

Investigação original

Avaliação retrospectiva das alterações orais em crianças com leucemia linfoblástica aguda



Emmily T F Pinto, Salomão I M L Queiroz*, Patrícia G P Goncalves, Bruno C V Gurgel

Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, RN, Brasil

INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

Historial do artigo:

Recebido a 21 de Fevereiro de 2018

Aceite a 21 de Maio de 2018

On-line a 28 de Junho de 2018

Palavras-chave:

Câncer
Crianças
Leucemia
Mucosa

R E S U M O

Objetivo: Avaliar as alterações estomatológicas de paciente com leucemia linfoblástica aguda (LLA) em quimioterapia, bem como as abordagens terapêuticas utilizadas.

Métodos: Foi realizada uma avaliação retrospectiva por meio da coleta de dados nos prontuários de crianças que estiveram em tratamento oncológico nos últimos 18 anos em um serviço de atendimento a pacientes oncológicos na cidade de Natal (LIGA). Foram avaliadas as variáveis sexo, idade, raça, manifestação oral antes e durante o tratamento quimioterápico, doenças sistêmicas simultâneas a leucemia e suas possíveis associações. Ressalta-se que um mesmo paciente pode apresentar mais uma manifestação oral.

Resultados: A amostra foi constituída por 71 prontuários de pacientes. A mucosite oral foi a alteração mais frequente (72,1%), seguida pela hiperemia (32,8%), petéquias (23%), candidíase (13,1%), fungo (4,9%), sangramento gengival (4,9%), hiperplasia, xerostomia e herpes (ambos com 3,3%), queilite, ulceração e despapilação do dorso da língua (ambos com 1,6%). A mucosite esteve mais presente no sexo feminino, sendo essa associação estatisticamente significativa ($p=0,020$).

Conclusão: É evidente a alta ocorrência de lesões orais durante o tratamento quimioterápico em crianças com LLA. Algumas dessas lesões podem ser evitadas ou minimizadas pela atuação do Cirurgião-Dentista, na tentativa de diminuir a morbidade relacionada a essas complicações bucais, aumentando o conforto e a qualidade de vida dos pacientes durante a terapia. (Rev Port Estomatol Med Dent Cir Maxilofac. 2018;59(1):30-35)

© 2018 Sociedade Portuguesa de Estomatologia e Medicina Dentária.

Publicado por SPEMD. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

* Autor correspondente.

Correio eletrónico: salomaoisrael10@gmail.com (Salomão Israel Monteiro Lourenço Queiroz).

<http://doi.org/10.24873/j.rpemd.2018.06.224>

1646-2890/© 2017 Sociedade Portuguesa de Estomatologia e Medicina Dentária. Published by SPEMD.

This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Retrospective evaluation of oral changes in children with acute lymphoblastic leukemia

A B S T R A C T

Keywords:

Cancer
Children
Leukemia
Mucosa

Objective: To evaluate the stomatologic changes in a patient with acute lymphoblastic leukemia (ALL) under chemotherapy, as well as the therapeutic approaches used.

Methods: A retrospective evaluation was carried out by collecting data on oncological cancer treatment in the town of Natal (LIGA). The evaluated variables were sex, age, race, oral manifestations before and during the chemotherapeutic treatment, simultaneous systemic diseases and possible associations. It should be emphasized that a single patient may present more than one oral manifestation.

Results: Seventy-one patients were evaluated. Oral mucositis was the most frequent alteration (72.1%), followed by hyperemia (32.8%), petechiae (23%), candidiasis (13.1%), fungus (4.9%), gingival bleeding (4.9%), hyperplasia (3.3%), xerostomia (3.3%), herpes (3.3%), cheilitis (1.6%), ulceration (1.6%) and depolarization of the back of the tongue (1.6%). Mucositis was more present in women, with a statistically significant association ($p = 0.020$).

Conclusion: There is a high incidence of lesions during chemotherapy in children with ALL. This incidence can be minimized by the dentist, in an attempt to reduce morbidity and oral complications, thus increasing the patient's comfort and quality of life during therapy. (Rev Port Estomatol Med Dent Cir Maxilofac. 2018;59(1):30-35)

© 2018 Sociedade Portuguesa de Estomatologia e Medicina Dentária.

Published by SPEMD. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introdução

O câncer é a maior causa de morte por doenças em crianças e adolescentes, 13% a 24% nos países desenvolvidos.¹ A neoplasia maligna mais prevalente nesta faixa etária é a leucemia, 25% a 50% de todos os tipos de câncer que acometem crianças e adolescentes.²

As leucemias ocorrem devido à proliferação desorganizada dos blastos. Com o acúmulo de blastos na medula óssea, as outras células sanguíneas são suprimidas e à medida que a doença progride e excesso de blastos pode ganhar a corrente sanguínea e infiltrar outros tecidos.^{1,2} A leucemia é subdividida em grupos. A primeira divisão ocorre nas formas aguda e crônica (evolução da doença), e a segunda divisão ocorre de acordo com a linhagem celular afetada, sendo denominadas leucemias mielóides e linfóides.^{1,3} A leucemia linfoblástica aguda (LLA) é o tipo mais comum na infância.^{2,4}

Os pacientes com LLA em tratamento quimioterápico apresentam manifestações bucais em 30-95% dos casos.⁵⁻¹¹ Esses pacientes também podem apresentar infiltração leucêmica gengival, processos inflamatórios gengivais acentuados, sangramentos gengivais espontâneos e sangramento submucoso bucal, devido à trombocitopenia.^{5,7}

Durante o tratamento antineoplásico, as lesões orais (mucosite, xerostomia e infecções virais ou fúngicas) podem surgir como reações adversas, sendo as manifestações orais são mais comuns na fase de indução.⁸⁻¹²

A quimioterapia deveria destruir as células malignas, mas devido ao seu mecanismo de ação inespecífico, acaba agindo

também nos tecidos normais, principalmente naqueles que possuem rápida divisão celular (mucosa bucal).^{10,12}

Sabe-se, que fatores como tipo de droga, dose e frequência do tratamento, tipo de malignidade, idade e hábitos de higiene oral do paciente, afetam diretamente a severidade dessas lesões.^{9,11}

Essas complicações orais podem ser graves e interferir na terapêutica médica, ocasionando complicações sistêmicas que podem afetar a qualidade de vida dos pacientes.^{4,6,11} O cirurgião-dentista (CD) é indispensável nesse contexto com o diagnóstico e ao longo do tratamento, promovendo o controle dos focos de infecção e aliviando o desconforto.⁶

Partindo da hipótese que altas frequências de lesões orais em pacientes com LLA submetidos ao tratamento quimioterápico perdem em qualidade de vida, sendo o CD indispensável na melhora desse quadro o objetivo deste estudo é avaliar as alterações estomatológicas mais frequentes, bem como as abordagens terapêuticas mais utilizadas.

Métodos

Trata-se de um estudo transversal, tendo como unidade de observação e análise a criança com LLA. Foram utilizados os dados presentes em prontuários da Casa Durval Paiva e Policlínica (1998-2016). Este projeto foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Rio Grande do Norte.

Foram incluídos pacientes pediátricos do sexo masculino ou feminino, com idades entre 1-16 anos, diagnosticados com

LLA que foram submetidos ao tratamento antineoplásico quimioterápico.

Foram registradas informações como identificação e os dados demográficos dos pacientes (gênero, idade, naturalidade), informações relativas à história clínica e evolução (diagnóstico da doença, data do início e do término do tratamento oncológico) e tratamento (medicação usada no tratamento), manifestações orais presentes e o protocolo de tratamento.

A análise dos dados foi realizada no SPSS (versão 22.0), sendo os dados avaliados descritivamente e em busca de possíveis associações significativas entre as características clínicas dos pacientes e as lesões orais. Para verificar as associações significativas foram utilizados os testes do Qui-quadrado de Pearson e o Exato de Fisher. Para todos os testes, considerando um nível de significância de 5% ($P < 0,05$).

Resultados

Um total 1459 pacientes pediátricos com câncer foram identificados, destes 203 com LLA. Com a avaliação das informações presentes nos prontuários, 132 prontuários de pacientes com LLA foram excluídos por informações negligenciadas. Sendo a amostra final composta por 71 pacientes com idade média de 8,93 ($\pm 4,79$) anos, em sua maioria do sexo masculino 41 (57,7%) e da raça branca (59,2%). Com relação ao tratamento, todos os pacientes fizeram quimioterapia. A frequência da idade, raça, local de origem e sexo estão apresentados na [Tabela 1](#).

As doenças sistêmicas simultâneas a leucemia estavam presentes em 22,5% da amostra, dentre elas pneumonia (11,8%), asma (17,6%), alergia (35%), hepatite (5,9%), Síndrome de Down (11,8%), alergia e gastrite (5,9%), hepatoesplenomegalia (5,9%) e gastrite (5,9%).

Em relação ao protocolo da Quimioterapia utilizado, não há um padrão de preenchimento, o que inviabiliza a análise dessa informação. Sendo assim, tal dado somente foi observado em 12 prontuários, sendo estes utilizado o protocolo para o tratamento da leucemia aguda proposto pela Sociedade Brasileira de Oncologia Pediátrica¹².

A presença de manifestações orais decorrentes da leucemia, antes do estabelecimento da terapia antineoplásica, só foi observada em 3 (4,2%) pacientes da amostra, sendo que estas foram: Lesão Branca e infiltrado leucêmico.

No decorrer do tratamento antineoplásico, a presença de manifestações orais ocorreu em 85,9% da amostra. Sabendo que estas podem existir de forma associada, fez-se necessário, primeiro, analisar suas frequências de forma isolada, as quais estão apresentadas na [Tabela 2](#).

Isoladamente, a mucosite oral foi a lesão oral mais frequente (72,1%), seguida de hiperemia (32,8%), petéquias (23%), candidíase (13,1%), fungo (4,9%), sangramento gengival (4,9%), hiperplasia, xerostomia e herpes (ambos com 3,3%), queilite, ulceração e despapilação do dorso da língua (ambos com 1,6%).

Ao associar as patologias orais com o sexo, temos que o sexo masculino foi mais afetado, sendo a hiperemia (75%), petéquias (71,4%) e candidíase (75%). Diferentemente da herpes labial, que só ocorreu no sexo feminino. A hiperemia (82,4%), petéquias (83,3%) e a candidíase (15,8%) foram mais frequente em pacientes da raça branca.

Tabela 1. Perfil dos pacientes com LLA que possuem prontuários na Policlínica e na Casa Durval Paiva

Característica	n	%
Idade		
0-9 anos	38	53,5%
> 9 anos	33	46,5%
Sexo		
Masculino	41	57,7%
Feminino	30	42,3%
Raça		
Pardo	22	30,1%
Branco	42	59,1%
Ausente	7	9,8%
Local de origem		
Interior	38	53,5%
Capital	32	45,1%
Ausente	1	1,4%

Tabela 2. Manifestações orais durante o tratamento

Manifestações Oraís	n	%
Mucosite		
Sim	44	72,1%
Não	17	27,9%
Hiperemia		
Sim	20	32,8%
Não	41	67,2%
Hiperplasia		
Sim	2	3,3%
Não	59	96,7%
Fungo		
Sim	3	4,9%
Não	58	95,1%
Petéquias		
Sim	14	23%
Não	47	77%
Despapilação da língua		
Sim	1	1,6%
Não	60	98,4%
Candidíase		
Sim	8	13,1%
Não	53	86,9%
Sangramento Gengival		
Sim	3	4,9%
Não	58	95,1%
Xerostomia		
Sim	2	3,3%
Não	59	96,7%
Herpes		
Sim	2	3,3%
Não	59	96,7%
Ulcerações		
Sim	1	1,6%
Não	60	98,4%
Queilite		
Sim	1	1,6%
Não	60	98,4%

Sabendo que os pacientes podem ser acometidos por lesões associadas, pode-se observar nesse estudo algumas associações: mucosite e hiperemia gengival (9,8%); mucosite e hiperemia (9,8%), mucosite, hiperemia e hiperplasia gengival (1,6%); fungo (3,3%); Petéquias e despilação do dorso da língua (1,6%); mucosite, hiperemia e petéquias (6,6%); hiperemia e petéquias (1,6%); Mucosite e candidíase (8,2%); hiperemia gengival e lesão fúngica (1,6%); sangramento gengival (3,3%); petéquias (3,3%); mucosite e aftas (1,6%); mucosite, aftas, petéquias e sangramento gengival (1,6%); mucosite, candidíase e queilite (1,6%); mucosite, afta e petéquias (4,9%); xerostomia, hiperemia, ulcerações e petéquias (1,6%); mucosite e herpes (3,3%); mucosite, candidíase e aftas (1,6%); aftas (1,6%); mucosite, candidíase, hiperplasia gengival e petéquias (1,6%).

Na busca de associação entre a mucosite e as características clínicas, pode-se perceber que essa manifestação oral esteve mais presente no sexo feminino (88%), sendo essa associação estatisticamente significativa (Tabela 3). Na Tabela 4, segue a associação com as variáveis: sexo, doença sistêmica, manifestação oral antes da quimioterapia e raça.

Em relação ao protocolo de tratamento utilizado para as lesões orais, a laserterapia (Laser de baixa potência: dose de 1J e fluência de 35J/cm² com tempo de aplicação de 20 segundos por ponto e com intervalos de 24h até a remissão completa das lesões) foi a mais prevalente, sendo utilizada em 93% dos casos, sendo as demais terapias feitas com clorexidina (15,5%) e algum tipo de medicação (11,3%).

Em se tratando da frequência da severidade dos graus da mucosite tem-se que: para o Grau 0, houve 3,3%; para o Grau I, 30%, Grau II, 26,7%, Grau III, 33,3% e para o Grau IV, 6,7%.

Quando se associa o grau da mucosite com o sexo, verificou-se que dos 16 pacientes do sexo masculino que apresentaram essa manifestação, 37,5% tiveram mucosite mais severa, sendo 25% para o grau III e 12,5% para o grau IV. Os demais apresentaram mucosite com um grau de severidade menor, sendo 31,2%

para o grau II, 25% para o grau I e 6,2% para o grau 0. Dos 14 pacientes que eram do sexo feminino, nenhum apresentou mucosite grau IV nem grau 0, porém, 42,9% manifestaram a mucosite em seu grau III; 21,4% teve grau II e 35,7% grau I. Entretanto, nenhum desses dados apresentou significância estatística ($p > 0,05$).

Quando se associa a severidade da mucosite com raça, tem-se que dos pacientes brancos, 10% tiveram mucosite grau IV, 25% grau III, 35% grau II, 30% grau I e nenhum teve grau 0. Dos pacientes pardos, nenhum paciente teve mucosite grau IV, embora 55,6% manifestaram o grau III, apenas 11,1% graus 0 e II, e 22,2% grau I.

Discussão

O transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) é a melhor opção terapêutica para os pacientes com leucemias. Antes do TCTH, o paciente é submetido a um regime de condicionamento (quimioterapia) que tem como objetivo a depleção das células medulares malignas, permitir o enxerto e a colonização de células-tronco hematopoiéticas (CTH) transplantadas. Além disso, as CTH transplantadas sofreriam rejeição em um paciente minimamente imunocompetente, portanto o condicionamento também tem como objetivo suprimir o sistema imunológico e assim evitar a rejeição das células transplantadas.^{2,12}

Uma das consequências da imunossupressão é a neutropenia, quando a contagem de neutrófilos é inferior a 1500 células/ μ l. A neutropenia máxima acontece 6 a 14 dias após as primeiras doses do tratamento. Esta redução significativa dos neutrófilos torna o paciente susceptível a infecções bacterianas e fúngicas.^{1,12}

A presença de manifestações orais durante essa fase é muito elevada,⁸⁻¹⁸ mostrando a necessidade e relevância mais estudos como esse.

Tabela 3. Associações entre a mucosite oral, sexo, doença sistêmica, manifestação oral antes da quimioterapia e a raça

	Mucosite				p
	Sim		Não		
	n	%	n	%	
Sexo					
Masculino	22	61,1%	14	38,9%	0,020
Feminino	22	88,0%	3	12,0%	
Doença Sistêmica					
Sim	9	64,3%	5	35,7%	0,334
Não	35	74,5%	12	25,5%	
Manifestação antes					
Sim	2	66,7%	1	33,3%	0,718
Não	20	66,7%	10	33,3%	
Raça					
Pardo	12	75,0%	4	25,0%	0,523
Branco	27	71,1%	11	28,9%	
Idade					
0-9 Anos	23	74,2%	8	25,8%	0,468
> 9 Anos	21	70,0%	9	30,0%	

Tabela 4. Associação entre a hiperemia, sexo, doença sistêmica, manifestação oral antes da quimioterapia e a raça

	Hiperemia				p
	Sim		Não		
	n	%	n	%	
Sexo					
Masculino	15	41,7%	21	58,3%	0,060
Feminino	5	20,0%	20	80,0%	
Doença sistêmica					
Sim	5	35,7%	9	64,3%	0,515
Não	15	31,9%	32	68,1%	
Manifestação antes					
Sim	1	33,3%	2	66,7%	0,675
Não	9	30,0%	21	70,0%	
Raça					
Pardo	3	18,8%	13	81,2%	0,162
Branco	14	36,8%	24	63,2%	
Idade					
0-9 anos	11	35,5%	20	64,5%	0,428
> 9 anos	9	30,0%	21	70,0%	

As alterações da cavidade oral decorrentes da quimioterapia levam, na maioria das vezes, a um agravamento do quadro geral desses pacientes, havendo a possibilidade de interrupção do tratamento (tal interrupção diminui o controle da patologia podendo levar o paciente ao óbito) e conseqüentemente, aumento do tempo de internação hospitalar e dos custos, além de ser considerada a causa mais comum de dor oral nesses pacientes, que atingindo níveis significativos comprometem a nutrição, pois o desconforto provocado pode levar o paciente a aumentar a ingestão de alimentos pastosos ricos em sacarose⁹⁻¹⁴. Destaca-se dentre essas alterações orais as mucosites (72,1%, no presente trabalho).¹⁻¹⁴

A mucosite possui etiologia multifatorial, e sua prevalência é elevada em pacientes que se submetem a quimioterapia.^{1,14} O metotrexato (MTX) é uma das drogas mais utilizadas em crianças com leucemias, é um antagonista do ácido fólico, inibe a reprodução celular e apresenta seletividade parcial para células tumorais e toxicidade contra células normais de rápida proliferação, como as células do trato gastrintestinal e da mucosa oral, assim a fase inicial da mucosite oral ocorre geralmente imediatamente após a administração do MTX.^{2,12}

As hipóteses diagnósticas do CD diante do sangramento e do aumento gengival podem levá-lo a suspeitar que sejam decorrentes de periodontite, pois o acúmulo crônico de biofilme associado a pobre higiene bucal pode levar a este quadro clínico, mas o paciente pode apresentar os mesmos sinais de sangramento e crescimento gengival com uma excelente higiene bucal.^{4,6,10-13}

A mucosite se caracteriza por úlceras dolorosas que podem acometer todos os tecidos moles da boca e trato gastrointestinal, constituindo-se como uma resposta inflamatória da mucosa bucal às altas doses de quimioterapia e/ou radioterapia.⁸⁻¹¹ Por provocar uma condição debilitante resulta em uma queda da qualidade de vida do paciente.⁹⁻¹⁷ A ruptura da mucosa durante a mucosite, não apenas resulta em desconforto significativo como também destrói a integridade da barreira imunológica, podendo causar sepse.^{12,18}

A mucosite, como nessa pesquisa, é mais presente no sexo feminino.^{2,13,17} As mulheres parecem ser mais suscetíveis a mucosite do que os homens, possivelmente por questões hormonais, mas não há nada comprovado. Dessa forma, é possível que gênero desempenhe um importante papel como um fator de risco independente e como preditivo para a mucosite oral.¹⁷

Com relação à idade, os pacientes que estavam na faixa etária de 0-9 anos tiveram uma prevalência maior de mucosite (74,2%), fato concordante com a literatura.⁸⁻¹¹ Isso se pode se justificar pela alta atividade mitótica das células dos tecidos bucais de crianças de até 12 anos, tornando esse epitélio mais sensível a toxicidade da quimioterapia, alterando a proliferação celular, com conseqüente atrofia e perda da barreira mecânica da mucosa.^{12,13}

Em busca de melhorar entendimento da mucosite a OMS passou a avaliar o paciente de acordo com a aparência da mucosa, os sintomas e a manutenção da função, variando de Grau 0 (quando não há evidência de lesão) até Grau 4 (com úlceras confluentes e a nutrição é parenteral).^{8-11,17} Para este estudo, as lesões menos severas foram as mais frequentes, provavelmente pelo protocolo clínico de prevenção usado no

serviço, com preparo de boca antes do início do tratamento, com raras exceções.^{4,6}

A terapia com laser de baixa intensidade tem mostrado redução dos danos da mucosite nesses pacientes, pois o laser aumenta a divisão celular e a produção de colágeno. Nos tecidos gengivais, a aplicação de laser de baixa intensidade tem estimulado a síntese de DNA de fibroblastos sem alterações degenerativas, transformando os fibroblastos em miofibroblastos que podem promover o reparo tecidual, além da modulação dos nociceptores pela modificação da condução nervosa com a liberação de endorfinas e encefalinas.^{13,15}

A hiperemia foi a segunda manifestação oral mais frequente desse estudo.^{8,9} A hiperemia consiste em um aumento do volume sanguíneo em um determinado local, que pode ocorrer devido à leucopenia após a quimioterapia intensiva.¹⁷ Já a xerostomia em terceiro é um efeito colateral associado a algumas drogas da quimioterapia que alteram as funções das glândulas salivares, que pode cessar logo após o término do tratamento.^{8,15}

A frequência do acometimento por petéquias deste estudo foi condizente com a literatura.^{9,10} Sabe-se que as petéquias podem se desenvolver devido à trombocitopenia, e isso se justifica tanto pelo tratamento antineoplásico, que afeta a proliferação das células epiteliais, o que resulta em atrofia do epitélio tornando-o suscetível a traumas, quanto pela própria trombocitopenia.¹⁴

A candidíase é uma das principais infecções oportunistas observadas, causada pela *Candida albicans*, nesse estudo teve uma frequência relativamente baixa, que pode ser explicada, pela qualidade o acompanhamento odontológico.^{4,6,10}

As infecções por vírus também podem causar sérias complicações nos pacientes em tratamento para leucemia. As que geralmente ocorrem são as lesões herpéticas pelo herpes simples e herpes zoster, sendo o herpes labial a principal infecção viral nos pacientes em quimioterapia.^{8,10} Também podem apresentar sinais sistêmicos de viremia, incluindo mal-estar e anorexia.^{8,9}

A clorexidina 0,12% também foi utilizada, mas não preveniu a instalação da mucosite oral, porém, devido a sua ação antimicrobiana, ele pode diminuir a gravidade das lesões, favorecendo o quadro clínico e o estado nutricional dos pacientes.¹⁵

Cabe ressaltar que nesse estudo o número de prontuários incompletos, representando uma limitação desta pesquisa. Isso parece ser uma prática comum nessa modalidade de pesquisa.¹⁶

Conclusão

Com base nos resultados obtidos nesse estudo, fica evidente a alta ocorrência de lesões orais durante o tratamento antineoplásico. As mais prevalentes nesta amostra foram: mucosite e hiperemia. Associação entre a mucosite e o sexo foi observada, sendo o feminino mais afetado.

As alterações orais podem ser evitadas ou minimizadas pelo CD, pois esses desempenham um papel fundamental no manejo das crianças com LLA, diminuindo as morbidades relacionadas às complicações bucais, aumentando o conforto e a qualidade de vida dos pacientes.

Responsabilidades éticas

Proteção de pessoas e animais. Os autores declaram que os procedimentos seguidos estavam de acordo com os regulamentos da comissão de investigação clínica e ética relevante e de acordo com os do Código de Ética da Associação Médica Mundial (Declaração de Helsínquia).

Confidencialidade dos dados. Os autores declaram ter seguido os protocolos do seu centro de trabalho acerca da publicação dos dados de pacientes.

Direito à privacidade e consentimento escrito. Os autores declaram ter recebido consentimento escrito dos pacientes e/ou sujeitos mencionados no artigo. O autor para correspondência está na posse deste documento.

Conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

REFERÊNCIAS

1. Kellie SJ, Howard SC. – Global child health priorities: what role for paediatric oncologists? *Eur J Cancer*. 2008;44:2388-96.
2. Cézar CA, Dantas FJ, Jorge KR, et al. Tendência de mortalidade por leucemia infantil num período de 25 anos. *J Pediatr*. 2010;86:405-10.
3. Braga PE, Latorre MRDO, Curado MP. Câncer na infância: análise comparativa da incidência, mortalidade e sobrevida em Goiânia (Brasil) e outros países. *Cad. Saúde Pública*. 2002;18:33-44.
4. Santos VI, Anbinder AL, Cavalcante ASR. – Leucemia no Paciente Pediátrico: Atuação Odontológica. *Cienc Odontol Bras*, 2003;6:49-57.
5. Silva Santos PS, Fontes A, de Andrade F, de Sousa SC. Gingival leukemic infiltration as the first manifestation of acute myeloid leukemia. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2010;143:465-6.
6. Javed F, Utreja A, Bello Correa FO, Al-Askar M, Hudieb M, Qayyum F et al. Oral health status in children with acute lymphoblastic leukemia. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2012;83:303-9.
7. Angst PD, Dutra DA, Moreira CH, Kantorski KZ. Gingival inflammation and platelet count in patients with leukemia: preliminary results. *Braz Oral Res*. 2011;25:544-9.
8. Lopes IA, Nogueira DN, Lopes IA. Manifestações Oraís Decorrentes da Quimioterapia em Crianças de um Centro de Tratamento Oncológico. *Pesq Bras Odontoped Clin Interg*. 2012;12:113-9.
9. Hespagnol FL, Tinoco BEM, Teixeira GC, et al. Manifestações bucais em pacientes submetidos à quimioterapia. *Ciência & Saúde Coletiva*. 2010;15:1085-94.
10. Nascimento PBL, Santos LCO, Carvalho CN, et al. Avaliação das Manifestações Oraís em Crianças e Adolescentes Internos em um Hospital Submetidos à Terapia Antineoplásica. *Pesq Bras Odontoped Clin Integ*. 2013;13:279-85.
11. Morais EF, Lira JA, Macedo RA, et al. Oral manifestations resulting from chemotherapy in children with acute lymphoblastic leukemia. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2014;80:78-85.
12. Fonseca SM, Machado RCL, Paiva DRS, et al. Manual de quimioterapia antineoplásica. Rio de Janeiro: Reichmann; 2000. ISBN:9788587148322
13. Antunes HS, de Azevedo AM, da Silva Bouzas LF, et al. Lo-power laser in the prevention of induced oral mucositis in bone marrow transplantation patients: a randomized trial. *Blood*. 2007;109:2250-5.
14. Brennan MT, von Bultzingslowen I, Schubert MM, Keefe D. Alimentary mucositis: putting the guidelines into practice. *Support Care Cancer*. 2006;14:573-9.
15. Brito CA, Araújo DS, Granja JG, et al. Efeito da clorexidina e do laser de baixa potência na prevenção e no tratamento da mucosite oral. *Rev Odontol UNESP*. 2012;41:236-41.
16. Silva FG, Tavares Neto J. Avaliação dos prontuários médicos de hospitais de ensino do Brasil. *R Bras Educ Méd*. 2007;2:113-26.
17. Vokurka, S et al. Higher incidence of chemotherapy induced oral mucositis in females: a supplement of multivariate analysis to a randomized multicentre study. *Support Care Cancer*. 2006;14:974-6.
18. Clerehugh V, Tugnait A. Diagnosis and management of periodontal diseases in children and adolescents. *Periodontology*. 2000 2001;26:146-68.