

Investigação Original

Manifestações bucais da leucemia linfoblástica: estudo clínico em centro de referência hematológico no Amazonas



Melina Cuenca de Mello e Pias^a, Gerson de Oliveira Paiva Neto^b,
Célia Maria Bolognese Ferreira^c, Tatiana Nayara Libório-Kimura^{a,b,d,*}

^a Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Hematologia. Universidade do Estado do Amazonas (UEA). Manaus, AM, Brasil.

^b Programa de Pós-Graduação em Odontologia (PPGO). Universidade Federal do Amazonas (UFAM), Manaus, AM, Brasil.

^c Fundação Hospitalar de Hematologia e Hemoterapia do Amazonas (HEMOAM). Manaus, AM, Brasil.

^d Departamento de Patologia e Medicina Legal (DPML). Universidade Federal do Amazonas (UFAM). Manaus, AM, Brasil.

INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

Historial do artigo:

Recebido a 30 de janeiro de 2020

Aceite a 24 de outubro de 2020

On-line a 16 de novembro de 2020

Palavras-chave:

Infância

Leucemia-linfoma de células B

Leucemia-linfoma de células T

Manifestações bucais

Mucosa bucal

Quimioterapia de indução

R E S U M O

Objetivos: Avaliar clinicamente a mucosa bucal de pacientes infantojuvenis com leucemia linfoblástica.

Métodos: Num período de doze meses, 36 pacientes com leucemia linfoblástica de células B ou T, entre 1 e 14 anos, tratados pelos protocolos GBTLI-LLA 2009 ou ALL IC-BFM 2009 foram consecutivamente localizados. A mucosa bucal foi clinicamente avaliada no início da pré-fase/indução da quimioterapia e ao décimo quinto dia de tratamento.

Resultados: Dos 25 pacientes que tiveram a mucosa bucal avaliada, 64% (n=16) eram do sexo masculino com média de idade de 6,9 anos e a maioria com leucemia linfoblástica de células B (96%; n=24). Desses, 44% (n=11) apresentaram manifestações bucais, sendo a maioria no início da pré-fase/indução da quimioterapia. As manifestações encontradas foram petéquias na mucosa bucal (31,6%; n=6), ressecamento labial (26,3%, n=5) e mucosite bucal (15,8%, n=3), sendo a mucosa não-queratinizada o sítio de predileção (84,2%, n=16).

Conclusões: A frequência de manifestações bucais em pacientes infantojuvenis com leucemia linfoblástica é baixa, visto que a maioria dos pacientes neste estudo apresentou mucosa hígida. Esse facto pode estar relacionado com nossa baixa casuística ou ainda à baixa toxicidade dos protocolos adotados e equipa odontológica atuante na Instituição. (Rev Port Estomatol Med Dent Cir Maxilofac. 2020;61(3):128-134)

© 2020 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: tliborio@ufam.edu.br, tatiana.liborio@gmail.com (Tatiana Nayara Libório Kimura).

<http://doi.org/10.24873/j.rpemd.2020.11.716>

1646-2890/© 2020 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/>).

Buccal manifestations of lymphoblastic leukemia: a clinical study in a hematological reference center in the Amazon

A B S T R A C T

Keywords:

Childhood
Precursor B-cell lymphoblastic leukemia-lymphoma
Precursor T-cell lymphoblastic leukemia-lymphoma
Oral manifestations
Mouth mucosa
Induction chemotherapy

Objectives: To clinically evaluate the buccal mucosa of infant-juvenile patients diagnosed with lymphoblastic leukemia.

Methods: Within 12 months, 36 patients aged between 1 and 14 years old who were diagnosed with B- or T-cell precursor lymphoblastic leukemia and treated under GBTLI-LLA 2009 or ALL IC-BFM 2009 protocols were consecutively enrolled. The buccal mucosa was clinically evaluated at the beginning of the prophase/induction phase of chemotherapy and after 15 days of treatment.

Results: The 25 patients whose buccal mucosa was evaluated had a median age of 6.9 years old, and 64% (n=16) were male. The majority had B-cell precursor lymphoblastic leukemia (96%; n=24). Eleven of them (44% n=11) showed buccal manifestations, mostly at the beginning of the prophase/induction phase. The manifestations and their respective frequency were petechiae (31.6%; n=6), dry lips (26.3%, n=5), and buccal mucositis (15.8%, n=3). Non-keratinized mucosa was the preferred site (84.2%, n=16).

Conclusions: Buccal manifestations have a low frequency in infant-juvenile patients with lymphoblastic leukemia, as most patients in this study showed healthy mucosa. This finding could be due to our small sample or the low toxicity of the protocols and the dental team present at the Institution. (Rev Port Estomatol Med Dent Cir Maxilofac. 2020;61(3):128-134)

© 2020 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

As leucemias linfoblásticas são caracterizadas por disfunção das células progenitoras hematopoéticas da medula óssea que culminam na proliferação clonal desordenada das células precursoras de origem linfóide.¹ No caso da leucemia linfoblástica (LL), a transformação maligna ocorre nos progenitores das células do tipo B e/ou T, causando acúmulo de células blásticas preferencialmente na medula óssea.²

Segundo dados da IARC (Agência Internacional de Pesquisa em Câncer), estima-se que as leucemias contabilizem, em média, 30% de todos os diagnósticos de neoplasias malinas entre 0 e 19 anos, configurando assim o câncer mais comum da infância e adolescência.³

Especificamente na região Norte do Brasil, de acordo com a Fundação de Hematologia e Hemoterapia do Amazonas (HEMOAM), entre 2005 e 2015 foram registrados 511 casos de LL em pacientes de 0 a 20 anos, predominantemente do sexo masculino. Dentre seus subtipos, a LL-B é a prevalente, com 85% comparados com os casos de linhagem T.⁴

As LLs causam insuficiência hematopoética progressiva e fatal quando não contidas. Entretanto, são frequentemente quimiossensíveis, com taxas de sobrevida próximas aos 90% se implementado o regime terapêutico ideal.^{5,6} No Brasil, dois dos principais protocolos terapêuticos adotados são o do Grupo Brasileiro de Tratamento da Leucemia da Infância (GBTLI) e do Grupo Europeu Berlim-Frankfurt-Munster (BFM).^{7,8}

Os pacientes diagnosticados com LL podem apresentar uma gama de manifestações bucais inerentes à própria doença de base e/ou ao seu tratamento. Referente à doença em si,

a própria alteração da condição hematológica pode expor o paciente a tal desfecho. Quanto ao tratamento, a vulnerabilidade do paciente dá-se em decorrência do potencial mucotóxico próprio dos quimioterápicos, que têm como células-alvo as produzidas na medula óssea, com taxa mitótica semelhante às células da mucosa bucal.⁹⁻¹¹

Tais manifestações, quando presentes, são capazes de sugerir os sinais e sintomas iniciais da doença e podem primeiramente ser reconhecidas pelo cirurgião-dentista, em especial o odontopediatra, o qual deverá referenciar esse paciente ao adequado serviço de diagnóstico e tratamento.^{9,10,12} Dentre as manifestações bucais mais frequentes das LLs estão a mucosite bucal, candidíase bucal, periodontite e gengivite. Os locais de surgimento mais frequentes são as áreas de mucosa bucal não-queratinizada.¹⁰

Dessa maneira, o objetivo desta pesquisa é trazer informações acerca das manifestações bucais de pacientes infantojuvenis em dois momentos do tratamento quimioterápico, provenientes do único serviço público de referência no tratamento de leucemias no Amazonas.

Material e métodos

Esta pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Fundação HEMOAM. Foi utilizado o checklist STROBE – Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology para organização da pesquisa.¹³

Trata-se de pesquisa observacional em pacientes infantojuvenis. Foram incluídos pacientes entre 1 e 18 anos, de ambos

os sexos, diagnosticados com LL de células B ou T entre setembro/2018 e agosto/2019 prestes a iniciar o tratamento antineoplásico na Fundação HEMOAM, portanto, representando amostra de conveniência. O tratamento ocorreu sob dois protocolos terapêuticos que estiveram vigentes ao longo da coleta – o proposto pelo Grupo Brasileiro de Tratamento de Leucemia da Infância (GBTLI LLA-2009)⁷ e Grupo Alemão Berlim-Frankfurt-Munique (ALL IC-BFM 2009).⁸

Foram excluídos do estudo pacientes que já haviam iniciado o tratamento quimioterápico, casos reiniciados por recaída da doença, pacientes sindrômicos, presença do cromossoma Philadelphia, pacientes que foram a óbito ou transferidos para outro hospital no período da pré-fase/indução do tratamento. Dessa maneira, foram considerados 25 pacientes elegíveis para a pesquisa, conforme [Figura 1](#).

A mucosa bucal dos pacientes foi avaliada clinicamente no primeiro (D0/D1) e no décimo quinto dia (D15) da pré-fase/indução do tratamento quimioterápico, conforme fluxograma apresentado na [Figura 2](#). O procedimento foi executado por único examinador cirurgião-dentista, especialista em odontopediatria, seguindo-se a sequência de exame clínico preconizada pela disciplina de Estomatologia Clínica da Faculdade de Odontologia da Universidade Federal do Amazonas (FAO/UFAM). Foram analisados na sequência lábios, mucosas, língua, assoalho bucal, palato duro, palato mole, orofaringe e gengiva. O exame foi realizado com o paciente posicionado sentado ou em decúbito dorsal. Para o exame foram utilizadas espátulas de madeira e gaze com o cumprimento de todas as normas de biossegurança.¹⁴ Os registros foram feitos em ficha customizada para esse fim. A mucosite bucal foi graduada conforme sua gravidade (de 1 a 4) de acordo com a Escala de Toxi-

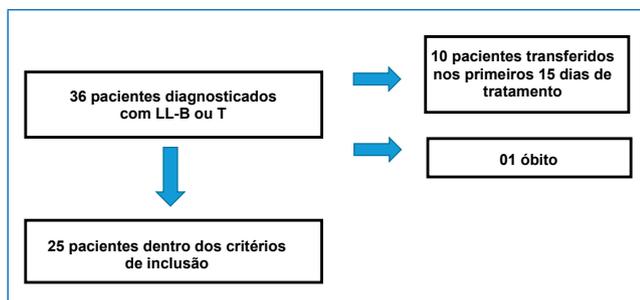


Figura 1. Composição da população de estudo conforme critérios de elegibilidade propostos.

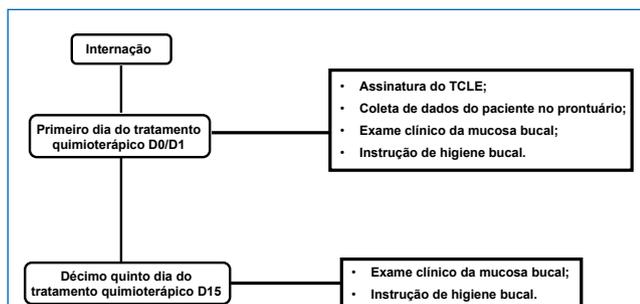


Figura 2. Fluxograma de pesquisa nos dois momentos de exame da mucosa bucal.

Tabela 1. Escala de Toxicidade Oral

Grau 0	Sem alterações
Grau 1	Dor e eritema
Grau 2	Eritemas e úlceras
Grau 3	Eritema difuso, lesões ulcerativas, dieta líquida
Grau 4	Úlceras difusas que tornam a alimentação impossível

Fonte: Adaptado da Escala de Toxicidade Oral da OMS.

cidade Oral da OMS,¹⁵ como mostrado na [Tabela 1](#). O examinador foi calibrado por um cirurgião-dentista atuante na Instituição quanto ao diagnóstico da gravidade da mucosite bucal. Em razão da baixa casuística, foi realizada a análise estatística descritiva dos dados.

Resultados

Da amostra, 64% (n=16) eram do sexo masculino, com todos os pacientes entre 1 e 14 anos. A média de idade ao diagnóstico foi de 6,9 anos e mediana de 5,5 anos, com maior frequência de LL provenientes de células B (96% n=24). Todos os pacientes eram residentes do Estado do Amazonas, sendo 92% (n=23) nascidos no mesmo Estado e 8% (n=2) naturais de outros Estados da região norte. Quanto ao protocolo terapêutico, 36% (n=9) foram tratados pelo protocolo GBTLI LLA-2009 e 64% (n=16) foram tratados sob protocolo ALL IC-BFM 2009.

Informações de acordo com o sexo, idade, tipo de LL, protocolo utilizado, grupo de risco e manifestações bucais durante a pré-fase/indução do tratamento quimioterápico dos 25 pacientes avaliados no estudo estão apresentados na [Tabela 2](#).

Tabela 2. Distribuição dos pacientes de acordo com o sexo, idade, tipo de leucemia, grupo de risco e manifestações bucais durante a pré-fase/indução do tratamento quimioterápico.

Variáveis	Números de casos (n=25)	Porcentagem
Sexo		
Masculino	16	64 %
Feminino	09	36 %
Raça		
Pardo	21	84 %
Leucoderma	04	16 %
Leucemia Linfoblástica		
Células B	24	96 %
Células T	01	04 %
Grupo de Risco GBTLI 2009 (n=09)		
Alto Risco	06	66,7 %
Baixo Risco	03	33,3 %
Grupo de Risco BFM 2009 (n=16)		
Alto Risco	05	31,25 %
Risco Intermediário	04	25 %
Baixo Risco	07	43,75 %
Presença de Manifestações bucais		
Não	14	56 %
Sim (D0/D1=4; ambos=4; D15=3)	11	44 %

Tabela 3. Descrição individualizada dos 11 pacientes que apresentaram manifestações orais com o tipo e localização da manifestação bucal no início do tratamento (D0/D1) e no décimo quinto dia de tratamento (D15), bem como idade do paciente e protocolo de tratamento utilizado. Três pacientes apresentaram lesões nos dois momentos de avaliação. Os episódios de mucosite bucal* foram em D15 e em mucosa não queratinizada.

Paciente	Início do tratamento	Décimo quinto dia de tratamento	Idade	Sexo	Protocolo
1.	- Ressecamento labial inferior	-	3 anos	M	GBTLI 2009
2.	- Petéquias no palato mole - Ressecamento em ambos os lábios	-	9 anos	M	GBTLI 2009
3.	- Ressecamento labial superior - Equimose na mucosa labial inferior	-	4 anos	M	GBTLI 2009
4.	- Petéquias na gengiva marginal livre	- Petéquias no palato mole	2 anos	M	GBTLI 2009
5.	-	- Ressecamento labial inferior	7 anos	M	GBTLI 2009
6.	-	- Mucosite grau 2 em ventre de língua*	7 anos	M	GBTLI 2009
7.	- Palidez em ambos os lábios, mucosas labiais e gengiva	-	11 anos	F	BFM 2009
8.	-	- Mucosite grau 2 em mucosa labial superior* - Úlcera bucal em fundo de vestibulo superior	8 anos	F	BFM 2009
9.	- Petéquias no palato mole	- Petéquias no palato mole	14 anos	M	BFM 2009
10.	- Ressecamento labial inferior	- Equimose na mucosa labial inferior - Pericoronarite na gengiva marginal do primeiro molar inferior esquerdo parcialmente irrompido.	8 anos	M	BFM 2009
11.	- Petéquias na gengiva inserida e marginal, e lábio superior	- Mucosite grau 2 na mucosa labial inferior*	3 anos	M	BFM 2009

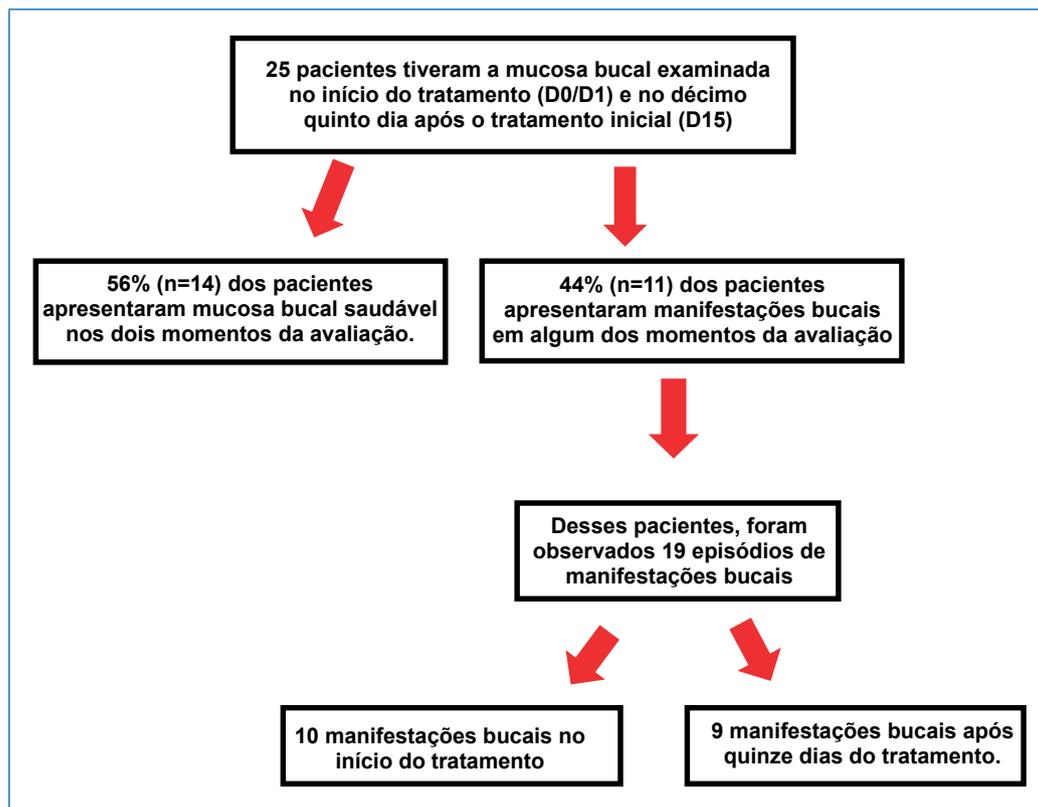
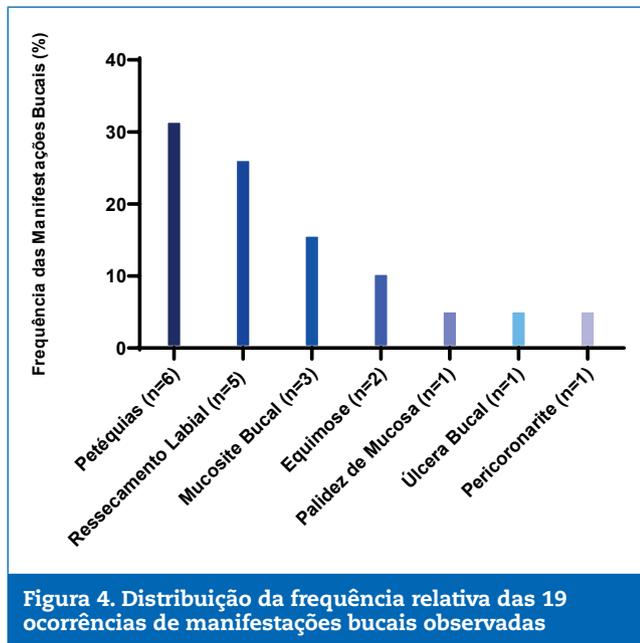


Figura 3. Distribuição dos 25 pacientes com mucosa bucal examinada no início do tratamento (D0/D1) e no décimo quinto dia de tratamento (D15), bem como a distribuição dos episódios de manifestações bucais encontradas nesses momentos. Parte dos episódios foram encontrados em ambos os momentos de avaliação.



Desses pacientes, 56% (n=14) apresentaram mucosa hígida, enquanto 44% (n=11) mostraram manifestações bucais. Estes somaram 19 ocorrências de manifestações bucais, sendo 52,6% (n=10) envolvendo o início do tratamento (D0/D1) (Figura 3). De maneira mais detalhada, quanto à distribuição dos achados, seis manifestações orais foram encontradas somente no D0/D1, distribuídas em 4 pacientes. Outras nove (09) manifestações aconteceram em 4 pacientes tanto em D0/D1 quanto D15. Ainda, quatro (04) manifestações bucais ocorreram somente em D15, distribuídas entre 3 pacientes, conforme Tabela 3.

Quanto aos tipos e frequência das ocorrências de manifestações bucais, foram encontradas em ordem decrescente, petéquias (31,6%; n=6), ressecamento labial (26,3%; n=5), mucosite bucal (15,8%; n=03), equimose (10,5%; n=2) e palidez de mucosa, úlcera bucal e pericoronarite (5,3%; n=01 cada). A Figura 4 mostra a frequência desses achados.

A localização anatômica das manifestações foram lábios superior e inferior, mucosa labial, gengiva, palato mole, fundo de vestibulo labial e ventre lingual, sendo a mucosa não-queratinizada o sítio de predileção (84,2%, n=16). A Tabela 3 detalha todas as ocorrências de manifestações bucais com seus respectivos sítios anatômicos, além de idade dos pacientes e protocolo de tratamento utilizado.

Discussão

As leucemias linfoblásticas contabilizam, em média, 30% de todos os diagnósticos de neoplasias entre 0 e 14 anos e tem o maior impacto no total da incidência de câncer em pacientes infantojuvenis.³ Esse dado está em concordância com nosso estudo e nenhum paciente incluído tinha mais de 15 anos.

Em artigo com dados epidemiológicos sobre leucemias agudas no Estado do Amazonas de 2005 a 2015, dos 843 pacientes da pesquisa, 68,45% (n=577) foram diagnosticados com LL.

Desses, 91% (n=459) foram diagnosticados com LL de células B, enquanto 9% (n=52) foram diagnosticados com LL de células T.⁴ Esses valores estão proporcionalmente em concordância com os achados de nossa pesquisa, dado que dos 25 pacientes incluídos, n=16 (96%) tinham diagnóstico de LL-B e n=1 (4%) LL-T.

Está bem estabelecido na literatura que a ocorrência de mucosite bucal está relacionada à toxicidade dos medicamentos utilizados na quimioterapia, especialmente o Metotrexato,^{16,17} presente nos protocolos em concentrações e frequências variadas. No entanto, não podemos afirmar o mesmo em relação as outras manifestações relatadas neste estudo. Não se evidencia na literatura se as outras manifestações bucais poderiam representar lesões inespecíficas, ou diretamente sequela do tratamento ou se poderiam estar relacionadas à própria doença de base. De maneira geral, os estudos são costumeiramente realizados em pacientes já sob tratamento antineoplásico.^{10,18,19}

A mucosite bucal foi raramente verificada neste estudo, havendo, principalmente, a presença de outras manifestações bucais inespecíficas, como petéquias, lábios ressecados, equimose, palidez de mucosa e pericoronarite. A ocorrência de mucosite bucal em pacientes leucêmicos tratados exclusivamente por quimioterapia costuma ser mais baixa do que naqueles que também estão recebendo radioterapia e/ou transplante de medula óssea.²⁰ De maneira geral, a mucosite bucal tem sido relatada em 40% ou mais dos pacientes com leucemia.^{16,20-22}

A presença de petéquias em mucosa bucal foi descrita na literatura por alguns pesquisadores em palato mole e mucosa bucal.^{16,19,23} Embora Gandhi et al.¹⁶ tenham observado essa manifestação bucal em 22,6% (n=14) dos pacientes recebendo quimioterapia para diversas neoplasias, Ponce-Torres et al.¹⁹ examinando pacientes em tratamento para leucemia linfoblástica, encontraram frequência maior, 35,7% (n=17) nessa população. A presença de lábios ressecados em pacientes quimioterápicos também é relatada na literatura, como Ponce-Torres et al.¹⁹ que identificaram essa condição em 93,8% (n=46) de sua amostra. O ressecamento labial pode estar correlacionado a outros fatores além da quimioterapia, possivelmente a permanente exposição dos pacientes institucionalizados ao ar condicionado.²⁴

A equimose em mucosa labial de pacientes com leucemia também foi relatada, com frequências variando de 25% (n=8) a 36,73% (n=18).^{17,21} Além disso, outras manifestações foram descritas ao longo do tratamento quimioterápico desses pacientes. A palidez de mucosa foi encontrada em 43,4% (n=9) e 31,25% (n=10).^{21,23} Além disso, o acometimento por infecções bucais (fúngicas, virais ou bacterianas) em pacientes recebendo quimioterapia é um achado frequente.^{10,16,25,26} No presente trabalho tais manifestações bucais podem representar achados ocasionais.

Em recente publicação de série de casos realizada na mesma Instituição de nossa pesquisa, alterações bucais foram observadas em 3 de 9 pacientes com LL-B sob tratamento pelo protocolo GBTLI-LLA 2009, sendo elas eritema, lábios ressecados e episódio de xerostomia.²⁷

Concernente ao local de apresentação dessas manifestações bucais, nossos achados são coerentes com a literatura,

que relata áreas de mucosa não-queratinizada tais como mucosa labial, mucosa bucal, palato mole, superfície ventral e lateral da língua como sítio de predileção dessas lesões.^{10,28,29}

Neste estudo foi escolhida a pré-fase/indução para avaliação dos pacientes em razão da maior possibilidade de manifestações bucais nessa etapa do tratamento devido a imediata mucotoxicidade das drogas quimioterápicas utilizadas nessa fase. Vários autores também elegeram a primeira fase do tratamento para avaliação bucal.^{10,17,23,30} Além disso, durante esta pesquisa, dois protocolos de tratamento quimioterápico foram adotados. Em setembro/2018 os pacientes eram tratados sob o protocolo GBTLI LLA-2009, no qual até o D15, são usadas as medicações Prednisona, Metotrexato, Dexametasona, L-Asparaginase, Vincristina, Daunorrubicina e Ara-c (Citarabina). Para os grupos de alto e baixo risco de recaída são usadas as mesmas medicações, porém em dosagens e momentos diferentes.⁷ Em janeiro de 2019 este protocolo foi temporariamente suspenso e até o final desta pesquisa, em agosto/2019, os pacientes passaram a ser tratados pelo protocolo ALL IC-BFM 2009, amplamente utilizado em grandes centros de tratamento pelo mundo. De forma semelhante, esse protocolo faz uso da Prednisona, Vincristina, Daunorrubicina, L-Asparaginase e Metotrexato. A duração da indução nessa terapêutica é de 33 dias.⁸

Atualmente, na busca de um tratamento mais completo para o paciente, os cuidados bucais ocupam lugar estratégico na terapia de suporte. Com isso, reforça-se o sentido do especialista em odontopediatria desempenhando função estratégica dentro da equipe multidisciplinar que assiste o paciente com leucemia.^{9,11,12} O HEMOAM possui equipe odontológica atuante para manejo dos pacientes em tratamento quimioterápico.

As limitações encontradas no presente trabalho referem-se principalmente a baixa casuística, ao tipo de amostra – de conveniência – oriunda de único centro de tratamento e também a provável exclusão de pacientes transferidos para outros hospitais da cidade pela necessidade de unidade para terapia intensiva (UTI), em função de agravamento da doença. Alguns desses casos estão relacionados a pacientes com LL-T, cuja gravidade costuma ser maior que o de células B, o que limitou nosso acesso a esses pacientes.⁵ Em virtude das limitações encontradas nesse estudo, essa amostra pode não ser representativa dos pacientes com LL de células B ou T. Dessa maneira, a baixa ocorrência de manifestações bucais pode estar relacionada tanto à quantidade e perfil de pacientes alocados no estudo quanto à provável baixa toxicidade dos protocolos utilizados.

O presente estudo trouxe informações epidemiológicas e de perfil de manifestações bucais encontradas em pacientes infantojuvenis com leucemia linfoblástica em um centro de referência em hematologia do norte do Brasil.

Conclusões

Os achados de mucosite bucal, classicamente verificada na literatura como sequela do tratamento em pacientes com leucemia, foi incipiente nesta pesquisa, estando outras manifestações bucais inespecíficas encontradas em baixa frequência. Este perfil pode estar relacionado à baixa casuística da pesqui-

sa, bem como à provável baixa toxicidade dos protocolos adotados, ou ainda à atuação da equipe odontológica na Instituição, o que poderia favorecer a prevenção de agravos bucais.

Responsabilidades éticas

Proteção de pessoas e animais. Os autores declaram que para esta investigação não se realizaram experiências em seres humanos e/ou animais.

Confidencialidade dos dados. Os autores declaram ter seguido os protocolos do seu centro de trabalho acerca do acesso aos dados de pacientes e sua publicação.

Direito à privacidade e consentimento escrito. Os autores declaram que não aparecem dados de pacientes neste artigo.

Conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

Agradecimentos

Este estudo foi realizado com recursos próprios dos pesquisadores. Os autores agradecem o apoio do Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Hematologia e a todos os setores envolvidos da Fundação de Hematologia e Hemoterapia do Amazonas – HEMOAM.

REFERÊNCIAS

- Hoffbrand AV, Moss PAH, Pettit JE. Fundamentos em hematologia. 7.^a ed. Porto Alegre, RS: ARTMED, 2018.
- Zuckerman T, Rowe JM. Pathogenesis and prognostication in acute lymphoblastic leucemia. *F1000Prime Rep.* 2014;6:59.
- Steliarova-Foucher E, Colombet M, Ries LAG, Moreno F, Dolya A, Bray F, et al. International incidence of childhood cancer, 2001-10: a population-based registry study. *Lancet Oncol.* 2017;18:719-31.
- Silva-Junior AL, Alves FS, Kerr MWA, Xabregas LA, Gama FM, Rodrigues MGA, et al. Acute lymphoid and myeloid leukemia in a Brazilian Amazon population: Epidemiology and predictors of comorbidity and deaths. *PLoS One.* 2019;14:e0221518.
- Kato M, Manabe A. Treatment and biology of pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Int.* 2018;60:4-12.
- Oskarsson T, Söderhäll S, Arvidson J, Forestier TL, Hellebostad M, Lahteenmaki M, et al. Treatment-related mortality in relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer.* 2017;65(4):e26909.
- Sociedade Brasileira de Oncologia Pediátrica. Protocolo Brasileiro de tratamento da leucemia linfóide aguda na infância GBTLI LLA-2009. São Paulo: Campinas; 2011;1-347.
- ALL IC-BFM 2009. A Randomized Trial of the I-BFM-SG for the Management of Childhood non-B Acute Lymphoblastic Leukemia. [Disponível em: http://www.bialaczka.org/wp-content/uploads/2016/10/ALLIC_BFM_2009.pdf – Acedido em 05-05-2019].
- Lowal KA, Alaizari NA, Tarakji B, Petro W, Hussain KA, Altamimi MAA, et al. Dental considerations for leukemic

- pediatric patients: an updated review for general dental practitioner. *Mater Sociomed.* 2015;27:359-62.
10. Freitas de Moraes EF, Lira JAS, Macedo RAP, Santos KS, Elias CTV, Moraes MLSA. Oral manifestations resulting from chemotherapy in children with acute lymphoblastic leucemia. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2014;80:78-85.
 11. Javed F, Utreja A, Bello Correa FO, Al-Askar M, Hudieb M, Qayyum F, Al-Rasheed A, Almas K, Al-Hezaimi K. Oral health status in children with acute lymphoblastic leucemia. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2012;83:303-9.
 12. Dental Management of Pediatric Patients Receiving Immunosuppressive Therapy and/or Radiation Therapy. In: American Academy of Pediatric Dentistry. Oral Health Policies & Recommendations (The Reference Manual of Pediatric Dentistry). 2019-2020:422-430. [Disponível em: <https://www.aapd.org/research/oral-health-policies-recommendations/dental-management-of-pediatric-patients-receiving-immunosuppressive-therapy-and-or-radiation-therapy/> - Acedido em 02/01/2020].
 13. Cuschieri S. The STROBE guidelines. *Saudi J Anaesth.* 2019;13(Suppl 1):S31-S34.
 14. Ministério da Saúde, 2006. Serviços Odontológicos. Prevenção e Controle de Riscos. Agência Nacional de Vigilância Sanitária, Brasil: Brasília; 2006. [Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/servicos/odonto/manuais/manual_odonto.pdf - Acedido em 02/01/2020]
 15. World Health Organization. Handbook for Reporting Results of Cancer Treatment. World Health Organization, Switzerland: Geneva, 1979. [Disponível em: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/37200> - Acedido em 01-06-2019]
 16. Gandhi K, Datta G, Ahuja S, Saxena T, G Datta A. Prevalence of Oral Complications occurring in a Population of Pediatric Cancer Patients receiving Chemotherapy. *Int J Clin Pediatr Dent.* 2017;10:166-71.
 17. Garrocho-Rangel JA, Herrera-Moncada M, Márquez-Preciado R, Tejada-Nava F, Ortiz-Zamudio JJ, Pozos-Guillén A. Oral mucositis in paediatric acute lymphoblastic leukemia patients receiving methotrexate-based chemotherapy: case series. *Eur J Paediatr Dent.* 2018;19:239-42.
 18. Mendonça RMH, de Araújo M, Levy CE, Morari J, Silva RA, Yunes JA, et al. Prospective evaluation of HSV, Candida spp., and oral bacteria on the severity of oral mucositis in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Support Care Cancer.* 2012;20:1101-7.
 19. Ponce-Torres E, Ruíz-Rodríguez MS, Alejo-González F, Hernández-Sierra JF, Pozos-Guillén AJ. Oral manifestations in pediatric patients receiving chemotherapy for acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Pediatr Dent.* 2010;34:275-9.
 20. Ritwik P. Dental Care for Patients With Childhood Cancers. *Ochsner J.* 2018;18:351-7.
 21. Parra JJ, Alvarado MC, Monsalve P, Costa ALF, Montesinos GA, Parra PA. Oral health in children with acute lymphoblastic leukaemia: before and after chemotherapy treatment. *Eur Arch Paediatr Dent.* 2020;21:129-36.
 22. Aggarwal A, Pai KM. Orofacial Manifestations of Leukemic Children on Treatment: A Descriptive Study. *Int J Clin Pediatr Dent.* 2018;11:193-8.18.
 23. Lula ECO, Lula CEO, Alves CM, Lopes FF, Pereira AL. Chemotherapy-induced oral complications in leukemic patients. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2007;71:1681-5.
 24. Paiva-Neto GO. Leucemia linfoblástica de células B (LLL-B): incidência de agravos bucais e índices hematológicos em pacientes pediátricos em tratamento pelo protocolo GBTLI LLA-2009. Dissertação. (*Programa de Pós-Graduação em Odontologia*) - Universidade Federal do Amazonas, Manaus. 2018.
 25. Mendonça RM, Araújo Md, Levy CE, Morari J, Silva RA, Yunes JA, et al. Oral Mucositis in Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia Patients: Evaluation of Microbiological and Hematological Factors. *Pediatr Hematol Oncol.* 2015;32:322-30.
 26. Kamasaki Y, Satoh K, Nishiguchi M, Hoshino T, Fujiwara T. Acute oral complications in a pediatric patient with acute lymphoid leukemia. *Pediatr Int.* 2016;58:484-7.
 27. Oliveira JMS, Pereira JV, Lira EC, Santos CMB, Paiva-Neto GO, Libório-Kimura TN. Evaluation of the buccal mucosa of patients with acute lymphocytic leukemia: A case series study. *Rev Port Estomatol Med Dent Cir Maxilofac.* 2019;60:163-8.
 28. Ribeiro ILA, Limeira RRT, Dias de Castro R, Ferreti Bonan PR, Valença AMG. Oral Mucositis in Pediatric Patients in Treatment for Acute Lymphoblastic Leukemia. *Int J Environ Res Public Health.* 2017;14:1468.
 29. Padmini C, Bai KY. Oral and Dental Considerations in Pediatric Leukemic Patient. *ISRN Hematol.* 2014;2014:895721.
 30. Subramaniam P, Babu KL, Nagarathna J. Oral Manifestations In Acute Lymphoblastic Leukemic Children Under Chemotherapy. *J Clin Pediatr Dent.* 2008;32:319-24.