

Magaly Fernandes Afonso

Atendimento clínico de pacientes oncológicos pediátricos

Universidade Fernando Pessoa

Faculdade de Ciências da Saúde

Porto, 2015

Magaly Fernandes Afonso

Atendimento clínico de pacientes oncológicos pediátricos

Universidade Fernando Pessoa

Faculdade de Ciências da Saúde

Porto, 2015

Magaly Fernandes Afonso

Atendimento clínico de pacientes oncológicos pediátricos

Trabalho apresentado à Universidade Fernando Pessoa
como parte dos requisitos para obtenção do grau
de Mestre em Medicina Dentária

(Magaly Fernandes Afonso)

RESUMO

O Paciente Portador de Necessidades Especiais é todo o indivíduo que apresenta desvios dos padrões de normalidade e que necessita de um atendimento diferenciado, de uma educação especial e/ou instruções suplementares por um período da sua vida ou indefinidamente. Neste grupo estão incluídas pessoas em grupos categóricos: deficiência física, distúrbios comportamentais, condições e doenças sistêmicas, deficiência mental, distúrbios sensoriais, transtornos psiquiátricos, doenças infecto-contagiosas e síndromes e deformidades craniofaciais.

No que se refere à leucemia, faz parte das doenças sistêmicas e é a neoplasia maligna mais frequentemente encontrada em pacientes com idade inferior a 15 anos. Caracteriza-se por uma produção excessiva e progressiva de leucócitos na medula óssea, que, na sua forma imatura, passam a circular na corrente sanguínea, perdendo a sua função, devido ao crescimento desordenado e independente.

O objetivo deste trabalho foi a realização de uma revisão bibliográfica, através da pesquisa de artigos da *Pubmed*, *B-On* e *Scielo* de forma a aprofundar conhecimentos das características gerais e alterações orais deste tipo de pacientes, assim como alertar os médicos dentistas para a importância dos cuidados de saúde oral nas crianças com necessidades especiais.

Os indivíduos portadores desta neoplasia maligna possuem numerosas manifestações orais, danos nos tecidos normais, principalmente de rápida divisão celular, cujo controle e tratamento cabem aos profissionais de saúde responsáveis pelo seu diagnóstico. O médico dentista deve integrar-se numa equipa multidisciplinar e deve ter conhecimento das lesões orais provocadas pela leucemia e pelo tratamento antineoplásico, de forma a melhorar a saúde oral do paciente. É de realçar o papel da família, que deve ser articulado com a referida equipa.

Palavras-chave: pacientes com necessidades especiais, oncologia pediátrica, prevalência, leucemia, manifestações orais.

ABSTRACT

The Special Needs Patient is any person who has deviations from normal limits and that requires a special service, a special education and / or additional instruction for a period of your life or indefinitely. This group includes people in categorical groups: physical, behavioral disorders, conditions and systemic diseases, mental retardation, sensory disorders, psychiatric disorders, infectious diseases and syndromes and craniofacial deformities.

With regard to leukemia, part of systemic diseases, and is most often found in malignant tumor patients aged less than 15 years. It is characterized by progressive and excessive production of leukocytes in the bone marrow, which in its immature form, begin to circulate in the bloodstream, losing its function due to disordered and independent growth.

The objective was to conduct a literature review through the PubMed research articles, B-On and Scielo in order to deepen knowledge of the general characteristics and oral amendments of this type of patients, as well as alert dentists to the importance of oral health care for children with special needs.

Individuals with this malignancy have numerous oral manifestations, damage to normal tissues, especially the rapid cell division, whose control and treatment are the responsibility of health professionals responsible for their diagnosis. The dentist should be part of a multidisciplinary team and should have knowledge of oral injuries caused by leukemia and the anticancer treatment in order to improve the oral health of the patient. It is to emphasize the role of the family, which must be combined with that team.

Keywords: patients with special needs, pediatric oncology, prevalence, leukemia, oral manifestations.

DEDICATÓRIAS

Dedico esta monografia aos meus queridos pais, José e Carmelina, por todo o amor, paciência e pelo apoio incondicional que me deram em todos os momentos. A vocês devo esta conquista e graças a vocês me tornei naquilo que sou hoje.

Aos meus avós maternos, João e Margarida, por todo o carinho e toda a confiança que em mim depositaram desde o início, obrigada por todas as palavras de incentivo.

A todos vocês, um muito obrigado!

AGRADECIMENTOS

Quero agradecer à minha Orientadora, Dr.^a Sandra Faria, por toda a motivação, disponibilidade e ajuda ao longo desta que foi a reta final de uma etapa importante da minha vida.

Um muito obrigado a todos os meus colegas e amigos de curso, em especial à minha binómia Ivone Neves que me acompanhou ao longo destes 5 anos. Foram momentos inesquecíveis, intensas horas de estudo, preocupações, mas, acima de tudo, muita partilha e companheirismo.

Aos meus amigos, que, longe ou perto, sempre acompanharam esta minha caminhada e sempre estiveram do meu lado em todos os momentos.

Obrigada uma vez mais à minha família, pelo apoio e sacrifícios feitos durante todo o meu curso.

ÍNDICE GERAL

| | |
|---|------|
| Índice de Figuras | vii |
| Índice de Tabelas | viii |
| Índice de Abreviaturas | ix |
| Introdução | 1 |
| Desenvolvimento | 3 |
| I. Material e Métodos..... | 3 |
| II. Pacientes com Necessidades Especiais..... | 4 |
| II.1. Abordagens..... | 5 |
| II.2. Protocolos..... | 7 |
| II.2.i. Atendimento a crianças com necessidades especiais Vs Anamnese..... | 7 |
| II.2.ii. Exame Extra e Intra Oral..... | 9 |
| II.2.iii. Prevenção em crianças com necessidades especiais..... | 9 |
| II.2.iv. Tratamento em crianças com necessidades especiais..... | 10 |
| III. Prevalência de pacientes pediátricos oncológicos na Europa e em Portugal | 12 |
| IV. Tipos oncológicos..... | 15 |
| IV.1. Leucemia..... | 17 |
| IV.1.i. Etiologia..... | 19 |
| IV.1.ii. Classificação..... | 20 |

| | |
|--|-----------|
| IV.1.ii.a. Leucemia Linfóide Aguda..... | 21 |
| IV.1.ii.b. Leucemia Mielóide Aguda..... | 24 |
| IV.1.ii.c. Leucemia Linfóide Crónica..... | 27 |
| IV.1.ii.d. Leucemia Mielóide Crónica..... | 27 |
| IV.1.iii. Diagnóstico..... | 28 |
| IV.1.iv. Manifestações orais..... | 32 |
| IV.1.iv.a. Manifestações orais primárias..... | 34 |
| IV.1.iv.b. Manifestações orais secundárias..... | 36 |
| IV.1.iv.c. Manifestações orais terciárias..... | 37 |
| IV.1.v. Tipos de tratamento..... | 38 |
| IV.1.vi. Complicações orais da quimioterapia..... | 43 |
| IV.1.vii. Tratamento a instaurar nas manifestações da quimioterapia..... | 48 |
| IV.1.viii. Prevenção..... | 52 |
| IV.1.ix. Protocolo de atendimento..... | 55 |
| Conclusão..... | 59 |
| Referências bibliográficas..... | 61 |

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1- Incidência de cancro pediátrico em Portugal. Adaptado de RON (2005).....13

Figura 2- Tipos de cancro pediátrico em Portugal. Adaptado de RON (2005).....14

Figura 3- Distribuição de casos por grupo etário. Adaptado de RORENO (2006).....15

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1- Classificação morfológica das LLA. Adaptado de Carneiro, F., (2007).....24

Tabela 2- Classificação morfológica das LMA. Adaptado de (Carneiro F., 2007).....25

Tabela 3- OMS Classificação das Leucemias Mielóides Agudas (Organização Mundial de Saúde. Adaptado de (Corbu, V., 2014).....26

Tabela 4- Adaptação do livro *Desordens Morfológicas do Sangue*, quanto às características morfológicas dos blastos na leucemia linfoblástica aguda versus leucemia mielóide aguda (Chiaretti, *et al.*, 2014).....30

Tabela 5- Complicações orais das leucemias. Adaptado de (Carneiro, *et al.*, 2008)....34

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

AAPD- *American Academy of Pediatric Dentistry*

CHX- Clorhexidina

EAD- Exames Auxiliares de Diagnóstico

FAB- Franco-Americano-Britânico

FISH- Hibridação *in situ* por Fluorescência

HTLV- Vírus Linfotrófico de Células T Humanas

INE- Instituto Nacional de Estatística

INF- Interferon

L1, L2, L3- Subtipos Morfológicos de LLA

LLA- Leucemia Linfóide Aguda

LLC- Leucemia Linfóide Crónica

LMA- Leucemia Mielóide Aguda

LMC- Leucemia Mielóide Crónica

MD- Médico Dentista

MPO- Mieloperoxidase

MTHFR- Metilenotetrahidrofolato Redutase

MTX- Metotrexato

OMS- Organização Mundial de Saúde

PAS- Periódico Ácido-Schiff

PB- Placa Bacteriana

PCR- Reação em Cadeia de Polimerase

Ph- Philadelphia

PIPOP- Portal de Informação Português de Oncologia Pediátrica

PNE- Pacientes com Necessidades Especiais

RON- Registo Oncológico Nacional

RORENO- Registo Oncológico Regional do Norte

SNC- Sistema Nervoso Central

TAC- Tomografia Axial Computorizada

TCTH- Transplante de Células Tronco Hematopoiéticas

TEL/AML1- Genes de Fusão

INTRODUÇÃO

O paciente com necessidades especiais (PNE) é definido como todo o indivíduo que apresenta determinadas alterações, agudas ou crónicas, simples ou complexas, que apresentam repercussões a vários níveis e afetam a vida social e comportamental do indivíduo, obrigando a uma abordagem e atendimento especializados, temporários ou de carácter indefinido (Menezes, *et al.*, 2011); (Vittorino, *et al.*, 2011) & (Veríssimo, *et al.*, 2013). De acordo com a *American Academy of Pediatric Dentistry* (*cit. in Council on Clinical Affairs*, 2012), PNE definem-se como aqueles que possuem incapacidades físicas, de desenvolvimento mental, sensorial, comportamental, cognitivo ou emocional ou uma condição limitante que requer controlo médico, intervenção de serviços de saúde e/ou uso de serviços ou programas especializados. A condição pode ser adquirida ou de desenvolvimento e pode causar limitações nas ações de cuidados pessoais ou mesmo limitações substanciais em atividades cruciais do dia-a-dia. Os cuidados de saúde para crianças com necessidades especiais requerem um conhecimento especializado, cuidados redobrados e atenção, adaptação e medidas de integração para além do que é considerado rotina.

Na verdade, estes pacientes, entre os quais se encontram os portadores de doenças sistémicas, nomeadamente a leucemia, apresentam-se mais vulneráveis a problemas de saúde graves e a patologia orais, comparativamente à população em geral, consequência da toma regular de medicamentos, bem como de uma higiene oral deficiente (Pereira, *et al.*, 2010). Deste modo, torna-se necessário melhorar o acesso aos cuidados de saúde a esta população, o que até então ainda não tem sido satisfatório, em parte, por falta de conhecimento dos médicos dentistas (MD) ou por não se sentirem confortáveis em lhes providenciar tratamento (Sigal & Kin, 2009).

Ribeiro, *et al.*, (2012) defendem que a leucemia é a neoplasia maligna mais frequente nas crianças e adolescentes, a nível mundial. Estes pacientes são portadores de inúmeras manifestações orais, que podem ser diagnosticadas precocemente pelos MD, por serem dos primeiros sinais clínicos da doença. Deste modo a integração dos dentistas numa equipa multidisciplinar torna-se imprescindível, quer no diagnóstico e controlo, quer no tratamento (Frazão, *et al.*, 2012).

Por esta razão, têm sido observadas melhorias no resultado do tratamento desta doença, consequência do diagnóstico precoce (de Macêdo, *et al.*, 2014).

A escolha deste tema está intimamente relacionada com o gosto da autora pela Odontopediatria, pelo interesse em ter conhecimento de como actuar, em consultório, com pacientes pediátricos com necessidades especiais, assim como, entender quais as suas características gerais e a forma como influenciam a prática clínica em medicina dentária.

O objetivo da elaboração deste trabalho foi, portanto, através de uma revisão bibliográfica, alertar os alunos de medicina dentária e os MD para a importância dos cuidados dentários em crianças portadoras de necessidades especiais, realçando o papel do MD na equipa multidisciplinar, tal como o papel dos pais ou responsáveis, na melhoria da qualidade de vida destes pacientes, bem como, entender quais as complicações provocadas tanto pela leucemia quanto pelo tratamento antineoplásico.

DESENVOLVIMENTO

I- Materiais e Métodos

Foi realizada uma pesquisa bibliográfica no período entre Setembro de 2014 e Fevereiro de 2015. Para tal, foram utilizados os motores de busca *Pubmed*, *B-On* e *Scielo*, com as seguintes palavras-chave: “*pediatric oncology*”, “*leukaemia*”, “*oral manifestation*”, “*dental care*” e “*dental management*”, sendo realizada a mesma pesquisa com as referidas palavras-chave, em língua portuguesa. Foram empregues determinados limites, funcionando como critérios de inclusão: artigos publicados nos últimos 5 anos, acesso ao artigo integral, disponíveis em português, espanhol e inglês. Foram obtidos 590 artigos baseados na evidência científica, que foram, posteriormente, selecionados primariamente pelo título, seguindo-se a leitura minuciosa dos *abstracts*, e, por fim, do artigo na sua totalidade, obtendo-se um total de 57 artigos. Foram também considerados artigos publicados em anos anteriores, como complemento a uma melhor compreensão do tema a ser desenvolvido.

Foi também acedida a página oficial pertencente à *American Academy of Pediatric Dentistry (AAPD)*, o qual foram retiradas diversas *guidelines* subjacentes ao tema da monografia, bem como à página do Registo Oncológico Regional do Norte (RORENO), na qual foram inseridas expressões tais como: “tumores infantis” e de onde se obtiveram folhas informativas, baseadas em dados estatísticos reais.

Foi realizada uma pesquisa adicional em livros relacionados com o tema.

II- Pacientes com Necessidades Especiais

Na literatura é visível um leque variado de definições para o PNE. Segundo Castro, *et al.*, (2010), o paciente especial distingue-se dos restantes indivíduos por apresentar características próprias, distantes do normal, que obrigam a um atendimento e abordagem especializados e específicos, por um determinado período de tempo, ou indeterminado. A sua classificação é realizada da seguinte forma: deficiência física, distúrbios comportamentais, condições e doenças sistémicas, deficiência mental, distúrbios sensoriais, transtornos psiquiátricos, doenças infectocontagiosas e síndromes e deformidades craniofaciais (Campos, *et al.*, 2009) & (AAPD in Council on clinical affairs, 2012).

Estas crianças portadoras de patologias especiais apresentam-se mais suscetíveis a doenças orais, que possuem diversas repercussões diretas a nível da sua saúde e qualidade de vida, consequência do uso continuado de medicamentos, da dificuldade de controlo da placa bacteriana, bem como hábitos alimentares inadequados, o que faz com que seja necessário a adoção de práticas preventivas e uma maior preocupação por parte dos MD a este tipo de pacientes (Pereira, *et al.*, 2010) & (AAPD in Council on Clinical Affairs, 2012). A educação do paciente e da família relativamente à promoção da saúde como medida inicial tem, também, um papel de grande importância, assim como o envolvimento dos pais ou dos responsáveis, juntamente com a equipa multidisciplinar (Pereira, *et al.*, 2010) & (AAPD in Council on Dental Benefit Programs/Council on Clinical Affairs, 2013).

No entanto, esse atendimento nem sempre é eficiente, quer por falta de conhecimento por parte do profissional, quer pelo desconhecimento dos cuidados dentários nestas crianças, atribuída pelos pais ou responsáveis das mesmas. (Castro, *et al.*, 2010). Por outro lado, problemas financeiros e a dificuldade no acesso a estes cuidados funcionam como uma limitação (Castro, *et al.*, 2010).

II.1- Abordagens

As crianças portadoras de deficiências de desenvolvimento ou de outras necessidades sofrem mais distúrbios orais comparativamente ao resto das crianças, estando mais suscetíveis às doenças cárie e periodontal, doenças progressivas e cumulativas (Sigal & Kin, 2009); (Castro, *et al.*, 2010); (Pereira, *et al.*, 2010); (Menezes, *et al.*, 2011); (AAPD in Council on clinical affairs, 2012); (AAPD in Council on Dental Benefit Programs/Council on Clinical Affairs, 2013); (Veríssimo, *et al.*, 2013). Isto deve-se ao efeito que as patologias em si provocam, associadas a uma higiene oral precária, resultado da dependência e vulnerabilidade assumidas pela criança com necessidades especiais (Castro, *et al.*, 2010); (Pereira, *et al.*, 2010) & (Veríssimo, *et al.*, 2013).

No entanto, muitas das vezes, e devido, grande parte à ineficiência do atendimento, o tratamento dentário ocorre em situações de emergência, o que provoca dor e desconforto evitáveis, bem como procedimentos mais traumáticos e invasivos (Castro, *et al.*, 2010). Por outro lado, o facto de alguns pacientes apresentarem alterações físicas, neurológicas ou degenerativas dificulta ou inviabiliza o atendimento (Castro, *et al.*, 2010).

Desta forma, cabe ao profissional, integrado numa equipa multidisciplinar, ter uma abordagem com a criança baseada numa vertente psicossocial e na importância das técnicas para se criarem vínculos entre profissionais-pais-crianças antes de instituir efetivamente o tratamento (Resende, *et al.*, 2007); (Santangelo, *et al.*, 2008) & (Menezes, *et al.*, 2011). Assim, a anamnese assume um papel de destaque e deve ser o mais completa e abrangente possível, direcionada aos pais ou responsáveis, de forma a transmitir-lhes segurança e reforçar a relação vincular (Pereira, *et al.*, 2010); (Menezes, *et al.*, 2011) & (Vidigal, *et al.*, 2013). Essa história clínica deve permitir obter informação acerca da queixa principal da criança, história da doença atual assim como da medicação em uso (Ganem, *et al.*, 2011) & (Menezes, *et al.*, 2011). Também deve propiciar dados sobre possíveis alergias, hospitalizações e história social e dentária completas (Gaetti-Jardim, *et al.*, 2013). Para além disso, pode tornar possível determinar o grau de independência da criança (Gaetti-Jardim, *et al.*, 2013).

Os exames auxiliares de diagnóstico (EAD), nomeadamente os exames radiográficos, por sua vez, variam de acordo com circunstâncias individuais percebidas aquando da história clínica e dentária e nada tem a ver com a idade (Pereira, *et al.*, 2010) & (AAPD in Council on clinical affairs, 2012). Estes exames passam pela realização de uma ortopantomografia e radiografias intraorais (Vidigal, *et al.*, 2013). Durante esse processo é de salientar que, previamente é verificada a necessidade de presença de um acompanhante, e, como forma de aumentar a confiança entre o profissional e a criança, deve mostrar-se, a esta, a película radiográfica, bem como a informação do plano de tratamento a instituir (Vidigal, *et al.*, 2013).

Posteriormente, o plano de tratamento tem em especial cuidado as informações obtidas anteriormente e as medidas preventivas, que são instituídas antes da reabilitação oral (Gaetti-Jardim, *et al.*, 2013). O plano passa por várias etapas, na tentativa do MD educar e aconselhar à adoção de hábitos saudáveis (Menezes, *et al.*, 2011); (Vittorino, *et al.*, 2011) & (AAPD in Council on Dental Benefit Programs/Council on Clinical Affairs, 2013). Deve ser explicada a necessidade de redobrar cuidados com os tecidos orais e incentivar a higiene oral, de modo a controlar a placa bacteriana (PB), sempre com a vigilância dos responsáveis (Resende, *et al.*, 2007); (Castro, *et al.*, 2010); (Ganem, *et al.*, 2011) & (Gaetti-Jardim, *et al.*, 2013). Para tal, a escovagem deve realizar-se duas vezes por dia, utilizando uma pasta com flúor, ou, no caso de intolerância a estes meios, proceder ao bochecho com flúor (Ganem, *et al.*, 2011) & (AAPD in Council on Clinical Affairs, 2012). Nos casos de elevado risco de cárie e doenças dos tecidos gengivas e periodontais, ter em conta a aplicação tópica de flúor e desinfecção com Clorohexidina (CHX), respetivamente (Vittorino, *et al.*, 2011) & (AAPD in Council on clinical affairs, 2012). A complementação do fio dentário é importante, bem como informações sobre a dieta cariogénica (Resende, *et al.*, 2007) & (Vittorino, *et al.*, 2011). Todas estas orientações são dependentes da capacidade motora do paciente e da compreensão por parte dos familiares (Gaetti-Jardim, *et al.*, 2013). Nesta fase, os pais devem ser esclarecidos da situação oral e das devidas recomendações (Gaetti-Jardim, *et al.*, 2013).

A partir deste ponto o cuidado dentário será realizado no contexto do indivíduo de forma individual, respeitando a sua deficiência (AAPD in Council on Clinical Affairs, 2012) & (Gaetti-Jardim, *et al.*, 2013).

Apesar dos procedimentos dentários nas crianças com necessidades especiais não serem tecnicamente diferente dos demais, por vezes a não cooperação do paciente impede a comunicação e o simples tratamento torna-se impossível sem recurso a anestesia geral (Castro, *et al.*, 2010); (Pereira, *et al.*, 2010); (Ganem, *et al.*, 2011) & (Vidigal, *et al.*, 2013). Isto acontece em pacientes com um complexo envolvimento neurológico, em casos de distúrbios acentuados, crianças com idade precoce e rebeldes ou intolerantes a anestésicos locais (Castro, *et al.*, 2010) & (Gaetti-Jardim, *et al.*, 2013). Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS) este procedimento está presente em 8% dos casos (Pereira, *et al.*, 2010). No entanto, esta indicação não se adequa a todas as necessidades, é contraindicada aquando da presença de febre, infeções das vias aéreas ou insuficiência cardíaca descompensada (Castro, *et al.*, 2010). Noutros casos surge a necessidade de condicionamento físico, resultado insucesso no controlo exercido pelos responsáveis (Pereira, *et al.*, 2010).

Quanto ao espaço físico do consultório, deverá ser de fácil acesso, através de rampas, elevadores e portas amplas, permitindo uma locomoção adequada das crianças portadoras de necessidades especiais (Pereira, *et al.*, 2010).

II.2- Protocolos

II.2.i- Atendimento a crianças com necessidades especiais

O atendimento de crianças portadoras de necessidades especiais constitui um verdadeiro desafio aos MD, não só pelo tipo de paciente, mas devido à complexidade da necessidade e aos distúrbios que provoca no meio oral (Castro, *et al.*, 2010) & (Veríssimo, *et al.*, 2013). Embora o tratamento destas crianças siga os mesmos padrões de qualquer outro atendimento pediátrico, para que os procedimentos dentários lhes sejam oferecidos de forma eficaz e rotineira, é de extrema importância que o dentista tenha conhecimentos especializados e esteja mais atento e consciente relativamente a estes pacientes (Resende, *et al.*, 2007); (Pereira, *et al.*, 2010) & (Ganem, *et al.*, 2011). Para além disso, a necessidade de cuidados específicos obrigada à integração de uma equipa multidisciplinar (Menezes, *et al.*, 2011).

Desta forma são apresentadas, seguidamente, inúmeras recomendações comuns a todos os protocolos seguidos para crianças com necessidades especiais (*AAPD in Council on Clinical Affairs, 2012*).

O atendimento começa com uma consulta inicial, fundamental para o diagnóstico e planeamento do tratamento e tem como finalidade conhecer o paciente e a sua família, e estabelecer, desde logo, um relacionamento positivo, podendo ser preciso realizar várias consultas (*AAPD in Council on Clinical Affairs, 2012*). A anamnese é essencial e deve ser criteriosa e abrangente em relação à história médica e dentária, de forma a reduzir riscos (Santangelo, *et al.*, 2008) & (*AAPD in Council on Clinical Affairs, 2012*). Esta história deve ser consultada e atualizada, de forma escrita, a cada visita e a ficha clínica deve conter informações sobre a queixa principal, a história da doença presente bem como de outras condições médicas que possam existir, os médicos que estão a acompanhar o caso, possíveis hospitalizações e intervenções cirúrgicas a que o paciente foi submetido, experiências com procedimentos que tiveram recurso a anestesia, medicamentos em uso, alergias ou sensibilidades, estado imunitário e revisão dos sistemas (*AAPD in Council on Clinical Affairs, 2012*). A história social e familiar também deve ser tida em conta e a história dentária do paciente, até ao momento, deve ser completa (*AAPD in Council on Clinical Affairs, 2012*).

Se o paciente é incapaz de fornecer informações, a comunicação pode ser facilitada com recurso a outros meios de comunicação ou através da presença de um familiar; quando isto não resulta, as informações devem ser obtidas com o médico responsável pelo paciente, de forma a proporcionar um atendimento seguro (*AAPD in Council on Clinical Affairs, 2012*). Previamente a esta consulta, os pais/responsáveis podem melhorar a eficácia do atendimento fornecendo aspetos que possam ser relevantes (*AAPD in Council on Clinical Affairs, 2012*). Assim, é fundamental realçar o quão importante é o conhecimento do paciente e do seu nível cognitivo, de modo que o profissional se adapte à situação e tenha como prioridade atender as necessidades primárias da doença (*AAPD in Council on Clinical Affairs, 2012*).

II.2.ii- Exame Intra e Extra oral

Para além do exame intra-oral, deve ser realizado um exame extra-oral completo e detalhado (*AAPD in Council on Clinical Affairs, 2012*). A avaliação do risco de cárie deve ser registada periodicamente devido à constante mudança dos fatores de risco para a doença (*AAPD in Council on Clinical Affairs, 2012*).

A avaliação clínica pode ser complementada com EAD, nomeadamente exames radiográficos que ajudam no diagnóstico e permitem monitorizar o crescimento e desenvolvimento dento-facial, cuja realização é de acordo com critérios individuais de cada criança (*AAPD in Council on Clinical Affairs, 2012*) & (Vidigal, *et al.*, 2013). As radiografias realizam-se perante a certeza da sua relevância para não submeter o paciente a um excesso de radiação que possui efeitos cumulativos (*AAPD in Council on Clinical Affairs, 2012*). Deve, então, minimizar-se a exposição à mesma, funcionando como boa prática clínica o uso de protetor de tiroide e avental de chumbo (*AAPD in Council on Clinical Affairs, 2012*) & (Vidigal, *et al.*, 2013). Quando a presença de um acompanhante é necessária, esta proteção também a ele se aplica, acrescida da correta assepsia das mãos (Vidigal, *et al.*, 2013). No entanto, há situações em que a imagem radiográfica não é obtida por falta de colaboração da criança, por se tratar de uma técnica que requer estabilização e imobilização, pelo que a alternativa passa por conferenciar com os pais e determinar quais os métodos mais apropriados, como intervenções preventivas ou controlo de comportamento avançado (*AAPD in Council on Clinical Affairs, 2012*).

II.2.iii- Prevenção em crianças com necessidades especiais

Após avaliação dos cuidados orais necessários e do risco de desenvolvimento de cáries, deve ser implementado um plano preventivo, individualizado (*AAPD in Council on Clinical Affairs, 2012*). É elaborada uma calendarização de visitas periódicas de controlo para promover a saúde oral (*AAPD in Council on Dental Benefit Programs/Council on Clinical Affairs, 2013*). A prevenção inicia-se com a educação da criança e dos pais relativamente à higiene oral e compreende a modificação de instrumentos e técnicas de escovagem, se necessário (*AAPD in Council on Dental*

Benefit Programs/Council on Clinical Affairs, 2013). As escovas elétricas apresentam uma melhor aceitação por parte da criança (*AAPD in Council on Dental Benefit Programs/Council on Clinical Affairs*, 2013). Deve ser reforçada a prática de escovagens diárias com dentífrico fluoretado e uso de fio dentário para ajudar a prevenir as sequelas orais (Resende, *et al.*, 2007); (Barbosa, *et al.*, 2010) & (*AAPD in Council on Dental Benefit Programs/Council on Clinical Affairs*, 2013). Os responsáveis pelas crianças devem supervisionar ou realizar os cuidados orais necessários quando o paciente é incapaz de realizá-los adequadamente (Resende, *et al.*, 2007) & (*AAPD in Council on Dental Benefit Programs/Council on Clinical Affairs*, 2013). Uma outra medida preventiva refere-se ao aconselhamento dietético, incentivando a uma dieta não cariogénica e realçando os riscos de elevados níveis de sacarose (Resende, *et al.*, 2007) & (*AAPD in Council on Dental Benefit Programs/Council on Clinical Affairs*, 2013).

Através destas etapas e após conhecer o perfil do PNE é fundamental traçar o plano de tratamento adequado a cada um (*AAPD in Council on Clinical Affairs*, 2012). As conclusões orais e as recomendações específicas do tratamento são, então, apresentados à criança e aos pais (Meneses, *et al.*, 2011) & (*AAPD in Council on Clinical Affairs*, 2012).

Os PNE podem beneficiar da aplicação tópica de flúor, de acordo com o risco cariogénico, e selantes de fissuras como forma de prevenir lesões cáries nos sulcos e fissuras suscetíveis (*AAPD in Council on Clinical Affairs*, 2012) & (*AAPD in Council on Dental Benefit Programs/Council on Clinical Affairs*, 2013).

II.2.iv- Tratamento em crianças com necessidades especiais

O tratamento restaurador com a utilização de cimentos à base de Ionómero de Vidro, que liberta flúor, é útil em pacientes mais propensos a desenvolver cáries (*AAPD in Council on Clinical Affairs*, 2012) & (*AAPD in Council on Dental Benefit Programs/Council on Clinical Affairs*, 2013). Nos casos de gengivite e doença periodontal a CHX pode ser importante, mas, por ser altamente potente, possui efeitos colaterais a longo prazo (Barbosa, *et al.*, 2010); (*AAPD in Council on Clinical Affairs*,

2012) & (AAPD in Council on Dental Benefit Programs/Council on Clinical Affairs, 2013).

Posto isto, torna-se necessária a obtenção do consentimento informado, assinado pela criança ou, quando não tiver capacidades para tal, por alguém com função legal para o fazer (AAPD in Council on Clinical Affairs, 2012). O consentimento deve estar devidamente documentado na ficha clínica, podendo funcionar como testemunho legal (AAPD in Council on Clinical Affairs, 2012).

Durante o tratamento dentário é fundamental a comunicação entre o paciente e o profissional, como forma de estabelecer uma relação de confiança entre ambos (AAPD in Council on Clinical Affairs, 2012). As técnicas de abordagem beneficiam em muito o atendimento dos PNE favorecendo, para além da comunicação, o controlo da ansiedade (Galasso, *et al.*, 2013). As técnicas “dizer-mostrar-fazer” e “controlo de voz” são das mais utilizadas para o efeito e, sempre que a criança se encontra ansiosa e com medo, permitem esclarecer as suas dúvidas através de explicações e demonstrações (Galasso, *et al.*, 2013).

Por outro lado, também o condicionamento comportamental do paciente se torna imprescindível (AAPD in Council on Clinical Affairs, 2012). Muitas das vezes, resistências ao atendimento podem ser vistas em crianças com atraso mental, deficiência física ou distúrbios psicológicos, podendo interferir na segurança e eficácia do tratamento (Castro, *et al.*, 2010). No entanto, o comportamento da maioria dos pacientes com estas necessidades pode ser controlado no consultório com o auxílio dos pais/responsáveis (Pereira, *et al.*, 2010) & (AAPD in Council on Clinical Affairs, 2012). Constituindo uma alternativa para quando as técnicas básicas não foram viáveis, é a estabilização de proteção (AAPD in Council on Clinical Affairs, 2012). Sendo esta, por sua vez, impossível, as opções passam pela sedação e anestesia geral (Castro, *et al.*, 2010); (Pereira, *et al.*, 2010) & (AAPD in Council on Clinical Affairs, 2012). Esta última diz respeito a um estado controlado de inconsciência acompanhado por uma perda dos reflexos protetores, como a capacidade de manter uma via aérea independente e de responder a um comando verbal (Castro, *et al.*, 2010).

III- Prevalência de pacientes pediátricos oncológicos na Europa e em Portugal

Nas últimas décadas, embora a incidência de neoplasias malignas tenha aumentado, tem-se verificado um declínio da mortalidade e consequente aumento da sobrevivência, resultado do diagnóstico precoce, implementação de medicamentos quimioterápicos e o seu emprego em esquemas combinados, assim como o sucesso da terapêutica implementada (Barbosa, *et al.*, 2010); (Frazão, *et al.*, 2012) & (Michalowski, *et al.*, 2012).

Apesar desse aumento, o cancro é incomum nas crianças, quando comparado com os tumores que acometem os adultos e apresentam diferenças ao nível da sua localização, tipo histológico e manifestações clínicas (Carrillo, *et al.*, 2010); (Frazão, *et al.*, 2012) & (Peres, *et al.*, 2013). Nos indivíduos adultos, o cancro afeta maioritariamente o epitélio de revestimento dos órgãos, ou seja, o endotélio, enquanto os tumores infantis, de natureza embrionária, possuem maior sensibilidade para as células sanguíneas e tecidos de sustentação (Carneiro, *et al.*, 2007).

Com base nos dados do Instituto Nacional de Estatística (INE) (2003), as neoplasias malignas foram responsáveis por 13% dos óbitos em crianças com idades compreendidas entre 1-14 anos, representando a terceira causa de morte, imediatamente precedida pelos acidentes e situações mal ou não definidas.

As leucemias constituem a maior causa de morte na Europa, afetando 39% das crianças e no Mundo, correspondem a 33% da totalidade das doenças malignas em menores de 14 anos (Barbosa, *et al.*, 2010) & (Couto, *et al.*, 2010). Dentro das leucemias, a aguda é a mais comum, nomeadamente a linfóide aguda, e constitui 70-80% dos casos de leucemia pediátrica, com pico de incidência entre os 2 e os 5 anos, afetando, principalmente, o sexo masculino, na proporção de 1,3:1, e a raça caucasiana, numa relação de 1,5/100.000 e 0,8/100.000 na população negra (Leite, *et al.*, 2007); (Xavier & Hegde, 2010); (Nehmy, *et al.*, 2011); (de Macêdo, *et al.*, 2014) & (Morales-Sánchez, *et al.*, 2014). Em todo o mundo, a leucemia aguda possui uma incidência de 30-50 novos

casos por milhão de crianças, sendo, por isso, a leucemia de maior malignidade (Flores-Lujano, *et al.*, 2009).

Em Portugal, os estudos epidemiológicos não são muito abundantes e os dados mais recentes sobre a incidência de cancro pediátrico a nível Nacional (RON) e no Norte (RORENO) são referentes a 2005 e 2006, respetivamente.

De acordo com os dados do Registo Oncológico Nacional (RON, 2005) observáveis na Figura 1, os rapazes são os mais afetados pelo cancro, à exceção do grupo etário entre 0-1 anos. No que se refere ao grupo etário mais afetado, corresponde às crianças com idades entre os 15-19 anos. Ainda com base nos dados da RON (2005), é visível que o tipo oncológico pediátrico mais frequente na faixa etária dos 0-19 anos, em Portugal, são as leucemias, cuja faixa etária mais atingida é a dos 5-9 anos, seguindo-se os linfomas e os tumores do Sistema Nervoso Central (SNC) (Figura 2).

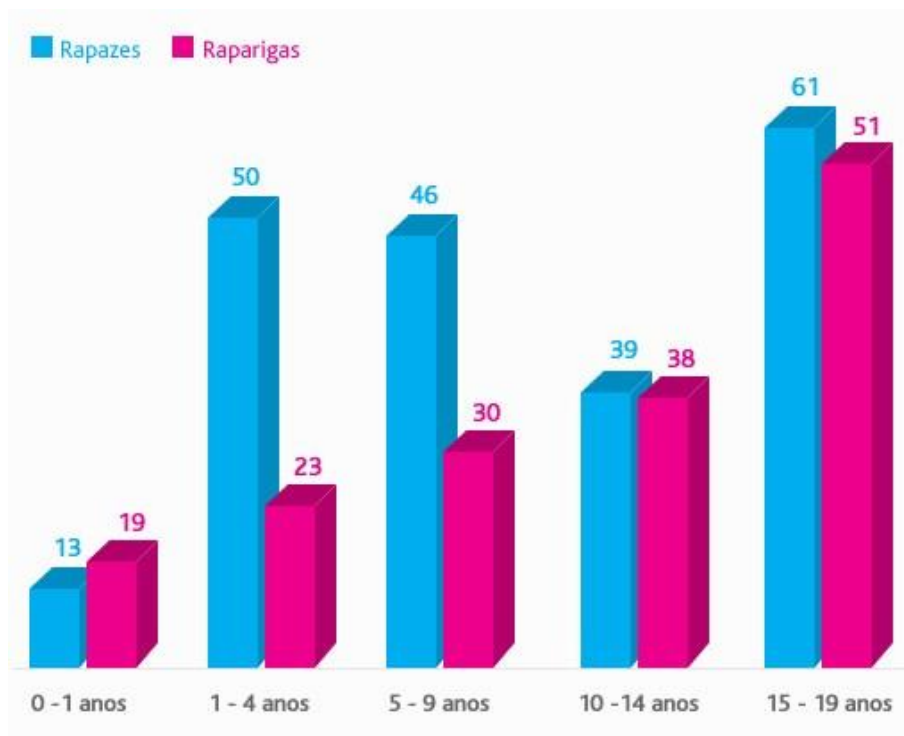


Figura 1- Incidência de cancro pediátrico em Portugal. Adaptado de (RON, 2005).
Fonte: PIPOP

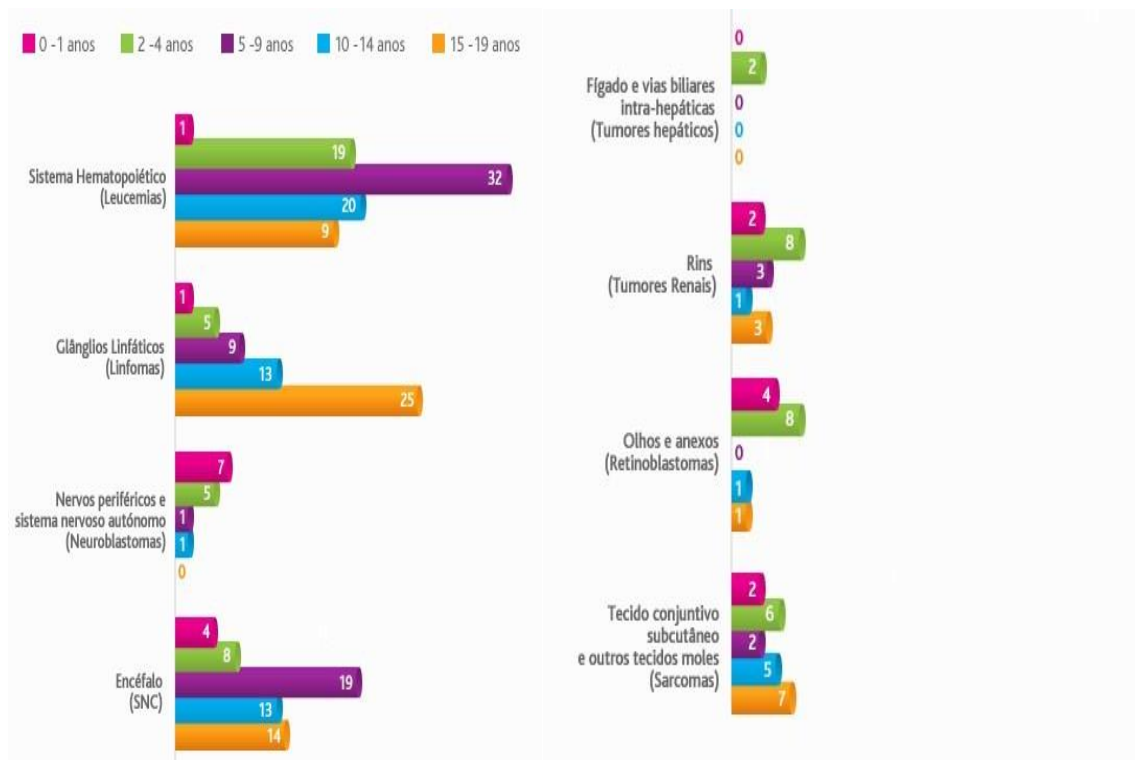


Figura 2- Tipos de cancro pediátrico em Portugal. Adaptado de (RON, 2005). Fonte: PIPOP

Segundo a folha informativa sobre a incidência de cancro nos distritos da Região Norte (RORENO, 2006), só em 2006 foram diagnosticados 13141 novos casos de tumores malignos, com uma taxa de incidência de 399,6/100.000. Relativamente aos tumores infantis, de acordo com o RORENO (2006): “entre 1997 e 2006 foram diagnosticados 845 novos casos de tumores em crianças com menos de 15 anos na Região Norte de Portugal. Destes, 475 casos (56,2%) ocorreram em crianças do sexo masculino. Os três principais tipos de tumores foram leucemias (27%), tumores do sistema nervoso central (22%) e linfomas (14%). O grupo etário com maior incidência foi o grupo 1-4 anos (...)” (Figura 3).

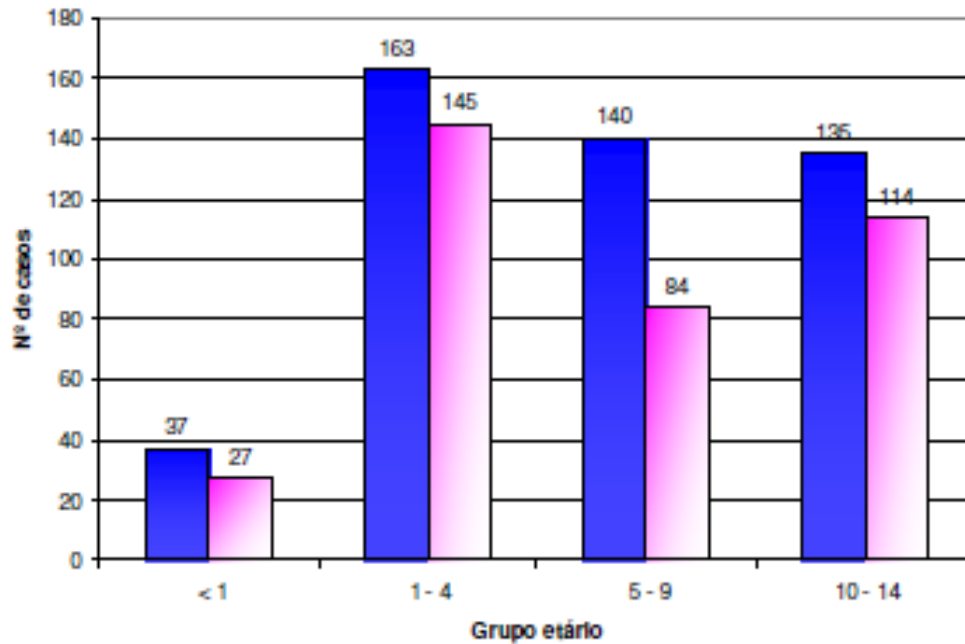


Figura 3- Distribuição de casos por grupo etário. Adaptado de (RORENO, 2006)

IV- Tipos Oncológicos

O conceito de cancro é utilizado para designar um conjunto de mais de 100 doenças caracterizadas pela proliferação desordenada e descontrolada de células anormais, que invadem tecidos vizinhos ou se propagam à distância, através da corrente sanguínea ou sistema linfático (Carneiro, *et al.*, 2007); (Kohlsdorf & Junior, 2011) & (Peres, *et al.*, 2013). Como essas células tendem a dividir-se rapidamente, podem ser muito agressivas e prejudicar o normal funcionamento dos órgãos (Silva, *et al.*, 2009). Pelo facto de poderem surgir em qualquer localização do corpo, a sua classificação é diversa, existindo os carcinomas, com origem epitelial, os sarcomas, originários de células mesenquimais, os linfomas, cuja génese ocorre no sistema linfóide, e a leucemia (Carneiro, *et al.*, 2007).

Embora raro, o cancro infantil é a 2ª causa de morte na maioria das populações, correspondendo a 2%-3% de todas as neoplasias malignas (Pedrosa, *et al.*, 2007);

(Lima, *et al.*, 2011); (Frazão. *et al.*, 2012) & (Afonso & Minayo, 2013). Segundo Michalowski, *et al.*, (2012), essa posição altera-se e nos países desenvolvidos torna-se a 1ª causa. Em Portugal, representam a 3ª causa de mortalidade infantil (INE, 2003).

As formas neoplásicas mais frequentes nas crianças são as leucemias, seguidas dos tumores do SNC e dos linfomas (RORENO, 2006) & (Silva, *et al.*, 2009). Outros tipos podem estar presentes, embora mais raros, tais como: neuroblastomas, tumores do Sistema Nervoso Periférico predominantes em crianças até um ano, retinoblastomas, tumores renais (*Wilms*), tumores hepáticos e ósseos, nomeadamente o tumor de *Ewing* e o osteossarcoma, sarcomas das partes moles e as neoplasias germinativas (RORENO, 2006); (Emerenciano, *et al.*, 2007); (Carrillo, *et al.*, 2010); (Lima, *et al.*, 2011) (Bellan, *et al.*, 2012) & (Frazão, *et al.*, 2012).

No que se refere às leucemias, por serem as mais comuns, serão abordadas ao longo de toda a monografia (Emerenciano, *et al.*, 2007); (Couto, *et al.*, 2010); (Ribeiro, *et al.*, 2012) & (Maia & Filho, 2013).

Relativamente aos tumores do SNC, representam a neoplasia sólida pediátrica mais frequente, tendo uma incidência de 8%-15% a nível mundial (de Araújo, *et al.*, 2011) & (Michalowski, *et al.*, 2012). A sua mortalidade é altamente significativa, sendo uma das mais altas (de Araújo, *et al.*, 2011) & (Michalowski, *et al.*, 2012). O diagnóstico precoce é crucial e, parte desses tumores é diagnosticado antes dos 3 anos, tendo ligeira predileção por crianças do género masculino, variando conforme o tipo de tumor e idade do doente (de Araújo, *et al.*, 2011). As neoplasias do SNC predominam no tronco cerebral e cerebelo e manifestam-se por sintomas relacionados com a hipertensão craniana, embora sejam tardios, resultado da presença de fontanelas (de Araújo, *et al.*, 2011) & (Michalowski, *et al.*, 2012). A suspeita de tumor neste órgão baseia-se na existência de cefaleias matinais persistentes que podem surgir em simultâneo com vômitos recorrentes, tonturas e convulsões e aumento do perímetro cefálico (Michalowski, *et al.*, 2012). Quando se confirma a presença de uma massa tumoral, através de exames imagiológicos, tomografia ou ressonância craniana, deve proceder-se ao tratamento cirúrgico para ressecção (de Araújo, *et al.*, 2011) & (Michalowski, *et al.*,

2012). De acordo com o tipo de tumor, em determinados casos a radioterapia e quimioterapia são uma opção (de Araújo, *et al.*, 2011) & (Michalowski, *et al.*, 2012).

A 3ª neoplasia mais predominante na faixa etária em questão compreende os tumores do sistema linfóide, isto é, os linfomas que afetam, para além dos linfónodos, o baço, fígado e medula óssea (Pedrosa, *et al.*, 2007); (Lima, *et al.*, 2011) & (Michalowski, *et al.*, 2012). Os pacientes acometidos por esta patologia apresentam linfadenomegalia sem infecção, complementada com febre de origem desconhecida, sudorese noturna e perda de peso (Michalowski, *et al.*, 2012). Face a isto, são realizados exames serológicos para determinar os níveis de desidrogenase láctea e hemograma, que, no caso de confirmação o paciente deve ser encaminhado de imediato devido ao rápido crescimento dos linfomas (Michalowski, *et al.*, 2012).

Estes tumores do sistema linfóide podem ser divididos em dois grupos: os linfomas de *Hodgkin*, que é das doenças cutâneas mais curáveis e representa 40% da totalidade dos linfomas e os de não-*Hodgkin*, que perfazem 60% e nos quais se inclui o sub-tipo de *Burkitt* (Pedrosa, *et al.*, 2007); (Lima, *et al.*, 2011) & (Najafi, *et al.*, 2011). Este último corresponde a 5% dos cancros pediátricos e atinge maioritariamente a região abdominal, embora em alguns casos surjam tumores primários na mandíbula (Pedrosa, *et al.*, 2007). Nos linfomas de não-*Hodgkin* em geral, a prevalência aumenta com a idade, não sendo diagnosticado antes dos 2 anos, afetando principalmente os rapazes (Pedrosa, *et al.*, 2007).

IV.1- Leucemia

De forma a haver uma melhor compreensão da leucemia, é imprescindível fazer referência ao normal processo de formação das células afetadas por esta doença.

Com base em Costa, *et al.*, (2011, p.72): “o sangue é composto do plasma e células em suspensão. O plasma é formado por água onde estão as proteínas, hormonas, minerais,

vitaminas e anticorpos. As células são glóbulos vermelhos, plaquetas e glóbulos brancos, que se dividem em neutrófilos, eosinófilos, basófilos, monócitos e linfócitos”.

A medula óssea, tecido esponjoso onde são formadas as células sanguíneas, é a responsável pelo processo de hematopoiese e onde estão presentes células multipotentes, também designadas de células tronco hematopoiéticas, encarregadas de formar os elementos figurados do sangue na medula óssea, através da diferenciação, que vão, posteriormente, atingir a circulação sanguínea e exercer a respectiva função (Carneiro, *et al.*, 2007) & (Costa, *et al.*, 2011).

Quando este processo não ocorre, surge uma neoplasia maligna à qual se dá o nome de leucemia (Costa, *et al.*, 2011).

A leucemia foi descrita pela primeira vez, na literatura médica, por *Alfred Armand Louis Marie Velpeau*, em 1827, após observar o caso de uma senhora de 63 anos que apresentava uma doença com determinadas características, nomeadamente febre, hepatoesplenomegalia e sangue com uma consistência fora do normal (Lameiro, 2009) & (Pentón, 2014). No entanto, a criação do termo “leucemia” data de 1856 por *Rudolf Virchow*, quando descreveu um excesso de glóbulos brancos em doentes com doença clínica, o que já tinha sido descrito por *Velpeau*, sendo esse termo meramente descritivo (Lameiro, 2009) & (Alberts, 2011).

Atualmente, a leucemia, [do grego *leukos* “branco” e *aima* “sangue”] é caracterizada pela produção excessiva e descontrolada de leucócitos na sua forma imatura, substituindo as células normais da medula, que passam a circular na corrente sanguínea nessa forma, perdendo a sua capacidade funcional (Carneiro, *et al.*, 2007); (Lameiro, 2009); (Campos, *et al.*, 2009); (dos Santos, *et al.*, 2010); (Costa, *et al.*, 2011) & (de Moraes, *et al.*, 2014).

Por sua vez, a acumulação de células anormais e a consequente redução de células normais na medula óssea causa consequências, tais como o surgimento de infeções, anemias devido à redução de hemácias e um risco aumentado de hemorragias devido à menor quantidade de plaquetas (Nehmy, *et al.*, 2011).

IV.1.i- Etiologia

O aparecimento do cancro deve-se a fatores internos e externos, que podem, ou não, estar relacionados e que possuem uma ação no organismo (Carneiro, *et al.*, 2007). Entre os fatores externos encontram-se todos os que se incluem no meio ambiente e cultural na qual o indivíduo está inserido, bem como os hábitos de vida que ele possui, ao invés das causas internas, que dizem respeito à predisposição genética individual e à capacidade que o organismo tem em defender-se das agressões a que é sujeito (Carneiro, *et al.*, 2007) & (Peres, *et al.*, 2013).

É de salientar que, a combinação de todos estes fatores determinam o risco de transformação maligna das células normais, através de diversas formas de interação (Peres, *et al.*, 2013). Sendo o cancro uma entidade predominantemente genética vão desenvolver-se alterações a nível dos proto oncogenes e dos genes supressores tumorais, que, por sua vez, vão desencadear mutações propícias à multiplicação exagerada e desordenada de células tumorais (Carneiro, *et al.*, 2007).

Como acontece com os outros tipos oncológicos, as leucemias têm carácter multifatorial, não se desenvolvendo apenas numa etapa, pois necessitam de várias alterações moleculares (Maia & Filho, 2013) & (Wiemels, 2013).

Na maioria dos casos a etiologia da leucemia é desconhecida, no entanto, existem fatores relacionados ao aparecimento da mesma e que desencadeiam a sua progressão (Oliveira, *et al.*, 2007); (Deliverska & Krasteva, 2013); (Montealegre & Hernández, 2013) & (Wiemels, 2013). Entre eles, incluem-se os fatores ambientais à qual a criança é exposta, nomeadamente à poluição, ao fumo do tabaco por parte dos pais, a elevadas doses de radiação ionizante, o principal agente físico, e à introdução de produtos químicos no meio onde se inclui a criança (Wiemels, 2013) & (de Moraes, *et al.*, 2014).

Ainda sobre os produtos químicos, de acordo com Costa, *et al.*, (2011), o benzeno está intimamente relacionado com a leucemia, sendo altamente cancerígeno. A acrescentar a este, encontram-se o cloranfenicol, fenilbutazona, pesticidas à base de arsénio e quimioterápicos alquilantes (Carneiro, *et al.*, 2007).

Segundo Maia & Filho, (2013), as leucemias podem ter origem ainda antes do nascimento, isto é, no útero, pelo facto de a mãe ter adquirido uma infeção vírica, associada a sintomas gripais. Em relação às infeções, por haver mais suscetibilidade por parte do esqueleto facial na primeira infância, estas são frequentemente associadas às leucemias, e compreendem vírus específicos, *Epstein-Barr* e Vírus Linfotrófico de Células T Humanas (HTLV) (Deliverska & Krasteva, 2013) & (Peres, *et al.*, 2013).

Em cerca de 10% dos casos, há doenças genéticas conhecidas por aumentar a predisposição à doença, como o *Síndrome de Down*, neurofibromatose, anemia de *Fanconi* e o *Síndrome de Bloom* (Wiemels, 2013).

A combinação de fatores ambientais e genéticos, por sua vez, contribuem para o desenvolvimento da doença, pelo facto dos primeiros modificarem o material genético celular, levando a uma irregular proliferação das células hematopoiéticas (Costa, *et al.*, 2011).

Como referido anteriormente, a maior parte dos casos de leucemia possui etiologia incerta, e, deste modo, cada caso deve ser individualizado, consequência da não existência de uma causa específica para todos os tipos de leucemia (Carneiro, *et al.*, 2007) & (Lameiro, 2009).

IV.1.ii- Classificação

A existência de diferentes subtipos de linfócitos determina a existência de diferentes tipos de leucemias, cuja classificação é complexa e variável entre autores (Costa, *et al.*, 2011); (Montealegre & Hernández, 2013) & (de Moraes, *et al.*, 2014).

De forma prática, a classificação atual, mais comum, baseia-se no tipo de linhagem leucocitária afetada, de onde derivam os termos mielóide e linfóide, que denotam a procedência da célula acometida, e no comportamento clínico e maturação/diferenciação citológica, dando origem às formas aguda e crónica, existindo, por conseguinte, quatro categorias principais: Leucemia Linfóide Aguda (LLA), Leucemia Mielóide Aguda (LMA), Leucemia Linfóide Crónica (LLC) e Leucemia

Mielóide Crónica (LMC) (Carneiro, *et al.*, 2007); (Oliveira, *et al.*, 2007); (Campos, *et al.*, 2009); (Deliverska & Krasteva, 2013) & (Montealegre & Hernández, 2013). Histologicamente, esta classificação permite determinar as semelhanças entre células normais e células leucémicas (Zimmermann, *et al.*, 2015).

De acordo com alguns autores, a classificação é reduzida a 3 tipos, sendo eles a Leucemia Mielóide, Linfóide e Monocítica, acrescidos do curso da doença, aplicando-se os termos aguda e crónica (Costa, *et al.*, 2011) & (Montealegre & Hernández, 2013).

As formas agudas da leucemia caracterizam-se por uma progressão rápida e pela perda de função na medula óssea, por parte das células afetadas numa fase primitiva e imatura (blastos) e a sua acumulação em outros tecidos, ao invés da leucemia crónica, que, por ter uma progressão lenta e insidiosa, permite às células exercer algumas das suas funções normais (Elman & Pinto e Silva, 2007); (Costa, *et al.*, 2011) & (Zimmermann, *et al.*, 2015). Este surgimento súbito das formas agudas obriga a um diagnóstico e tratamento precoces, de forma a minimizar a debilidade do estado geral do indivíduo ou evitar a própria morte (Carneiro, *et al.*, 2007).

Relativamente à Leucemia Linfóide é assim denominada aquando da presença de linfócitos B e T, isto é, linfoblastos, ao contrário da Leucemia Mielóide que tem origem a partir de uma célula progenitora, que produz células da linhagem mielóide, tais como granulócitos, eritrócitos ou plaquetas (Carneiro, *et al.*, 2007) & (Oliveira, *et al.*, 2007).

IV.1.ii.a- Leucemia Linfóide Aguda

A LLA é uma neoplasia maligna caracterizada pela produção excessiva e desorganizada de células imaturas com características linfóides a que se dá o nome de blastos e consequente acumulação na medula óssea, o que vai dificultar a produção normal de células sanguíneas e afetar a hematopoiese normal (Leite, *et al.*, 2007); (Hamerschlak, 2008); (Cazé, *et al.*, 2010) & (de Moraes, *et al.*, 2014).

Pode ocorrer em qualquer idade, mas é mais comum em crianças com menos de 15 anos, sendo o seu pico de incidência entre os 2-5 anos de idade (Carneiro, *et al.*, 2007);

(Leite, *et al.*, 2007); (Inaba, *et al.*, 2013) & (Montealegre & Hernández, 2013). Representa 75%-80% de todas as leucemias pediátricas, ou seja, afeta $\frac{3}{4}$ da população infantil (Belson, *et al.*, 2007); (Oliveira, *et al.*, 2007); (Costa, *et al.*, 2011) & (Montealegre & Hernández, 2013). Relativamente às neoplasias no seu todo, este tipo de leucemia corresponde a 25%, com uma incidência anual de 30-40 por milhão (Oliveira, *et al.*, 2007); (Castillo-Martínez, *et al.*, 2009); (Montealegre & Hernández, 2013) & (Rodríguez-Reyes & Galván-Canchila, 2014).

Apresenta ligeira predileção pelo género masculino e pela raça caucasiana, no entanto, no 1º ano de vida, as meninas são as mais acometidas por qualquer tipo de leucemia (Belson, *et al.*, 2007); (Carneiro, *et al.*, 2007); (Oliveira, *et al.*, 2007); (Cazé, *et al.*, 2010) & (Rodríguez-Reyes & Galván-Canchila, 2014). De acordo com autores, os caucasianos são duas vezes mais atingidos que os afro-americanos (Belson, *et al.*, 2007) & (Costa, *et al.*, 2011) ou numa proporção que varia de 1,5:0,8 a 1,8:1 (Elman & Pinto e Silva, 2007) & (Leite, *et al.*, 2007). Nos Estados Unidos, por exemplo, a incidência de LLA aumentou significativamente até ao ano de 2002, sendo, atualmente, estável, e afetando, por ano, 3 a 4 crianças por 100.000 crianças até aos 15 anos (Belson, *et al.*, 2007).

Apesar do aumento da incidência, a taxa de cura tem aumentado, atingindo os 80% e uma conseqüente diminuição da mortalidade tem sido observada, resultado de um diagnóstico precoce, identificação de fatores de prognóstico e realização de tratamentos adequados a cada grupo de risco, através de equipas multidisciplinares integradas em centros especializados (Belson, *et al.*, 2007); (Leite, *et al.*, 2007); (Castillo-Martínez, *et al.*, 2009); (Cazé, *et al.*, 2010); (Couto, *et al.*, 2010) & (Costa, *et al.*, 2011).

A etiologia das LLA é desconhecida, embora se considere que estas, não resultam de um evento único, mas sim de sucessivas transformações (Leite, *et al.*, 2007). Também são apontados como possíveis fatores causais a exposição a agentes físicos ou químicos, infeções víricas e fatores genéticos (Elman & Pinto e Silva, 2007); (de Morais, *et al.*, 2014) & (Rodríguez-Reyes, *et al.*, 2014). De acordo com Leite, *et al.*, 2007, a predisposição à LLA também pode dever-se a síndromes hereditárias, tais como o *Síndrome de Down* e *Ataxia-telangiectasia*. Polimorfismos do gene

Metilenotetrahidrofolato Redutase (MTHFR), do metabolismo do folato, também parecem estar relacionados a este processo (Leite, *et al.*, 2007).

Atualmente existem evidências consistentes de que as alterações genéticas são o evento inicial da leucemia e ocorrem durante a fase pré-natal do desenvolvimento fetal (Emerenciano, *et al.*, 2007). A anormalidade estrutural mais frequentemente encontrada em crianças leucêmicas com mais de 24 meses é a fusão dos genes TEL/AML1, entre os cromossomas 12 e 21 (Emerenciano, *et al.*, 2007) & (Maia & Filho, 2013). A translocação do cromossoma Philadelphia (Ph) t(8,22) também é apontada como frequente, surgindo em 3% a 5% dos casos (Carneiro, *et al.*, 2007).

Os sinais e sintomas deste tipo leucémico são inespecíficos, sendo a maioria comuns a outros tipos de leucemia, bem como a outras neoplasias: palidez cutânea e das mucosas, dores de cabeça, debilidade, taquicardia, sangramento, infecções, febre e gânglios palpáveis, o que dificulta e atrasa o diagnóstico precoce e diferencial. De realçar que, em 70% a 75% dos casos, a adenomegalia encontra-se presente na LLA, sendo menos frequente na LMA (Carneiro, *et al.*, 2007); (Montealegre & Hernández, 2013) & (Rodríguez-Reyes & Galván-Canchila, 2014).

Deste modo, não é possível, com base nestes critérios, diagnosticar a LLA, sendo relevante integrar o estudo morfológico e citoquímico, 1º passo no diagnóstico da LLA e na distinção com a LMA; a citoquímica, por sua vez, apresenta como limitação o facto de ser, maioritariamente, de interesse histórico e apresentar resultados pouco objetivos (Chiaretti, *et al.*, 2014). O apoio surge da análise imunofenotípica, e genética/citogenética (Montealegre & Hernández, 2013) & (Chiaretti, *et al.*, 2014). No caso do diagnóstico imunofenotípico, permite a deteção das subclassificações responsáveis pelo processo leucémico: linhagens B ou T (Chiaretti, *et al.*, 2014). As LLA na infância derivam em 75%-80% da linhagem B, e da linhagem T em 20%-25% (Chiaretti, *et al.*, 2014).

O grupo Franco-Americano-Britânico (FAB) classificou as LLA em três subtipos, de acordo com características morfológicas, imunológicas e citogenéticas: L1, L2 e L3, cujas características podem ser observadas na tabela 1 (Carneiro, *et al.*, 2007).

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

Tabela 1- Classificação morfológica das LLA Adaptado de (Carneiro, F., 2007)

Esta classificação foi útil clinicamente, mas foi substituída pela classificação da OMS que reconhece duas categorias de leucemias linfóides: neoplasias derivadas de precursores linfóides das linhagens B e T e os derivados de células B, T e NK maduras (Chiaretti, *et al.*, 2014).

IV.1.ii.b- Leucemia Mielóide Aguda

A LMA, também conhecida como Leucemia não Linfocítica ou Leucemia Granulocítica, é caracterizada pelo bloqueio da maturação de células precursoras e consequente proliferação de células anormais da linhagem mielóide, com infiltração na medula óssea e outros tecidos (Carvalho, *et al.*, 2011) & (Corbu, *et al.*, 2014). É uma neoplasia clonal hematopoiética, heterogênea a nível clínico, molecular e morfológico (Carvalho, *et al.*, 2011); (Helman, *et al.*, 2011) & (Corbu, *et al.*, 2014).

Representa 20%-25% de todas as neoplasias em crianças com idade inferior a 15 anos e 15%-20% da totalidade das leucemias agudas (Carvalho, *et al.*, 2011) & (Corbu, *et al.*,

2014). É pouco frequente em crianças, sendo que, quando ocorre, tem o pico de incidência no período neonatal e mantém-se constante durante a infância, sendo a adolescência a altura em que a sua prevalência aumenta (Carneiro, *et al.*, 2007); (Corbu, *et al.*, 2014). Na infância e adolescência possui uma incidência de 1:150.000 (Hamerschlak, 2008). A LMA varia de acordo com a raça e o gênero, sendo mais comum em meninos de raça branca (Carvalho, *et al.*, 2011).

O processo neoplásico pode ocorrer em qualquer uma das linhagens de blastos leucêmicos: mielóides, monocitárias, eritroblásticas ou megacariocíticas, o que determina os vários tipos de LMA conhecidos atualmente (Carneiro, *et al.*, 2007) & (Carvalho, *et al.*, 2011).

Tendo em consideração a análise morfológica das células leucêmicas, há a possibilidade de classificação em 8 subtipos, de acordo com FAB, M0, M1, M2, M3, M4, M5, M6 e M7 (Tabela 2) (Carneiro, *et al.*, 2007); (Hamerschlak, 2008); (Carvalho, *et al.*, 2011) & (Corbu, *et al.*, 2014).

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

Tabela 2- Classificação morfológica das LMA. Adaptado de (Carneiro, F., 2007)

Ao longo do tempo a classificação das LMA tem sido modificada, sendo a da OMS, modificada em 2008, a mais complexa até então, diferindo significativamente da proposta pelo FAB, como se pode ver na tabela 3 (Helman, *et al.*, 2011) & (Corbu, *et al.*, 2014).

| | |
|--|---|
| LMA com modificações genéticas recorrentes | <ul style="list-style-type: none"> • LMA com t(8;21)(q22;q22)/AML1(CBFA)-ETO • LMA com eosinofilia anormal na medula -inv(16)(p13;q22) -t(16;16)(p13;q22)/CBFB-MYH11 • APL M3 (FAB) com t(15;17)(q22;q12)/PML-RARA e variantes |
| LMA com múltiplas linhagens de displasia | <ul style="list-style-type: none"> • De novo / Secundário para síndromes mielodisplásicas |
| LMA secundária | <ul style="list-style-type: none"> • Agentes alquilantes • Inibidores da Topoisomerase 2 |
| LMA duvidosa | <ul style="list-style-type: none"> • LMA indiferenciada • LMA bilinear • LMA bifenotípica |
| LMA inclassificável | <ul style="list-style-type: none"> • AML M0/M7 (FAB) • LMA basofílica • Promielocítica aguda com mielofibrose • Sarcoma Granulocítico |

Tabela 3- OMS Classificação das Leucemias Mielóides Agudas (Organização Mundial de Saúde). Adaptado de (Corbu, V., 2014).

Embora na maioria dos casos a etiologia das LMA não seja evidente, algumas alterações genéticas estão implicadas no seu desenvolvimento (Hamerschlak, 2008) & (Carvalho, *et al.*, 2011). As alterações cromossômicas mais comumente identificadas neste tipo leucémico são: translocação t(8;21) (q22;q22), responsável pela formação do gene de fusão ETO/AML1 (Llimpe, *et al.*, 2013). Essas translocações afetam genes imprescindíveis na correção de erros genéticos (Carvalho, *et al.*, 2011).

Por outro lado, também as síndromes se encontram associadas ao desenrolar das LMA, nomeadamente a Anemia de *Fanconi* e o *Síndrome de Down* (Hamerschlak, 2008).

IV.1.ii.c- Leucemia Linfóide Crónica

Em relação às leucemias crónicas, são de ocorrência frequentes em idosos e, apenas a mielóide se manifesta em crianças e adolescentes (Mendonça, 2003) & (Lameiro, 2009).

IV.1.ii.d- Leucemia Mielóide Crónica

A LMC diz respeito a uma patologia clonal, mieloproliferativa, que surge a partir da célula estaminal que mantém a sua capacidade de diferenciação e maturação, tendo, por isso, um desenvolvimento lento, quando comparado aos casos agudos, o que resulta num aumento de granulócitos circundantes (Buchner-Daley & Brady-West, 2008); (Hamerschlak, 2008); (Almeida, *et al.*, 2009) & (Alvarenga, *et al.*, 2010).

Apesar de surgir em qualquer faixa etária, é predominante no adulto, sendo que, em crianças com idade inferior a 15 anos, representa 2%-3% de todas as leucemias (Lee, 2008) & (Almeida, *et al.*, 2009). Em idades abaixo dos 20 anos, corresponde a uma incidência inferior a 10% das leucemias (Bortolheiro & Chiattonne, 2008) & (Buchner-Daley & Brady-West, 2008). No que se refere a crianças até aos 10 anos, a frequência é de 1:1000 000 crianças (Hamerschlak, 2008). Também foram observados casos em lactantes de 24 meses (Lee, 2008).

Não apresenta predileção por género ou raça, ao contrário do que acontece nos adultos, que é mais frequente no sexo masculino (Lee, 2008) & (Alvarenga, *et al.*, 2010). De salientar que, apesar de ter etiologia desconhecida, como acontece com os restantes tipos de leucemia, não se encontra associada a síndromes genéticas ou a agentes infecciosos, mas, a radiação ionizante é considerado um fator de risco (Hamerschlak, 2008) & (Lee, 2008).

95% dos pacientes com características morfológicas específicas da doença apresentam o cromossoma Ph, que é resultado da translocação recíproca dos cromossomas 9 e 22

(q34;q11), considerado o evento génico único desta alteração (Bortolheiro & Chiattonne, 2008); (Almeida, *et al.*, 2009) & (Alvarenga, *et al.*, 2010). Esta translocação leva à síntese de um gene bcr-abl, que, por sua vez, origina uma proteína de fusão bcr-abl (210 K Da) que tem uma atividade tirosina quinase desregulada, presente em 90% dos casos de LMC pediátrica (Lee, 2008) & (Alvarenga, *et al.*, 2010). Esta proteína estimula a libertação de substâncias proliferativas indutoras da oncogénese inicial da LMC (Bortolheiro & Chiattonne, 2008).

Quanto às manifestações clínicas, apresentam um comportamento insidioso e de carácter heterogéneo, quer a nível de apresentação clínica, quer a nível de evolução, sendo dependente da fase da doença (Bortolheiro & Chiattonne, 2008) & (Hamerschlak, 2008).

Inicia-se pela fase crónica, situação em que a doença é facilmente controlável, seguida, na maioria das vezes, por uma fase acelerada, de duração variável e de difícil controlo e, finalmente, uma fase de agudização, também chamada de fase de crise blástica (Bortolheiro & Chiattonne, 2008) & (Hamerschlak, 2008).

Na sua fase inicial, a LMC caracteriza-se pela superprodução de granulócitos funcionais (Bortolheiro & Chiattonne, 2008). O paciente pode referir fadiga, perda de peso, desconforto abdominal à esquerda e apresenta o baço palpável (Hamerschlak, 2008). No entanto, com o decorrer do tempo, a doença entra numa fase acelerada e observa-se um aumento ainda mais significativo do baço e uma resistência à terapêutica (Bortolheiro & Chiattonne, 2008) & (Hamerschlak, 2008). A doença torna-se cada vez mais fácil de identificar e cada vez mais resistente ao tratamento, tendo como características a perda de capacidade de diferenciação e maturação e predomínio de células imaturas (Bortolheiro & Chiattonne, 2008) & (Hamerschlak, 2008).

IV.1.iii- Diagnóstico

Como foi dito anteriormente, as leucemias possuem uma apresentação clínica cujos sinais e sintomas são comuns a outras doenças frequentes na faixa etária pediátrica, o que dificulta o diagnóstico (Nehmy, *et al.*, 2011) & (Michalowski, *et al.*, 2012).

Os sintomas iniciais mais observados e cuja localização não é possível dizem respeito a febre, mal-estar, vômitos, palidez e dor óssea, enquanto, cefaleias, dores abdominais e osteoarticulares apresentam acometimento mais localizado, comum em doenças benignas (Carneiro, *et al.*, 2007) & (Michalowski, *et al.*, 2012). O diagnóstico diferencial inclui patologias malignas ou benignas, sendo estas últimas a mononucleose infecciosa e outras infecções (Carneiro, *et al.*, 2007).

Após uma correta anamnese e exame clínico e a realização de índices antropométricos, face à presença de crianças com um quadro suspeito devem ser solicitados ou executados determinados testes laboratoriais (Carneiro, *et al.*, 2007); (Michalowski, *et al.*, 2012) & (Corbu, *et al.*, 2014). De acordo com Montealegre & Hernández, (2013), exames imagiológicos, nomeadamente radiografias, Tomografia Axial Computorizada (TAC), ressonância magnética e ecografia, auxiliam no diagnóstico inicial das leucemias.

Para confirmação dos sinais e sintomas relatados pelo paciente e, de forma a obter um diagnóstico definitivo da leucemia, deve ser feita a identificação de células hematopoiéticas anormais na medula óssea e no sangue periférico, isto é, o diagnóstico é realizado por meio de mielograma e hemograma (Carvalho, *et al.*, 2011); (Costa, *et al.*, 2011) & (Deliverska & Krasteva, 2013). Para ser feita a análise morfológica, procede-se à punção aspirativa da medula e ao uso de esfregaços sanguíneos (Corbu, *et al.*, 2014).

Apresenta-se, de seguida, uma tabela adaptada do livro *Desordens Morfológicas do Sangue*, que resume as características morfológicas dos blastos leucémicos para distinguir a LMA e a LLA.

| | Linfoblastos | Mieloblastos |
|------------------------|--|---|
| Características gerais | A população local tende a ser homogênea | A população local tende a ser heterogênea, com exceção da forma indiferenciada |
| Tamanho | Variável, predominantemente pequenas | Variável, essencialmente grandes |
| Núcleo | Central, sobretudo redondo, por vezes recuado, particularmente na forma adulta. Relação núcleo-citoplasma muito elevada na forma que ocorre em crianças e relação inferior na forma adulta | Tende a ser excêntrico, redondo, oval ou angulado, por vezes convoluto, particularmente na forma com um componente monocítico. A relação núcleo-citoplasma é elevada em células blásticas indiferenciadas e, em alguns megacarioblastos e a relação é baixa na forma diferenciada |
| Cromatina | Fina, com condensação dispersa. Muito condensada em pequenos linfoblastos | Fina, granular e delicadamente dispersa |
| Nucléolo | Ausente em linfoblastos pequeno e às vezes indistinto | Quase sempre presente, muitas vezes grande ou pequeno, duplo ou triplo |
| Citoplasma | Escasso, basofílico- Às vezes com uma única projeção longa (“célula mão-espelho”) | Variável. Abundante em monoblastos. Com protruções em eritroblastos e megacarioblastos |

| | | |
|---------------------------|---|--|
| Grânulos | Raramente presentes, azurófilos e sempre negativos para peroxidase, esterases e azul de toluidina | Presente em formas de diferenciação e positivas com manchas citoquímicas <ul style="list-style-type: none"> - Peroxidase nos neutrófilos e linhagens eosinofílicas - Esterase não específica na linhagem monocítica - Azul de toluidina na linhagem de basófilos. |
| Bastonetes de <i>Auer</i> | Sempre ausente | Pode estar presente. Tipicamente presente em formas promielocíticas hipergranulares |
| Vacuolização | Pode estar presente | Pode estar presente. Quase sempre presente em formas com componente monocítico |

Tabela 4- Adaptação do livro *Desordens Morfológicas do Sangue*, quanto às características morfológicas dos blastos na leucemia linfoblástica aguda versus leucemia mieloide aguda (Chiaretti, *et al.*, 2014).

No caso das leucemias agudas, tanto mielóide, tanto linfóide, são necessários 30% de blastos leucémicos na medula, ou, com base na OMS, 20% para se confirmar o diagnóstico (Carneiro, *et al.*, 2007).

Após obtenção do material, deve ser complementado por análises de imunofenotipagem, citogénicas, citoquímicas e moleculares (Hamerschlak, 2008); (Costa, *et al.*, 2011) & (Nehmy, *et al.*, 2011). A imunofenotipagem, utiliza marcadores de superfície celular,

imunoglobulina citoplasmática e há detecção de terminais de dezoxinucleótido transferase (Deliverska & Krasteva, 2013). A citogénica permite identificar anormalidades cromossómicas; relativamente ao uso de colorações tem como recurso determinadas substâncias: mieloperoxidase (MPO), periódico ácido-*Schiff* (PAS), negro de Sudão B e esterases (Deliverska & Krasteva, 2013) & (Corbu, *et al.*, 2014). Esta análise histoquímica com colorações permite, não só a diferenciação dos vários subtipos de LMA, mas também a distinção entre LMA e LLA após obtenção de resultados através da citometria de fluxo (Corbu, *et al.*, 2014).

A biópsia óssea pode ser tida em conta em casos específicos, aquando da impossibilidade de obter amostras para realizar o mielograma (Carneiro, *et al.*, 2007) & (Carvalho, *et al.*, 2011). No caso dos pacientes se apresentarem sintomáticos, deve proceder-se à punção lombar para análise do líquido cefalorraquidiano e determinar se há, ou não, envolvimento do SNC (Carneiro, *et al.*, 2007) & (Montealegre & Hernández, 2013).

Atualmente, de forma a diferenciar as leucemias de doenças mieloproliferativas, técnicas de hibridação *in situ* por fluorescência (FISH) e reação em cadeia da polimerase (PCR) têm sido empregues (Hamerschlak, 2008). Estas novas técnicas também permitem identificar determinadas translocações que são específicas das leucemias (Inaba, *et al.*, 2013).

Essa complementação de exames laboratoriais deve-se ao facto do hemograma apresentar alterações, que, embora discretas, levam a um atraso no diagnóstico (Carneiro, *et al.*, 2007).

IV.1.iv- Manifestações orais

O acometimento da medula óssea e conseqüente supressão funcional resulta em fenómenos de anemia, neutropenia e trombocitopenia, que parecem explicar a origem de variados sinais e sintomas apresentados pelos pacientes leucémicos (Leite, *et al.*, 2007); (Xavier & Hegde, 2010) & (Carvalho, *et al.*, 2011). Geralmente, os primeiros achados da leucemia manifestam-se na cavidade oral, nomeadamente nas suas formas

agudas (Carneiro, *et al.*, 2008); (Costa, *et al.*, 2011) & (de Moraes, *et al.*, 2014). Nestas condições, o paciente dirige-se a uma clínica dentária em busca de tratamento, ou, por outro lado, estes sinais são encontrados acidentalmente num exame de rotina (Cho, *et al.*, 2000).

Ressalta-se então o papel crucial do MD na tentativa de um diagnóstico precoce da doença, de forma a permitir a realização, posterior, de um tratamento adequado e contribuir para um prognóstico mais favorável (Montealegre & Hernández, 2013) & (de Moraes, *et al.*, 2014). Para que tal aconteça, é essencial a elaboração de uma anamnese o mais completa possível e um exame clínico minucioso, atualizando, sempre que possível, a história médica (Carneiro, *et al.*, 2008). Ainda neste sentido, as ortopantomografias são relevantes, por permitirem detetar alterações dentárias e ósseas maxilares que não eram perceptíveis até então (Oliveira, *et al.*, 2007).

As manifestações orais variam desde infeções e lesões da mucosa até agravamento de patologias já existentes, podendo comprometer a vida da própria criança (Carneiro, *et al.*, 2008). No entanto, as mais frequentes incluem hemorragia gengival espontânea, hiperplasia gengival, infeções e alterações ósseas, que causam desconforto e limitação na nutrição (Oliveira, *et al.*, 2007); (Carneiro, *et al.*, 2008) & (de Moraes, *et al.*, 2014). Pelo facto de ainda existir atividade hematopoiética na mandíbula, no caso das crianças, essas alterações ósseas da cavidade oral são esperadas (Carneiro, *et al.*, 2008). De acordo com Cho, *et al.*, (2000), para além destas manifestações crescem a palidez das mucosas ou a sua coloração púrpura, bem como parestesias.

As complicações orais são classificadas como: lesões primárias (resultantes da infiltração das células leucémicas nas estruturas orais), secundárias (relacionadas com a anemia, trombocitopenia e granulocitopenia) e terciárias (causadas pelo tratamento antineoplásico) (Carneiro, *et al.*, 2008) & (Costa, *et al.*, 2011). (Tabela 5).

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

Tabela 5- Complicações orais das leucemias. Adaptado de (Carneiro, *et al.*, 2008).

IV.1.iv.a- Manifestações orais primárias

Como consequência da infiltração de blastos leucémicos nos tecidos, vai ocorrer um fenómeno de aumento gengival, difuso e reversível, à qual se dá o nome de hiperplasia gengival (Carneiro, *et al.*, 2008) & (Costa, *et al.*, 2011). Pode ser uma hiperplasia localizada, mas, é quase sempre de afetação generalizada e com uma gravidade variável, que, em casos extremos, pode cobrir parcialmente a coroa dentária (Carneiro, *et al.*, 2008); (Deliverska & Krasteva, 2013) & (Zimmermann, *et al.*, 2015). As gengivas tornam-se edemaciadas, de aspeto brilhante e de consistência esponjosa e firme e cuja coloração é intensamente avermelhada (Carneiro, *et al.*, 2008).

Caracteriza-se pelo aumento da papila interdentária, mas também da gengiva aderida e marginal (Carneiro, *et al.*, 2008) & (Deliverska & Krasteva, 2013). Devido à presença de células leucémicas e ao aumento de células neoplásicas, o tecido conjuntivo está deslocado e com vasos distendidos, respetivamente (Carneiro, *et al.*, 2008). No caso do tecido epitelial pode encontrar-se diminuído ou hiperplásico (Carneiro, *et al.*, 2008).

Essa inflamação pode ser de vários níveis, e, em casos graves, as infeções podem desencadear uma necrose gengival aguda e a formação de uma pseudomembrana (Carneiro, *et al.*, 2008).

Qualquer tecido pode ser alvo de infiltração leucémica e os tecidos periapicais não são exceção, isto é, pode haver envolvimento pulpar e periodontal, o que, em alguns casos, leva a que pacientes refiram dor local e uma sensação de pressão na zona decorrente da hiperplasia (Carneiro, *et al.*, 2008) & (Zimmermann, *et al.*, 2015). Tal facto deve-se ao aumento significativo de células malignas no espaço periodontal e no tecido pulpar dos dentes da área afetada (Carneiro, *et al.*, 2008). Em casos extremos em que há necrose periodontal e destruição do osso alveolar, a mobilidade dentária também está presente (Carneiro, *et al.*, 2008).

Como forma de contradição, embora seja muito relatada que a infiltração leucémica nos tecidos é a principal causa de hiperplasia gengival, o mais comum é dever-se a uma higiene oral precária e impactação alimentar que levam à acumulação de biofilme e cálculos dentários, mas também, respiração bucal (Carneiro, *et al.*, 2008). De salientar, estas lesões gengivais resultam também da predisposição do tecido para que tal aconteça (Carneiro, *et al.*, 2008).

Todos os subtipos de leucemia apresentam características histológicas semelhantes, o que difere é a célula invasora (Carneiro, *et al.*, 2008). Embora este fenómeno seja marcadamente individual e imprevisível, a leucemia aguda é a mais afetada pelas alterações gengivais, comparativamente à leucemia crónica, principalmente a LMA, presente em 25% dos casos (Carneiro, *et al.*, 2007); (Carneiro, *et al.*, 2008) & (Deliverska & Krasteva, 2013).

Para além desta manifestação, outras complicações primárias podem estar associadas ao fenómeno de infiltração, tais como a leucocitose, em que há um aumento de glóbulos brancos atípicos no sangue circundante (Carneiro, *et al.*, 2008). As equimoses, petéquias, palidez e linfadenopatias generalizadas são mais visíveis em leucemias crónicas (Zimmermann, *et al.*, 2015).

IV.1.iv.b- Manifestações orais secundárias

Aquando da substituição dos precursores das células vermelhas na medula óssea por células neoplásicas, vai surgir anemia e todas as consequências que esta acarreta, efeito da redução das células normais no sangue periférico (Carneiro, *et al.*, 2008). Vai ser gerada palidez da mucosa e atraso na cicatrização devido à limitação ou incapacidade de resposta inflamatória por parte dos tecidos (Carneiro, *et al.*, 2008). Quanto à palidez, não é uma manifestação específica da leucemia, sendo, por isso, necessário realizar o diagnóstico diferencial com situações de má nutrição e toxicidade por parte de determinados fármacos (Carneiro, *et al.*, 2008).

Por outro lado, a diminuição do número de plaquetas e da sua função, trombocitopenia, faz com que a hemorragia seja um sinal presente em pacientes leucémicos e pode manifestar-se sob a forma de sangramento gengival, mesmo que clinicamente não exista gengivite, petéquias no palato duro ou mole, equimoses e hemorragia gengival espontânea e prolongada após procedimentos dentários ou traumáticos (Carneiro, *et al.*, 2008); (Xavier & Hegde, 2010); (Deliverska & Krasteva, 2013) & (Zimmermann, *et al.*, 2015). Segundo Zimmermann, *et al.*, (2015), essas manifestações são mais frequentes quando os níveis plaquetários estão abaixo de 50.000 células/mm³ e no caso dos sangramentos espontâneos, se a contagem plaquetária estiver abaixo das 20.000 células/mm³. As equimoses podem surgir em vários locais da boca, lábios, palato, mucosa, língua ou pavimento oral (Carneiro, *et al.*, 2008) & (Costa, *et al.*, 2011). As petéquias distinguem-se dos sangramentos por corresponderem a hemorragias da região submucosa (Carneiro, *et al.*, 2008). O sangramento derivado da leucemia é descontínuo e o coágulo que se forma, facilmente se move quando se realizam movimentos orais (Carneiro, *et al.*, 2008).

No caso da granulocitopenia há uma maior suscetibilidade a infecções fúngicas, víricas e bacterianas (bacilos Gram-negativos), atípicas, que podem não ocasionar sinais clínicos exuberantes e que são facilmente imperceptíveis, associados a edema e eritema em qualquer local da mucosa oral (Carneiro, *et al.*, 2008); (Costa, *et al.*, 2011); (Deliverska & Krasteva, 2013) & (Zimmermann, *et al.*, 2015). A candidíase é uma manifestação secundária comum das leucemias, infecção fúngica que se apresenta por placas brancas

com bordos eritematosos e que causa sensação de queimadura e dificuldade na deglutição (Carneiro, *et al.*, 2008); (Xavier & Hegde, 2010). Em relação às infecções víricas, a reativação do vírus do Herpes Simples I (HSV-1) manifesta-se predominantemente na mucosa queratinizada e é uma situação grave (Xavier & Hegde, 2010) & (Costa, *et al.*, 2011).

A ulceração da mucosa oral está intimamente ligada à neutropenia e pode corresponder a úlceras únicas ou múltiplas, associadas a necrose do tecido subjacente, diminuindo a resistência a infecções periodontais (Carneiro, *et al.*, 2008). A perda de capacidade do sistema imunitário do hospedeiro para fazer face à microflora normal também parece estar na sua origem (Costa, *et al.*, 2011) & (Zimmermann, *et al.*, 2015). Nos casos graves, há presença de úlceras neutropénicas, extensas e dolorosas que atingem a submucosa, onde se mantêm firmemente aderidas (Carneiro, *et al.*, 2008).

Uma outra complicação corresponde à perda de sensibilidade e parestesia, uni ou bilateral, localizadas na zona de enervação do mentoniano e alveolar inferior (Carneiro, *et al.*, 2008). A isto dá-se o nome de “Síndrome do Queixo Dormente” e caracteriza-se por levar ao surgimento de uma percussão dentária positiva, isto é, expressivamente sintomática, mobilidade e extrusão dentárias e dor nessas mesmas estruturas (Carneiro, *et al.*, 2008).

IV.1.iv.c- Manifestações orais terciárias

Estas manifestações, como se pode observar no quadro 4, referem-se a complicações causadas pela terapêutica implementada na leucemia. Como tal, será abordada mais adiante, nos pontos 4.1.5 e 4.1.6, referentes aos tipos de tratamento e suas complicações, respetivamente.

Ainda assim, pode referir-se que existem três modalidades terapêuticas e que a magnitude das lesões por elas causadas depende de um conjunto de fatores relacionados ao paciente e à própria terapia (Carneiro, *et al.*, 2008).

É de salientar que, para além das manifestações orais, referidas anteriormente, causadas pela doença em si, existem outros fatores implicados no seu início, progressão e prevalência: estado geral da criança e higiene oral, assim como o estilo de vida e classe social em que se encontra inserida (Deliverska & Krasteva, 2013) & (de Moraes, *et al.*, 2014).

IV.1.v- Tipos de tratamento

Embora o cancro infantil seja raro, a sua incidência tem aumentado em alguns países (Barbosa, *et al.*, 2010); (Frazão, *et al.*, 2012) & (Michalowski, *et al.*, 2012). No entanto, a taxa de sobrevivência tem melhorado e a taxa de mortalidade diminuído, em crianças com menos de 15 anos, resultado de um diagnóstico precoce e do aperfeiçoamento das intervenções terapêuticas (Barbosa, *et al.*, 2010).

As principais modalidades de tratamento disponíveis são a quimioterapia, radioterapia e cirurgia, associadas ou não, cuja escolha depende da extensão da doença, localização, tipo e estágio do tumor e das condições físicas do próprio paciente e tem como objetivo aumentar a probabilidade de cura (Lôbo & Martins, 2009); (Barbosa, *et al.*, 2010); (Kohlsdorf & Junior, 2011); (Frazão, *et al.*, 2012); (Ribeiro, *et al.*, 2012) & (Peres, *et al.*, 2013). Entra aqui o conceito de promoção de saúde oral, visto que a cura não deve ser apenas sinónimo de recuperação, mas também de melhoria da qualidade de vida (Lobão, *et al.*, 2008). Segundo Lopes, *et al.*, (2012), 70% das crianças com cancro fazem quimioterapia.

No caso das leucemias em particular, essa taxa de sobrevivência também tem aumentado significativamente e deve-se, maioritariamente, ao uso intensivo da quimioterapia, em alguns casos conciliados à cirurgia, radioterapia ou transplante de medula óssea, e à individualização dessas mesmas terapias (Shah, *et al.*, 2008) & (Couto, *et al.*, 2010). Esse tratamento visa eliminar ou controlar a produção de células leucémicas e permitir à medula nova produção de células normais e funcionais (Lameiro, 2009) & (Carvalho, *et al.*, 2011). Por outro lado, permite controlar as complicações que advêm da doença em si e prevenir neoplasias que possam surgir no

SNC, o designado tratamento de suporte (Carneiro, *et al.*, 2007); (Castillo-Martínez, *et al.*, 2009) & (Lameiro, 2009).

Após realização do diagnóstico, confirmação da leucemia e classificação da mesma e após determinar os grupos de risco, é possível selecionar a terapêutica inicial, que, na maior parte dos casos centra-se na quimioterapia (Carvalho, *et al.*, 2011) & (de Macêdo, *et al.*, 2014). Esta, quando isolada, tem a duração aproximada de um ano e meio e divide-se, de forma global, nas seguintes fases: indução da remissão, intensificação e consolidação e manutenção, sendo esta última a fase mais extensa e a que proporciona maior estabilidade clínica à criança (Castillo-Martínez, *et al.*, 2009) & (de Macêdo, *et al.*, 2014). Tipicamente, a duração da quimioterapia varia entre 2-2,5anos (Inaba, *et al.*, 2013). É de salientar que a fase inicial do tratamento é muito crítico nas crianças, sendo o papel dos pais de extrema importância (Kohlsdorf & Junior, 2011).

Quanto às fases do referido protocolo quimioterápico, a fase inicial, indução da remissão, tem como premissa, como o próprio nome indica, a obtenção da remissão completa, isto é, a erradicação dos blastos presentes na medula óssea (Hamerschlak, 2008). Tem a duração de 4 a 6 semanas e utiliza, pelo menos, 3 tipos de drogas (Carneiro, *et al.*, 2007) & (Inaba, *et al.*, 2013). É utilizada quimioterapia intratecal e é nesta fase que o tratamento de suporte é realizado (Hamerschlak, 2008). Uma vez obtida a remissão, é restabelecida a produção normal das células sanguíneas, ou seja, é restaurada a hematopoiese (Oliveira, *et al.*, 2007) & (Hamerschlak, 2008). A remissão completa caracteriza-se pela ausência de deteção de células leucémicas através de técnicas morfológicas, bem como ausência de sinais e sintomas associados à doença e afetação do SNC (Corbu, *et al.*, 2014). A fase seguinte, intensificação/consolidação, que dura cerca de 4 semanas, tem como finalidade reduzir a doença residual ao eliminar as células leucémicas que ainda possam estar presentes (Xavier & Hegde, 2010). Permite também minimizar o risco de resistência cruzada a drogas de forma a evitar a recidiva (Carneiro, *et al.*, 2007); (Xavier & Hegde, 2010); (Inaba, *et al.*, 2013) & (Montealegre & Hernández, 2013). Relativamente à fase de manutenção, o paciente é controlado constantemente em termos hematológicos e pode levar até 3 anos, dependendo da duração das fases anteriores (Xavier & Hegde, 2010) & (Montealegre & Hernández, 2013). Dá-se um processo de apoptose, resultante do bloqueio da multiplicação celular,

de modo a impedir a reprodução das células anormais ainda existentes, se for o caso (Carneiro, *et al.*, 2007) & (Oliveira, *et al.*, 2007).

Estas etapas variam de acordo com o subtipo leucémico, o que significa que também o tratamento não é coincidente entre todos (Carneiro, *et al.*, 2007).

Em relação às leucemias agudas, distinguem-se duas fases de tratamento: a fase de suporte e a fase de tratamento específico (Carneiro, *et al.*, 2007). Na LLA, a fase de indução utiliza como drogas a Vincristina ($1,4\text{mg}/\text{m}^2$ IV), Daunorrubicina ($30\text{mg}/\text{m}^2$ IV), L-Asparaginase e Glucocorticóides (Prednisona ou Prednisolona) (Oliveira, *et al.*, 2007); (Xavier & Hegde, 2010); (Inaba, *et al.*, 2013) & (Montealegre & Hernández, 2013). De acordo com Cazé, *et al.*, (2010), a primeira droga a ser administrada é a L-Asparaginase, seguindo-se a Vincristina e por último, Daunorrubicina. Na fase de prevenção da leucemia no SNC, a irradiação craniana ($12\text{-}18\text{Gy}$) é uma alternativa em casos de alto risco de recidiva neste órgão, embora a forma mais usual seja a quimioterapia intratecal com administração semanal de altas doses de Metotrexato (MTX) (12mg) (Carneiro, *et al.*, 2007); (Oliveira, *et al.*, 2007) & (Xavier & Hegde, 2010). Esta última permite que as drogas atinjam o cérebro em doses adequadas, o que, com os medicamentos sistêmicos não acontecia (Carneiro, *et al.*, 2007); (Cazé, *et al.*, 2010) & (Xavier & Hegde, 2010). Para além desta substância, o 6-Mercaptopurina ($75\text{mg}/\text{m}^2$) e a ciclofosfamida ($750\text{mg}/\text{m}^2$) também são usadas (Xavier & Hegde, 2010). Na fase de re-indução são administradas as mesmas drogas de indução (Carneiro, *et al.*, 2007) & (Xavier & Hegde, 2010). A fase de consolidação permite a administração de 6-Mercaptopurina ($75\text{mg}/\text{m}^2$), Ciclofosfamida ($750\text{mg}/\text{m}^2$ IV) e Citarabina ($70\text{mg}/\text{m}^2$ SC) (Xavier & Hegde, 2010). O Etopósido também é referido para evitar a hipotensão e bradicardia, administrado durante 30 minutos (Cazé, *et al.*, 2010). Por fim, a fase de manutenção administra semanalmente MTX ($15\text{-}20\text{mg}/\text{m}^2$) e diariamente 6-Mercaptopurina ($50\text{-}60\text{mg}/\text{m}^2$) (Oliveira, *et al.*, 2007) & (Xavier & Hegde, 2010). A Vincristina ($1,4\text{mg}/\text{m}^2$ IV no primeiro dia), Prednisolona ($40\text{mg}/\text{m}^2$), L-Asparaginase ($6000\text{U}/\text{m}^2$ IM), Daunorrubicina ($30\text{mg}/\text{m}^2$ IV) e Dexametadona também são mantidas (Xavier & Hegde, 2010) & (Inaba, *et al.*, 2013). Segundo Montealegre & Hernández, (2013), simultaneamente a esta terapêutica e de modo a diminuir possíveis complicações, devem ser dados antibióticos de amplo espectro.

Todas as fases têm a duração de 4 semanas, à exceção da etapa de manutenção que tem uma duração variável (Xavier & Hegde, 2010) & (Montealegre & Hernández, 2013).

Por outro lado, no que se refere à LMA, a terapêutica é diferente e utiliza maioritariamente a Daunorrubicina, Citarabina e Etioguanina (Xavier & Hegde, 2010). Na fase de indução, durante 7 dias é administrada continuamente Citarabina e durante 3 dias, Antraciclina, Daunorrubicina ou Idarrubicina (Hamerschlak, 2008) & (Helman, *et al.*, 2011). É uma terapia muito intensa (Carneiro, *et al.*, 2007). Quanto à radiação intracraniana e à quimioterapia intratecal, são dadas vigorosamente e a sua utilização deve-se à elevada taxa de recidiva (Carneiro, *et al.*, 2007) & (Xavier & Hegde, 2010).

Quanto às formas crónicas, nomeadamente a LMC, o seu tratamento tem-se tornado revolucionário nos últimos tempos, graças ao surgimento do Mesilato de Imatinibe (Hamerschlak, 2008) & (Lee, 2008). Com o passar dos anos diferentes recursos terapêuticos foram desenvolvidos e administrados em pacientes com LMC e esta droga surgiu para fazer face aos resultados insatisfatórias e como resultado da compreensão do processo de desregulação da tirosina quinase e expressão da proteína BCR-ABL (Almeida, *et al.*, 2009). A Hidroxiuréia, agente citostático, é considerada uma terapia paliativa por não apresentar resposta citogenética, ao invés do Interferon- α (INF), droga anti-proliferativa que apresentava elevada toxicidade (Lee, 2008). O transplante de células tronco hematopoiéticas (TCTH), embora possibilite a cura, tem uma grande taxa de mortalidade, o que faz com que se encontre em declínio (Lee, 2008) & (Almeida, *et al.*, 2009). É utilizado apenas em casos de resposta insatisfatória aos inibidores da tirosina quinase ou mutações. Desta forma, o Imatinibe é considerado a primeira linha de tratamento, aumentando a sobrevida (Buchner-Daley & Brady-West, 2008) & (Lee, 2008). Na fase crónica, deve ser administrado 400mg/dia e, nas fases mais avançadas, devido à perda de eficácia, deve ser associada a outras terapias, isto é, 600mg/dia juntamente com Desatinibe e Nilotinibe e associado a quimioterapia de indução (Hamerschlak, *et al.*, 2008) & (Almeida, *et al.*, 2009). O Desatinibe e Nilotinibe surgiram para combater o fenómeno de resistência e intolerância do Imatinibe, embora testados apenas em estudos clínicos (Hamerschlak, *et al.*, 2008); (Almeida, *et al.*, 2009) & (Alvarenga, *et al.*, 2010). Para além disso, novas drogas têm sido relatadas em casos

de resistência ao Imatinibe, tais como: Bosutinibe, Ras, mTor, aurora-quinases, LBM-589, ON012380 e Inibidores de Farnesil Transferase (de Souza, 2008).

Adicionalmente à quimioterapia pode utilizar-se a radioterapia, quando há atingimento do fluido cérebrospinal pelas células neoplásicas (Cazé, *et al.*, 2010).

Mas, nem sempre o tratamento com quimioterapia e/ou radioterapia é suficiente, pelo que, outro tratamento preconizado é o transplante de medula óssea, altamente curativo, não sendo aplicável a todos os casos (Carneiro, *et al.*, 2007) & (Lee, 2008). É indicado em pacientes de elevado risco ou com leucemias agudas ou LMC e em situações de resistência a drogas (Oliveira, *et al.*, 2007); (Almeida, *et al.*, 2009); (Morando, *et al.*, 2010) & (Montealegre & Hernández, 2013). Na LMA o transplante é escolha uma vez que a recaída leva a uma elevada mortalidade (Carneiro, *et al.*, 2007). Esta modalidade terapêutica serve para restituir as células da medula óssea que anteriormente foram destruídas pela quimioterapia e/ou radioterapia (Zimmermann, *et al.*, 2015).

O transplante pode ser autólogo, ou seja, as células-tronco hematopoiéticas são do próprio paciente, ou alogénico, responsável por uma cura na volta dos 50%, e cujas células são de um dador compatível (Morando, *et al.*, 2010) & (Zimmermann, *et al.*, 2015). Podem ser distinguidas 5 fases: pré-condicionamento, condicionamento da neutropenia, enxerto de recuperação hematopoiética, reconstituição imunitária e fase de sobrevivência a longo prazo (Zimmermann, *et al.*, 2015).

No entanto, todas estas abordagens terapêuticas dependem, em parte, e como foi dito anteriormente, da classificação das crianças em grupos de risco (Carneiro, *et al.*, 2007) & (Lee, 2008). A estratificação baseia-se na presença de alterações citogénicas e de fatores de prognóstico pré-tratamento (Hamerschlak, 2008) & (Lee, 2008). Estes fatores funcionam como indicadores e dizem respeito à idade, contagem plaquetária, acometimento do SNC, bem como às anormalidades cromossomais (Carneiro, *et al.*, 2007). Apesar desta classificação ser variável entre protocolos, o mais recente pertence a um grupo brasileiro, é denominado de Protocolo GBTLI-99 e divide os pacientes em dois grupos: baixo e alto risco (Cazé, *et al.*, 2010). Do primeiro grupo fazem parte os pacientes de células precursoras B, com idade compreendida entre 1 e 9 anos e

leucometria inferior a $50000/mm^3$, quer ao diagnóstico, quer uma semana após o início do tratamento (Carneiro, *et al.*, 2007); (Leite, *et al.*, 2007) & (Cazé, *et al.*, 2010). Os demais são característicos do grupo de alto risco e requerem terapias mais intensivas (Leite, *et al.*, 2007) & (Cazé, *et al.*, 2010).

IV.1.vi- Complicações orais da quimioterapia

As drogas quimioterápicas atuam de forma inespecífica, ou seja, agem tanto nas células neoplásicas, quanto nas células normais (Volpato, *et al.*, 2007); (Peres, *et al.*, 2013) & (de Moraes, *et al.*, 2014). Isto significa que não diferenciam células tumorais, que se dividem rapidamente de células normais que se renovam constantemente (Volpato, *et al.*, 2007); (Barbosa, *et al.*, 2010); (dos Santos, *et al.*, 2010) & (Lopes, *et al.*, 2012).

Face a isto, várias complicações orais são vistas frequentemente como resultado da quimioterapia, sendo a sua frequência determinada pela interação de fatores relacionados ao paciente e ao próprio tratamento (Oliveira, *et al.*, 2007); (Volpato, *et al.*, 2007) & (Lopes, *et al.*, 2012). Os fatores relacionados ao paciente incluem a idade, o diagnóstico e a higiene oral, enquanto que, no que se refere à terapia, inclui-se o tipo e a dose da droga e a frequência do tratamento (Volpato, *et al.*, 2007) & (Lopes, *et al.*, 2012). Por outro lado, a sua progressão é influenciada pela constante renovação celular, microbiota oral, comprometimento do sistema imunitário e trauma local (Lopes, *et al.*, 2012). Desta forma, os pacientes pediátricos são os mais suscetíveis ao desenvolvimento de sequelas orais, devido ao elevado índice de renovação da mucosa oral (Volpato, *et al.*, 2007). Por si só, a leucemia, por causar imunossupressão funcional da medula óssea, contribui também para o aumento do acometimento dos tecidos orais (Volpato, *et al.*, 2007); (Carneiro, *et al.*, 2008); (Lobão, *et al.*, 2008); (Hespanhol, *et al.*, 2010) & (Lopes, *et al.*, 2012).

Nas crianças, submetidas à quimioterapia, a mucosite é a reação mais comum, associada a outras que resultam da ação direta e/ou indireta dos agentes quimioterápicos sobre a mucosa oral (Lobão, *et al.*, 2008) & (Lopes, *et al.*, 2012). Assim sendo, as complicações podem ser divididas em dois grupos principais, as que derivam da ação direta das drogas sobre os tecidos (mucosite e xerostomia) e os que são causados pela modificação

da medula óssea (infecções e hemorragia) (Carneiro, *et al.*, 2008); (Lobão, *et al.*, 2008) & (Costa, *et al.*, 2011). Estas últimas devem-se à neutropenia e trombocitopenia (Lobão, *et al.*, 2008).

A mucosite oral, forma mais comum de estomatotoxicidade direta, atinge 40% das pessoas e define-se como sendo uma condição inflamatória (de Albuquerque, *et al.*, 2007); (Volpato, *et al.*, 2007); (Carneiro, *et al.*, 2008); (Barbosa, *et al.*, 2010); (Costa, *et al.*, 2011); (Lopes, *et al.*, 2012) & (Peres, *et al.*, 2013). Surge inicialmente como uma zona esbranquiçada, por falta de descamação da queratina, e é substituída por uma área eritematosa que pode evoluir para ulceração (Volpato, *et al.*, 2007); (Barbosa, *et al.*, 2010) & (Lopes, *et al.*, 2012). É observada 3-7 dias após administração das drogas e persiste durante vários dias ou semanas, dependendo da afetação da medula óssea (Oliveira, *et al.*, 2007); (Volpato, *et al.*, 2007); (Carneiro, *et al.*, 2008); (Barbosa, *et al.*, 2010); (dos Santos, *et al.*, 2010); (Xavier & Hegde, 2010) & (Miller, *et al.*, 2012). De acordo com Miller, *et al.*, (2012) essa duração pode prolongar-se até aos 10 dias. As áreas mais afetadas dizem respeito a zonas não queratinizadas do lábio, ventre e bordos da língua, mucosa jugal, pavimento da boca, palato mole e orofaringe (Oliveira, *et al.*, 2007); (Carneiro, *et al.*, 2008); (Xavier & Hegde, 2010) & (Frazão, *et al.*, 2012). Os pacientes referem dor e desconforto intensos, dificuldade em deglutir, bem como alteração do paladar, levando muitas vezes a mudanças na dieta (Carneiro, *et al.*, 2008); (Lôbo & Martins, 2009) & (Hespanhol, *et al.*, 2010). Para além disso, a presença de mucosite predispõe ao aparecimento de infecções (Oliveira, *et al.*, 2007) & (Carneiro, *et al.*, 2008).

Segundo a OMS, a mucosite oral pode ser classificada de acordo com a gravidade (de Albuquerque, *et al.*, 2007). No grau 0 há ausência de mucosite e o grau I caracteriza-se pela presença de uma úlcera indolor (de Albuquerque, *et al.*, 2007). (Volpato, *et al.*, 2007) & (Peres, *et al.*, 2013). O grau II apresenta uma zona de eritema dolorosa ou úlceras que não interferem na alimentação, contrariamente ao grau III, cuja presença de úlceras compromete a alimentação sólida, sendo necessário fazer uma dieta líquida (Volpato, *et al.*, 2007) & (Peres, *et al.*, 2013). Por fim, o grau IV corresponde a casos mais severos, em que o paciente se alimenta via enteral ou paraenteral e pode levar à

suspensão terapêutica (de Albuquerque, *et al.*, 2007). (Volpato, *et al.*, 2007) & (Peres, *et al.*, 2013).

No entanto, estas lesões podem ser agravadas quando associadas à xerostomia, outra das manifestações decorrentes da ação direta das drogas sobre os tecidos orais (Oliveira, *et al.*, 2007).

A saliva é um dos fluidos corporais mais importantes, responsável por suprir inúmeras necessidades fisiológicas (Peres, *et al.*, 2013). Tem como função a manutenção da homeostasia da cavidade oral, assim como o seu tamponamento (de Albuquerque, *et al.*, 2007); (Lopes, *et al.*, 2012) & (Peres, *et al.*, 2013). Por outro lado, é responsável pela limpeza da mesma e sua lubrificação, contribuindo para o processo de mineralização dos dentes (Carneiro, *et al.*, 2008); (Frazão, *et al.*, 2012) & (Peres, *et al.*, 2013). Apesar disto, esta dinâmica pode ser alterada pela xerostomia, que leva a um comprometimento da integridade do meio oral (Frazão, *et al.*, 2012). Refere-se a uma sensação subjetiva de boca seca, consequência da redução quantitativa e qualitativa do fluxo salivar, em decorrência do efeito quimioterápico sobre as glândulas salivares (Carneiro, *et al.*, 2008); (Barbosa, *et al.*, 2010); (Frazão, *et al.*, 2012) & (Lopes, *et al.*, 2012). Este efeito é temporário, pelo que, termina após cessar o tratamento (Carneiro, *et al.*, 2008) & (Lopes, *et al.*, 2012).

Para além disso, observa-se que a saliva se torna espessa e viscosa, o que prejudica a mastigação, a deglutição, a fala e o paladar (Oliveira, *et al.*, 2007); (Carneiro, *et al.*, 2008); (Frazão, *et al.*, 2012) & (Peres, *et al.*, 2013). A perda de percepção do paladar é um efeito reversível causado pela alteração das papilas gustativas e recuperável até um mês decorrido o tratamento (Lopes, *et al.*, 2012).

Por estas razões e pela perda de capacidade bactericida, a mucosa oral torna-se propícia à colonização por parte de microbiota altamente cariogénica, levando a um risco aumentado de infeções orais e de cáries secundárias (Carneiro, *et al.*, 2008); (Lôbo & Martins, 2009) & (Barbosa, *et al.*, 2010).

Outras complicações diretas podem surgir, embora tardiamente (Carneiro, *et al.*, 2008). A neurotoxicidade provoca uma dor odontogénica que se assemelha a uma dor característica de pulpíte aguda irreversível e ocorre por comprometer nervos da região oral, tendo uma incidência maioritariamente na zona dos molares, uni ou bilateral (Carneiro, *et al.*, 2008). No caso da hipersensibilidade dentária, desaparece de forma espontânea, meses após o término da quimioterapia (Carneiro, *et al.*, 2008). Também as desordens temporomandibulares podem surgir, quer derivadas do tratamento antineoplásico, quer pelo stress sentido pela criança devido à doença (Carneiro, *et al.*, 2008). Pode manifestar-se através de uma dor orofacial ou de ouvidos, ou de uma cefaleia (Carneiro, *et al.*, 2008). O desenvolvimento dentário anormal também pode ser visível e pode haver alterações de forma e tamanho, encurtamento radicular, que leva a redução da dimensão vertical de oclusão, atraso eruptivo ou agenesias (de Albuquerque, *et al.*, 2007); (Barbosa, *et al.*, 2010); (Carrillo, *et al.*, 2010); (Najafi, *et al.*, 2011); (Frazão, *et al.*, 2012) & (Peres, *et al.*, 2013). Nos casos mais severos, ocorrem hipoplasias de esmalte e dentina (de Albuquerque, *et al.*, 2007) & (Peres, *et al.*, 2013).

Para além da ação direta das drogas antineoplásicas sobre os tecidos, a quimioterapia gera estados sistémicos de imunossupressão da medula óssea, ou seja, tem um efeito de estomatotoxicidade indireta (Oliveira, *et al.*, 2007). A imunossupressão vai potencializar o desenvolvimento de infeções orais, que muitas vezes agrava o estado geral do paciente (Carneiro, *et al.*, 2008); (Barbosa, *et al.*, 2010) & (Hespanhol, *et al.*, 2010).

Alguns autores reconhecem o papel dos neutrófilos na defesa contra infeções, portanto, em paciente nestas condições, o surgimento dos processos infecciosos está relacionado ao estado de neutropenia (Carneiro, *et al.*, 2008); (Hespanhol, *et al.*, 2010) & (Xavier & Hegde, 2010). Por outro lado, o aparecimento destas manifestações pode ser causado por microrganismos da flora oral que até então não predominavam, ou adquiridos em meio hospitalar (Oliveira, *et al.*, 2007) & (Carneiro, *et al.*, 2008).

Relativamente às infeções fúngicas, a candidíase oral é a que ocorre mais frequentemente, sendo uma patologia de natureza oportunista, causada pela proliferação excessiva da espécie *Candida albicans* (de Albuquerque, *et al.*, 2007) & (Frazão, *et al.*,

2012). Apesar de removíveis, caracteriza-se por apresentar placas esbranquiçadas na mucosa oral, língua e palato, gengiva e faringe (Carneiro, *et al.*, 2008) & (Lopes, *et al.*, 2012). A apresentação clínica da candidíase é variada e pode assumir as seguintes formas: pseudomembranosa, eritematosa ou crônica, hiperplásica ou queilite angular (Oliveira, *et al.*, 2007); (Carneiro, *et al.*, 2008) & (Frazão, *et al.*, 2012). A forma pseudomembranosa é a forma mais comum, caracterizada pela colonização maciça da superfície, que, quando se remove, deixa uma área eritematosa, com, ou sem, pequenas áreas hemorrágicas (Carneiro, *et al.*, 2008). A candidíase eritematosa é frequente no dorso da língua e consiste na perda focal de papilas filiformes (Carneiro, *et al.*, 2008). Em invasões mais profundas, os pacientes apresentam lesões distintas branco-amareladas concomitantes com úlceras e eritema marginal, designadas lesões hiperplásicas (Carneiro, *et al.*, 2008). Finalmente, a queilite angular surge nas comissuras labiais sob a forma de cortes dolorosos (Carneiro, *et al.*, 2008). Nos casos mais severos ocorre disseminação hematogénica (Oliveira, *et al.*, 2007). As lesões, regra geral são assintomáticas, porém, alguns pacientes referem dor ou sensação de queimadura (Carneiro, *et al.*, 2008). Alteração do paladar e dificuldade de deglutição podem ser causadas por esta infecção fúngica (Xavier & Hegde, 2010).

Quanto às infecções víricas, as herpéticas são as mais comuns e há reativação de vírus latentes, nomeadamente o Herpes Simples e o Zoster (de Albuquerque, *et al.*, 2007); (Oliveira, *et al.*, 2007) & (Xavier & Hegde, 2010). As lesões intraorais são extensas e levam mais tempo que o normal a cicatrizar (Carneiro, *et al.*, 2008). Surgem em qualquer zona da mucosa, queratinizada ou não queratinizada, palato, unilateralmente, língua, gengiva e lábio e comissuras, podendo ser acompanhadas de febre e linfadenopatias (de Albuquerque, *et al.*, 2007); (Oliveira, *et al.*, 2007); (Carneiro, *et al.*, 2008); (Lôbo & Martins, 2009) & (Lopes, *et al.*, 2012).

No que se refere às infecções bacterianas, podem decorrer de aquisições de microrganismos não orais, propiciando a colonização de bacilos Gram - (Oliveira, *et al.*, 2007) & (Carneiro, *et al.*, 2008). São consequência de fenómenos neutropénicos e de situações em que o número de neutrófilos é inferior a $1000/mm^3$ (Carneiro, *et al.*, 2008). Afetam dentes, mucosa, gengiva e sulcos gengivais, o que nem sempre é perceptível, visto que a sintomatologia é mascarada pela supressão (Oliveira, *et al.*,

2007); (Carneiro, *et al.*, 2008) & (Lôbo & Martins, 2009). Por vezes provocam febre acima dos 38°C (Carneiro, *et al.*, 2008) & (Lôbo & Martins, 2009).

Outra toxicidade indireta diz respeito ao sangramento e hemorragias gengivais espontâneas após procedimentos traumáticos, que ocorrem principalmente após trombocitopenia, devido à supressão da medula (Carneiro, *et al.*, 2008) & (Hespanhol, *et al.*, 2010). A quimioterapia interfere no número e função das plaquetas, sendo o seu grau intimamente dependente da severidade do sangramento (Barbosa, *et al.*, 2010).

No entanto, existem diferenças quanto aos efeitos tóxicos das drogas quimioterápicas sobre o sistema estomatognático (Carneiro, *et al.*, 2008). Os antimetabólicos, como o MTX, tendem a produzir mucosite, assim como os agentes alquilantes de que o 5-Fluoroacil é exemplo (Volpato, *et al.*, 2007) & (de Moraes, *et al.*, 2014). Outras drogas associadas a este efeito são a citarabina, idurrabicina e epirubicina, que, para além da mucosite provocam xerostomia e sangramento gengival, tal como o MTX (de Moraes, *et al.*, 2014). No caso da toxicidade direta, através da circulação sistémica, incluem-se a Vincristina e, uma vez mais, o MTX (de Moraes, *et al.*, 2014). Já a Hidroxiuréia leva a displasia epitelial e degeneração das glândulas (de Moraes, *et al.*, 2014). A Ciclofosfamida e Mercaptopurina também se encontram envolvidos na ocorrência de distúrbios orais (Carneiro, *et al.*, 2008).

É de realçar que, mais que a dose administrada, o intervalo entre as doses é que determina, maioritariamente, o aparecimento de complicações aquando do tratamento antineoplásico, consequência da limitada margem de segurança e da sua baixa especificidade (Carneiro, *et al.*, 2008).

IV.1.vii- Tratamento a instalar nas manifestações da quimioterapia

Atualmente a sobrevivência das crianças com leucemia tem aumentado e com ela as complicações orais, resultado da terapia oncológica, cuja frequência varia de acordo com variáveis relacionadas ao paciente e ao tratamento (Carneiro, *et al.*, 2008) & (Lopes, *et al.*, 2012). Com o decorrer da quimioterapia surgem as sequelas na cavidade oral, imediatas ou tardias, pelo que, cabe ao MD ter conhecimentos acerca das lesões, de

forma a poder atuar e melhorar a saúde oral e geral do paciente (Carneiro, *et al.*, 2008); (Montealegre & Hernández, 2013) & (de Moraes, *et al.*, 2014).

Relativamente à mucosite, por não ter sido mostrada efetividade nos agentes, o seu tratamento é variado e consiste em terapias paliativas que visam a melhoria dos sintomas, aliviando a sensibilidade dolorosa do paciente e a redução da influência de fatores secundários, como infecções (Carneiro, *et al.*, 2008); (Hespanhol, *et al.*, 2010); (Costa, *et al.*, 2011); (Frazão, *et al.*, 2012) & (Miller, *et al.*, 2012). O controle da PB deve ser mantido, bem como a higiene oral com escovagem diária ou com recurso a esponjas e escovas de espuma nos pacientes que recusam a técnica convencional (Hespanhol, *et al.*, 2010); (Frazão, *et al.*, 2012) & (Miller, *et al.*, 2012). Sempre que possível são recomendados cremes dentários fluoretados com baixo efeito abrasivo (Hespanhol, *et al.*, 2010). O potencial benefício dos bochechos com CHX a 0,12% pode controlar o nível de placa, por ser um potente antimicrobiano e antisséptico (Hespanhol, *et al.*, 2010). Os bochechos com álcool ou etanol na constituição são contraindicados por causarem descamação e irritação da mucosa (Oliveira, *et al.*, 2007) & (Hespanhol, *et al.*, 2010). O paciente ou os responsáveis devem ser orientados a manter a dieta, de modo a que a criança possa garantir a hidratação e ingestão calórica adequada (Frazão, *et al.*, 2012) & (Miller, *et al.*, 2012).

O tratamento começa com bochechos de antifúngicos, corticoides ou solução salina a 0,9% de forma diária (Lôbo & Martins, 2009) & (Hespanhol, *et al.*, 2010). Nos casos mais severos, bochechos com uma solução composta por hidróxido de alumínio e Vitamina E são adequados (dos Santos, *et al.*, 2010). De seguida, utilizar agentes de proteção de mucosa (soluções de sucralfato ou gel de celulose hidroxipropil) (Frazão, *et al.*, 2012) & (Miller, *et al.*, 2012). Logo após, empregar lubrificantes, incluindo a saliva artificial, para a xerostomia (Hespanhol, *et al.*, 2010). Na sequência recomenda-se o uso de anestésicos tópicos, lidocaína 2% em gel ou benzocaína (Hespanhol, *et al.*, 2010); (Costa, *et al.*, 2011); (Frazão, *et al.*, 2012) & (Miller, *et al.*, 2012). De acordo com Miller, *et al.*, (2012), o cloridrato de benzidamina atua como anestésico local e anti-inflamatório e pode ser usado com eficácia no tratamento da mucosite controlando a dor. O controlo da dor pode ser feito através de analgésicos sistémicos (Frazão, *et al.*, 2012). Em situações de mucosite sintomática em pacientes que realizaram TCTH a

analgésia é com morfina ou opióides quando da ineficácia da primeira (Miller, *et al.*, 2012).

Por outro lado, após determinada a severidade da mucosite, deve implementar-se, logo que possível, o tratamento de forma a evitar o comprometimento da saúde geral (de Albuquerque, *et al.*, 2007); (Costa, *et al.*, 2011) & (Miller, *et al.*, 2012). Em casos de mucosite Grau I deve proceder-se a bochechos com hidróxido de alumínio cinco vezes ao dia durante uma semana ao invés dos restantes graus, que, para além desta terapêutica são complementados bochechos com 5mL de Dexametasona e Eritromicina (250mg.5mL), ambas de 8h/8h ao longo de 7 dias (de Albuquerque, *et al.*, 2007).

Mais recentemente destacaram-se os tratamentos baseados na laserterapia com laser de diodo de baixa intensidade, considerada uma terapia que promove o alívio da dor através da analgesia, facilita a eliminação de infeções e acelera o processo cicatricial do tecido lesado (Hespanhol, *et al.*, 2010); (Costa, *et al.*, 2011); (Frazão, *et al.*, 2012) & (Lopes, *et al.*, 2012). Esta conduta deve ser empregue diariamente até completa remissão dos sintomas, sendo a aplicação de forma pontual ou em varredura nas áreas afetadas (Frazão, *et al.*, 2012). Quanto à dose, varia conforme a potência do aparelho e tamanho da área com lesão (Frazão, *et al.*, 2012).

Em situações severas em que a criança se encontra impossibilitada de se alimentar, pela severidade da patologia, deve ser hospitalizada (Costa, *et al.*, 2011).

No caso da xerostomia, outra das complicações decorrentes da ação direta dos agentes quimioterápicos sobre os tecidos, causa severo desconforto consequência da secura da boca (Carneiro, *et al.*, 2008). Na maioria das vezes o tratamento é insatisfatório e consiste na redução do desconforto (de Albuquerque, *et al.*, 2007) & (Frazão, *et al.*, 2012). É indicado o consumo abundante de água e o uso de saliva artificial, um lubrificante formulado a partir de colutórios orais à base de carboximetilcelulose e apresentada em forma de gel ou spray, com o intuito de reduzir a tensão superficial e lubrificar e hidratar a mucosa, conferindo conforto (de Albuquerque, *et al.*, 2007); (Oliveira, *et al.*, 2007) & (Frazão, *et al.*, 2012). Em razão da baixa quantidade de saliva na cavidade oral, também são indicados substitutos salivares e sialogogos para melhorar

a função salivar e aliviar temporariamente os sintomas (de Albuquerque, *et al.*, 2007) & (Oliveira, *et al.*, 2007). O fluxo salivar pode ser estimulado através da ingestão de gomas de mascar sem açúcar (de Albuquerque, *et al.*, 2007) & (Frazão, *et al.*, 2012). Quanto à secreção salivar, por sua vez, pode ser resultado da administração sistêmica de pilocarpina (Frazão, *et al.*, 2012).

Embora a hipersensibilidade seja uma modificação oral rara e com desaparecimento espontâneo, o desconforto pode ser aliviado através de fluoretos e pastas dessensibilizantes (Carneiro, *et al.*, 2008).

A cavidade oral é um reservatório de várias espécies de microrganismos e, quando se trata de um paciente oncológico em tratamento, torna-se um fator de risco para infecções locais e disseminadas, podendo agravar a situação da criança (Carneiro, *et al.*, 2008) & (Lôbo & Martins, 2009). Em razão disso, os dentistas devem reconhecer, diagnosticar e tratar de forma eficiente (Carneiro, *et al.*, 2008). O tratamento é empírico, com recurso a antibióticos específicos, resultado da hemocultura (de Albuquerque, *et al.*, 2007). Em infecções por *Candida*, os medicamentos são administrados com base na severidade infecciosa (Carneiro, *et al.*, 2008). São usados antifúngicos tópicos nas infecções orais superficiais ou sistêmicos, como o cetoconazol, miconazol ou nistatina (Carneiro, *et al.*, 2008) & (Hespanhol, *et al.*, 2010). A nistatina pode ser indicada em forma de suspensão congelada, em cubos de gelo, para promover maior contacto com a mucosa (de Albuquerque, *et al.*, 2007). A suspensão é utilizada cinco vezes ao dia (de Albuquerque, *et al.*, 2007). Quanto aos bochechos, são realizados durante 15 dias, mantendo-se por uma semana após remissão das lesões (de Albuquerque, *et al.*, 2007). Quando há envolvimento das comissuras labiais, aplicar nistatina em creme cinco vezes por dia durante 15 dias e prolongar por uma semana após eliminação da infecção (de Albuquerque, *et al.*, 2007).

Na infecção por herpes, por possuir boa resposta ao tratamento, é receitado Aciclovir sistêmico 30mg/Kg/dia dividido em três etapas (de Albuquerque, *et al.*, 2007). Embora pouco eficaz, a forma tópica é recomendada de 4h/4h durante 7 dias com omissão da dose noturna (de Albuquerque, *et al.*, 2007) & (Carneiro, *et al.*, 2008).

Perante o surgimento de sangramentos gengivais espontâneos, deve ser reforçada a higienização e o seu controlo é com recurso a medidas locais (Zimmermann, *et al.*, 2015). Quando estas medidas são ineficazes, vasoconstritores podem ser utilizados, bem como coágulos (Zimmermann, *et al.*, 2015). Perante vasos hemorrágicos, a medida passa pela utilização de epinefrina e a organização e estabilização do coágulo faz-se através de trombina tópica e agentes hemostáticos de colagénio (Zimmermann, *et al.*, 2015). O ácido amino-capróico administrado de forma endovenosa é considerado para melhorar a formação de coágulos estáveis (Zimmermann, *et al.*, 2015).

Assim sendo, torna-se necessário concentrar esforços para que as complicações orais decorrentes da quimioterapia sejam tratadas e não haja atraso no tratamento antineoplásico e consequente perda de qualidade de vida da criança (de Albuquerque, *et al.*, 2007); (Lôbo & Martins, 2009) & (Peres, *et al.*, 2013).

IV.1.viii- Prevenção

Cerca de 90% das crianças com leucemia a fazer tratamento antineoplásico encontram-se suscetíveis ao aparecimento de complicações orais, pelo que a prévia e rigorosa avaliação dentária e a eliminação de problemas dentários associados a uma boa higiene oral podem minimizar a incidência e gravidade dessas complicações (Carneiro, *et al.*, 2007); (Oliveira, *et al.*, 2007); (Xavier & Hegde, 2010); (Frazão, *et al.*, 2012); (Lopes, *et al.*, 2012) & (Montealegre & Hernández, 2013). Desta forma, uma abordagem dentária antes de iniciar a terapia para o cancro permite melhorar a saúde geral e a qualidade de vida do paciente (Carneiro, *et al.*, 2007); (Hespanhol, *et al.*, 2010) & (Lopes, *et al.*, 2012).

De acordo com Carneiro, *et al.*, (2008), uma higiene oral ineficaz em associação com infeções periodontais e lesões cáries potenciam o surgimento de sequelas decorrentes da quimioterapia. Assim, devem ser identificados e eliminados focos infecciosos e deve promover-se a importância da manutenção da saúde oral (Costa, *et al.*, 2011); (Lopes, *et al.*, 2012); (Peres, *et al.*, 2013) & (Zimmermann, *et al.*, 2015).

Inicialmente é realizada uma avaliação da saúde oral da criança, se possível, imediatamente a seguir ao diagnóstico da doença e um mês antes do tratamento da leucemia (de Albuquerque, *et al.*, 2007) & (Xavier & Hegde, 2010). Isto permite que seja elaborado um plano de tratamento para reduzir as complicações, direcionado às necessidades agudas (Zimmermann, *et al.*, 2015).

São enfatizados cuidados com a higiene oral para reduzir a concentração de patógenos e estabilizar o meio, aumentando a integridade da mucosa oral (de Albuquerque, *et al.*, 2007); (Oliveira, *et al.*, 2007); (Carneiro, *et al.*, 2008) & (Frazão, *et al.*, 2012). São recomendados bochechos com CHX a 0,12% sem álcool, bidários durante 15 dias e com início 2 dias antes do começo da quimioterapia e com solução de bicarbonato de sódio diluído em água, após cada refeição (Montealegre & Hernández, 2013) & (Peres, *et al.*, 2013). O regime de higienização deve ser agressivo na tentativa de controlar a PB responsável pelo surgimento de infecções, além de predispor à inflamação gengival e consequente sangramento, agravando a hemostasia devido à plaquetopenia (de Albuquerque, *et al.*, 2007); (Carneiro, *et al.*, 2008); (Lopes, *et al.*, 2012); (Peres, *et al.*, 2013) & (Zimmermann, *et al.*, 2015). Ter em atenção que a hemorragia intensa, em casos de trombocitopenia severa, pode comprometer a respiração da criança ao provocar elevação superior e posterior da língua, obrigando à avaliação oral de forma regular (Carneiro, *et al.*, 2008).

Os pacientes/responsáveis também devem ser orientados a uma dieta menos cariogénica, visto que muitas crianças voltam a alimentar-se por mamadeiras (de Albuquerque, *et al.*, 2007) & (Peres, *et al.*, 2013).

Em seguida, e após entrar em contacto com o médico oncologista responsável, são realizadas as intervenções preventivas, desde que o paciente apresente condições clínicas e hematológicas para tal (de Albuquerque, *et al.*, 2007); (Xavier & Hegde, 2010) & (Montealegre & Hernández, 2013).

Os dentes cariados, quando não há risco de atingimento pulpar, devem ser restaurados, com remoção do tecido cariado com instrumento de corte e rotação a baixa ou alta velocidade ou remoção químico-mecânica, e preenchimento provisório da cavidade com

Ionómero de Vidro ou Óxido de Zinco e Eugenol, para estabilizar o meio oral (de Albuquerque, *et al.*, 2007); (Xavier & Hegde, 2010); (Montealegre & Hernández, 2013); (Peres, *et al.*, 2013) & (Zimmermann, *et al.*, 2015). Se esse risco existir, os mesmos devem ser tratados com endodontia ou removidos (Zimmermann, *et al.*, 2015). Em lesões de mancha branca ativas usar verniz de flúor e bochechos diários de Fluoreto de Sódio durante 1 minuto (de Albuquerque, *et al.*, 2007). Qualquer dente não restaurável ou com prognóstico questionável, também deve ter como opção terapêutica a extração, assim como os dentes com envolvimento periodontal (Costa, *et al.*, 2011); (Montealegre & Hernández, 2013) & (Zimmermann, *et al.*, 2015). O tratamento de escolha para dentes que não podem receber endodontia numa única sessão é a extração, seguida de profilaxia antibiótica com penicilina ou clindamicina, por uma semana (Zimmermann, *et al.*, 2015). A pulpotomia e a pulpectomia são preferíveis à extração nos casos de não existir afetação peri radicular (Montealegre & Hernández, 2013). O tratamento endodôntico de dentes não vitais e com sintomatologia deve ser realizado uma semana antes da quimioterapia para poder avaliar o seu sucesso, caso não seja possível, deve ser extraído (Zimmermann, *et al.*, 2015). As extrações, por sua vez, devem ser feitas, preferencialmente 3 semanas antes ao tratamento oncológico e, no mínimo, 7-10 dias antes (Zimmermann, *et al.*, 2015).

Deve estar-se atento ao hemograma e leucograma, para poder acompanhar quadros anêmicos, principalmente em casos invasivos (Costa, *et al.*, 2011).

Aparelhos ortodônticos podem causar lesões na mucosa, pelo que devem ser removidos (de Albuquerque, *et al.*, 2007) & (Zimmermann, *et al.*, 2015).

Após tratar as necessidades agudas, é aconselhável a troca de todas as restaurações que estejam com bordos irregulares ou fraturadas (Zimmermann, *et al.*, 2015). Os alisamentos radiculares têm a finalidade de evitar infecções periodontais (Xavier & Hegde, 2010) & (Zimmermann, *et al.*, 2015).

IV.1.ix- Protocolo de atendimento

A abordagem multidisciplinar da criança com leucemia é essencial antes, durante e após a terapia antineoplásica, de modo a que sejam determinadas prioridades e seja possível realizar o tratamento dentário (Zimmermann, *et al.*, 2015). O MD é necessário em todas as fases do tratamento oncológico e o planeamento deve ser feito em função da terapia antineoplásica e do estado hematológico da criança, de acordo com a categorização da mesma (Campos, *et al.*, 2009) & (Zimmermann, *et al.*, 2015). Previamente deve consultar-se o hematologista, que segue a criança, e o hemograma, devendo este exame ser recente (de Albuquerque, *et al.*, 2007) & (Zimmermann, *et al.*, 2015). O planeamento envolve a avaliação pré-tratamento e o preparo do paciente, orientações e cuidados de saúde oral aquando do tratamento e os cuidados pós-tratamento (Frazão, *et al.*, 2012); (Montealegre & Hernández, 2013) & (Zimmermann, *et al.*, 2015).

Quanto à categorização do paciente, foi proposta uma classificação em três grupos: alto risco, moderado e baixo, com base no tipo de leucemia (aguda ou crónica) e na quimioterapia (Zimmermann, *et al.*, 2015). Os pacientes de alto risco são os que se encontram com leucemia ativa e com elevado número de células neoplásicas, quer na medula óssea, quer no sangue periférico (Zimmermann, *et al.*, 2015). Devido a isto, encontram-se trombocitopénicos e neutropénicos (Zimmermann, *et al.*, 2015). Neste grupo incluem-se também os pacientes em tratamento e que apresentam supressão da medula, resultado da terapia (Zimmermann, *et al.*, 2015). São considerados pacientes de risco moderado aqueles que estão submetidos à fase de manutenção e completaram a 1^a fase com sucesso, isto é, encontram-se isentos de sinais de malignidade, entretanto, apresentam-se mielossuprimidos pela quimioterapia (Zimmermann, *et al.*, 2015). Na categoria de baixo risco estão todos os pacientes que concluíram o tratamento com sucesso e não possuem evidência de malignidade ou mielossupressão (Zimmermann, *et al.*, 2015).

Relativamente ao atendimento que antecede o tratamento oncológico, deve realizar-se uma minuciosa anamnese com tomada de registo de aspetos relevantes sobre a saúde geral do paciente (Carneiro, *et al.*, 2007); (Campos, *et al.*, 2009) & (Costa, *et al.*, 2011). Em seguida o paciente ou o seu responsável deverá assinar o consentimento informado

(Campos, *et al.*, 2009). A avaliação dos tecidos orais é realizada em complemento com exames radiográficos, para determinar a necessidade, ou não, de eliminação de focos infecciosos (Campos, *et al.*, 2009); (Xavier & Hegde, 2010); (Costa, *et al.*, 2011) & (Montealegre & Hernández, 2013).

Deve ser iniciado o tratamento expondo a importância da saúde oral ao longo de todo o tratamento de forma a diminuir sequelas (Campos, *et al.*, 2009); (Xavier & Hegde, 2010) & (Zimmermann, *et al.*, 2015). O tratamento inclui a restauração de dentes cariados, extração de dentes com prognóstico duvidoso, não restauráveis e com afetação periodontal e eliminação de patologia pulpar aquando da ausência de envolvimento peri radicular (de Albuquerque, *et al.*, 2007); (Oliveira, *et al.*, 2007); (Campos, *et al.*, 2009); (Xavier & Hegde, 2010); (Costa, *et al.*, 2011); (Montealegre & Hernández, 2013); (Peres, *et al.*, 2013) & (Zimmermann, *et al.*, 2015). A raspagem e alisamento radicular também devem ser realizados, assim como a remoção de bandas ortodônticas (Campos, *et al.*, 2009); (Xavier & Hegde, 2010) & (Zimmermann, *et al.*, 2015).

Os tratamentos eletivos devem ser adiados se a contagem de neutrófilos for inferior a $1000/mm^3$ e de plaquetas inferior a $40.000/mm^3$, considerando a necessidade de transfusões, ao invés de tratamentos não invasivos que podem ser realizados em qualquer fase terapêutica (de Albuquerque, *et al.*, 2007); (Campos, *et al.*, 2009) & (Zimmermann, *et al.*, 2015). Segundo Montealegre & Hernández, (2013), as transfusões plaquetárias são necessárias quando a contagem de plaquetas é abaixo de $100.000/mm^3$.

A profilaxia antibiótica, por sua vez, está recomendada quando a contagem de neutrófilos for menor que $500\text{ células}/mm^3$ ou a de leucócitos menor que $2000/mm^3$, para os pacientes que tomam imunossupressores a longo prazo ou os que usam cateter venoso e em situações de tratamentos invasivos (de Albuquerque, *et al.*, 2007); (Campos, *et al.*, 2009); (Montealegre & Hernández, 2013) & (Zimmermann, *et al.*, 2015).

Quanto aos tratamentos preventivos, quando a contagem de neutrófilos é superior a 500 células ou o número de plaquetas é superior a 20.000 células, procede-se à escovagem

diária com escova macia e fio dentário, caso contrário utiliza-se uma gaze ou esponja (Campos, *et al.*, 2009) & (Montealegre & Hernández, 2013).

Durante o tratamento oncológico apenas se deve explorar o paciente, evitando tratamentos eletivos (Montealegre & Hernández, 2013). No caso dos pacientes de alto risco, as intervenções são mais limitadas, contudo, a higiene oral deve manter-se com uso de bochechos suaves e soluções antissépticas a fim de promover a cicatrização de úlceras e minimizar complicações infecciosas com antibióticos endovenosos de amplo espectro (Zimmermann, *et al.*, 2015). No paciente de risco moderado o tratamento é evitado durante os 14 dias seguintes ao início terapêutico, por corresponder ao pico da mielossupressão (Zimmermann, *et al.*, 2015). Por volta dos 21 dias e após consultar o médico assistente, o tratamento pode ser realizado se a leucometria estiver acima de $3500/mm^3$ e a contagem de plaquetas superior a $100.000/mm^3$ (Zimmermann, *et al.*, 2015).

Após tratamento antineoplásico, os pacientes são considerados curados e, por isso, de baixo risco (Zimmermann, *et al.*, 2015). No caso do tratamento ortodôntico ter sido interrompido, nesta fase, ao fim de 2 anos deve ser retomado (Montealegre & Hernández, 2013) & (Zimmermann, *et al.*, 2015). De acordo com Zimmermann, *et al.*, (2015) deve ser realizada a profilaxia antibiótica durante procedimentos cirúrgicos orais ou maxilares por, pelo menos, 6 meses após conclusão da quimioterapia. Os pacientes devem ser seguidos com visitas trimestrais ao longo do 1º ano e consultas semestrais nos anos seguintes, podendo realizar-se vários procedimentos (Xavier & Hegde, 2010) & (Montealegre & Hernández, 2013). Exames clínicos e dentários são realizados, bem como profilaxia dentária e aplicação tópica de flúor, de acordo com o estado hematológico da criança (Montealegre & Hernández, 2013).

Nos casos de TCTH, o tratamento dentário depende da fase do transplante (Zimmermann, *et al.*, 2015). Na 1ª fase o tratamento dentário ocorre mas tem que completar-se antes que o paciente se encontre em imunossupressão, altura em que os tratamentos eletivos são adiados até restituição imunológica (Zimmermann, *et al.*, 2015). Na fase de condicionamento não é aconselhado realizar tratamentos dentários e, em casos urgentes, é imprescindível a participação da equipa médica (Zimmermann, *et*

al., 2015). Na altura do enxerto só com aprovação médica é que se torna possível o tratamento dentário (Zimmermann, *et al.*, 2015). No que diz respeito às fases de recuperação e sobrevivência a longo prazo, ambas permitem a avaliação dentária de rotina, no entanto, na primeira os tratamentos invasivos são de evitar (Zimmermann, *et al.*, 2015). Mesmo terminado o tratamento, estes pacientes podem não receber tratamento dentário após um ano por deterioração do sistema imunitário (Xavier & Hegde, 2010).

CONCLUSÃO

Anualmente são diagnosticados a nível mundial novos casos de crianças com necessidades especiais que atingem a população em geral, sendo que, na maioria dos casos, os primeiros sinais surgem na cavidade oral. Desta forma, o MD, integrado numa equipa multidisciplinar, deve estar atento a estes sinais, de modo a melhorar as condições orais do paciente e prevenir complicações, proporcionando uma melhor qualidade de vida.

Para este sucesso, torna-se fundamental a construção de uma relação de confiança entre o profissional, as crianças e os pais ou responsáveis. Para tal, uma criteriosa e detalhada anamnese é fundamental, de forma a obter dados acerca da história médica, bem como dados atuais no que se refere a medicação atual ou distúrbios existentes.

No entanto, esta atenção à saúde oral a crianças portadoras de necessidades especiais está muito aquém das prioridades necessárias para garantir uma boca dentro dos padrões de saúde, pelo facto dos profissionais de saúde se encontrarem despreparados face à paciência, tolerância e prática de técnicas especiais.

Desta forma, muitos pacientes, quando são encaminhados a profissionais capacitados, apresentam-se numa condição debilitante e tardia para realização de procedimentos preventivos, sendo necessárias intervenções cirúrgicas com métodos mais invasivos.

A partir desta revisão bibliográfica levantaram-se os diferentes tipos de necessidades especiais, sendo que, no caso das condições sistémicas, nomeadamente a leucemia é mais prevalente no género masculino.

Entre os tratamentos mais conhecidos, encontram-se a cirurgia, radioterapia, quimioterapia e transplante de medula óssea, que podem ser combinados, ou não, dependendo do tipo e localização do tumor.

Os tratamentos antineoplásicos, apesar de aumentarem a sobrevida, estão associados a diversas reações adversas que alteram significativamente a qualidade de vida, podendo

afetar o normal andamento do tratamento, daí a importância do acompanhamento por parte do MD, para minimizar as sequelas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Afonso, S. & Minayo, M. (2013). Notícias difíceis e o posicionamento dos oncopediatras: revisão bibliográfica. *Ciência & Saúde Coletiva*, 18(9), pp. 2747-2756.

Alberts, B. (2011). La guerra contra el cáncer. *Medicina*, 71(5), pp. 496-499.

Almeida, A., *et al.* (2009). Recomendações para o diagnóstico, tratamento e monitorização da leucemia mieloide crónica. *Acta Médica Portuguesa*, 22(5), pp. 537-544.

Alvarenga, T., *et al.* (2010). Efeitos adversos e resposta citogenética em pacientes com leucemia mieloide crónica tratados com imatinibe. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*, 32(2), pp. 116-122.

American Academy of Pediatric Dentistry. (2012). Definition of special health care needs. *Definitions*, 35(6), pp. 16.

American Academy of Pediatric Dentistry. (2012). Guideline on management of dental patients with special health care needs. *Clinical Guidelines*, 36(6), pp. 161-166.

American Academy of Pediatric Dentistry. (2013). Policy on model dental benefits for infants, children, adolescents, and individuals with special health care needs. *Oral Health Policies*, 35(6), pp. 88-90.

Barbosa, A., Ribeiro, D. & Caldo-Teixeira, A. (2010). Conhecimentos e práticas em saúde bucal com crianças hospitalizados com câncer. *Ciência & Saúde Coletiva*, 15(1), pp. 1113-1122.

Bellan, D., *et al.* (2012). Sarcoma de Ewing: Epidemiologia e prognóstico dos pacientes tratados no instituto de oncologia pediátrica, IOP-GRAACC-UNIFESP. *Revista Brasileira de Ortopedia*, 47(4), pp. 446-450.

Belson, M., Kingsley, B. & Holmes, A. (2007). Risk factors for acute leukemia in children: a review. *Environmental Health Perspectives*, 115(1), pp. 138-145.

Bortolheiro, T. & Chiatton, C. (2008). Leucemia mieloide crônica: história natural e classificação. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*, 30(1), pp. 3-7.

Buchner-Daley, LM. & Brady-West, DC. (2008). Chronic myeloid leukaemia at the university hospital of the west indies a 17-year review. *West Indian Medicine Journal*, 57(5), pp. 493-496.

Campos, C., Frazão, B. & Moraes, L. (2009). Pacientes imunossuprimidos por medicamentos: Leucemia. In: Campos, C., et al. (Ed.). *Manual Prático para o atendimento odontológico de pacientes com necessidades especiais*. 2ª edição, Goiânia, pp. 52-54.

Carneiro, F., da Silva, L. & Cruz, R. (2007). Manifestações gerais das leucemias agudas na infância. Aspectos básicos para o conhecimento do cirurgião-dentista. *Arquivo Brasileiro de Odontologia*, 3(2), pp. 129-145.

Carneiro, F., da Silva, L. & Cruz, R. (2008). Manifestações bucais das leucemias agudas na infância. *Arquivo Brasileiro de Odontologia*, 4(1), pp. 40-54.

Carrillo, C., et al. (2010). Dental approach in the pediatric oncology patient: characteristics of the population treated at the dentistry unit in a pediatric oncology Brazilian teaching Hospital. *Clinics*, 65(6), pp. 569-573.

Carvalho, Q., Pedrosa, W. & Sebastião, Q. (2011). Leucemia mieloide aguda versus ocupação profissional: perfil dos trabalhadores atendidos no hospital de hematologia de Recife. *Revista da Escola de Enfermagem USP*, 45(6), pp. 1446-1451.

Castillo-Martínez., et al. (2009). Calidad de vida en niños con leucemia linfoblástica aguda durante la inducción a la remisión mediante el PedsQL Cancer Module. *Boletim de Medicina Hospitalar Infantil do México*, 66, pp. 410-418.

Castro, A., *et al.* (2010). Avaliação do tratamento odontológico de pacientes com necessidades especiais sob anestesia geral. *Revista Odontologia UNESP*, 39(3), pp. 137-142.

Cazé, M., Bueno, D. & dos Santos, M. (2010). Estudo referencial de um protocolo quimioterápico para leucemia linfocítica aguda infantil. *Revista HCPA*, 30(1), pp. 5-12.

Chiaretti, S., Zini, G. & Bassan, R. (2014). Diagnosis and subclassification of acute lymphoblastic leukemia. *Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases*, 6(1).

Cho, SY., Cheng, AC. & Cheng, MCK. (2000). Oral care for children with leukaemia. *HKMJ*, 6(2), pp. 203-208.

Corbu, V., *et al.* (2014). Actual biological diagnosis of acute myeloblastic leukemia in children. *Journal of Medicine and Life*, 7(2), pp. 291-295.

Costa, S., Silva, A. & Macedo, I. (2011). Conhecimento de manifestações orais da leucemia e protocolo de atendimento odontológico. *Revista de Odontologia da Universidade Cidade de São Paulo*, 23(1), pp. 70-78.

Couto, A., *et al.* (2010). Trends in childhood leukemia mortality over a 25-year period. *Jornal de Pediatria*, 86(5), pp.405-410.

de Albuquerque, R., de Moraes, V. & Sobral, A. (2007). Protocolo de atendimento odontológico a pacientes oncológicos pediátricos- revisão da literatura. *Revista de Odontologia da UNESP*, 36(3), pp. 275-280.

de Araújo, O., *et al.* (2011). Analysis of survival and prognostic factors of pediatric patients with brain tumor. *Jornal de Pediatria*, 87(5), pp. 425-432.

de Macêdo, T., *et al.* (2014). Função pulmonar de crianças com leucemia aguda na fase de manutenção da quimioterapia. *Revista Paulista de Pediatria*, 32(4), pp. 320-325.

de Moraes, E., *et al.* (2014). Oral manifestations resulting from chemotherapy in children with acute lymphoblastic leukemia. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*, 80(1), pp. 78-85.

de Souza, C. (2008). Leucemia mieloide crônica- Novas drogas em desenvolvimento. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*, 30(1), pp. 32-36.

Deliverska, E. & Krasteva, A. (2013). Oral signs of leukemia and dental management- literature data and case report. *Journal of IMAB*, 19(4), pp. 388-391.

dos Santos, T., *et al.* (2010). Knowledge and practice of oral health in child patients with cancer. *Arquivos em Odontologia*, 46(1), pp. 5-10.

Elman, I. & Pinto e Silva, M. (2007). Crianças portadoras de leucemia linfóide aguda: análise dos limiares de detecção dos gostos básicos. *Revista Brasileira de Cancerologia*, 53(3), pp. 297-303.

Emerenciano, M., Koifman, S. & Pombo-de-Oliveira, M.S. (2007). Acute leukemia in early childhood. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 40(6), pp. 749-760.

Flores-Lujano, J., *et al.* (2009). Breastfeeding and early infection in the aetiology of childhood leukaemia in Down syndrome. *British Journal of Cancer*, 101(5), pp. 860-864.

Frazão, C., *et al.* (2012). Pacientes oncológicos pediátricos: manifestações bucais da terapia antineoplásica. *Revista Saúde e Pesquisa*, 5(3), pp. 587-592.

Gaetti-Jardim, E., *et al.* (2013). Atenção odontológica a pacientes hospitalizados: revisão da literatura e proposta de protocolo de higiene oral. *Revista Brasileira de Ciências da Saúde*, 11(35), pp. 31-36.

Galasso, I., *et al.* (2013). Contribuição do uso de técnicas de controle ou modulação do comportamento infantil pelo enfermeiro na abordagem de pacientes oncológicos pediátricos. *Revista UNIABEU*, 6(14), pp. 317-331.

Ganem, I., DMD. & MPH. (2011). Odontología para niños com necessidades especiais. *Dentalcare Continuing Education*, 12, pp. 1-12.

Hamerschlak, N. (2008). Leukemia: genetics and prognostic factors. *Jornal de Pediatria*, 84(4), pp. 52- 57.

Helman, R., *et al.* (2011). Acute myeloid leukemia: update in diagnosis and treatment in Brazil. *Einstein*, 9(2), pp. 179-183.

Hespanhol, F., *et al.* (2010). Manifestações bucais em pacientes submetidos à quimioterapia. *Ciência & Saúde Coletiva*, 15(1), pp. 1085-1094.

Inaba, H., Greaves, M. & Mullighan, C. (2013). Acute lymphoblastic leukaemia. *Seminar*, 381, pp. 1943-1955.

Kohlsdorf, M. & Junior, A. (2011). Cuidadores de crianças com leucemia: exigências do tratamento e aprendizagem de novos comportamentos. *Estudos de Psicologia*, 16(3), pp. 227-234.

Lameiro. (2009). O acompanhamento psicológico da criança com leucemia. pp.1-16.

Leite, E., *et al.* (2007). Fatores prognósticos em crianças e adolescentes com leucemia linfóide aguda. *Revista Brasileira de Saúde Materna e Infantil*, 7(4), pp.413-421.

Lee, M. (2008). Leucemia mieloide crônica em pediatria. Perspectivas atuais. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*, 30(1), pp. 59-65.

Lima, S., Botelho, H. & Silvestre, M. (2011). Câncer infantil: aspectos emocionais e o sistema imunológico como possibilidade de um dos fatores da constituição do câncer infantil. *Revista SBPH*, 14(2), pp. 142-155.

Llimpe, Y., *et al.* (2013). Leucemia mieloide aguda subtipo M2 com variante de la translocación t(8;21) y expresión AML1/ETO. *Revista de Peru Medicina Experimental e Salud Publica*, 30(1), pp. 145-146.

Lobão, D., *et al.* (2008). Condições da cavidade bucal e acompanhamento odontológico de crianças com leucemia linfocítica aguda. *Revista Médica de Minas Gerais*, 18(4), pp. 25-32.

Lôbo, A. & Martins, G. (2009). Consequências da radioterapia na região de cabeça e pescoço: uma revisão de literatura. *Revista Portuguesa de Estomatologia, Medicina Dentária e Cirurgia Maxilofacial*, 50(4), pp. 251-255.

Lopes, I., Nogueira, D. & Lopes, I. (2012). Manifestações orais decorrentes da quimioterapia em crianças de um centro de tratamento oncológico. *Pesquisa Brasileira em Odontopediatria e Clínica Integrada*, 12(1), pp. 113-119.

Maia, R. & Filho, V. (2013). Infection and childhood leukemia: review of evidence. *Revista de Saúde Pública*, 47(6), pp. 1172-1185.

Mendonça, N. (2003). Leucemia mielóide aguda na criança: como andamos no Brasil?. *Jornal de Pediatria*, 79(6), pp. 476-477.

Menezes, T., *et al.* (2011). Perfil dos pacientes com necessidades especiais de uma clínica de odontopediatria. *RBPS*, 24(2), pp. 136-141.

Michalowski, M., *et al.* (2012). Diagnóstico precoce em oncologia pediátrica: uma urgência médica. *Boletim Científico de Pediatria*, 1(1), pp. 13-18.

Miller, M., *et al.* (2012). Prevention and treatment of oral mucositis in children with cancer. *Journal Pediatric of Pharmacology and Therapy*, 17(4), pp. 340-350.

Montealegre, C. & Hernández, S. (2013). Manejo odontopediátrico de paciente com leucemia linfoblástica aguda. *Archivos de Investigación Materno Infantil*, 5(2), pp. 74-79.

Morales-Sánchez, A., *et al.* (2014). EBV, HCMV, HHV6, and HHV7 screening in bone marrow samples from children with acute lymphoblastic leukemia. *BioMed Research International*, 2014, pp.1-10.

Morando, J., *et al.* (2010). Transplante de células-tronco hematopoiéticas em crianças e adolescentes com leucemia aguda. Experiência de duas instituições brasileiras. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*, 32(5), pp. 350-357.

Najafi, SH., Tohidastakrad, Z. & Momenbeitollahi, J. (2011). The long-term effects of chemo radiotherapy on oral health and dental development in childhood cancer. *Journal of Dentistry, Tehran University of Medical Sciences*, 8(1), pp. 39-43.

Nehmy, R., *et al.* (2011). A perspectiva dos pais sobre a obtenção do diagnóstico de leucemia linfóide aguda em crianças e adolescentes: uma experiência no Brasil. *Revista Brasileira de Saúde Materna Infantil*, 11(3), pp. 293-299.

Oliveira, J., *et al.* (2007). Conducta odontológica en pacientes pediátricos portadores de leucemia.

Pedrosa, M., *et al.* (2007). Non-Hodgkin's lymphoma in childhood: clinical and epidemiological characteristics and survival analysis at a single center in Northeast Brazil. *Jornal de Pediatria*, 83(6), pp. 547-554.

Pentón, D. (2014). Celebridades médicas y acontecimientos políticos, una mirada desde la historia de Francia. *Panorama Cuba y Salud*, 9(1), pp. 20-28.

Pereira, L., *et al.* (2010). Atenção odontológica em pacientes com deficiências: a experiência do curso de odontologia da ULBRA Canoas/RS. *Stomatos*, 16(31), pp. 92-99.

Peres, P., *et al.* (2013). Odontopediatria aplicada ao câncer infantil- manifestações clínicas e protocolos de atendimento. *Journal Management Primary of Health Care*, 4(3), pp. 191-199.

Portal de Informação Português de Oncologia Pediátrica. [Em linha]. Disponível em <www.pipop.info/>. [Consultado em 21/02/2015].

Portal do Instituto Nacional de Estatística. [Em linha]. Disponível em <www.ine.pt>. [Consultado em 21/02/2015].

Registo Oncológico Nacional. [Em linha]. Disponível em <www.ron.com.pt>. [Consultado em 16/02/2015].

Registo Oncológico Regional do Norte. [Em linha]. Disponível em <www.roreno.com.pt>. [Consultado em 27/01/2015].

Resende, V., *et al.* (2007). Fatores de risco para a cárie em dentes decíduos de portadores de necessidades especiais. *Pesquisa Brasileira em Odontopediatria e Clínica Integrada*, 7(2), pp. 111-117.

Ribeiro, B., *et al.* (2012). Importância do reconhecimento das manifestações bucais de doenças e de condições sistêmicas pelos profissionais de saúde com atribuição de diagnóstico. *Odontopediatria*, 20(39), pp. 61-70.

Rodríguez-Reyes, M. & Galván-Canchila, D. (2014). Efectos de la quimioterapia en el sistema musculoesquelético de niños y adolescentes con leucemia linfoblástica aguda. *Revista Universidad y Salud*, 16(1), pp. 114-121.

Santangelo, C., *et al.* (2008). Avaliação das características bucais de pacientes portadores de síndrome de Down da APAE de Mogi das Cruzes- SP. *ConScientiae Saúde*, 7(1), pp. 29-34.

Shah, A., *et al.* (2008). Childhood leukaemia: long-term excess mortality and the proportion “cured”. *British Journal of Cancer*, 99(1), pp. 219-223.

Sigal, A. & Kin, BH. (2009). Time to improve access to oral health care for persons with special needs. *JCDA*, 75(7), pp. 517- 519.

Silva, F., *et al.* (2009). Representação do processo de adoecimento de crianças e adolescentes oncológicos junto aos familiares. *Escola Anna Nery Revista Enfermagem*, 13(2), pp. 334-341.

Veríssimo, A., Azevedo, I. & Rêgo, D. (2013). Peril odontológico de pacientes com necessidades especiais assistidos em hospital pediátrico de uma universidade pública brasileira. *Pesquisa Brasileira em Odontopediatria e Clínica Integrada, João Pessoa*, 13(4), pp. 329-335.

Vidigal, B., Becker, A. & Manzi, F. (2013). Técnicas radiográficas para pacientes pediátricos com necessidades especiais em Odontologia. *Revista Brasileira de Odontologia*, 70(2), pp. 205-208.

Vittorino, G., *et al.* (2011). Atendimento odontológico a pacientes com necessidades especiais: treze anos promovendo sorrisos. *Arquivo de Odontologia do Belo Horizonte*, 47(2), pp. 12-15.

Volpato, L., *et al.* (2007). Mucosite bucal rádio e quimioinduzida. *Revista Brasileira de Otorrinolaringologia*, 73(4), pp. 562-568.

Wiemels, J. (2013). Perspectives on the causes of childhood leukemia. *Chem Biol Interact.* [Em linha]. Disponível em <doi:10.1016/j.cbi.2012.01.007>. [Consultado em 10.04.2015].

Xavier, A. & Hegde, A. (2010). Preventive protocols and oral management in childhood leukemia- the pediatric specialist's role. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 11, pp. 39-43.

Zimmermann, C., *et al.* (2015). Dental treatment in patients with leukemia. *Journal of Oncology*, 2015, pp. 1-14.