamento:

Mucosite oral (MO)

A MO é a manifestação clínica aguda mais comum em pacientes onco-hematológicos submetidos a quimioterapia citotóxica, causada pela estomatotoxicidade direta desses compostos químicos.

Trata-se de lesões inflamatórias na cavidade bucal, com acometimento principal da mucosa não ceratinizada, com consequente alteração de cor e textura que surge, geralmente, nos primeiros dez dias após iniciar o tratamento quimioterápico (Caldas et al., 2021).

Essas lesões podem acometer diversos graus de severidade, que serão determinados de acordo com a profundidade de perda tecidual associado à perda de função e sintomatologia dolorosa. Ao passo que o tratamento antineoplásico progride, é comum agravar o quadro clínico de mucosite, e por este motivo, existem diversas escalas de graduação para avaliar a severidade dessa condição (Caldas et al., 2021). Dentre as escalas mais conhecidas, destaca-se a da Organização Mundial de Saúde (OMS) e do *National Cancer Institute* – Instituto Nacional do Câncer.

Seguindo a classificação de mucosites da OMS: Grau 0: ausência de sintomatologia; Grau 1: eritema e sintomatologia dolorosa; Grau 2: úlceras dolorosas, sem alteração na alimentação; Grau 3: úlceras dolorosas, alimentação por ingestão

de líquidos e pastas; Grau 4: impossibilidade de alimentação, alimentação via parenteral/enteral.

Recomenda-se a aplicação tópica de laser de baixa intensidade (LBI), que facilita a eliminação e controle da infecção, além de promover uma cicatrização mais rápida. Alguns autores ainda recomendam o uso de Nistatina e bochechos com gluconato de clorexidina, na prevenção de complicações orais da leucemia (Epstein et al., 1992).

Importante mencionar ainda a utilização do LBI de forma profilática que, deve ser iniciada no primeiro dia de quimio e/ou radioterapia, no comprimento de onda vermelho, de 3 a 10s por ponto, de 1 em 1 cm em toda a mucosa bucal, palato, assoalho e língua. Já nos casos de pacientes submetidos ao transplante de medula óssea as aplicações devem prosseguir até a recuperação imunológica e restabelecimento da proliferação celular, entretanto, durante 15 dias após o transplante, nas sessões diárias de laserterapia, é interessante alternar entre os comprimentos de onda vermelho e infravermelho, buscando ora preferencialmente o alívio da dor, ora a aceleração da cicatrização (Lizarelli, 2010).

Hipossalivação x Xerostomia

Definida como a sensação de boca seca, a xerostomia pode estar acompanhada ou não da hipossalivação, que compreende a produção incompetente de saliva. Esses efeitos colaterais, quando associados à terapia quimioterápica de forma exclusiva, tendem a ser transitórios, ou seja, após finalizado o tratamento, esses efeitos tendem a regredir, sendo denominados de efeitos agudos da terapia antineoplásica. As drogas quimioterápicas, por estarem em alta concentração no fluido salivar, afetam as glândulas salivares, com conseqüente dilatação, ou em alguns casos, a degeneração glandular. Outro fator também importante é a hipertermia secundária, que pode contribuir para o surgimento da xerostomia, além da diminuição quantitativa e qualitativa da saliva. Além disso, essa modificação proporciona um pH bucal mais ácido, o que altera a flora bacteriana bucal de gram-positiva para gram-negativa (CALDAS et al., 2021).

Pode-se dizer que a xerostomia é a segunda manifestação bucal mais frequente da quimioterapia, perdendo apenas para a mucosite oral (MO). A sensação de boca seca e diminuição do fluxo salivar impactam sobretudo na nutrição, fala e

deglutição, além de causarem dor e contribuírem com o surgimento ou aumento de outras lesões gerando um grande impacto na qualidade de vida do paciente.

De acordo com o grau em que a disfunção se encontra, existem algumas opções de tratamento usualmente empregadas que visam reestabelecer as funções, aliviar sintomas, evitar ou reabilitar possíveis consequências. Essas modalidades são divididas em dois grupos: endógenas ou exógenas. A primeira visa a substituição ou o aprimoramento da função das glândulas salivares, por meio de medicamentos como a pilocarpina, através da estimulação da secreção de compostos salivares. Já a segunda, implica na utilização tópica de substitutos da saliva, reestabelecendo dessa forma a sensação próxima do normal. O uso tópico de flúor neutro também é preconizado para a prevenção de cáries, uma vez que esses pacientes ao apresentar fluxo reduzido, aumentará a predisposição ao desenvolvimento de lesões de cárie (Caldas et al., 2021).

O uso de alternativas não medicamentosas também deve ser priorizado, uma vez que esses pacientes já estão sob o constante uso de outros fármacos. Dentre essas opções estão a acupuntura, estimulação elétrica leve, laserterapia de baixa potência (LBP) – usada como bioestimulador das glândulas salivares demonstra uma queda significativa do desenvolvimento e severidade da hipossalivação – e outras técnicas que visam à estimulação e consequente melhoria dos sintomas.

Também é importante aconselhar o paciente a manter uma maior ingestão hídrica, evitar o consumo de bebidas ácidas como café, refrigerantes e chás e utilizar balas ou gomas de mascar sem açúcar para auxiliar a estimulação glandular, uma vez que alguns pacientes relatam melhora com esta prática.

Disgeusia/hipogeusia

A diminuição do paladar pode se caracterizar pela diminuição leve (hipogeusia) ou alteração dos quatro paladares (disgeusia) por período indeterminado. Nos pacientes submetidos ao tratamento antineoplásico, o maior propulsor dessa disfunção são as alterações nas glândulas salivares, com consequente xerostomia e redução qualiquantitativa do fluxo salivar e da microflora oral residente, o que altera a estrutura das papilas gustativas ou até mesmo citotoxicidade direta sobre elas (Caldas et al., 2021).

A redução do paladar está diretamente relacionada à redução da ingestão alimentar, fator que pode agravar a condição sistêmica do paciente. É preciso, entretanto, aguardar a resposta do paciente frente a essa alteração, pois é variável entre indivíduos e pode normalizar de forma gradativa após o término do tratamento antineoplásico. Durante esse período, é recomenda-se o aconselhamento nutricional com cuidados individualizados, maior ingestão de líquido e tratamentos voltados para uma melhor produção de saliva, aliado ainda à suplementação de zinco.

Disfagia

A disfagia trata-se de uma dificuldade na deglutição, seja de saliva, seja de alimentos. Esse sintoma pode variar entre leve, moderado ou severo, além de acometer o paciente de forma isolada ou secundariamente a outros agravos, como a MO, trauma e hipossalivação. Devido à influência de quimioterápicos na produção qualiquantitativa de saliva, como consequência, há a deficiência da amilase, o que acarreta na má lubrificação da mucosa orofaríngea e evolui para um quadro de sintomatologia dolorosa ao se alimentar, com possibilidade de utilização de vias não orais para a alimentação (Caldas et al., 2021).

Essa complicação pode levar a quadros de déficit nutricional, o que propicia menor adesão ao tratamento antineoplásico, queda de imunidade entre outros agravos à saúde geral do paciente, o que interfere diretamente no prognóstico.

O tratamento da disfagia consiste em evitar a aspiração ou impactação alimentar, bem como diminuir a morbidade proveniente das complicações já instaladas. Dentre as possibilidades terapêuticas estas são realizadas pelo fonoaudiólogo através de exercícios que estimulam a musculatura e alterações na dieta que devem ser direcionadas pelo nutricionista.

Nesses casos, cabe ao cirurgião-dentista identificar, diagnosticar e direcionar o caso, o que é fundamental para a elucidação do quadro clínico.

Infecções oportunistas

Por apresentarem imunossupressão, barreiras mucosas comprometidas e alteração na microflora bucal advinda da terapia antineoplásica, o quadro clínico

desses pacientes encontra-se agravado de forma frequente por infecções, tanto de natureza fúngica, quanto bacteriana ou viral (Caldas et al., 2021).

Dentre as infecções fúngicas que atingem os pacientes em tratamento, a candidíase apresenta maior prevalência. Essas infecções são propiciadas principalmente, pela manifestação de fungos do gênero *Candida sp.* Na cavidade bucal desses indivíduos que, diante das alterações oriundas da quimioterapia, apresentam a manifestação clínica de candidíase pseudomembranosa, candidíase eritematosa, candidíase atrófica crônica e queilite angular (Caldas et al., 2021). Devido a sua alta incidência, a disseminação hematogênica desses patógenos pode ocasionar sepse, o que expõe o paciente a um risco aumentado de morte.

O protocolo de tratamento, apesar de variar de acordo com a espécie de *Candida* e gravidade da doença, consiste no uso de antifúngicos tópicos. Nistatina suspensão oral e Miconazol gel, devem ser priorizados em pacientes oncopediátricos. Devido à alta taxa de recidiva, é necessário o prolongamento do uso da Nistatina mesmo após o desaparecimento das lesões pelo prazo de 7 dias a 4 semanas, bem como orientação, reforço e supervisão da higiene oral desses pacientes, não só como parte do tratamento, mas como prevenção da disseminação deste quadro infeccioso. Em casos mais graves em que requer o uso de medicamentos sistêmicos, esses podem ser realizados pela via intravenosa em ambiente hospitalar (Caldas et al., 2021).

Dentre as infecções virais, a mais comumente encontrada, com incidência em cerca de 13,6% dos pacientes pediátricos com LLA é o herpes simples, seguida do herpes zoster. Observa-se que lesões de herpes afetam a mucosa intrabucal ou peribucal e têm evolução com seu período clínico ativo entre 2 a 4 dias, com o aparecimento de máculas, que evoluem para vesículas e bolhas, contendo um exsudado inflamatório seroso, que rompem e transformam-se em lesões com áreas centrais ulceradas, com variação em tamanho e número. Essas manifestações geralmente expressam dor, linfadenopatia e febre (Caldas et al., 2021).

O protocolo de tratamento consiste no uso de antivirais como Aciclovir (via tópica, oral ou endovenosa) ou Valaciclovir (via oral). Além também, da aplicação de laser de baixa potência (LBP) na fase de vesículas, que devido à sua capacidade analgésica e reparo tecidual, auxilia na redução da sintomatologia dolorosa das lesões, podendo ou não ser associada à terapia fotodinâmica. A terapia fotodinâmica (PDT) se mostrou uma nova abordagem para casos de lesões com infecção e/ou em

uma fase infectada e consiste, de acordo com o protocolo de Lizarelli (2010), no rompimento das vesículas com agulha estéril, aplicação de solução aquosa de azul de metileno a 0,05%, aguardar dois minutos e então irradiar com laser vermelho em um único ponto, ou no centro da lesão. Já na fase seguinte, de ulceração, o objetivo torna-se apenas estimular a cicatrização, sendo o laser de baixa intensidade vermelho, em baixíssimas doses por duas a três sessões, o mais indicado. Nunes et al. (2020) através de estudo analisou que a resposta frente à fotobiomodulação profilática com LBP no comprimento de onda vermelho em pacientes pediátricos sob tratamento quimioterápico demonstrou ser positiva contra o advento de infecções oportunistas.

Dentre as infecções, as de origem bacteriana são as que mais preocupam, pois são capazes de afetar dentes, gengiva e mucosa. Por esse motivo, há uma necessidade de cuidados odontológicos prévios ao tratamento quimioterápico através da remoção de possíveis focos infecciosos, além de reforçar bons hábitos de higiene oral com o objetivo de evitar futuras complicações (Caldas et al., 2021).

Antes de iniciar o tratamento antineoplásico o recomendado é que o paciente realize uma avaliação odontológica minuciosa seguida de adequação do meio bucal, com o propósito de reduzir ou erradicar focos infecciosos. As principais infecções bacterianas apresentadas pelos pacientes são as doenças periodontais (gengivite e periodontite), que culminam em sangramento gengival recorrente, sendo a gengivite a alteração mais frequente.

Os sinais e sintomas mais comuns de infecção são: febre e desconforto doloroso. Uma vez instalada a gengivite, ela promove o aumento do risco de sangramento espontâneo, aliado ao fato de que drogas quimioterápicas induzem à queda no número de plaquetas, o que modifica a hemostasia (Caldas et al., 2021).

Em seu estudo, Martins et al. (2002), relatam que, em pacientes leucêmicos, mesmo depois de duas semanas após o fim do tratamento quimioterápico, é frequente a presença de *Porphyromonas gingivalis*, bactéria que, em situação de imunossupressão, demonstra-se em condições favoráveis para causar bacteremias. Este quadro é comumente visto uma vez que, existe uma redução da capacidade natural de combate da flora bacteriana normal da cavidade bucal, o que gera um desequilíbrio e facilita o surgimento de infecções. Estudos comprovam que o aparecimento dessas lesões está intimamente relacionado à qualidade da higiene bucal do paciente durante a quimioterapia. Sendo assim, uma adequação da higiene

oral é primordial para a prevenção do aparecimento de lesões dessa natureza, visto que essa condição pode ocasionar um quadro hemorrágico.

Lopes et al. (2012) afirmam que a maioria dos pacientes não realiza tratamento odontológico antes de iniciar o tratamento quimioterápico, o que aumenta o risco de infecções futuras, durante a mielossupressão. Corroborando com esses dados, Santos et al. (2003), em estudo, analisaram que todos os 33 pacientes não foram acompanhados por cirurgião-dentista na equipe de tratamento multidisciplinar e somente 10 pacientes foram orientados sobre a importância em se manter uma saúde bucal satisfatória (Caldas et al., 2021). Assim, percebe-se a importância da presença do CD na equipe multidisciplinar não só para adequação do meio bucal antes da quimioterapia, como também para a orientação de higiene bucal, e tratamento das lesões decorrentes do tratamento antineoplásico.

Assim, com base em todas as alterações bucais exploradas neste trabalho e suas implicações, consegue-se ver mais claramente a importância da inclusão e participação do cirurgião-dentista na equipe multidisciplinar oncológica. Suas habilidades e conhecimento são de suma importância não somente no diagnóstico dessas doenças, como também no seu tratamento. É importante ressaltar que, muitas vezes, a correta intervenção no momento correto do tratamento tende a gerar melhores prognósticos e bem-estar ao paciente. Podendo em muitos casos até evitar o óbito.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

As manifestações da cavidade bucal são frequentes em doenças onco-hematológicas podendo preceder ou ocorrer concomitante às outras manifestações, funcionando assim como um mecanismo de alarme para o diagnóstico das mesmas.

Cabe ao cirurgião-dentista estar alerta a esses sinais, principalmente devido ao fato de ser um dos primeiros profissionais da saúde a entrar em contato com esse tipo de paciente sistêmico. Isso se deve ao fato que, o paciente, ao notar tais sinais iniciais, tende a procurar atenção especializada com mais antecedência, ou seja, o cirurgião-dentista.

Ainda durante o tratamento antineoplásico, é importante o conhecimento dessas lesões pois assim é possível ajudar o paciente no diagnóstico e na prevenção de comorbidades, diminuindo a morbimortalidade e contribuindo para o bem-estar do paciente.

O aparecimento dessas lesões deve-se tanto ao mecanismo fisiopatológico da doença quanto como consequência da toxicidade dos fármacos e quimioterápicos. A correta identificação dessas lesões gera uma mudança positiva com relação ao diagnóstico, uma vez que integrando os conhecimentos médicos e odontológicos, provenientes da equipe multidisciplinar, é possível uma abordagem mais adequada, que permite diagnosticar uma patologia sistêmica por meio de determinadas manifestações bucais ou ainda identificar e tratar os possíveis efeitos colaterais do tratamento antineoplásico, garantindo a este maior eficácia e melhor prognóstico.

É por esta razão que a presença do cirurgião-dentista na equipe multidisciplinar torna-se de extrema importância, uma vez que somente ele é capaz de diagnosticar e tratar essas complicações de forma a trazer maior conforto para o paciente.

REFERÊNCIAS

Boddu P, Chenb PL, Nagarajan P, Priet VG, Won A, Chambers M, et al. Necrotizing fungal gingivitis in a patient with acute myelogenous leukemia: Visible yet obscure. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 2017;30(1):50-4.

Bortolheiro TC, Chiattoni CS. Leucemia mielóide crônica: história natural e classificação. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter* 2008; 30(supl 1):3-7.

Carneiro FM, Silva RCP, Cruz LA. Manifestações bucais das leucemias agudas na infância. *Arquivos Brasileiros de Odontologia* 2008; 4(1):40-4.

Costa SS, Silva AM, Macedo IAB. Conhecimento de manifestações orais da leucemia e protocolo de atendimento odontológico. *Revista de Odontologia da Universidade Cidade de São Paulo* 2011; 23(1):70-8.

Demirer S, Ozdemir H, Sencan M, Marakoglu I. Gingival hyperplasia as an early diagnostic oral manifestation in acute monocytic leukemia: a case report. *European journal of dentistry* 2007; 1(2):111-4.

Fatahzadeh M, Krakow AM. Manifestation of acute monocytic leukemia in the oral cavity: a case report. *Spec Care Dentist* 2008; 28(5):190-94.

Frazão COB, Alfaya TA, Costa RC, Gouvêa CVD, Morais AP. Pacientes oncológicos pediátricos: Manifestações bucais da terapia antineoplásica. *Revista Saúde e Pesquisa* 2012; 5(3):587-92.

Menezes L, Rao JR. Acute myelomonocytic leukemia presenting with gingival enlargement as the only clinical manifestation. *Journal of Indian Society of Periodontology* 2012; 16(4):597-601.

Ribeiro BB, Guerra LM, Galhardi WMP, Cortellazzi KL. Importância do reconhecimento das manifestações bucais de doenças e de condições sistêmicas

pelos profissionais de saúde com atribuição de diagnóstico. *Odonto* (São Bernardo do Campo). 2012; 20(39): 61-70.

Santos PSS, Fontes A, Andrade F, Sousa SCOM. Gengival leukemic infiltration as the first manifestation of acute myeloid leukemia. *Otolaryngology - Head and Neck Surgery*. 2010; 143:465-66.