

Ana Isabel Alves Abreu

**Manifestações Orais em Crianças em Tratamento Oncológico**

Universidade Fernando Pessoa  
Faculdade de Ciências da Saúde  
Porto, 2015



Ana Isabel Alves Abreu

**Manifestações Orais em Crianças em Tratamento Oncológico**

Universidade Fernando Pessoa  
Faculdade de Ciências da Saúde  
Porto, 2015

Ana Isabel Alves Abreu

**Manifestações Orais em Crianças em Tratamento Oncológico**

Trabalho apresentado à Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade Fernando Pessoa como parte dos requisitos para obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária.

**Assinatura:** \_\_\_\_\_  
(Ana Isabel Alves Abreu)

Universidade Fernando Pessoa  
Faculdade de Ciências da Saúde  
Porto, 2015

## RESUMO

Dados da Organização Mundial de Saúde (OMS) de 2012 demonstram que a incidência de cancro a nível mundial tem vindo a aumentar, e referem cerca de 14 milhões de novos casos por ano. O cancro infantil representa 0,5% a 4,6% de todos os cancros, variando a sua taxa de incidência entre 50 a 200 novos casos, por milhão de crianças, em todo o mundo.

Nos países ocidentais, os protocolos terapêuticos antineoplásicos atualmente empregues melhoram de forma significativa as taxas de sobrevivência do cancro, agravando contudo a morbilidade nos pacientes.

Na cavidade oral, a terapia oncológica é responsável por efeitos adversos agudos e também por complicações a longo prazo. Nas crianças estas manifestações orais são ainda mais prevalentes que nos adultos e contribuem para a morbilidade e até mesmo para a mortalidade destes doentes.

Pretendeu-se assim, com este trabalho, realizar uma revisão sistemática de literatura científica, publicada nos últimos 15 anos, acerca das complicações orais do tratamento oncológico em crianças. Bem como, compilar diretrizes de atuação clínica para orientar o médico dentista no atendimento destes doentes.

Durante os meses de Janeiro a Maio de 2015, procedeu-se a uma ;pesquisa bibliográfica nas bases de dados PubMed e B-on, sendo consultados também outros bancos de dados como LILACS – BIREME, SciELO, utilizando as seguintes palavras chave: *cancer, children, leukemia, lymphoma, “oral manifestations”, radiotherapy, chemotherapy*; separadas ou associadas pelo operador de pesquisa, booleano AND. Na pesquisa foram empregues os seguintes limites: artigos publicados nos últimos 15 anos, abstract disponível, estudos em humanos e artigos e língua inglesa, portuguesa e espanhola.

Desta pesquisa resultou um total de 116 artigos que foram selecionados primeiramente pelos títulos, seguidamente pela leitura dos abstracts e, finalmente, do artigo por inteiro, obtendo-se assim 68 artigos, para revisão. Foram ainda considerados artigos de referência publicados em anos anteriores, livros de texto médicos e publicações portuguesas com dados epidemiológicos sobre cancro infantil em Portugal.

Os efeitos colaterais agudos e crônicos, da terapia antineoplásica, mais frequentemente observados na cavidade oral são então: mucosite, hemorragia oral, disgeusia, infecções oportunistas, disfunção das glândulas salivares, cárie dentária, neurotoxicidade, osteorradiocrecrose, disfunção na articulação temporomandibular e anomalias do desenvolvimento dentário e craniofacial.

O médico dentista desempenha portanto um papel fundamental na prevenção diagnóstico e tratamento dessas complicações.

Logo, estas crianças deverão ser incluídas, antes mesmo de iniciar a oncoterapia, num rigoroso programa de acompanhamento médico-dentário, que deve prolongar-se mesmo depois de terminado o tratamento do cancro. Idealmente, estes programas deverão ter lugar nas próprias instituições de cuidados de saúde oncológicos, para promover a estreita colaboração do médico dentista com os restantes membros da equipa oncológica, e assim garantir cuidados orais e aconselhamento especializado, que contribuirão para melhorar a sua qualidade de vida e para a diminuir a morbilidade e mortalidade.

**Palavras-chave:** Cancro, Crianças, Leucemia, Linfoma, Manifestações orais Radioterapia, Quimioterapia.

## ABSTRACT

World Health Organization (WHO) data from 2012 show that cancer's incidence has been globally increasing, and mentions around 14 million new cases a year. Childhood cancer represents from 0.5% to 4.6% of all cancer, with an incidence rate between 50 to 200 new cases per million children worldwide.

In western countries, currently used antineoplastic therapeutic protocols have improved significantly cancer surviving rates, yet increasing, patients' morbidity.

Oncological therapy is responsible for acute adverse effects and long-term complications in the oral cavity. In children, these oral manifestations are even more prevalent than in adults and contribute to their morbidity and mortality.

Therefore, this work's objective was to conduct a systematic review of scientific literature published in the last 15 years, about the oral complications of oncological treatment in children. Furthermore, it was intended to gather guidelines on clinical procedures to guide the dentist in the care of pediatric oncological patients.

During the months of January until March 2015, PubMed and B-on databases were screened for Portuguese, Spanish and English abstract-free articles, published in the last 15 years, using the words: *cancer, children, leukemia, lymphoma, "oral manifestation", radiotherapy, chemotherapy*; separated or associated by the Boolean operator "AND". Other databases such as LILACS – BIREME, and SciELO were also used for the research applying the same limitations and key words. 116 articles were found.

Article selection was accomplished firstly by the title and abstract reading and finally, by full article analysis. A total of 68 articles were reviewed. For better understanding of the theme to develop, reference articles from previous years were also reviewed; Medical textbooks and epidemiological data on pediatric cancers in Portugal were also consulted.

The acute and chronic side effects of anti-neoplastic therapy, more frequently observed in the oral cavity are: mucositis, oral bleeding, dysgeusia, opportunistic

infections, salivary gland dysfunction, dental caries, neurotoxicity, osteoradionecrosis, temporomandibular joint dysfunction and dental and craniofacial growth anomalies.

So, it is unquestionable the dentist's major role in the diagnosis, prevention and treatment of these complications.

Therefore, before starting the oncological therapy, children should enter a strict dental monitoring program, that must be extended even after completing cancer treatment. Ideally, these dental programs should take place in the oncologic healthcare institutions, in order to promote dentist and oncological team close cooperation and ensure professional oral care and expert advice. Implementing these measures will be a strong asset towards improving pediatric oncological patients' quality of life and in decreasing their morbidity and mortality.

**Keywords:** Childhood; Leukemia; Lymphoma; Oral manifestations; Radiotherapy; Chemotherapy.

## DEDICATÓRIA

*Ao meu filho, ao meu marido, por todo o apoio e dedicação, aos meus pais, pelo apoio dado e pela transmissão de valores ao longo da minha vida, e ao meu irmão por ser simplesmente quem és.*

## **AGRADECIMENTOS**

Á minha Orientadora, Dra. Manuela Crespo pela disponibilidade, atenção, dedicação, paciência e simpatia ao longo da elaboração deste trabalho.

Á minha família pelo carinho, apoio e confiança ao longo de todos estes anos.

A todos os meus amigos pelo companheirismo e lealdade em todos os momentos.

Em especial à Ana Gonçalves, pela sua boa disposição e genuinidade, à Filipa Carvalho, pela paciência e pelo companheirismo.

*“Para ser grande, sê inteiro: nada  
Teu exagera ou exclui.  
Sê todo em cada coisa. Põe quanto és  
No mínimo que fazes.  
Assim em cada lago a lua toda  
Brilha, porque alta vive”.*

Ricardo Reis (Fernando Pessoa)

## ÍNDICE GERAL

	Pág.
<b>I. INTRODUÇÃO .....</b>	<b>1</b>
<b>II. DESENVOLVIMENTO .....</b>	<b>4</b>
<b>1. Materiais e Métodos .....</b>	<b>4</b>
<b>2. Epidemiologia da Cancro Infantil .....</b>	<b>4</b>
<b>3. Leucemias e Linfomas. ....</b>	<b>6</b>
<b>4. Tratamento oncológico das leucemias e linfomas .....</b>	<b>10</b>
<b>5. Manifestações orais associadas à terapêutica oncológica .....</b>	<b>13</b>
<b>5. i. Mucosite oral .....</b>	<b>17</b>
<b>5. ii. Infecções orais.....</b>	<b>19</b>
<b>5. iii. Xerostomia.....</b>	<b>27</b>
<b>5. iv. Hemorragias orais .....</b>	<b>28</b>
<b>5. v. Neurotoxicidade.....</b>	<b>30</b>
<b>5. vi. Disgeusia/Alteração do paladar.....</b>	<b>30</b>
<b>5. vii. Trismo.....</b>	<b>32</b>
<b>5.viii. Alterações do desenvolvimento de estruturas orofaciais.....</b>	<b>32</b>
<b>5. ix. Osteorradiocrose .....</b>	<b>35</b>
<b>5. x. Cárie e Gengivite.....</b>	<b>37</b>
<b>6. Prevenção e tratamento das Manifestações orais associadas à terapêutica oncológica .....</b>	<b>42</b>
<b>6. i. Mucosite oral.....</b>	<b>42</b>
<b>6. ii. Infecções orais.....</b>	<b>48</b>
<b>6. iii. Xerostomia, cárie e gengivite.....</b>	<b>51</b>
<b>6. iv. Hemorragias orais.....</b>	<b>54</b>
<b>6. v. Neurotoxicidade.....</b>	<b>55</b>
<b>6. vi. Disgeusia/Alteração do paladar.....</b>	<b>55</b>
<b>6.vii. Trismo. ....</b>	<b>57</b>
<b>6. viii. Alterações do desenvolvimento de estruturas orofaciais.....</b>	<b>58</b>
<b>6. ix. Osteorradiocrose .....</b>	<b>60</b>
<b>7. Protocolo de atendimento médico-dentário.....</b>	<b>62</b>
<b>7. i. Intervenções médico-dentárias antes do tratamento oncológico.....</b>	<b>62</b>
<b>7. ii. Intervenções médico-dentárias durante o tratamento oncológico....</b>	<b>69</b>

7. iii. Intervenções médico-dentárias após o tratamento oncológico. ....	70
<b>III. CONCLUSÃO.....</b>	<b>75</b>
<b>IV. BIBLIOGRAFIA .....</b>	<b>77</b>
<b>V. ANEXOS .....</b>	<b>86</b>

## ÍNDICE DE TABELAS

	<b>Pág.</b>
<b>Tabela-I:</b> Resumo do esquema terapêutico dos principais tipos de leucemias e linfomas em crianças. ....	<b>11</b>
<b>Tabela-II:</b> Classificação da Mucosite oral de acordo com a OMS. ....	<b>19</b>
<b>Tabela-III:</b> Classificação das Alterações do paladar.....	<b>31</b>
<b>Tabela-IV:</b> Resumo das Manifestações orais mais frequentes da quimioterapia e radioterapia. ....	<b>40</b>
<b>Tabela-V:</b> Tratamento da disgeusia. ....	<b>56</b>
<b>Tabela-VI:</b> Objetivos do tratamento dentário antes da terapia oncológica.....	<b>63</b>
<b>Tabela-VII:</b> Objetivos do tratamento dentário durante a terapia oncológica.....	<b>69</b>
<b>Tabela-VIII:</b> Objetivos do tratamento dentário após a terapia oncológica.....	<b>71</b>

## ÍNDICE DE FIGURAS

	<b>Pág.</b>
<b>Figura-1:</b> Mucosite oral localizada em doente com osteossarcoma. ....	<b>18</b>
<b>Figura-2:</b> Mucosite Oral generalizada em doente com leucemia mielóide aguda. ....	<b>18</b>
<b>Figura-3:</b> Anomalias na estrutura dentária em criança submetida a radioterapia. ....	<b>33</b>
<b>Figura-4:</b> Exames radiográficos de doente submetido a quimioterapia: ortopantomografia (A) e periapical (B). Anomalias de forma (taurodontismo) e número (oligodontia de dentes permanentes). ....	<b>34</b>

## ÍNDICE DE SIGLAS E ABREVIATURAS

µg – Microgramas

ACCIS – *Automated Childhood Cancer Information System*

ADN – Ácido desoxirribonucleico

cGy – centigray

CIE – Classificação Internacional de Enfermidades

LLC – Leucemia linfocítica crónica

cm – Centímetros

CMV – Citomegalovírus

CPO – Dentes Cariados, perdidos e obturados

DEVH – Doença do enxerto versus hospedeiro

EUROCARE – *European Cancer Registry*

EX. – Exemplo

Gy – Grays

H – Hora

NaClO – Hipoclorito de sódio

HCT – Transplante de células hematopoiéticas

IARC – *International Agency for Research on Cancer*

ISOO – *International Society of Oral Oncology*

J – Joules

kg – Quilograma

LB – Linfoma de Burkitt

LBI – Laser de baixa intensidade

LH – Linfoma de Hodgkin

LLA – Leucemia linfocítica aguda

LMA – Leucemia mielóide aguda

LMC – Leucemia mielóide crónica

LNH – Linfoma não-Hodgkin

MASCC – *Multinational Association of Supportive Care in Cancer*

MO – Mucosite oral

nm – nanómetros

mW – Megawatts

OHB – oxigenoterapia hiperbárica

OMS – Organização Mundial de Saúde

ORN – Osteorradição

PCA – Analgesia controlada pelo doente

SNC – Sistema nervoso central

VEB – Vírus de Epstein-Barr

VIH – Vírus da imunodeficiência humana

VHS – Vírus herpes simples

VHZ – Herpes Zóster

## I. INTRODUÇÃO

O cancro é uma doença que caracteriza-se por um crescimento celular descontrolado que surge a partir de uma alteração numa única célula. Esta alteração pode ser desencadeada por fatores ambientais como radiação, vírus e tabaco, mas também por fatores genéticos. Assim, o crescimento celular anómalo conduz ao aparecimento de uma população de células que se continuam a multiplicar e que cresce sem respeitar os limites normais, invadindo e destruindo os tecidos adjacentes. Estas neoplasias podem ser benignas, se têm um crescimento auto-limitado, ou malignas se invadem os tecidos adjacentes, ou até lugares distantes do corpo, onde se desenvolvem metástases. Chama-se metastização ao processo de separação de células do tumor e deslocação para outro local invadindo e danificando tecidos e órgãos (Ogden, 1999 *cit. in* Gomes *et al.*, 2004; WHO, 2014).

Dados da Organização Mundial de Saúde (OMS) de 2012 demonstram que a incidência de cancro a nível mundial tem vindo a aumentar, e referem cerca de 14 milhões de novos casos por ano, número este que deverá subir para 22 milhões por ano nas próximas duas décadas. Prevê-se ainda, que a mortalidade da doença venha a aumentar de 8,2 milhões para 13 milhões de mortes por ano neste mesmo período (WHO, 2014).

As doenças neoplásicas, embora mais prevalentes na população acima dos 60 anos, podem desenvolver-se em qualquer idade. O termo "cancro infantil", de acordo com a nona revisão da Classificação Internacional de Enfermidades (CIE), é utilizado para designar os cancros que surgem em crianças, até aos 14 anos. O "cancro infantil" mais frequente é hematológico, nomeadamente leucemias e linfomas (Merino e Sánchez, 2005).

De acordo com dados de 2004 da OMS, a incidência, a nível mundial, do cancro infantil varia entre 50 a 200 novos casos por um milhão de crianças em todo o mundo (WHO, 2014).

Independentemente da idade do doente, o diagnóstico de cancro é sempre um episódio marcante na vida de um indivíduo. E, particularmente no caso dos doentes oncológicos pediátricos, as complicações físicas e psico-emocionais que acompanham o

processo de diagnóstico e o tratamento oncológico transformam, não só a sua vida, como a do seu núcleo familiar (Arisawa *et al.*, 2005).

É indiscutível que os protocolos terapêuticos antineoplásicos empregues melhoram de forma significativa as taxas de sobrevivência do cancro infantil (Makin, 2013).

A combinação de drogas quimioterapêuticas é a chave do tratamento da maioria de cancros da infância, podendo esta ser associada á radioterapia e/ou a procedimentos cirúrgicos, quando indicado (Makin, 2013). A quimioterapia e/ou radioterapia usadas no tratamento de cancro ou na preparação para o transplante de células hematopoiéticas (TCH), devido à sua ação sobre as células com altos índices mitóticos, causam danos, de forma indiferenciada, tanto em células neoplásicas, como em células normais (Lula *et al.*, 2007).

As células mais atingidas são as da medula óssea, os folículos pilosos, as dos centros de crescimento ósseo, as gónadas e a mucosa gastrointestinal. Daí que, os efeitos secundários mais comuns sejam: anemia, trombocitopenia, leucopenia, alopecia e lesões orais de diversos tipos (AAPD, 2015a).

Na cavidade oral, a terapia oncológica é responsável por efeitos adversos agudos, como a mucosite, as ulcerações orais, as infeções orais por microrganismos oportunistas, a disfunção das glândulas salivares, e também por condições a longo prazo, tais como anomalias de desenvolvimento craniofacial e dentário (Lula *et al.*, 2007).

Além disso, o estado de imunossupressão em que estes doentes se encontram, leva a que um traumatismo dos tecidos moles, ou qualquer infeção oral existente ou potencial, se dissemine rapidamente a um nível sistémico, agravando assim o estado de saúde do doente, comprometendo o tratamento antineoplásico, aumentando a sua morbidade, a mortalidade e os custos da hospitalização (AAPD, 2015a).

Reconhecendo a importância do médico dentista no acompanhamento de crianças com doenças oncológicas e no diagnóstico, prevenção e tratamento das lesões orais associadas às terapêuticas antineoplásicas, pretendeu-se realizar, com este trabalho, uma revisão sistemática da literatura médico-dentária publicada nos últimos 15

anos, sobre as complicações orais da quimioterapia e radioterapia em crianças com neoplasias.

Procurou-se também elaborar um protocolo de atuação clínica para orientar o médico dentista no atendimento destes doentes, com o objetivo de minorar os problemas oro-faciais associados ao tratamento oncológico, e de melhorar a saúde oral e a qualidade de vida destes doentes.

## II. DESENVOLVIMENTO

### 1. Materiais e Métodos

Para a elaboração desta tese foi efetuada uma pesquisa bibliográfica, entre os meses de Janeiro e Maio de 2015, nas bases de dados *PubMed* e *B-on*, sendo consultados também outros bancos de dados como LILACS – BIREME, SciELO. As palavras chave utilizadas foram: *cancer, children, leukemia, lymphoma, “oral manifestations”, radiotherapy, chemotherapy*; separadas ou associadas pelo operador de pesquisa booleano AND. Na pesquisa foram empregues os seguintes limites: artigos publicados nos últimos 15 anos, abstract disponível, estudos em humanos e artigos e língua inglesa, portuguesa e espanhola.

Desta pesquisa resultou um total de 116 artigos que foram selecionados primeiramente pelos títulos, seguidamente pela leitura dos abstracts e, finalmente, do artigo por inteiro.

Dos artigos inicialmente encontrados, foram selecionados 68 artigos, por serem os mais relacionados com o tema desta revisão bibliográfica.

Para melhor compreensão e esclarecimento quanto ao tema desenvolvido foram ainda considerados artigos de referência publicados em anos anteriores, livros de texto médicos e publicações portuguesas com dados epidemiológicos para o cancro infantil em Portugal. Deste modo, foram utilizadas no total 84 referências.

### 2. Epidemiologia da Cancro Infantil

O cancro infantil é a segunda causa de morte em menores de 18 anos na maioria das populações, sendo apenas superadas pelos traumatismos decorrentes de acidentes (Merino e Sánchez, 2005).

Infelizmente, em muitos países ainda não existem estudos epidemiológicos que forneçam dados sobre o cancro infantil, o que torna difícil ter uma visão global do problema. Contudo o *World Cancer Report 2014* revela que, a nível mundial, o cancro infantil representa 0,5% a 4,6% de todos os cancros, variando a sua taxa de incidência entre 50 a 200 novos casos, por milhão de crianças (WHO, 2014).

No entanto, existe uma variação considerável entre países quanto à taxa de incidência de cancro, por exemplo no Reino Unido, contam-se 130 novos casos, já nos países escandinavos, os números sobem para 160 casos por milhão de crianças (Kaatsch, 2010).

De acordo com os dados do *Automated Childhood Cancer Information System* (ACCIS) e o *European Cancer Registry* (EUROCARE), as leucemias são as neoplasias mais frequentes em menores de 15 anos (34%), logo seguidas dos tumores cerebrais (23%) e dos linfomas (12%) (Kaatsch, 2010).

Ainda de acordo com o ACCIS, as taxas de incidência têm vindo a sofrer um aumento ao longo do tempo, desde meados do século XX. Na Europa, entre 1978 e 1997 o aumento médio anual foi de 1,1%. Também a probabilidade de sobrevida aumentou consideravelmente nas últimas décadas. Dados do EUROCARE evidenciam uma diminuição de 8% do risco relativo de morte por cancro, quando comparado com o período de 1995 a 1999 e o de 2000 a 2002 (Kaatsch, 2010).

Números da OMS e do EUROCARE salientam que, nos países desenvolvidos, cerca de 80% das crianças com cancro sobrevivem cinco ou mais anos após o diagnóstico. Contudo, nos países subdesenvolvidos ou em vias de desenvolvimento, o tratamento ainda não é acessível a todos, o que diminui consideravelmente a taxa de sobrevida e, conseqüentemente, aumenta a taxa de mortalidade desta patologia (Kaatsch, 2010; WHO, 2014).

As leucemias representam a maior causa de morte por neoplasias na infância, sendo responsáveis por 39% das mortes na Europa e por 50% nas América do Sul, América do Norte, Oceânia e Ásia (Barbosa *et al.*, 2010).

Nos Estados Unidos da América, os cancros pediátricos representam 1% de todos os novos casos de cancro diagnosticados. Ainda de acordo com dados da *American Cancer Society*, para o ano de 2014, estimava-se cerca de 10.450 novos casos e 1.350 mortes entre as crianças (0-14 anos) por cancro. Os valores correspondentes entre os adolescentes (15-19 anos) são de 5.330 novos casos e 610 mortes por cancro. Os cancros mais comuns entre as crianças (0-14 anos) são leucemia linfoblástica aguda (26%), cancro no cérebro e sistema nervoso central (SNC) (21%), neuroblastoma (7%) e

linfoma não-Hodgkin (6%). Já entre os adolescentes (15-19 anos) os mais frequentes são linfoma de Hodgkin (15%), carcinoma de tireoide (11%), cérebro e SNC (10%) e tumores de células germinativas testiculares (8%) (*American Cancer Society*, 2015).

Em Portugal, os dados mais recentes do Registo Oncológico Nacional disponíveis indicam que, em 2008, do total de 43.312 casos de cancros diagnosticados, 1,31% e 1,9% corresponderam a cancros em crianças dos 0-14 anos, género masculino e feminino, respetivamente. Os mesmos dados também demonstraram que os cancros que mais frequentemente atingem a população portuguesa com menos de 19 anos são: em primeiro lugar os linfomas (com 82 casos), seguido pelas leucemias (com 65 casos) e com menor incidência, os tumores do cérebro e SNC (com 46 casos). As taxas de mortalidade por 100.000 tumores malignos, por grupos etários registadas foram de 2,9 para crianças com idade inferior a 1 ano, 1,9 para crianças entre 1 e 4 anos, 3,0 para as crianças entre 5 e 9 anos, de 3,5 para as de 10 e 14 anos, e de 3,5 para adolescentes de 15 a 19 anos (RORCentro, 2014).

Felizmente, devido aos avanços no tratamento oncológico, ocorridos nas últimas décadas, a taxa de sobrevida aos 5 anos em crianças com cancro ultrapassa os 80%. Este é um aumento significativo quando comparado com a taxa de sobrevida aos 5 anos dos anos 70 que era de cerca de 58% (*American Cancer Society*, 2015).

### **3. Leucemias e Linfomas**

Os tipos de tumores que geralmente ocorrem na população infantil são muito diferentes daqueles que ocorrem na população adulta, não só no que se refere ao tipo histológico, à sua localização, mas também, ao comportamento clínico. Assim, na população infantil, há um predomínio das leucemias, linfomas, tumores do sistema nervoso central, do sistema nervoso simpático, rabdomiossarcomas, tumores de Wilms, retinoblastomas e tumores ósseos (Arndt *et al.*, 2007). Enquanto, nos adultos, são mais frequentes as neoplasias do pulmão, estômago, intestino, próstata e mama (Braga, *et al.*, 2002).

Tendo em conta que, na população infantil, as leucemias e linfomas são os tipos de neoplasias mais frequentemente diagnosticados, descrever-se-ão sumariamente estas entidades patológicas para contextualização do trabalho.

As neoplasias hematológicas malignas representam um conjunto heterogêneo de doenças malignas que afetam o sangue, a medula óssea e os gânglios linfáticos. Estas doenças podem ser divididas em dois grandes grupos: as leucemias, neoplasias malignas de células hematológicas com população neoplásica “major” no sangue periférico; e linfomas, neoplasias malignas de células linfóides (Archer e Vrooman, 2014).

As leucemias são patologias caracterizadas por alterações malignas das células pluripotenciais hematopoiéticas, que resultam de uma combinação de fatores ambientais e/ou genéticos (Andrade *et al.*, 2008; Deliverska e Krasteva, 2013; Babu e Kavyashree, 2015). Por exemplo, a exposição a grandes doses de radiação ionizante e a produtos químicos como o benzeno, bem como a infecção por vírus como o Vírus de Epstein-Barr (VEB) e o Vírus linfotrópico humano, têm sido apontados como fatores de risco das leucemias (Xavier e Hegde, 2010; Deliverska e Krasteva, 2013).

Estas neoplasias caracterizam-se pela proliferação de tecidos formadores das células brancas do sangue, condicionando um aumento marcado de células de linhagem branca imaturas ou anormais na circulação sanguínea (Andrade *et al.*, 2008; Deliverska e Krasteva, 2013; Babu e Kavyashree, 2015).

As leucemias classificam-se, de acordo com a apresentação clínica (aguda ou crônica) e com a linhagem de células hematopoiéticas afetadas (mielóide ou linfóide). As quatro categorias principais de leucemia são então: leucemia mielóide aguda (LMA), leucemia linfoblástica aguda (LLA), leucemia mielóide crônica (LMC) e leucemia linfoblástica crônica (LLC) (Deliverska e Krasteva, 2013).

No Anexo I, encontra-se uma tabela com a classificação da OMS para neoplasias dos tecidos linfóides e hematopoiéticos.

A leucemia linfoblástica aguda é, das leucemias, que mais frequentemente atinge os doentes infantis (Lopes *et al.*, 2000; Carrilho *et al.*, 2010; Xavier e Hegde, 2010, Salem *et al.*, 2014).

Os sinais e sintomas da leucemia linfoblástica aguda e da leucemia mielóide aguda são semelhantes e incluem febre, fadiga, palidez, sangramento de mucosas, petéquias, e infecções locais (McKenna, 2000 *cit. in* Franch *et al.*, 2011).

Na leucemia crônica, a falência da medula é menos pronunciada, e a doença tem um curso indolor, que geralmente dura vários anos (Franch *et al.*, 2011). Nos estágios iniciais da doença podem surgir sinais e sintomas na cavidade oral, que são muitas vezes os primeiros a levar ao diagnóstico da doença. Aliás, de acordo com Deliverska e Krasteva (2013), 65% dos doentes com leucemia apresentam sinais ou sintomas orais da doença, como: palidez da mucosa oral, ulcerações e petéquias na cavidade oral, hemorragia gengival secundária à infiltração do tecido gengival por células leucémicas.

Os linfomas são um grupo de doenças neoplásicas com origem no sistema linforreticular que podem envolver massas extranodais (linfoma não-Hodgkin) ou os gânglios linfáticos e a medula óssea (linfoma de Hodgkin). Cerca de 85% dos linfomas são provenientes de células da série dos linfócitos B (Patil *et al.*, 2007; Farias *et al.*, 2009; Archer e Vrooman, 2014).

Linfoma de Burkitt (LB) é um tumor maligno do sistema hematopoiético, com alto grau de agressividade, composto por linfócitos B pequenos e indiferenciados. Representa um subgrupo do linfoma não-Hodgkin existindo duas grandes variantes clínicas desta patologia: a forma endêmica, associada em 95% dos casos a infeção por vírus Epstein Barr (frequente em África) e a forma esporádica (mais frequente em Portugal e em países desenvolvidos). A forma endêmica atinge fundamentalmente a mandíbula, abdómen, órbita e sistema nervoso central enquanto, a forma esporádica, atinge o abdómen, medula óssea e membranas serosas. Todas as formas de LB são de linhagem B e estão associadas em 80% dos casos à translocação t(8,14), existindo, por vezes outras translocações associadas: t(2,8) e t(8,22). A maior parte deste tipo de linfomas apresenta-se como um tumor abdominal, havendo dor abdominal, alterações do trânsito intestinal e vômitos, sintomas comuns. O envolvimento de estruturas retroperitoneais, incluindo os rins e o pâncreas é frequente. A localização faríngea, nasofaríngea e amigdalina são mais raras (Costa, 2007a). Os pacientes portadores do vírus da imunodeficiência humana (VIH) apresentam um risco aumentado de desenvolverem LB (Patil *et al.*, 2007).

Esta doença tem um pico de incidência em idades entre 3 e 8 anos e o género masculino é, duas vezes, mais afetado que o feminino (Baygin *et al.*, 2012).

Tal como no caso das leucemias, os sintomas dos linfomas são bastante inespecíficos, incluem: perda de peso, febre, hipersudorese, cansaço, astenia, dor ou edema abdominal e aumento dos gânglios linfáticos do pescoço, axilas ou virilhas (*American Cancer Society*, 2015).

Os LH apresentam-se mais frequentemente como linfadenopatias cervicais e raramente envolvem localização extranodal, já no caso dos LNH, 2 a 3% das neoplasias apresentam localização primária na cavidade oral e nos maxilares, apresentando se clinicamente como lesões eritematosas ou tumefações indolores, muitas vezes com ulceração superficial secundária a trauma. Nos casos de envolvimento maxilares observam-se, nos exames radiológicos, regiões de destruição óssea difusa com perda da lâmina dura dentária, associadas a sintomas clínicos como parestesia e mobilidade dentária (Franch *et al.*, 2011).

Os linfomas são responsáveis por cerca de 15% dos cancros pediátricos (Shah e Wayne, 2015). Os tipos mais comuns (Anexo – I) são o linfoma de Hodgkin (LH), linfoma de Burkitt (LB) e linfoma não-Hodgkin (LNH) (Archer e Vrooman, 2014).

O linfoma de Hodgkin é responsável por cerca de 3% dos cancros infantis, sendo contudo mais frequente em jovens e adultos é raro em crianças menores de 5 anos. Este tipo de cancro é muito semelhante em crianças e adultos (*American Cancer Society*, 2015).

Os linfomas não-Hodgkin são as terceiras neoplasias mais comuns em crianças e adolescentes, sendo responsáveis por 10% a 13% dos cancros diagnosticados nestas faixas etárias, na maioria dos países desenvolvidos (Baygin *et al.*, 2012).

Importa referir que o LNH é a segunda neoplasia mais prevalente na região da cabeça e pescoço, representando cerca de 50% dos casos e envolvendo frequentemente áreas como o anel de Waldeyer, a órbita, os seios paranasais, as glândulas salivares e a tiróide. Na cavidade oral, representa menos de 5% de todas as neoplasias malignas e, aproximadamente, 85% das lesões envolvem as amígdalas e a região posterior do palato (Farias *et al.*, 2009). Deste modo, muitas vezes, o diagnóstico desta patologia pode ser realizado pelo médico dentista.

Ao longo dos séculos, as neoplasias hematológicas têm sido classificadas e descritas de formas distintas, originando sistemas de classificação complexos e confusos. Na origem de todas estas classificações encontra-se o grande incremento na quantidade de informação disponível acerca do mecanismo de funcionamento dos nódulos linfáticos e das células que o constituem, combinado com o desenvolvimento de testes de diagnóstico cada vez mais sensíveis e específicos (Atlas da Saúde, 2013).

Adicionalmente, e como resultado da complexidade do sistema linfático existe a possibilidade de envolvimento simultâneo de diferentes órgãos e tipos celulares, o que representa uma dificuldade adicional na classificação deste tipo de tumores (Atlas da Saúde, 2013).

A classificação da Organização Mundial da Saúde (OMS) para os tumores do tecido hematopoiético e linfoide (4ª edição, 2008), apresentada em anexo (Anexo – I), tem o mérito de ser a primeira classificação de consenso desse tipo de neoplasias malignas (Zerbini *et al.*, 2011), baseando-se em critérios morfológicos imunohistoquímicos sólidos, forte fundamentação biológica e de especial utilidade clínica (Harris *et al.*, 1999 *cit. in* Paes *et al.*, 2002).

#### **4. Tratamento oncológico de leucemias e linfomas**

As modalidades de tratamento oncológico mais utilizadas na atualidade são: a ressecção cirúrgica da neoplasia; a radioterapia, que tem como princípio ativo a radiação ionizante, e a quimioterapia, que corresponde a uma combinação de fármacos (essencialmente citotóxicos) administrados por via endovenosa, oral, intramuscular, subcutânea, tópica ou intratecal. Estas duas últimas modalidades atuam tanto nas células neoplásicas como nas células normais do doente (Mathur *et al.*, 2012; Wong, 2014).

Os regimes de tratamento são específicos para cada tipo de neoplasia e são adaptados de acordo com o prognóstico clínico-patológico e o risco que comportam para o paciente. Na maioria dos casos, conjuga-se a quimioterapia com as demais terapias (Shah e Wayne, 2015). A tabela – I apresenta o esquema terapêutico para os principais tipos de neoplasias da infância e adolescência.

**Tabela – I:** Resumo do esquema terapêutico dos principais tipos de leucemias e linfomas em crianças. Adaptado de Shah e Wayne, 2015.

NEOPLASIA	ESQUEMA TERAPÊUTICO
<p><b>Leucemia linfoblástica aguda</b></p> <p>e</p> <p><b>Linfoma não-Hodgkin</b></p>	<p>- Quimioterapia de indução</p> <p>- Quimioterapia de consolidação / Re-quimioterapia de indução</p> <p>- Manutenção de quimioterapia (duração total do tratamento 2-3 anos)</p> <p>- Tratamento SNC: quimioterapia intratecal; + Radioterapia se o SNC estiver envolvido</p>
<p><b>Leucemia mielóide aguda</b></p>	<p>- Quimioterapia de indução</p> <p>- Quimioterapia de consolidação</p> <p>- Tratamento SNC: quimioterapia intratecal; + Radioterapia se o SNC estiver envolvido</p>
<p><b>Linfoma de Hodgkin</b></p>	<p>- Quimioterapia + Radioterapia localizada</p>
<p><b>Linfoma não-Hodgkin</b></p>	<p>- Quimioterapia</p>
<p><b>Linfoma de Burkitt</b></p>	<p>- Quimioterapia de indução</p> <p>- Tratamento SNC: quimioterapia intratecal; + Radioterapia se o SNC estiver envolvido</p>

No caso mais específico do tratamento quimioterapêutico das leucemias e linfomas, distinguem-se em quatro fases: indução, terapia preventiva/profilaxia do SNC, consolidação ou intensificação e manutenção (Kroetz e Czlusniak, 2003; Padmini e Bai, 2014; Babu e Kavyashree, 2015):

- No tratamento de indução são administradas altas doses de fármacos antineoplásicos (ex. vincristina, predinisona e L-asparaginase) com o objetivo de promover a rápida morte das células neoplásicas. É precisamente nesta fase que ocorre a grande maioria dos efeitos secundários, incluindo as manifestações oraís (mucosite, xerostomia e hemorragia gengival). A resposta a esta fase da terapia é avaliada quatro a seis semanas após ter terminado, e traduz 95% de fiabilidade o prognóstico da doença.
- Na fase de terapia Preventiva/Profilaxia do SNC realiza-se irradiação craniana e/ou injeção intratecal (ou subaracnoídea) de um agente quimioterapêutico, geralmente metotrexato, semanalmente. Isto porque o SNC pode atuar como

um local de refúgio para infiltrados leucémicos, pois os quimioterapêuticos administrados por via sistêmica não atravessam a barreira hemato-encefálica. Além disso, o envolvimento do SNC é comum nos casos de LLA, LNH e LB (Shah e Wayne, 2015).

- A consolidação ou intensificação tem como objetivo matar células leucémicas residuais, que podem ainda persistir, em número significativo, após a indução. Esta fase é de curta duração, porém muito intensa na concentração ou combinação dos fármacos utilizados.
- Na fase de manutenção é esperada a completa remissão da doença, comprovada através de avaliação clínica, hemograma e mielograma, no caso das leucemias; e através de avaliação clínica, hemograma e tomografia axial computadorizada ou tomografia por emissão de positrões (para avaliação da redução do tamanho das massas) nos linfomas. Este *follow-up* deverá ser realizado de forma mais regular durante o primeiro ano após o fim da quimioterapia (mensalmente ou em 3 em 3 meses), e de forma mais espaçada após o segundo ano (semestralmente).

O TCH, também conhecido como transplante de medula óssea, constitui uma parte importante das modalidades de tratamento de várias doenças neoplásicas tais como: leucemia aguda e crônica, síndromes mielodisplásicas, desordens mieloproliferativas, mieloma múltiplo e LNH, mas também é usado no tratamento de algumas doenças não malignas, nomeadamente anemia aplástica (Wong, 2014).

De uma forma sumária, nos doentes submetidos a este procedimento toda a medula óssea é destruída, usando quimioterapia e, por vezes, também, radioterapia. Em seguida, a medula óssea saudável de um dador compatível é doada para o tratamento de crianças. Esta medula doada substitui a medula que foi destruída pela terapia (Pediatric Dental Health).

Quando o tratamento antineoplásico envolve a realização de um TCH, a criança passa por 4 fases de tratamento (Wong, 2014; AAPD, 2015a):

- Condicionamento – tem como finalidade eliminar as células cancerígenas, destruindo a medula óssea do doente através de quimioterapia, irradiação total do corpo, e indução de um ambiente imunossupressor que permita o sucesso do transplante.

- Infusão – infusão de células progenitoras da medula óssea autógenas ou alógenas na corrente sanguínea. Estas células vão alojar-se na medula óssea onde se desenvolverão conduzindo à produção de hemácias, leucócitos e plaquetas.
- Aplasia – fase pós-enxerto durante a qual as células progenitoras da medula óssea transplantadas ainda não são capazes de produzir células sanguíneas. É o período durante o qual o paciente fica mais exposto a infeções e hemorragias.
- Recuperação medular – fase durante a qual as células medulares já são capazes de produzir hemácias, leucócitos e plaquetas, garantindo o progressivo retorno das funções do sangue e recuperação imunológica do doente.

Apesar das taxas de sucesso do tratamento das neoplasias hematológicas em crianças serem superiores a 75%, estas patologias continuam a ser a causa mais frequente de mortalidade relacionada com o cancro em pediatria (Shah e Wayne, 2015).

### **5. Manifestações orais associadas à terapêutica oncológica**

A saúde oral está intimamente ligada ao bem-estar geral do indivíduo, sendo um fator essencial à manutenção e/ou restabelecimento das sua condição física e do seu equilíbrio psicológico, emocional e social. Num indivíduo saudável a manutenção da saúde oral é fundamental, quando se trata de um indivíduo medicamente comprometido, como é o caso do doente oncológico, a sua importância é ainda maior, visto estar mais suscetível a complicações decorrentes da terapêutica aplicada.

Todos os investigadores são unânimes ao afirmar que o tratamento oncológico, nomeadamente a quimioterapia e a radioterapia, conduz, com frequência, ao aparecimento de alterações na cavidade oral. De facto, as células da mucosa oral apresentam elevado *turn-over* e, uma vez que os quimioterapêuticos atuam nas células em proliferação sem distinguir as células malignas das células normais, elas acabam por ser umas das mais afetadas pelo tratamento anti-neoplásico (Martins *et al.*, 2002; Mathur *et al.*, 2012).

De acordo com Rosemberg 70% dos doentes com cancro fazem quimioterapia no decurso do tratamento e destes, 40% desenvolvem complicações orais resultantes dos agentes quimioterapêuticos (Rosemberg, 1978 *cit. in* Martins *et al.*, 2002; Nohic *cit. in* Martins *et al.*, 2002).

Num estudo recente cujo objetivo era identificar manifestações orais em pacientes pediátricos a fazer quimioterapia no Centro de Tratamento Oncológico de Teresina (Brasil), os resultados foram mais expressivos, evidenciando que 83,3% dos pacientes apresentaram, pelo menos uma manifestação oral relacionada com o tratamento oncológico (Lopes *et al.*, 2012).

Variáveis relacionadas com a terapia anti-neoplásica, como: os tipos de fármacos utilizados, a dose e frequência do tratamento; juntamente com variáveis associadas ao paciente, como: a idade, diagnóstico e o grau de higiene oral, antes e depois do tratamento, afetam a frequência com que os pacientes submetidos à quimioterapia apresentam problemas orais (Sonis *et al.*, 1996 *cit. in* Lopes *et al.*, 2012).

De facto, quando o grupo em estudo são crianças menores de 12 anos, as complicações estomatológicas da terapia antineoplásica aumentam a sua prevalência para 90% (Sonis *et al.*, 1996 *cit. in* Lopes *et al.*, 2012).

Uma complexa interação de fatores contribui para o aparecimento e progressão destas complicações orais nas crianças de forma mais frequente: a renovação celular da mucosa oral intensa e constante, uma flora microbiológica oral diversa e complexa, o compromisso do sistema imunológico e o trauma local fácil (Dias, 2007 *cit. in* Lopes *et al.*, 2012). Além disso, sabendo que os tipos de cancro mais frequentes nas crianças são a leucemia, os tumores do SNC e os linfomas (Kroetz e Czlusniak, 2003), e tendo em conta que, em geral, as doenças hematológicas malignas estão particularmente associadas a uma grande frequência de complicações orais, as crianças tornam-se assim uma população especialmente suscetível a estes efeitos colaterais (Cheng *et al.*, 2001 *cit. in* Lopes *et al.*, 2012).

Ao longo das duas últimas décadas, a taxa de sobrevivência dos doentes com leucemia aumentou consideravelmente devido à evolução dos tratamentos, contudo as complicações orais associadas ao tratamento oncológico continuam a ser uma fonte

importante de morbidade e mortalidade nestes doentes (Baygin *et al.*, 2012; Salem *et al.*, 2014).

Estas manifestações orais incluem: dor orofacial, mucosite, ulcerações orais, hemorragia, disgeusia, infeções, cárie dentária, disfunção das glândulas salivares, neurotoxicidade, fibrose da mucosa oral, osteorradionecrose, necrose dos tecidos moles, disfunção da articulação temporomandibular, anomalias de desenvolvimento dentário, anomalias craniofaciais e manifestações orais da doença do enxerto versus hospedeiro (DEVH) (Alterio *et al.*, 2007; Epstein *et al.*, 2012; Morais *et al.*, 2014; AAPD, 2015; Hong e Fonseca, 2008).

Um estudo conduzido por Lopes mostrou que, a manifestação oral mais prevalente em crianças sujeitas a quimioterapia era a mucosite (62,5%), seguida da xerostomia (54,1%), da disfagia (50,0%), da disgeusia (45,8%), da candidíase (41,6%), da hemorragia gengival (25,0%), do herpes labial (25,0%) e da cárie dentária (12,5%) (Lopes *et al.*, 2012).

Também Thomaz avaliou, através de um pequeno estudo longitudinal, a evolução das condições orais clínicas e imunológicas de crianças e adolescentes em tratamento oncológico para a leucemia. Os participantes, com idades compreendidas entre 3 e 15 anos, foram divididos em dois grupos: um com 12 pacientes, submetidos a quimioterapia num centro de referência para tratamento de cancro no Estado do Maranhão, Brasil; e um grupo controlo, composto por 22 crianças e adolescentes saudáveis selecionados em escolas públicas. Os pacientes foram avaliados em dois momentos: no início da quimioterapia e após 6 meses. As manifestações mais frequentes encontradas na mucosa oral dos pacientes em tratamento oncológico, nos dois momentos de avaliação, foram gengivite e mucosite. Em relação à prevalência de cárie Thomaz observou um aumento do índice CPO-D (Dentes, Cariados Perdidos e Obturados) nas crianças com leucemia, em comparação com o grupo controlo, estes apresentaram uma maior probabilidade de desenvolver cárie dentária ( $p=0,03$ ) (Thomaz *et al.*, 2013).

Na literatura estão descritos vários sistemas de classificação das complicações orais decorrentes do tratamento oncológico em crianças. Uma classificação simples e

amplamente usada na literatura é a que divide as complicações, em primárias, secundárias e terciárias (Emídio *et al.*, 2010; Mathur *et al.*, 2012):

- Complicações Primárias – ocorrem principalmente devido à doença em si, ou seja, resultam da infiltração direta dos tecidos orais pelas células leucémicas. Exemplo: aumento gengival leucémico.
- Complicações secundárias – resultam da invasão da medula óssea e da substituição das células saudáveis por células neoplásicas. Relacionam-se geralmente com a trombocitopenia, a anemia, e a granulocitopenia apresentada pelo paciente. Exemplos: hemorragia gengival, suscetibilidade aumentada a infecções, úlceras orais.
- Complicações Terciárias – relacionadas com a terapia anti-neoplásica adotada e com os efeitos de citotoxicidade direta e indireta. Incluem ulcerações, mucosite, alteração do paladar/disgeusia, descamação da mucosa, candidíase, sangramento gengival, xerostomia, disfagia, infecções oportunistas, trismo, e também efeitos latentes e tardios, como lesões vasculares, atrofia e fibrose da mucosa, necrose do tecido mole, perda dentária, lesões de cárie e osteorradionecrose.

De acordo com Lopes e colaboradores a higiene oral deficiente, a pré-existência de focos infecciosos orais ou uma saúde oral desfavorável aumenta o risco de complicações orais e sistêmicas durante a terapia anti-neoplásica (Lopes *et al.*, 2012).

Importa referir que no estado de imunodepressão em que os doentes encontram-se, fontes de infecção oral ou dentária e/ou trauma dos tecidos moles orais existentes ou potenciais podem comprometer o tratamento oncológico, levando ao aumento da morbidade e do risco de mortalidade, bem como a custos de internamento mais elevados (AAPD, 2013).

É então determinante que o médico dentista esteja familiarizado com o diagnóstico, prevenção e tratamento das manifestações orais da quimioterapia e radioterapia em crianças, e que una esforços com toda a equipa de profissionais de saúde que acompanha a criança no sentido de minimizar o risco de complicações orais e sistêmicas.

### 5. i. Mucosite oral

A mucosite oral (MO) é uma das complicações mais debilitantes e frequentes da quimioterapia, é mais prevalente nas crianças do que nos adultos ocorrendo aproximadamente 52 a 80% das crianças com cancro submetidas a esta terapia (Epstein *et al.*, 2001; Cheng *et al.*, 2004; Carl *cit. in* Anirudhan *et al.*, 2008).

A etiologia da MO é multifatorial, podendo estar envolvidos diversos fatores tais como: o regime terapêutico, a dosagem, a associação da radioterapia à quimioterapia, a duração e sequência, o tipo de neoplasia, a idade do paciente, a contagem de neutrófilos, o grau de higiene oral e o nível de cuidados de saúde oral (Allen *et al.*, 2010).

Existem dois tipos de MO induzida pela quimioterapia e pela radiação ionizante, a eritematosa (Figura – 1) e a ulcerativa (Figura – 2), e surgem normalmente entre o 3º e 5º dia após o início da quimioterapia. A MO ulcerativa é a forma mais grave de mucosite, caracteriza-se pelo aparecimento de inflamação e ulceração da membrana da mucosa oral, é muito dolorosa e pode durar de 2 a 4 semanas. Os primeiros sinais da doença são eritema do palato mole, que progride estendendo-se para vestibular até à mucosa oral, dorso da língua e pavimento da boca, seguido de edema e ulcerações hemorrágicas. O paciente queixa-se de dor intensa que, associada às ulcerações, condiciona dificuldades nutritivas importantes, podendo conduzir á desidratação, desnutrição e anorexia (Cortes-Ramírez *et al.*, 2014; Padmini e Bai, 2014; Wong, 2014).

As úlceras na mucosa servem de porta de entrada para microrganismos que constituem a flora da cavidade oral, podendo conduzir a complicações sistémicas graves, como bacteriemia e septicemia, particularmente em doentes com neutropenia (Allen *et al.*, 2010).

Nas crianças, a mucosite oral causa altos níveis de sofrimento psicológico, associado aos sintomas dolorosos e à debilitante perda das funções orais, como a alimentação, a mastigação e a fala, podendo contribuir para estados de depressão, desânimo e fadiga (Cheng, 2009; Allen *et al.*, 2010). Nos casos mais graves, em que a criança não se consegue alimentar por via oral, pode ser necessário recorrer a nutrição entérica e parentérica para que a criança não fique desidratada ou desnutrida (AAPD, 2015).



**Figura – 1:** Mucosite Oral localizada em doente com osteossarcoma. Retirada de Wong, 2014.



**Figura – 2:** Mucosite Oral generalizada em doente com leucemia mielóide aguda. Retirada de Wong, 2014.

A OMS classifica as MO em 5 graus (de 0 a 4) segundo a gravidade dos seus sintomas e as consequências na alimentação do paciente (Tabela – II) (Cortes-Ramírez *et al.*, 2014).

**Tabela – II:** Classificação da mucosite oral de acordo com a OMS. Adaptado de Cortes-Ramírez *et al.*, 2014.

<b>Grau</b>	<b>Sintomas</b>
<b>Grau 0</b>	Ausente;
<b>Grau 1</b>	Eritema;
<b>Grau 2</b>	Eritema, edema ou úlceras;
<b>Grau 3</b>	Eritema, edema ou úlceras, o paciente pode alimentar-se apenas com líquidos;
<b>Grau 4</b>	O paciente requer apoio por via entérica ou parentérica.

Num estudo realizado em crianças indianas de idade inferior a 15 anos, submetidas a quimioterapia para tratamento de LLA, verificou-se que dos 100 episódios de MO desenvolvidos pelas 70 crianças estudadas, 41 episódios ocorreram na fase de indução do tratamento, 39 na de intensificação e 20 na de manutenção da quimioterapia. As úlceras foram a forma de apresentação mais comum da MO (70%), seguidas pelas, máculas (18%) e vesículas (3%); em 11% dos episódios úlceras e máculas coexistiam. Relativamente ao grau, 37% dos episódios foram classificados como MO de grau 1, 30% como de grau 2, 23% de grau 3 e 10% de grau 4. Em 64% dos episódios os pacientes apresentavam neutropenia (Anirudhan *et al.*, 2008).

## **5. ii. Infecções orais**

Nos pacientes oncológicos, as infecções orais associadas ao tratamento antineoplásico são responsáveis por 25 a 50% do total de casos de infecções, contribuindo assim, significativamente para a morbidade e mortalidade destes doentes (Karthaus *et al.*, 1999 *cit. in* Wong, 2014).

A elevada prevalência de infecções orais nestes pacientes deve-se a uma conjugação de fatores predisponentes: a mielossupressão, resultante da quimioterapia, as alterações quantitativas e qualitativas da microflora oral e as lesões da mucosa (Cortes-Ramírez *et al.*, 2014).

Estes doentes podem ser afetados por infeções orais bacterianas, fúngicas e víricas e de acordo com Cortes-Ramírez e seus colaboradores (2014), as mais frequentes são por bactérias Gram negativas, e afetam dentes, gengiva e mucosa oral.

Já a maioria dos outros estudos, como o conduzido por Anirudhan *et al.* (2008), realizado com crianças na Índia, o conduzido por Lopes *et al.* (2012) também realizado com crianças no Brasil, ou o de Alberth *et al.* (2006) realizado na Hungria, com 30 crianças e adolescentes em tratamento oncológico, referem que as infeções orais fúngicas são as que mais frequentemente atingem os pacientes oncológicos infantis.

É importante referir que a sintomatologia e os sinais de inflamação e infeção são frequentemente ténues e mascarados devido à mielossupressão e à neutropenia, e a própria aparência clínica das infeções pode diferir significativamente do habitual (Cortes-Ramírez *et al.*, 2014; AAPD, 2015a).

Toscano e seus colaboradores referem que os sinais de infeção como edema e eritema nem sempre estão presentes, portanto, nestes casos, os indicadores mais fiáveis serão febre, dor, e o aparecimento de lesões orais, devendo assim ser utilizados para controlar de perto todas as infeções suspeitas (Toscano *et al.*, 2009 *cit. in* Wong 2014).

Assim sendo, é essencial que estes pacientes sejam examinados com regularidade e de forma meticulosa antes, durante e após o tratamento antineoplásico para que se possam diagnosticar e tratar precocemente essas infeções (AAPD, 2015; Wong, 2014).

Para além das infeções orais, nas crianças com cancro, os agentes patogénicos que colonizam a cavidade oral podem conduzir a infeções sistémicas graves, muitas vezes por estirpes resistentes às drogas habituais (Alberth *et al.*, 2006).

De acordo com a AAPD, a fonte mais frequente de sepsis fúngica ou bacteriana no paciente imunodeprimido com cancro é a cavidade oral (AAPD, 2008; Rixe *et al.*, 1991 *cit. in* Anirudhan *et al.*, 2008).

Em pacientes sujeitos a TCH a prevalência de infeções fúngicas orais varia entre 15% a 56%, sendo que 1/3 desses pacientes morrem. Tem sido descrito que as

candidíases sistêmicas em pacientes submetidos a TCH têm, na sua maioria, origem na orofaringe (Epstein *et al.*, 2004 *cit. in* Luiz *et al.*, 2008).

Num estudo conduzido por Anirudhan *et al.* (2008) com 70 crianças com leucemia linfoblástica aguda, em dois dos seis casos de fungemia ocorridos, foi isolado o mesmo microorganismo (*Candida tropicalis* e *Rhodotorula*) numa lesão evidenciada na mucosa oral, sugerindo assim, que a colonização oral com esses fungos resultou em fungemia. Importa ainda referir que, dois pacientes que tiveram fungemia por *Candida tropicalis* morreram, o que evidência a agressividade e poder invasivo desta estirpe.

#### Infeções orais de origem bacteriana

As infeções orais de origem bacteriana são frequentes nos doentes submetidos a terapia antineoplásica, ocupando, de acordo com a maioria dos autores, o segundo lugar logo atrás das infeções fúngicas (Alberth *et al.*, 2006; Anirudhan *et al.*, 2008). Entre as mais frequentes estão aquelas que são originadas por bactérias gram-negativas que afetam prioritariamente as gengivas e a mucosa oral, contudo outras estruturas, como os dentes e as glândulas salivares, podem também ser afetadas (Cortes-Ramírez *et al.*, 2014).

Segundo Crawford *et al.* (2004), microrganismos pertencentes à flora oral comum ou oportunistas como *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Pseudomonas aeruginos*, *Escherichia coli* e *Klebsiella pneumoniae*, existentes nas regiões subgengival e perirradicular podem originar exacerbações agudas de infeções periodontais ou periapicais pré-existentes, quando a contagem de granulócitos desce para valores inferiores a 1000 mm<sup>3</sup> (Crawford *et al.*, 2004 *cit. in* Wong, 2014).

No estudo realizado por Alberth *et al.*, em que, durante os episódios neutropénicos, foram colhidas e cultivadas, 45 amostras orais de 30 crianças em tratamento oncológico, verificou-se que 38 destas 45 culturas foram positivas para fungos e/ou bactérias. 33 (86,8%) foram positivas para fungos e apenas 6 (15,8%) para bactérias, indicando assim que os fungos são cerca de cinco vezes mais comuns que as bactérias na cavidade oral das crianças sob tratamento antineoplásico. As bactérias encontradas na cavidade oral dos doentes foram *Staphylococcus aureus* e *Klebsiella pneumoniae* (Alberth *et al.*, 2006).

Noutro estudo, de Anirudhan e seus colaboradores, em que foram cultivados e identificados os microrganismos isolados em infeções orais, ocorridas durante o tratamento antineoplásico, em crianças com LLA, as bactérias mais frequentemente isoladas foram *Streptococcus viridans* (14,2%), *Staphylococcus aureus* (14,2%), *Staphylococcus Coagulase Negative* (10,7%), *Escherichia coli* (10,7%), *Klebsiella* (10,7%) e *Pseudomonas aeruginosa* (10,7%) (Anirudhan *et al.*, 2008).

Infeções bacterianas na cavidade oral podem coexistir com infeções víricas e/ou fúngicas e são frequentemente a fonte suspeita de infeções de outros órgãos, como o coração (endocardite bacteriana), os rins (glomerulonefrite) e o aparelho digestivo e respiratório (Broadfield e Hamilton, 2006).

### Infeções fúngicas

São vários os estudos com doentes oncológicos pediátricos que evidenciam que os fungos são os microrganismos mais frequentemente isolados em lesões da mucosa oral (Oliveira *et al.*, 2007; Anirudhan *et al.*, 2008; Dreizen *et al.*, 1981 *cit. in* Anirudhan *et al.* 2008).

As complicações infecciosas mais graves nos pacientes sujeitos a quimioterapia e radioterapia são possivelmente as causadas por fungos (particularmente *Candida*), pois a taxa de mortalidade associada a infeções fúngicas sistémicas é muito maior quando comparada com outras infeções, sendo que a maioria destas infeções terão provavelmente origem na cavidade oral (Huber e Terezhalmay, 2005 *cit. in* Wong, 2014).

De acordo com um estudo conduzido por Lalla, a prevalência de infeções fúngicas orais, em todas as formas de terapia de cancro foi cerca de 7,5% antes do tratamento, 40% durante o tratamento, e 30% após o tratamento (Lalla *et al.*, 2010 *cit. in* Wong 2014). Estas infeções associam-se particularmente a períodos de imunossupressão e neutropenia (Alberth *et al.*, 2006).

Estudos de Alberth *et al.* e Gravina *et al.* indicam que estas infeções associam-se particularmente com os períodos de imunossupressão e neutropenia, e que as infeções fúngicas mais frequentemente encontradas em crianças em tratamento antineoplásico é a candidíase (Alberth *et al.*, 2006; Gravina *et al.*, 2007).

Na clínica, as infecções fúngicas por *Candida* na cavidade oral, podem manifestar-se de várias formas, as mais frequentes são a eritematosa e a pseudomembranosa. A candidíase eritematosa apresenta-se clinicamente como regiões de eritema macular ou difuso, ocorrendo frequentemente no palato. A candidíase pseudomembranosa manifesta-se como lesões brancas, irregulares que podem ser facilmente removidas por raspagem, deixando, no entanto uma erosão hemorrágica no tecido subjacente. Importa ainda mencionar a candidíase hiperplásica, que se assemelha a uma leucoplasia com placas brancas elevadas que não são removíveis por raspagem (Epstein e Chow, 1999 *cit. in* Wong, 2014; Glick e Siegel, 1999 *cit. in* Wong, 2014), e a candidíase atrófica crónica, que é muitas vezes acompanhada de queilite angular (Toscano *et al.*, 2009 *cit. in* Wong, 2014; Cortes-Ramírez *et al.*, 2014).

Anirudhan e seus colaboradores isolaram as seguintes espécies de fungos nas infecções orais de crianças em tratamento para a ALL: *Candida albicans* em 61.5% das lesões, *Candida tropicalis* em 12.8%, *Aspergillus* em 10.2%, *Candida parasilosis* em 5.1%, *Candida glabrata* em 2.6%, *Candida krusei* em 2.6%, *Trichosporon* em 2.6% e *Rhodotorula* em 2.6% (Anirudhan *et al.*, 2008).

Também Alberth *et al.* e Gavina *et al.* encontraram nas suas investigações que as espécies de *Candida* estão em destaque como agentes infecciosos orais nestes doentes, e que embora a *Candida albicans* seja o agente etiológico da candidíase mais frequente, as espécies de *Candida não-albicans* desempenham um papel cada vez mais preponderante nestas infecções (Alberth *et al.*, 2006; Gravina *et al.*, 2007).

Na investigação de Alberth *et al.* o objetivo era estudar as alterações microbiológicas na cavidade oral de crianças recém-diagnosticadas com cancro. A amostra foi constituída por 30 crianças e adolescentes, 16 com leucemia linfoblástica aguda e 14 com tumores sólidos. Foram realizadas culturas orais para detetar fungos e bactérias em todos os doentes, antes do tratamento, durante e após episódios neutropénicos, e nos que desenvolveram simultaneamente febre colheram-se também esfregaços faríngeos e amostras de urina e de sangue (Alberth *et al.*, 2006).

Nas amostras colhidas antes do início e depois da resolução dos episódios de neutropenia observou-se a inexistência de microrganismos patogénicos dominantes. Das culturas das amostras orais recolhidas durante os episódios neutropénicos 84,4%

revelaram existência de microrganismos patogénicos dominantes, sendo os fungos os mais frequentemente isolados (Alberth *et al.*, 2006).

Dos 30 doentes estudados, 23 (76,7%) desenvolveram neutropenia moderada a grave, e destes todos apresentaram colonização oral por fungos, ou sinais evidentes de infeção fúngica, em pelo menos uma ocasião durante o estudo (Alberth *et al.*, 2006).

No mesmo estudo, nos 23 pacientes que tiveram episódios febris foram também identificados fungos em 9 dos esfregaços faríngeos, em 6 das amostras de urina e numa hemocultura (Alberth *et al.*, 2006).

O agente patogénico fúngico inicial foi em todos os casos a *Candida albicans*, contudo verificou-se que em estados neutropénicos graves prolongados, a *Candida albicans* foi substituída por espécies *não-albicans* (*Candida kefyr*, *Candida lusitaniae*, *Candida sake*, *Candida tropicalis*) (Alberth *et al.*, 2006).

Com base nestes resultados os autores concluíram que episódios neutropénicos em crianças com cancro, estão associados a um risco aumentado de desenvolvimento de infeções orais e sistémicas por *Candida albicans*, e que nos estados de neutropenia prolongada ou grave esta pode ser substituída por espécies *não-albicans* resistentes aos antifúngicos tipo “azole”, o que contribui para a morbilidade desses doentes (Alberth *et al.*, 2006).

Também Gravina e seus colaboradores levaram a cabo um estudo, cuja amostra era composta por 62 doentes pediátricos com cancro, e cujo objetivo era identificar as espécies de *Candida* isoladas de lesões orais desses pacientes e correlacioná-las com diversos fatores, nomeadamente, com a apresentação clínica da infeção, o tipo de neoplasia e o citostático usado no tratamento oncológico (Gravina *et al.*, 2007).

Das amostras recolhidas 69,35% foram positivas para candidíase oral, a *Candida albicans* foi a espécie mais frequentemente encontrada, seguida pela *Candida parapsilosis* (14,89%), *Candida tropicalis* (12,77%), *Candida krusei* (4,26%), *Candida glabrata* (2,13 %) e *Candida lusitaniae* (2,13 %). Em alguns casos, foi isolada mais do que uma espécie na mesma lesão (9,30%). A candidíase pseudomembranosa foi a apresentação clínica mais frequentemente encontrada (78,71%) seguida pela eritematosa

(21,29%). Não houve diferenças estatisticamente significativas em relação ao sexo e idade do paciente, tipo de neoplasia e agente citostático recebido (Gravina *et al.*, 2007).

Os resultados deste estudo indicam que a candidíase oral é uma complicação frequente na população de doentes oncológicos pediátricos, sendo a *Candida albicans* o principal agente etiológico responsável por estas infeções, existe ainda assim uma participação importante de outras espécies de *Candida* (Gravina *et al.*, 2007).

Espécies de *Candida*, existentes na cavidade oral, têm elevada probabilidade de infetar as vias digestivas e difundir-se, através da circulação, levando ao desenvolvimento de uma infeção sistémica que é muitas vezes fatal para o paciente (Gravina *et al.*, 2007).

Tendo em conta que a elevada taxa de mortalidade devido a septicemia fúngica em crianças com cancro e que em 60% dos casos a sua origem desta foi uma infeção fúngica pré-existente, é fundamental prevenir a infeção oral por fungos, para desta forma evitar infeções fúngicas sistémicas durante o tratamento oncológico (Alberth *et al.*, 2006; Gravina *et al.*, 2007; Lopes *et al.*, 2012; Cortes-Ramírez *et al.*, 2014).

### Infeções víricas

Um estudo conduzido por Lopes que investigou as manifestações orais mais prevalentes em crianças sujeitas a quimioterapia demonstrou uma prevalência de infeções víricas na cavidade oral de 25,0% (Lopes *et al.*, 2012).

As infeções orais víricas em crianças submetidas a terapia oncológica ocorrem essencialmente pelos vírus herpes simples (VHS), herpes zóster (VHZ) e citomegalovírus (CMV), comprometendo a mucosa intraoral e perioral, e acompanhada frequentemente por febre e linfadenopatia regional (Oliveira *et al.*, 2007; Cortes-Ramírez *et al.*, 2014; Wong, 2014).

A reativação viral é comum durante os períodos de imunossupressão, particularmente no caso do VHS. A taxa de incidência de infeção recorrente por VHS na população oncológica pediátrica é de 48% (Montgomery *et al.*, 1986 *cit. in* Wong, 2014).

Os doentes infetados com o VHS em tratamento antineoplásico relatam, frequentemente, ulcerações graves atípicas, com sintomatologia dolorosa intensa e prolongada, distintas das evidenciadas em indivíduos imunocompetentes. A recorrência do VHS ocorre tipicamente 7 a 14 dias após a quimioterapia (Mathur *et al.*, 2012; Wong, 2014).

As lesões surgem sob a forma de vesículas que rapidamente se aglutinam e ulceram, atingem geralmente lábios, comissuras labiais, palato e mucosa oral queratinizada. Em torno das lesões ulcerativas observa-se um halo eritematoso (Mathur *et al.*, 2012; Wong, 2014).

A imunossupressão característica dos doentes em tratamento oncológico pode também levar à reativação do vírus varicela-zóster, muito tempo após a infeção primária de varicela. O vírus varicela-zóster é um vírus herpes causador da varicela, que persiste de forma latente no sistema nervoso (nervos cranianos e gânglios da raízes espinais dorsais), após a infeção primária, e durante toda a vida do indivíduo (Portella *et al.*, 2013)

Aquando da reativação do VHZ surgem manifestações que seguem uma distribuição periférica segundo os trajetos dos nervos envolvidos. O quadro clínico inicia-se com sensação de queimadura na pele, acompanhada de febre, cefaleias, calafrios e mal-estar geral, surgem então erupções vesiculosas na pele que persistem durante várias semanas. O envolvimento do nervo trigémeo pode causar lesões na face, mucosa oral queratinizada, olhos e língua (Portella *et al.*, 2013).

As lesões são muito dolorosas, unilaterais, nunca cruzando a linha média e, mesmo após a cicatrização das lesões cutâneas, a dor pode manter-se durante vários meses ou anos (dor neuropática crónica). A dor afeta a qualidade de vida dos pacientes e interfere com as suas atividades diárias, existindo ainda inúmeras dificuldades no controlo desta sintomatologia dolorosa crónica. É, portanto uma fonte de elevada morbidade, daí a importância de prevenir, diagnosticar e tratar precocemente esta infeção (Portella *et al.*, 2013; Wong, 2014).

Em geral, as infeções por VHZ manifestam-se várias semanas após a conclusão da quimioterapia e podem chegar a comprometer os pulmões, o SNC e o fígado. A

abordagem terapêutica é essencialmente paliativa, visando principalmente o controlo da dor, e manutenção da hidratação do doente (Mathur *et al.*, 2012).

As infeções por CMV ocorrem, geralmente, em pacientes imunocomprometidos, como doentes em tratamento oncológicos, transplantados ou com VIH, sendo raras em doentes imunocompetentes. O CMV também conhecido como herpes vírus humano do tipo 5, é um vírus herpes humano como o VHS e o VHZ, e tal como eles, possui capacidade de latência. Assim, após a infeção primária, geralmente assintomática, o vírus não é eliminado, e em condições de imunossupressão, originada por doença ou por medicamentos, ele é reativado, causando doenças como pneumonia, esofagite, encefalite, hepatite, pancreatite, gastrite, enterite, colite e retinite. As manifestações orais de uma infeção por CMV incluem o aparecimento de ulcerações pseudomembranosas irregulares e sangrantes na mucosa oral, que geralmente se estendem por todo o trato gastrointestinal. A disseminação sistémica da infeção por CMV em doentes imunocomprometidos pode resultar em sérias complicações devido ao envolvimento gastrointestinal, dos pulmões e do SNC; sendo até muitas vezes fatal (Wong, 2014).

Num estudo longitudinal de Fayle e Curzon com 43 crianças, o objetivo foi avaliar os problemas orais que ocorriam desde o diagnóstico do cancro e durante todo o tratamento oncológico. Os resultados demonstraram que uma proporção significativa de crianças desenvolveu complicações orais infecciosas, nomeadamente candidíase pseudomembranosa aguda, que ocorreu em cinco pacientes, e infeções por VHS, que ocorreu em seis (Fayle e Curzon, 1991).

### **5. iii. Xerostomia**

A xerostomia define-se como a secura da boca, produzida pela secreção insuficiente de saliva, denominada hipossalivação, e trata-se de uma alteração frequente nos pacientes em tratamento oncológico (Dias, 2007 *cit. in* Lopes, *et al.* 2012). Quando essa manifestação é efeito da quimioterapia, deve-se a uma alteração transitória no funcionamento das glândulas salivares, revertendo logo após o término do tratamento (Kroetz e Czulniak, 2003). No entanto a xerostomia pode também dever-se à radioterapia, a radiação ionizante usada no tratamento de doente com cancro da cabeça e pescoço causa danos irreversíveis ao tecido glandular, que se refletem na perda de

secreção salivar, nomeadamente fibrose, atrofia e necrose das glândulas salivares. Neste caso as alterações da quantidade e qualidade da saliva são permanentes (Wong, 2014).

No estudo conduzido por Lopes a xerostomia foi a segunda manifestação oral mais prevalente, sendo observada em 54,1% das crianças seguidas. Resultados semelhantes foram observados por Hespanhol *et al.* (*cit. in Lopes et al.*, 2012) e Barbosa *et al.* (*cit. in Lopes et al.*, 2012).

Estas alterações salivares são tanto quantitativas como qualitativas e influenciam fatores salivares, como a capacidade tampão, a quantidade de mucina, de amílase salivar e imunoglobulina A. Isto acarreta graves consequências para o doente: níveis elevados de desmineralização dentária, mucosa desprovida de lubrificação e de proteção contra traumas e desidratação, dificuldade na formação e deglutição do bolo alimentar, alterações na sensibilidade gustativa, halitose, dificuldades na fonação e ainda dor e sensação de ardor na boca (Albuquerque *et al.*, 2007 *cit. in Lopes et al.*, 2012; Oliveira *et al.*, 2007; Wong, 2014; Cortes-Ramírez *et al.*, 2014).

A perda ou diminuição do paladar é geralmente temporária, e deve-se não só à diminuição da quantidade e qualidade da saliva, mas também à atrofia das papilas gustativas e à alteração da microflora oral (Costa *et al.*, 2007 *cit. in Lopes, et al.* 2012).

Quando associada à MO, a xerostomia, pode agravar as ulcerações, intensificar a dor e aumentar o risco de aparecimento de infeções oportunistas (Oliveira *et al.*, 2007; Cortes-Ramírez *et al.*, 2014).

Por tudo isto a xerostomia afeta significativamente a qualidade de vida dos doentes e deve ser tratada precocemente e se possível prevenida (Oliveira *et al.*, 2007; Wong, 2014; Cortes-Ramírez *et al.*, 2014).

#### **5. iv. Hemorragias orais**

Os doentes em quimioterapia e radioterapia apresentam com frequência hemorragia da cavidade oral.

A maioria das drogas quimioterapêuticas afeta a medula óssea, diminuindo o número de plaquetas produzidas. Quando a função ou o número de plaquetas está

reduzido, surgem hemorragias espontâneas (quando o nível de plaquetas é inferior a 20.000 células por  $\text{mm}^3$ ) ou associadas a traumas (Varellis, 2005 *cit. in* Lopes, *et al.* 2012). As hemorragias podem também ocorrer devido a patologias orais pré-existentes (gingivite, mucosite) (Wong, 2014).

Estas podem variar desde pequenos sangramentos da gengiva inflamada, a equimoses, hematomas, petéquias (hemorragia submucosa) ou hemorragias intensas dependendo da gravidade da trombocitopenia, da qualidade da higiene oral do doente e da existência de fatores traumáticos (restaurações traumáticas, dentes fraturados, mordedura da língua ou mucosa e esfoliação de dentes decíduos) (Mathur *et al.*, 2012; Lopes *et al.*, 2012).

Os locais onde mais frequentemente surgem petéquias são as gengivas, a mucosa oral, a língua, o pavimento da boca, o palato duro e mole. As equimoses são mais comuns na língua e pavimento da boca (Mathur *et al.*, 2012; Cortes-Ramírez *et al.*, 2014).

Num estudo de Lopes *et al.* em que se pretendeu identificar as manifestações orais em pacientes pediátricos em tratamento quimioterapêutico de um Centro de Tratamento Oncológico de Teresina, observou-se que 25% das crianças avaliadas apresentavam hemorragias gengivais (Lopes *et al.*, 2012).

Nos doentes em tratamento oncológico, cada intervenção médico-dentária deve ser ponderada individualmente, considerando o estado geral do doente, a posologia e tipo de medicação em curso e o tipo de tratamento dentário a realizar. Antes de qualquer procedimento cirúrgico oral, dever-se-á realizar um hemograma completo e um estudo da coagulação para avaliar a função hemostática e o estado imunológico do doente com cancro. Entretanto de uma forma geral, não se deverão realizar procedimentos cirúrgicos se o hemograma revelar contagens abaixo dos seguintes valores: leucócitos  $2.000/\text{mm}^3$ , neutrófilos  $500/\text{mm}^3$  e plaquetas  $100.000/\text{mm}^3$  (Oliveira *et al.*, 2007; Cortes-Ramírez *et al.*, 2014).

Fatores etiológicos locais, tais como mucosite, placa bacteriana e mucosa seca, devido à respiração oral, à terapia com oxigênio ou a diferentes graus de xerostomia, podem aumentar a tendência hemorrágica (Broadfield e Hamilton, 2006).

## 5. v. Neurotoxicidade

A neurotoxicidade é um dos efeitos colaterais da quimioterapia de grande relevância para a medicina dentária. Os agentes quimioterapêuticos do tipo alcalóides vegetais (como vincristina ou vinblastina) envolvem os nervos orais e podem provocar dores odontogénicas, semelhantes a pulpites. Embora seja uma complicação rara, representando apenas cerca de 6% das complicações orais, causa dor aguda, constante e de início súbito, com maior incidência nos molares inferiores. Os doentes referem uma dor intensa, semelhante a dor de origem dentária, mas quando examinados não apresentam uma causa provável nos dentes ou na mucosa. No exame clínico não se verifica nada digno de registo, já no exame radiográfico é possível observar um ligeiro espessamento do ligamento periodontal nos dentes com polpa viva (Oliveira *et al.*, 2007; Lopes *et al.*, 2012; AAPD, 2015a).

A neurotoxicidade pode também manifestar-se sob a forma de parestesia nas regiões da cabeça e pescoço (Broadfield e Hamilton, 2006; Oliveira *et al.*, 2007).

No trabalho de Lopes *et al.*, já previamente mencionado, a odontalgia associada a neurotoxicidade foi a menos prevalente das manifestações orais encontradas nas crianças em tratamento antineoplásico estudadas. Ainda assim foi identificada em 12,5% dos casos (Lopes *et al.*, 2012).

## 5. vi. Disgeusia/Alteração do paladar

A disgeusia é uma alteração sensorial frequentemente relatada pelos pacientes em quimio e radioterapia. De acordo com Lopes *et al.* (2012) mais de 47% das crianças em tratamento oncológico apresentaram alteração do paladar.

As alterações da função gustativa nestes doentes podem dever-se a vários fatores (Mathur *et al.*, 2012):

- a) ao efeito direto da radiação na cavidade oral que pode danificar as papilas gustativas;
- b) à xerostomia, que impede que os alimentos atinjam as papilas gustativas localizadas na parte posterior da língua, altera a microflora oral e danifica as papilas;

- c) às drogas quimioterapêuticas que, por um lado, devido à difusão do fármaco para a cavidade oral, causam mau sabor; e por outro, apresentam ação indiferenciada sobre as células com elevado *turn-over*, como é o caso dos recetores do paladar.

A perda do paladar é geralmente transitória, visto que as células das papilas gustativas são capazes de se regenerar. A recuperação parcial ou total pode ocorrer entre 2 a-12 meses após a terapia imunossupressora, 1 a 4 meses após a radioterapia e cerca de 1 mês após terminar a quimioterapia (Costa *et al.*, 2007 *cit. in* Lopes *et al.*, 2012; Wong, 2014). A administração de 220mg de sulfato de zinco, duas vezes por dia é referida como uma das alternativas de tratamento da disgeusia (Mathur *et al.*, 2012; Lopes *et al.*, 2012).

A alteração do paladar, causada pela quimioterapia, pode ser leve hipogeusia perda substancial dos quatro sabores por algumas semanas; ou aguda disgeusia quando há uma persistente alteração na sensação do paladar. Esta disfunção gustativa, apesar de transitória, conjugada com outras manifestações orais como a MO ou infeções orais oportunistas, é responsável pela ingestão alimentar insuficiente e, conseqüentemente, pela perda de peso das crianças com cancro durante o tratamento (Travaglini, 2003 *cit. in* Lopes *et al.*, 2012).

Segundo Cardoso e colaboradores as alterações do paladar podem ser classificadas de acordo o evidenciado na Tabela – III (Cardoso *et al.*, 2005).

**Tabela – III:** Classificação das alterações do paladar. Adaptado de Cardoso *et al.*, 2005.

<b>Ausente</b>	Não há perda de paladar.
<b>Presente</b>	Leve – consegue distinguir salgado e doce.
	Moderado – consegue distinguir um deles.
	Grave – ausência total de paladar.

### **5. vii. Trismo**

O trismo, ou limitação da abertura de boca, é uma complicação frequente da terapia antineoplásica (Epstein *et al.*, 2012; Mathur *et al.*, 2012).

De acordo com a literatura, cerca de 5% a 38% dos pacientes desenvolvem trismo depois de receber radioterapia para tratamento do cancro da cabeça e pescoço (Steelman e Sokol, 1986 *cit. in* Wong, 2014).

O trismo pode ocorrer quer em consequência do edema, destruição celular e fibrose muscular causada pelos agentes quimioterapêuticos, ou então, pode resultar de fibrose ou degeneração dos músculos que estão no percurso direto da radiação (Mathur *et al.*, 2012).

Esta patologia pode também resultar da exposição à radioterapia na região da ATM (Bensadoun *et al.*, 2010 *cit. in* Epstein *et al.*, 2012). E, ocorre ainda, com frequência, após a cirurgia de recessão tumoral na região de cabeça e pescoço, em combinação com a radioterapia e/ou quimioterapia (Epstein *et al.*, 2012).

O grau de restrição da abertura depende da dose e da distribuição da radiação administrada e também da localização da neoplasia (Emídio *et al.*, 2010).

A limitação da abertura de boca acarreta dificuldade na alimentação e na realização de uma higiene oral adequada, o que agrava mais ainda a saúde da cavidade oral (Emídio *et al.*, 2010; Mathur *et al.*, 2012).

No estudo conduzido por Wang *et al.* observou-se, que a redução da amplitude de abertura interincisal tinha geralmente início por volta das 9 semanas após a radioterapia. No mesmo estudo, relata-se uma taxa de redução da abertura oral, durante os primeiros 9 meses após a radioterapia, de 2,4% por mês. Ao fim de 4 anos, observou-se uma redução média da abertura interincisiva de 32% (Wang *et al.*, 2005 *cit. in* Wong, 2014).

### **5. viii. Alterações do desenvolvimento das estruturas orofaciais**

Todos os autores concordam que, nas crianças, o tratamento oncológico pode alterar gravemente a odontogénese e o desenvolvimento craniofacial, pois, ao contrário

do que acontece nos adultos, nos pacientes pediátricos as estruturas orofaciais encontram-se ainda em crescimento e desenvolvimento (Barbería *et al.*, 2008; Mathur *et al.*, 2012; Cortes-Ramírez *et al.*, 2014; AAPD, 2015a).

A quimioterapia e radioterapia quando realizadas durante o período de formação e desenvolvimento dentário, causam danos aos ameloblastos e odontoblastos, condicionando alterações de tamanho, número, forma, cor e estrutura dentária como: agenesia, microdontia, hipoplasia ou hipomineralização do esmalte, erupção prematura dos dentes permanentes, anomalias radiculares ou da câmara pulpar (taurodontismo, encerramento apical precoce, alterações na forma ou comprimento da raiz); A gravidade da anomalia de desenvolvimento dentário irá depender da idade e estado de desenvolvimento dentário da criança (Figura 3 e 4) (Barbería *et al.*, 2008; Mathur *et al.*, 2012; Cortes-Ramírez *et al.*, 2014; Fonseca, 2011 *cit. in* AAPD, 2015a).



**Figura – 3:** Anomalias da estrutura dentária em criança submetida a radioterapia.  
 Fonte: Retirada de Barbería *et al.*, 2008.

A odontogênese é um processo longo e complexo, que tem início na 4ª semana de vida intrauterina e apenas termina na adolescência. Este delicado processo é regulado por centenas de genes e inclui uma sucessão específica de processos moleculares. Portanto, qualquer alteração genética que envolva estes genes, ou fator ambiental que perturbe essa sequência de eventos, como é o caso da quimio e radioterapia, vai alterar o desenvolvimento dentário, deixando marcas irreversíveis nos dentes. Contudo, muitas vezes, essas anomalias, só são visíveis alguns anos após o fim do tratamento oncológico, aquando da erupção dos dentes afetados (Baygin *et al.*, 2012).

A gravidade das anomalias do desenvolvimento dentário depende da dose de radiação ionizante, da dose, tipo e duração da quimioterapia, da idade da criança e da fase do desenvolvimento dentário em que se encontra, aquando da exposição aos agentes citotóxicos e à radiação (Minicucci *et al.*, 2003; Baygin *et al.*, 2012; AAPD, 2015a).

Quanto mais jovem é a criança submetida à terapêutica oncológica, maior é o risco de desenvolver anomalias dentárias e craniofaciais e mais graves serão os distúrbios gerados (Barbería *et al.*, 2008; Mathur *et al.*, 2012; Elad *et al.*, 2015). Aliás, de acordo com Padmini e Bai (2014), as crianças tratadas antes dos 5 anos são as que revelam os defeitos dentários mais severos (Padmini e Bai, 2014).

Para além das alterações do desenvolvimento dentário já mencionadas, os pacientes oncológicos pediátricos submetidos a radioterapia da cabeça e pescoço, podem apresentar anomalias do crescimento e maturação do esqueleto craniofacial, como: hipoplasia maxilar e mandibular e atrofia dos processo alveolares, dando origem a assimetria facial e má oclusão (Rankin *et al.*, 2003 *cit. in* Barbería *et al.*, 2008).

Estas anomalias acarretam graves sequelas funcionais e estéticas sendo necessário intervir a nível ortodôntico e cirúrgico para a sua correção (Otmani, 2007 *cit. in* Carrilho *et al.*, 2010).



**Figura – 4:** Exames radiográficos de doente submetido a quimioterapia: ortopantomografia (A) e periapical (B). Anomalias de forma (taurodontismo) e número (oligodontia de dentes permanentes). Fonte: Retirada de Barbería *et al.*, 2008.

Um estudo que seguiu 40 crianças, durante dois ou mais anos, após o tratamento do cancro, demonstrou que quase todas as crianças examinadas apresentavam distúrbios do desenvolvimento dentário, tais como agenesia, encurtamento das raízes ou desenvolvimento incompleto das mesmas (Voskuilen *et al.*, 2009 *cit. in* Allen *et al.*, 2010).

Noutro estudo, conduzido por Minicucci *et al.* (2003), das 76 crianças submetidas a tratamento para LLA acompanhadas, apenas 13 não revelaram anomalias dentárias (sendo que, 8 destas se encontravam em idade de formação dentária). As restantes 63 (82,9%) apresentavam pelo menos uma anomalia dentária. Neste estudo as anomalias dentárias detetadas com maior frequência foram: atraso no desenvolvimento dentário, hipoplasia de esmalte e microdontia.

Um trabalho realizado por Sonis *et al.*, cujo objetivo foi avaliar o desenvolvimento craniofacial em 97 crianças, sobreviventes a longo prazo de LLA, demonstrou que 90% das crianças que receberam radioterapia antes dos 5 anos apresentavam crescimento mandibular diminuído. Estes investigadores observaram também que os distúrbios associados aos efeitos craniofaciais da radiação ionizante ocorreram apenas nas crianças que receberam 2.400 cGy antes dos 5 anos de idade. (Sonis *et al.*, 1990 *cit. in* Padmini e Bai 2014).

### **5. ix. Osteorradionecrose**

A osteorradionecrose (ORN) é considerada uma das mais graves complicações da radioterapia de cabeça e pescoço (Wong, 2014).

A incidência de ORN na literatura varia entre 1 a 37,5% (Sciubba e Goldenberg, 2000 *cit. in* Wong, 2014). Um estudo retrospectivo realizado por Mossman *et al.*, com dados de 830 pacientes mostrou uma prevalência de 8,2% de ORN (Mossman *et al.*, 1982 *cit. in* Wong, 2014).

Alguns estudos têm demonstrado uma diminuição da incidência de ORN nos últimos 20 anos, resultados que podem ser explicados pela introdução de melhores hábitos de higiene oral e de cuidados de saúde antes e depois da irradiação, adoção de melhores práticas terapêuticas e de técnicas de radioterapia mais avançadas (Andrews e Griffiths, 2001 *cit. in* Wong, 2014; Studer *et al.*, 2004 *cit. in* Wong, 2014).

Radiação ionizante pode causar alteração dos elementos vasculares do osso dentro do campo irradiado. Ao longo do tempo, a área irradiada sofre necrose das células endoteliais, e hiliação, trombose e obliteração dos vasos sanguíneos, consequentemente, os espaços do periósteo e da medula, tornar-se-ão fibróticos e os osteoblastos e osteócitos sofrerão necrose (Andrews e Griffiths, 2001 *cit. in* Wong, 2014).

Em resultado, essa área de osso torna-se hipovascularizada, hipocelular e hipóxica, passando a apresentar capacidade mínima de resistir a traumas e de se regenerar, favorecendo o aparecimento de infecções e de necrose isquêmica do osso (Mendonça *et al.*, 2005 *cit. in* Costa, 2007; Whitmyer *et al.*, 1997 *cit. in* Costa, 2007b).

A ORN não está necessariamente associada à presença de infecção. No entanto, o risco de necrose aumenta na presença de infecção dentária, doença periodontal, trauma ósseo e quimioterapia combinada (Lopes e Cutrim, 2003 *cit. in* Costa, 2007b).

Ocorre com maior frequência na mandíbula do que na maxila, pois o osso da mandíbula é mais denso e possui aporte sanguíneo menor (Peterson *et al.*, 2005 *cit. in* Costa, 2007b; Otmani, 2007 *cit. in* Allen *et al.*, 2010; Paulino e Casillas, 2008 *cit. in* Allen *et al.*, 2010). No entanto, deve-se referir que o grau, a progressão e irreversibilidade destas alterações estão provavelmente relacionados com a dose de radiação aplicada (Andrews e Griffiths, 2001 *cit. in* Wong, 2014).

O quadro clínico é caracterizado por dor intensa, trismo, formação de fístulas intra ou extra oral, sequestros ósseos, ulceração da mucosa com exposição da cortical e, por fim, fraturas patológicas (Sciubba e Goldenberg, 2006 *cit. in* Wong, 2014; Neville *et al.*, 1998 *cit. in* Costa, 2007b; Stone *et al.*, 2005 *cit. in* Emídio *et al.*, 2010).

Radiograficamente, a ORN apresenta imagem radiolúcida mal definida e sem margens escleróticas, mas frequentemente observam-se imagens radiopacas, devido à formação de sequestros ósseos. O grau de comprometimento varia de pequenas exposições ósseas assintomáticas a processos agressivos agudos que progredem para fraturas patológicas do osso comprometido (Ragghianti *et al.*, 2002 *cit. in* Costa, 2007b).

Os fatores predisponentes incluem má higiene oral, doença periodontal, abscesso alveolodentário, cáries extensas, localização anatômica do tumor, a associação do tumor com o osso, aumento da dose de radioterapia (especialmente no ramo horizontal da mandíbula) e cirurgia alveolodentária durante a radioterapia ou em período pós-operatório. O álcool e o tabaco associam-se também a um risco aumentado de ORN (Fossa, 2002 *cit. in* Emídio *et al.*, 201; Epstein *et al.*, 2012; Glanzmann e Gratz, 1995 *cit. in* Epstein *et al.*, 2012; Gomez *et al.*, 2011 *cit. in* Epstein *et al.*, 2012). As morbidades que podem aumentar o risco de ORN incluem diabetes e doença do colagénio e má nutrição (Epstein *et al.*, 2012).

## **5. x. Cárie e Gengivite**

O cancro e os seus tratamentos associam-se a distúrbios do desenvolvimento dentário, nomeadamente da estrutura do esmalte e a alterações da secreção salivar, que são reconhecidamente fatores de risco da cárie dentária (Wogelius *et al.*, 2008). No entanto, poucos estudos analisaram a incidência de cárie dentária em doentes pediátricos com cancro, e os que estão disponíveis têm amostras de pequenas dimensões e por vezes demonstram resultados conflituosos entre si (Allen *et al.*, 2010).

A cárie dentária não ocorre devido ao cancro por si só, mas: ao efeito da radioterapia e da quimioterapia sobre a estrutura do dente e sobre as glândulas salivares, à tendência para uma dieta mole/pastosa e açucarada, às alterações da microflora oral, que favorecem os microrganismos cariogénicos, e a uma incapacidade para manter uma higiene oral de qualidade (Mathur *et al.*, 2012; Oliveira *et al.*, 2007).

Também Cortes-Ramírez *et al.* referem que após, o tratamento oncológico, observa-se o aparecimento de cáries rompante, devido à falta de saliva, à consistência e tipo de alimentação do doente, e ao uso frequente de fármacos com sacarose em solução, gotas, suspensão ou pastilhas (como nistatina ou clotrimazole) (Cortes-Ramírez *et al.*, 2014).

Um estudo realizado na Dinamarca concluiu que crianças com diagnóstico de cancro antes de 5 anos de idade, apresentavam, aos 7 anos, prevalência aumentada de cárie nos dentes decíduos em relação às crianças saudáveis, mas aos 12 anos, ou seja em dentição permanente, não existiam já diferenças estatisticamente significativas entre os

2 grupos. Já as crianças em que o diagnóstico de cancro ocorreu após os 5-6 anos, revelaram prevalência aumentada de cárie aos 7 e aos 12 anos comparativamente com as crianças saudáveis, mas a diferença desapareceu aos 15 anos. Os investigadores concluíram que o cancro e o seu tratamento durante a infância se associam a risco aumentado de cárie dentária, mas este aumento do risco ocorreu a curto prazo tendo desaparecido a longo prazo. Os resultados estão de acordo com os de outros estudos cujo tempo de follow-up foi prolongado. Estudos com acompanhamento dos pacientes por um menor período de tempo, tendem apenas a relatar uma associação positiva entre o cancro e a incidência de cárie (Wogelius *et al.*, 2008).

Também Dens *et al.* realizaram um estudo para avaliar a prevalência de cárie, saúde gengival e higiene oral, em 52 crianças, sujeitas a quimioterapia, e encontraram uma prevalência de cárie significativamente maior nestes pacientes (Dens *et al.*, 1995 *cit. in* Mathur *et al.*, 2012).

Para além de uma maior prevalência da cárie dentária, os pacientes em tratamento oncológico, apresentam também maior prevalência de doenças gengivais e periodontais (Mathur *et al.*, 2012).

De acordo com Barbería *et al.* a depressão do sistema imune evidenciada pelos doentes em terapia antineoplásica, combinada com uma higiene oral inadequada, pode resultar em rápida destruição dos tecidos dentários e periodontais (Barbería *et al.*, 2008).

Outros autores referem que, também a xerostomia, acarreta graves consequências para o doente a vários níveis: maior desmineralização dentária, menor capacidade de autolimpeza e falta de lubrificação oral, aparecimento da halitose, maior predisposição a infeções devido às alterações da microflora oral (Albuquerque *et al.*, 2007 *cit. in* Lopes, *et al.* 2012; Oliveira *et al.*, 2007; Wong, 2014; Cortes-Ramírez *et al.*, 2014).

Num estudo recente realizado na Índia com 60 crianças, de idades compreendidas entre os 2 e os 14 anos, das quais 30 eram saudáveis e 30 tinham sido diagnosticadas com leucemia, pretendeu-se comparar o estado de saúde oral de crianças saudáveis e com leucemia (Babu *et al.*, 2015).

Os resultados do estudo revelaram que, no que diz respeito ao estado gengival, avaliado através do índice gengival modificado de Loe e Silness, 13% das crianças com leucemia apresentava gengivite severa, 80% gengivite moderada e 7% gengivite leve. Já no grupo controlo (crianças saudáveis) apenas 3% apresentavam gengivite moderada e 26% gengivite leve. Nenhuma criança com gengivite severa foi observada no grupo de controlo (Babu *et al.*, 2015).

Ainda no mesmo estudo, foi também avaliada a higiene oral usando o Índice de Higiene Oral simplificado, tendo-se observado que 20% dos doentes com leucemia apresentava má higiene oral e 80% razoável, nenhuma das crianças possuíam boa higiene oral neste grupo. No grupo controlo os resultados revelaram que 80% das crianças possuíam boa higiene oral e 20% higiene oral razoável (Babu *et al.*, 2015).

Babu e seus colaboradores estudaram também a prevalência de cárie nas crianças com leucemia através do registo do Índice de Dentes Cariados Perdidos e Obturados (CPO). A média do CPO verificada no grupo das crianças com leucemia foi de 5,28 e no grupo controlo foi de 1,97. A diferença encontrada foi estatisticamente significativa e veio reforçar os resultados de estudos anteriores que apontam para uma maior prevalência de cárie nas crianças com cancro (Babu *et al.*, 2015).

Apesar da pequena amostra, estes dados demonstram que o estado de saúde oral, avaliado pelo índice de higiene oral, pela prevalência de carie dentária e pelo índice gengival, apresentava-se significativamente pior nas crianças com leucemia (Babu *et al.*, 2015).

Estudos demonstram que após a radioterapia a periodontite crónica progride com um agravamento do nível de inserção observado em 70% dos pacientes (Tani e Tommasoni, 1967 *cit. in* Epstein *et al.*, 2012; Epstein e Moore, 2001 *cit. in* Epstein *et al.*, 2012). Verifica-se ainda que a perda de inserção periodontal está diretamente relacionada com o campo de irradiação. Está demonstrado que quando a região dos maxilares está incluída na área irradiada a perda de inserção é maior (Marques e Dib, 2004 *cit. in* Epstein *et al.*, 2012). É assim essencial avaliar o estado periodontal do doente oncológico antes e após a radioterapia, com o intuito de manter e melhorar a saúde periodontal nos irradiados (Marques e Dib 2004 *cit. in* Epstein *et al.*, 2012;

Epstein e Moore, 2001 *cit. in* Epstein *et al.*, 2012; Durlacher *et al.*, 2002 *cit. in* Epstein *et al.*, 2012).

É ainda importante salientar que, a existência de cárie e gengivite durante o tratamento oncológico pode influenciar significativamente o aparecimento de outras complicações orais e a sua gravidade (Merino e Sanchez, 2005).

As condições orais dos pacientes em tratamento antineoplásico têm sempre tendência a agravar. A mucosa inicialmente inflamada é agravada pela hipossalivação. A xerostomia facilita a proliferação de *Lactobacillus* e *Streptococcus mutans*. A dificuldade de produção de saliva leva o indivíduo a mudar de hábitos alimentares. Em geral, a alimentação torna-se mais pastosa e rica em hidratos de carbono. A tudo isto acresce o facto da dor oral, muito comum nestes doentes, dificultar a correta higiene oral, formando-se um círculo vicioso difícil de quebrar (Emídio *et al.*, 2010).

**Tabela – IV:** Resumo das manifestações orais mais frequentes da quimioterapia e radioterapia.

<b>Manifestações Oraís</b>			
	<b>Descrição</b>	<b>Resultante da Quimioterapia</b>	<b>Resultante da Radioterapia</b>
<b>Mucosite Oral</b>	<p>Processo inflamatório da mucosa oral resultante dos danos às células basais do epitélio oral;</p> <p>Começa aproximadamente entre o 3º e 5º dia após o início do tratamento;</p> <p>Apresentação clínica: eritema da mucosa oral seguida de edema e ulcerações dolorosas (Cortes-Ramírez <i>et al.</i>, 2014; Padmini e Bai, 2014; Wong, 2014).</p>	X	X
<b>Xerostomia</b>	<p>Sensação de boca seca resultante de alterações quantitativas e qualitativas na produção salivar;</p> <p>Risco aumentado de cárie, doença periodontal, e infeções orais por cândida;</p> <p>Afeta alimentação e fonação</p>	Efeito temporário	Efeito permanente quando irradiadas as regiões da cabeça e pescoço.

		(Dias, 2007 <i>cit. in</i> Lopes <i>et al.</i> , 2012; (Albuquerque <i>et al.</i> , 2007 <i>cit. in</i> Lopes, <i>et al.</i> 2012; Oliveira <i>et al.</i> , 2007; Wong, 2014; Cortes-Ramírez <i>et al.</i> , 2014).		
<b>Infeções</b>	<b>Bacterianas</b>	Fator etiológico higiene oral deficiente (Santos e Teixeira, 2011).	X	
	<b>Fúngicas</b>	Mais comum é a candidíase; Etiologia: higiene oral deficiente e imunossupressão (Alberth <i>et al.</i> , 2006; Garvina <i>et al.</i> , 2007; Anirudhan <i>et al.</i> , 2008).	X	X
	<b>Víricas</b>	Etiologia: imunossupressão (Portella <i>et al.</i> , 2013; Montgomery <i>et al.</i> , 1986 <i>cit. in</i> Wong, 2014).	X	
<b>Hemorragias orais</b>	Etiologia: trombocitopenia e outras alterações na coagulação, mucosite, infecções orais e trauma (Santos e Teixeira, 2011).	X		
<b>Cárie e Gengivite</b>	Associadas à disfunção das glândulas salivares, higiene oral deficiente, alimentação pastosa e cariogénica (Wogelius <i>et al.</i> , 2008; Merino e Sanchez, 2005; Babu <i>et al.</i> , 2015).	X		
<b>Neurotoxicidade</b>	Danos nos tecidos nervosos associados aos agentes quimioterapêuticos do tipo alcalóides vegetais; Apresentação clínica: dor aguda semelhante a pulpíte, bilateral, mais frequente na mandíbula (Oliveira <i>et al.</i> , 2007; Lopes <i>et al.</i> , 2012; AAPD, 2015).	X		
<b>Disgeusia</b>	Alterações do paladar. Lesão dos recetores do paladar. Associada à disfunção das glândulas salivares (Mathur <i>et al.</i> , 2012; Wong, 2014).	X	Pode ser permanente.	
<b>Trismo</b>	Dor e limitação da abertura da boca; Consequência do edema, destruição celular e fibrose muscular; Ocorre 3-6 meses após o início da quimio ou da radioterapia à cabeça e pescoço (Epstein <i>et al.</i> , 2012; Mathur <i>et al.</i> , 2012);	X	X	

<p><b>Danos ao desenvolvimento de estruturas orofaciais</b></p>	<p>Toxicidade dos agentes quimio e radioterapêuticos às estruturas orofaciais em desenvolvimento;</p> <p>Depende da idade da criança e da fase do desenvolvimento dentário e craniofacial em que se encontra (Barbería <i>et al.</i>, 2008; Mathur <i>et al.</i>, 2012; Cortes-Ramirez <i>et al.</i>, 2014; AAPD, 2015a).</p>	<p>X</p>	<p>X</p>
<p><b>Osteorradionecrose</b></p>	<p>A irradiação da cabeça e pescoço causa alterações vasculares ósseas que conduzem a necrose dos osteoblastos e osteócitos.</p> <p>Apresentação clínica variável: dor intensa, trismo, formação de fístula, sequestros ósseos, ulceração da mucosa com exposição da cortical, fraturas patológicas.</p> <p>Pode ser desencadeada por cirurgia alveolo-dentária durante ou após a radioterapia. (Peterson <i>et al.</i>, 2005 <i>cit. in</i> Costa, 2007b; Otmani, 2007 <i>cit. in</i> Allen <i>et al.</i>, 2010; Paulino e Casillas, 2008 <i>cit. in</i> Allen <i>et al.</i>, 2010; Sciubba e Goldenberg, 2006 <i>cit. in</i> Wong, 2014; Neville <i>et al.</i>, 1998 <i>cit. in</i> Costa, 2007b; Stone <i>et al.</i>, 2005 <i>cit. in</i> Emídio <i>et al.</i>, 2010).</p>		<p>X</p>

## 6. Prevenção e tratamento das manifestações orais associadas à terapêutica oncológica

### 6. i. Mucosite oral

A literatura não apresenta um consenso sobre a melhor abordagem terapêutica para MO. Contudo, é um facto que a melhor aposta será sempre na prevenção. Neste sentido, a primeira medida a tomar, nos doentes com indicação de terapêuticas oncológicas, é a realização de um exame intra e extra-oral minucioso para o diagnóstico de patologias orais existentes e o seu tratamento, por forma a eliminar fontes de trauma e focos infecciosos (Santos e Teixeira, 2011).

O segundo passo é educar pais/responsáveis e paciente para a importância de uma higiene oral ótima no controlo das manifestações orais do tratamento oncológico e ensinar estratégias para minorar alterações como a MO, as hemorragias orais e a xerostomia, a fim de minimizar os problemas orais e o desconforto durante o tratamento, assim como os possíveis efeitos agudos e de longo prazo da terapia no complexo craniofacial (AAPD, 2015a).

Esta fase preventiva, além de reforçar o controlo da placa bacteriana, deve ainda incluir aconselhamento acerca da dieta da criança, e quando necessário, incluir a aplicação tópica de fluoretos (AAPD, 2015a).

Lopez *et al.* (2000) observaram uma relação clara entre o grau de inflamação gengival e o grau de mucosite registado, salientando a importância da eliminação da bacteriana causadora dessa inflamação gengival.

Dever-se-á portanto, proceder a uma higiene oral rigorosa após cada refeição, usando uma escova de dentes manual ou elétrica macia, pasta dentífrica fluoretada não abrasiva, recomendam-se também bochechos orais a cada duas horas com peróxido de hidrogênio ou solução salina alcalina (Precioso *et al.*, 1994 *cit. in* Gondim *et al.*, 2010; Anders *et al.*, 2000 *cit. in* Gondim *et al.*, 2010; Dib *et al.*, 2000 *cit. in* Gondim *et al.*, 2010; Lima *et al.*, 2002 *cit. in* Gondim *et al.*, 2010; Jhan e Freire, 2005 *cit. in* Gondim *et al.*, 2010).

As escovas ultra-sónicas e o fio dentário devem ser permitidos apenas se o paciente estiver devidamente treinado para a sua utilização (Schubert e Peterson 2009 *cit. in* AAPD, 2015a). Pacientes com má higiene oral e/ou doença periodontal podem usar bochechos com clorexidina diariamente até melhoria da saúde gengival. Mal apareçam sinais de MO a clorexidina deve ser descontinuada pois (Hong *et al.*, 2010 *cit. in* AAPD, 2015a) a presença de álcool nas soluções de clorexidina disponíveis no mercado podem causar desconforto, desidratação, descamação e irritação da mucosa em pacientes com MO (Kroetz e Czulniak, 2003; Santos e Teixeira, 2011; AAPD, 2015a).

Estudos em pacientes oncológicos pediátricos, como o de Levy- Polack *et al.* (*cit. in* Merino e Sánchez, 2005), Morales *et al.* (*cit. in* Merino e Sánchez, 2005) e Cheng *et al.* (*cit. in* Merino e Sánchez, 2005), demonstraram a importância destes

programas preventivos, baseados no controlo mecânico da placa, numa dieta saudável e no uso de fluoretos, soluções de bicarbonato, soluções salinas ou de clorexidina, na diminuição da incidência e da gravidade das alterações orais decorrentes da oncoterapia em crianças (Levy-Polack *et al.*, 1998 *cit. in* Merino e Sánchez, 2005; Simon e Roberts, 1991 *cit. in* Merino e Sánchez, 2005; Morales *et al.*, 2001 *cit. in* Merino e Sánchez, 2005; Villarejo *et al.*, 1995 *cit. in* Merino e Sánchez, 2005).

Epstein e Schubert (2004) referem que bons protocolos de higiene oral e o uso de agentes tópicos podem reduzir a necessidade de medicação para a dor em pacientes com MO (Epstein e Schubert, 2004 *cit. in* Allen *et al.*, 2010).

No mesmo sentido, um estudo de Cheng e seus colaboradores sugere que o uso de clorexidina associado a uma correta higiene oral é útil como forma de prevenção da MO, contudo o seu benefício como agente terapêutico tem de ser confirmado através de estudos com mais doentes (Cheng *et al.*, 2004).

Já de acordo com Keefe *et al.* (*cit. in* Epstein *et al.*, 2012) não foi demonstrado que a clorexidina previne a MO e o seu uso não está recomendado pela *Multinational Association of Supportive Care in Cancer* (MASCC).

Os tratamentos empregues para a MO são diversificados e essencialmente paliativos, tendo como objetivo prevenir ou atenuar a sintomatologia dolorosa das lesões. Os agentes profiláticos e/ou terapêuticos para a MO são, a crioterapia, o laser de baixa intensidade (LBI), os agentes de revestimento das mucosas, o fator de crescimento de queratinócitos e os anestésicos locais (Rampini *et al.*, 2009; Santos e Teixeira, 2011).

Relativamente à crioterapia como medida preventiva para a MO, ela envolve a dissolução de fragmentos de gelo na cavidade oral antes, durante e após a administração de quimioterapêuticos. A intenção é promover vasoconstrição durante os picos do quimioterapêuticos no sangue e, através da diminuição da circulação sanguínea oral, minimizar o seu efeito citotóxico sobre a mucosa (Santos e Teixeira, 2011; Katranci *et al.*, 2012; Batlle *et al.*, 2014).

As diretrizes da MASCC/*International Society of Oral Oncology* (ISOO) recomendam 30 minutos de crioterapia oral antes da quimioterapia, para a prevenção da MO (Epstein *et al.*, 2012).

Já Padmini e Bai afirmam que, a crioterapia deve ser usada apenas para sessões quimioterapêuticas curtas e que a sua utilização terapêutica não apresenta resultados na prevenção da MO induzida por radiação (Padmini e Bai, 2014).

Existem várias alternativas em termos de soluções orais para bochecho usadas no tratamento da MO: bicarbonato de cálcio a 9%, bicarbonato de sódio, clorexidina a 0,12 %, solução salina a 0,9%, suspensões de hidróxido de alumínio ou de hidróxido de magnésio, bicarbonato de sódio, alopurinol, benzidamida, peróxido de hidrogénio diluído e suspensão de sucralfato. Utilizam-se com o objetivo de lubrificar e proteger a mucosa oral, e também podem ter efeito calmante e analgésico (Santos e Teixeira, 2011; McAleese *et al.*, 2006 *cit. in* Cortes-Ramírez *et al.*, 2014; Keefe *et al.*, 2007 *cit. in* Cortes-Ramírez *et al.*, 2014; AAPD, 2015a).

Se a criança tiver menos de seis anos de idade, ou se a sua condição física tornar impossível a higienização habitual, esta deve ser realizada com uma gaze ou uma esponja embebida em anti-séptico oral de aplicação tópica (Cabrerizo e Oñate, 2005 *cit. in* Barbería *et al.*, 2008; Ferreti, 1990 *cit. in* Barberia *et al.*, 2008; Fonseca, 2004 *cit. in* Barberia *et al.*, 2008).

Para aliviar a dor e o edema podem-se utilizar anestésicos tópicos (cloridrato de diclonina a 1%, lidocaína a 2% ou xilocaína a 3%) e corticosteroides tópicos, estes contudo são muitas vezes insuficientes, sendo necessária a prescrição de analgésicos opiáceos e anti-inflamatórios não esteroides (Santos e Teixeira, 2011; McAleese *et al.*, 2006 *cit. in* Cortes-Ramírez *et al.*, 2014; Keefe *et al.*, 2007 *cit. in* Cortes-Ramírez *et al.*, 2014; AAPD, 2015a).

Recomenda-se ainda uma dieta mole, manutenção da hidratação e evitar alimentos quentes ou irritantes (salgados, picantes, ácidos) (Santos e Teixeira, 2011; McAleese *et al.*, 2006 *cit. in* Cortes-Ramírez *et al.*, 2014; Keefe *et al.*, 2007 *cit. in* Cortes-Ramírez *et al.*, 2014; AAPD, 2015a).

O zinco é um oligoelemento essencial que é necessário para alguns processos de reparação tecidual e tem efeito antioxidante (Lalla *et al.*, 2014). Dois estudos (Lin *et al.*, 2006; Lin *et al.*, 2010) que testaram a utilização de um suplemento de zinco, por via oral, em pacientes que recebiam radioterapia de cabeça e pescoço, revelaram efeitos

positivos na prevenção e tratamento da MO (Lin *et al.*, 2006 *cit. in* Lalla *et al.*, 2014; Lin *et al.*, 2010 *cit. in* Lalla *et al.*, 2014).

O cloridrato de benzidamina é um fármaco anti-inflamatório não esteroide que pode inibir a produção de citocinas pró-inflamatórias, como o fator de necrose tumoral- $\alpha$  e interleucina-1b (Lalla *et al.*, 2014).

As diretrizes da MASCC/ISOO para a prevenção e tratamento da MO recomendam o uso bochechos de benzidamina como forma de prevenir a MO em pacientes com cancro de cabeça e pescoço que receberam doses de radiação até 50 grays e que não receberam quimioterapia concomitante (Lalla *et al.*, 2014).

Em relação ao uso de fatores de crescimento e citocinas no tratamento da MO, as mesmas *guidelines* recomendam apenas a palifermina (fator de crescimento de queratinócitos-1), pois é o único cuja utilização farmacológica está aprovada pela *Food and Drug Administration* e pela *European Medicines Agency* (Lalla *et al.*, 2014).

O LBI tem sido frequentemente referido na literatura como mais uma alternativa para tratamento da MO, pela sua capacidade de estimular o processo de cicatrização e de controlar a dor, proporcionando conforto e qualidade de vida aos pacientes (Santos e Teixeira, 2011; AAPD, 2015a).

A terapêutica com o LBI faz-se mediante aplicações diárias, 3 a 5 sessões uma vez por dia, com duração de 5 a 10 minutos. O laser pode ser aplicado de forma terapêutica, diretamente sobre as lesões, ou profilática, para prevenir o seu aparecimento. Com este tratamento o ciclo evolutivo das lesões, que pode durar até 45 dias, limitar-se-á, em média, a 3 ou 5 dias de sintomas (Martins, 2005 *cit. in* Vieira e Lopes, 2006).

As diretrizes da MASCC/ISOO recomendam a utilização do LBI com comprimento de onda de 650nm e 40 mW de potência para prevenção da MO em pacientes em fase de condicionamento pré-TCH a receber doses elevadas de quimioterapia, com ou sem irradiação total do corpo (Lalla *et al.*, 2014).

Também de acordo com um estudo de Camargo (2001) o LBI revelou-se um poderoso aliado na prevenção e tratamento da MO. Esta terapia mostrou ser capaz de

aliviar significativamente a dor em pacientes que receberam tratamento de cânceros da cabeça e pescoço, reduzindo também significativamente a gravidade e a duração da MO (Camargo, 2001 *cit. in* Camargo *et al.*, 2004).

Da mesma forma, num estudo realizado por Djavid com 45 pacientes submetidos a quimioterapia, a terapia com LBI reduziu significativamente a incidência e a duração da MO de graus 3 e 4, diminuiu o risco de infecção secundária e acelerou o retorno à alimentação normal (Djavid, 2011 *cit. in* Padmini e Bai, 2014).

A eficácia da associação da crioterapia ao LBI na redução da gravidade da MO foi investigada noutro estudo. Pacientes submetidos a TCH e a quimioterapia com melfalano foram divididos aleatoriamente em três grupos, de acordo com o tratamento da MO empregue: um grupo era sujeito a crioterapia oral durante 1h e 35 minutos seguida de terapia com LBI (660nm, 40 mW, 6 J/cm<sup>2</sup>), outro grupo apenas era tratado com LBI, e o grupo controlo não recebeu nenhum tratamento específico para a MO. Os resultados evidenciaram que o grupo crioterapia/terapia LBI foi o que apresentou menor grau (grau máximo I) e menor duração da MO e o menor número médio de dias (oito dias) com MO (Eduardo *et al.*, 2014).

Ainda uma meta-análise de Oberoi *et al.* cujo objetivo foi determinar se a terapia profilática com LBI diminui o risco de MO grave, em comparação com placebo ou nenhum tratamento, refere que a terapêutica profilática com o LBI reduz o risco global da MO severa, a duração da mucosite severa e incidência de dor severa (Oberoi *et al.*, 2014).

Pelo facto da MO não ser uma complicação infecciosa a utilização profilática de antibióticos, antifúngicos e antivíricos não está recomendada, a não ser que existam sinais de infecção oral (Santos e Teixeira, 2011).

No Anexo II encontra-se uma tabela resumo das diretrizes da MASCC/ISOO para a prevenção e tratamento da MO.

Embora exista grande número de tratamentos para a MO, muitas intervenções não foram avaliadas de forma adequada na prática clínica. Além disso, combinações distintas de agentes terapêuticos são administradas em diferentes centros de tratamento oncológico, sem evidência científica que apoie a sua utilização. As revisões sistemáticas

existentes revelam que nenhum tratamento ou abordagem da MO se provou realmente fiável e eficaz nos estudos. A eficácia na população infantil permanece desconhecida para quase todos os tratamentos disponíveis (Allen *et al.*, 2010).

## **6. ii. Infecções orais**

As infecções orais podem complicar o tratamento oncológico, levando a um maior tempo de internamento, aumento da morbilidade e diminuição da qualidade de vida das crianças (Fonseca, 2004).

Os Institutos Nacionais de Saúde na Conferência de Consenso sobre as complicações orais das terapias contra o cancro, realizadas em 1989, destacaram a importância do diagnóstico e tratamento de infecções orais, nomeadamente da candidíase oral, em pacientes submetidos a terapia antineoplásica. A declaração de consenso alerta também para o risco de candidíase sistémica em pacientes neutropénicos e aborda estratégias tópicas e sistémicas para o seu controlo (Declaração de Consenso, 1990 *cit. in* Lalla *et al.*, 2010).

Os sinais de inflamação e infeção estão geralmente diminuídos durante os períodos neutropénicos, assim, a aparência clínica das infecções pode diferir significativamente do normal nos pacientes em tratamento oncológico (Little *et al.*, 2012 *cit. in* AAPD, 2015a). Deste modo, o exame periódico e rigoroso da cavidade oral é essencial para o diagnóstico e tratamento correto e atempado das infecções fúngicas, víricas e bacterianas (AAPD, 2015a).

Em crianças com cancro o exame regular da cavidade oral pelo médico dentista, a realização de culturas orais e biopsias de todas as lesões suspeitas, e a aplicação de medidas de higiene oral escrupulosas, são importantes estratégias para diminuir a incidência, a duração e a gravidade das complicações infecciosas (Edwards, 1992 *cit. in* Alberth *et al.*, 2006; AAPD, 2015a).

Nos pacientes mielossuprimidos, é de protocolo fazer-se a prevenção das infecções fúngicas com fluconazol. A adição de um antifúngico tópico à profilaxia sistémica tem demonstrado bons resultados na redução da colonização oral, o que reduz o risco de infeção local e sistémica subsequente (Epstein *et al.*, 2004 *cit. in* Epstein *et al.*, 2012).

Nos doentes oncológicos pediátricos com suspeita de colonização oral fúngica ou com sinais de infecção recomenda-se a instituição precoce de um antifúngico sistémico mesmo antes do resultado da cultura microbiológica, que depois permitirá a prescrição de fármacos mais específicos, se necessário (Edwards, 1992 *cit. in* Alberth *et al.*, 2006; AAPD, 2015a).

A candidíase é a complicação infecciosa aguda mais comum nas crianças em tratamento antineoplásico, sendo a causada por *Candida albicans* a mais frequente, existem, no entanto, casos em que são outras espécies de *Candida* ou até outros fungos, os responsáveis pela infecção. Muitos destes são resistentes ao fluconazol via oral, necessitando de um aumento da dose, mudança do agente terapêutico, ou de agentes tópicos coadjuvantes. A anfotericina B e novas classes de antifúngicos, incluindo equinocandina, têm vindo a ser aconselhadas em doentes com infecção resistente (Alberth *et al.*, 2006; Epstein *et al.*, 2012; Gravina *et al.*, 2007).

Nas formas mais leves de candidíase, os tratamentos locais tópicos, como nistatina, clotrimazol e cetoconazol são recomendados como terapia de primeira linha. Neste cenário de terapia local, produtos que ofereçam tempo de contato prolongado e não tenham adição de sacarose, podem resultar na prevenção e controlo adequado das infeções por *candida*, e na redução do risco de outras complicações orais/dentárias (Epstein *et al.*, 2004 *cit. in* Epstein *et al.*, 2012).

Contudo de acordo com Gøtzche e Johansen o uso de nistatina profilática não é eficaz para a prevenção ou tratamento de infeções fúngicas em pacientes imunocomprometidos (Gøtzche e Johansen, 2002 *cit. in* AAPD, 2015<sup>a</sup>)

Num estudo realizado por Alberth e seus colaboradores, verificou-se que todas as estirpes de *Candida albicans* eram suscetíveis ao fluconazol e ao itraconazol. Já entre as estirpes de *Candida não-albicans* isoladas da cavidade oral de pacientes em tratamento oncológico uma era resistente ao fluconazole e 3 ao itraconazol. Todas as estirpes de *Candida não-albicans* eram suscetíveis à anfotericina B (Alberth *et al.*, 2006).

É ainda importante, sempre que possível, eliminar ou controlar fatores de risco subjacentes como a hipossalivação ou a má higiene, que podem aumentar o risco de infecção crónica ou recorrente (Epstein *et al.*, 2012).

Também é interessante verificar que, à medida que o estado imunológico do doente recupera, a *Candida* regride (Mathur *et al.*, 2012).

Além da candidíase, outras infeções oportunistas, como as causadas por VHS, CMV e VHZ ocorrem em crianças com leucemia devido à imunossupressão causada pela doença e pelos agentes quimioterapêuticos utilizados no seu controlo (Mathur *et al.*, 2012).

As infeções por VHS são geralmente auto-limitadas e resolvem-se em 2 semanas (Mathur *et al.*, 2012; Wong, 2014).

Para tratamento das infeções víricas, por norma, utiliza-se aciclovir sistémico ou tópico. Como terapêutica profilática pode ser utilizado o valaciclovir, uma vez que tem melhor absorção gastrointestinal do que o aciclovir (Warkentin *et al.*, 2002 *cit. in* Alberth *et al.*, 2006; Mustafa *et al.*, 2009 *cit. in* Alberth *et al.*, 2006).

Nas estirpes resistentes, o ganciclovir ou o foscarnet são os fármacos de eleição (Epstein *et al.*, 2012).

No caso do VHZ a abordagem terapêutica é essencialmente paliativa, visando principalmente o controlo da dor e manutenção da hidratação do doente (Mathur *et al.*, 2012; Epstein *et al.*, 2012).

O tratamento das infeções por CMV é realizado com recurso a antivíricos como o valganciclovir, o ganciclovir, o foscarnet, e o cidofovir (Orgrandi *et al.*, 2010 *cit. in* Alberth *et al.*, 2006; Epstein *et al.*, 2012).

No caso das infeções bacterianas em pacientes que estão seriamente mielossuprimidos e não conseguem manter uma boa higiene oral, alguns autores aconselham fazer antibioticoterapia profilática (tópica ou sistémica), para evitar infeções orais bacterianas (Broadfield e Hamilton, 2006).

Na infecção periodontal aguda, inicia-se o tratamento com antibioticoterapia de largo espectro. Geralmente a terapia antibiótica empírica com penicilina (com ou sem metronidazol) é a indicada para as infecções periodontais e outras infecções odontogénicas. E, logo que possível, devem ser colhidas amostras para cultura bacteriana e testes de sensibilidade antimicrobiana. De acordo com o resultado, a terapia antibiótica pode ser modificada para corresponder ao perfil de sensibilidade bacteriana, se necessário. Nos doentes alérgicos à penicilina pode ser utilizada clindamicina como alternativa à penicilina (Broadfield e Hamilton, 2006).

Nunca é demais referir que a prevenção das infeções orais passa sempre, em primeiro lugar, por bons cuidados de higiene oral, tratamento de todas as condições patológicas orais antes de iniciar o tratamento oncológico e manutenção de consultas de controlo regulares no médico dentista, durante toda a terapia oncológica (Broadfield e Hamilton, 2006).

No Anexo III encontra-se uma tabela resumo dos fármacos usados no tratamento de infeções orais em pacientes oncológicos.

### **6. iii. Xerostomia, cárie e gengivite**

As alterações do fluxo e da composição salivar são importantes fatores de risco de cárie dentária e gengivite (Santos e Teixeira, 2011). De facto, sabe-se que em última instância são os microrganismos presentes na cavidade oral os responsáveis pelo desenvolvimento da cárie dentária e das doenças gengivais, contudo, um ambiente sem a lubrificação e hidratação conferida pela saliva oferece as condições perfeitas para o crescimento descontrolado da placa bacteriana, dificultando ainda a sua remoção. Assim nos pacientes com xerostomia é essencial, para além de promover o uso de substitutos salivares, insistir na importância de uma excelente higiene oral e no uso de fluoretos e antimicrobianos tópicos como forma de reduzir a incidência de cáries e de proporcionar alívio da sensibilidade dentária (Dholam *et al.*, 2013 *cit. in* Holt *et al.*, 2015).

No caso dos irradiados à cabeça e pescoço devem ser previamente discutidas com o radiologista oncologista medidas preventivas para limitar a radiação aos tecidos neoplásicos, como forma de prevenir a xerostomia. Técnicas como a radioterapia de conformação tridimensional ou de intensidade modulada e uso concomitante de

citoprotetores podem contribuir para preservar as glândulas salivares (AAPD, 2015a). Irradiação do tecido salivar pode ser minimizada pelo posicionamento do paciente ou pelo uso de protetores (Andrews e Griffiths, 2001 *cit. in* Wong, 2014).

Para o tratamento da xerostomia recomenda-se a utilização de pastilhas elásticas e drops de limão, sem açúcar, para estimular o fluxo salivar. A saliva artificial está também aconselhada pois devolve a lubrificação à cavidade oral e proporciona uma sensação de conforto ao paciente (Gordón-Nuñez *et al.*, 2002 *cit. in* Oliveira *et al.*, 2007; Dean *et al.*, 2003 *cit. in* Oliveira *et al.*, 2007).

Outras recomendações envolvem o uso de dentífricos com formulações específicas para combater a xerostomia, colutórios orais sem álcool e/ou hidratantes orais e beber água frequentemente (Schubert e Peterson, 2009 *cit. in* AAPD, 2015a; Amerongen e Veerman, 2003 *cit. in* AAPD, 2015a). Colocar um humidificador ao lado da cama durante a noite também pode ser útil (Little *et al.*, 2012 *cit. in* AAPD, 2015a). Fármacos estimuladores da produção salivar não estão aprovados para uso em crianças. Fluoretos em solução ou em gel são altamente recomendados para prevenção da cárie nestes pacientes (AAPD, 2015a).

Importa referir que a Academia Americana de Pediatria (AAP) não recomenda o uso de pastilha elástica ou rebuçados duros em crianças com menos de quatro anos de idade, devido ao risco de asfixia (AAP *cit. in* AAPD, 2015b).

O leite pode ser um útil substituto salivar porque hidrata, lubrifica, apresenta capacidade tampão e pode também contribuir para a remineralização do esmalte através do seu teor de cálcio e fosfato. Os pacientes devem consumir uma dieta pobre em sacarose, evitar refrigerantes açucarados, citrinos, alimentos picantes e lanches entre as refeições. A cafeína deve também ser evitada, pois leva a uma redução na produção de saliva (Wong, 2014).

A prevenção e tratamento da cárie e dos problemas periodontais, nos doentes oncológicos, deve realizar-se antes de começar o tratamento oncológico. O paciente deverá então submeter-se a um exame completo da cabeça, pescoço e cavidade oral, incluindo avaliação do estado de higiene oral e exames radiográficos de acordo com a história e achados clínicos (AAPD, 2015a). Este exame servirá para avaliar as

necessidades de tratamento do paciente e elaborar um plano de tratamento que, será então apresentado e discutido com a equipa de oncologia, que ajudará a estabelecer o melhor *timing* para o instituir.

Instruções de higiene oral e dieta são também fornecidas, nesta fase, aos pais e crianças, com o objetivo de prevenir a cárie dentária e a gengivite. No que toca à dieta, o médico dentista deve encorajar a utilização de alimentos não cariogénicos, evitando os alimentos ricos em hidratos de carbono fermentáveis. As crianças e seus responsáveis devem ainda ser alertados para o elevado potencial cariogénico dos suplementos alimentares usados para a manutenção do peso durante o tempo de internamento, e dos medicamentos pediátricos orais, ricos em sacarose (Hong *et al.*, 2010; AAPD, 2015a).

O odontopediatra deverá ainda, fornecer aconselhamento sobre a necessidade de utilização de fluoretos: em pasta ou gel e em soluções para bochechos, e realizar aplicações de verniz fluoretado nos pacientes com risco de cárie e/ou xerostomia (Hong *et al.*, 2010; AAPD, 2015a; Schubert e Peterson, 2009 *cit. in* AAPD, 2015a). Pode ainda recomendar o uso de soluções antimicrobianas, como colutórios com clorexidina, que é eficaz na redução dos microrganismos cariogénicos na placa e na saliva. Contudo, nos pacientes oncológicos, a clorexidina não deverá ser utilizada durante episódios de MO (Broadfield e Hamilton, 2006).

Idealmente, todos os tratamentos dentários curativos devem ser concluídos antes do início da terapia oncológica. Quando isso não for possível, deve-se proceder aos tratamentos emergentes (extrações, eliminação de focos de infeção potenciais ou existentes, tratamento periodontal) e executar restaurações provisórias que serão depois substituídas quando o estado hematológico do paciente estabilizar (*National Cancer Institute*, 2013 *cit. in* AAPD, 2015a; Lala *et al.*, 2011 *cit. in* AAPD, 2015a).

Aconselham-se consultas dentárias periódicas para avaliação da saúde oral com reforço das instruções de higiene e aplicação de fluoretos tópicos durante o período do tratamento oncológico (AAPD, 2015a).

O xilitol é um açúcar alcoólico conhecido pelas suas propriedades anticariogénicas. Este edulcorante natural disponível no mercado em pastilhas elásticas, rebuçados ou drageias tem a capacidade de reduzir os níveis de *Streptococcus mutans*

na placa bacteriana e na saliva. Para além de praticamente não ser metabolizado pelas bactérias orais ele interfere no metabolismo das bactérias, interrompendo os processos de produção de energia que levam a um ciclo de consumo de energia inútil e à morte celular (Trahan *et al.*, 1991 *cit. in* AAPD, 2015b).

Portanto, implementar o consumo regular de xilitol (3 a 8g/dia, 2 vezes ao dia), como coadjuvante na prevenção da cárie, nas crianças em tratamento oncológico pode revelar-se uma mais-valia (AAPD, 2015b).

Além disso, o xilitol também está indicado para o controlo da xerostomia, por ser um neuroestimulante da secreção salivar (Ship *et al.*, 2007 *cit. in* Elad *et al.*, 2015).

#### **6. iv. Hemorragias orais**

Uma hemorragia intra-oral é sempre uma situação alarmante para pais e crianças. Nos pacientes pediátricos em tratamento oncológico a hemorragia oral ocorre frequentemente, de forma espontânea ou associada a pequenos traumas mecânicos, essencialmente, devido à trombocitopenia e aos distúrbios dos fatores de coagulação (Mathur *et al.*, 2012).

Assim é importante prevenir estas situações, e a forma mais eficaz de reduzir o risco de hemorragias orais é, por um lado, eliminar potenciais áreas de trauma (restaurações com arestas vivas, dentes fraturados) e tratar problemas orais preexistentes (cáries, infeções, gengivite), antes de começar a radio e quimioterapia, e por outro, manter uma boa higiene oral diária. Os pacientes com trombocitopenia grave devem ser aconselhados a usar uma escova macia e seguir uma dieta mole, para evitar o trauma à da mucosa oral (Wright *et al.*, 2003 *cit. in* Mathur *et al.*, 2012).

Em caso de hemorragia, pode ser aplicada terapia local para promover a hemóstase. A pressão direta e o uso de agentes fibrinolíticos tópicos é uma boa opção para controlar uma pequena hemorragia, mas uma hemorragia oral abundante pode requerer transfusão de plaquetas ou medicação sistémica (Bavier, 1990 *cit. in* AAPD, 2015a; Schubert e Peterson, 2009 *cit. in* AAPD, 2015a; Lalla *et al.*, 2011 *cit. in* AAPDa, 2015; Mathur *et al.*, 2012).

É essencial alertar os pacientes para a importância de manter a higiene oral mesmo quando existe hemorragia gengival. O uso de hemostáticos tópicos, a massagem suave das gengivas com o dedo após a escovagem e bochechos com soluções de iodopovidona podem ajudar na redução dos episódios de hemorragia oral (Mathur *et al.*, 2012).

Se a contagem de plaquetas for inferior a 20.000 deve-se abandonar a escova elétrica, optar por uma escova macia para realizar a higiene oral e usar colutórios orais sem álcool (Holt *et al.*, 2015).

#### **6. v. Neurotoxicidade**

O tratamento é apenas sintomático, pois a resolução do problema ocorre espontaneamente após a suspensão da medicação neurotóxica. Recomenda-se o uso de analgésicos de efeito sistêmico (Epstein *et al.*, 2002 *cit. in* Lopes *et al.*, 2012). Nos casos de hipersensibilidade dentária a aplicação tópica de flúor ou o uso de uma pasta de dentes dessensibilizante pode ajudar a diminuir os sintomas (López *et al.*, 2011).

#### **6. vi. Disgeusia/Alteração do paladar**

A disgeusia pode ocorrer por dano direto aos recetores do paladar causado pela radioterapia, acontece de forma rápida e pode ser exacerbada pelo acumular de doses de radiação acima dos 30 Gy. A progressão da deterioração do paladar abranda à medida que a percepção dos quatro sabores (salgado, doce, azedo e amargo) se aproxima de zero (Andrews e Griffiths, 2001 *cit. in* Wong, 2014).

Esta condição parece ser reversível e, na maioria dos casos, os doentes recuperam a percepção do sabor parcial a totalmente, 2 a 4 meses após terminarem a radioterapia (Joshi, 2010 *cit. in* Wong, 2014).

A sensibilidade gustativa está também associada às funções salivares, portanto, são comuns as queixas de disgeusia em relação com o aparecimento de xerostomia, resultante da radioterapia de cabeça e pescoço (Andrews e Griffiths, 2001 *cit. in* Wong, 2014).

As alterações gustativas podem ainda estar associadas à quimioterapia, por estimulação direta dos recetores gustativos, deixando um sabor metálico desagradável persistente, ou ainda serem uma consequência secundária de outras complicações orais do tratamento antineoplásico como a xerostomia, a mucosite ou as infeções orais (Epstein *et al.*, 2012).

Assim, a abordagem das alterações do paladar começa com o diagnóstico e tratamento de causas reversíveis de disgeusia (a xerostomia, a mucosite e as infeções orais) (Tabela – V). E passa também por instituir cuidados gerais, aplicáveis a todos os pacientes, independentemente da causa. Por exemplo, o consumo de pastilhas elásticas ou rebuçados sem açúcar para disfarçar o sabor desagradável, aumentar o sabor dos alimentos, adicionando temperos e diversificando a sua dieta, beber muitos líquidos para diluir o mau gosto e manter uma boa higiene oral (Peregrin, 2006 *cit. in* Epstein *et al.*, 2012; Wong *et al.*, 2014).

**Tabela – V:** Tratamento da disgeusia. Adaptado de Epstein *et al.*, 2012.

<b>Tratamento da disgeusia</b>	
<b>Cuidados gerais</b>	<b>Cuidados específicos</b>
Tratar a xerostomia	Suplementos de zinco ou Vitamina D  Medicações em teste: clonazepam, gabapentina, dronabinol.
Tratar a infeção oral	
Manter a higiene oral	
Intensificar o sabor dos alimentos	

Outra opção para o tratamento das alterações do paladar são os suplementos de zinco, por via oral, vários estudos têm sugerido uma melhoria dos efeitos debilitantes da disgeusia com este complemento (Halyard, 2009 Wong *et al.*, 2014).

Estes suplementos são prescritos sob a forma de sulfato de zinco e recomenda-se uma dose de 220 mg, duas vezes por dia (Broadfield e Hamilton, 2006).

Embora numa dosagem inferior, os suplementos com zinco mostraram já resultados positivos na melhoria das alterações gustativas em pacientes sujeitos a terapias anticneoplásicas.

Um pequeno estudo comparando o sulfato de zinco (45 mg 3 vezes ao dia) com placebo, administrado durante a radioterapia, relata uma notória melhoria do paladar no grupo em estudo (Ripamonti *et al.*, 1998 *cit. in* Epstein *et al.*, 2012).

Outro estudo realizado em 169 pacientes submetidos a radioterapia, comparou o efeito do tratamento com sulfato de zinco (45 mg/dia) com o de um placebo, havendo menos pacientes (73%) com alterações gustativas no grupo que usava suplementos com zinco, comparativamente com o grupo placebo (84%) (Halyard *et al.*, 2007 *cit. in* Epstein *et al.*, 2012).

Além disso, pode-se também considerar a instituição de suplementos de vitamina D na dieta dos pacientes que sofrem de disgeusia, uma vez que têm sido relatados bons resultados com esta medida (Halyard *cit. in* Wong *et al.*, 2014).

A aplicação tópica de clonazepam, no tratamento da disgeusia está ainda em fase de teste e para já os resultados são contraditórios, além disso, não deve ser usado em pacientes com alterações da secreção salivar (Epstein *et al.*, 2012).

O efeito do dronabinol (tetrahydrocannabinol), outro fármaco que pode ser útil no tratamento da disgeusia, foi testado num pequeno estudo duplamente cego de curta duração. Comparando com o placebo, os pacientes que receberam o dronabinol relataram uma melhoria na sensibilidade gustativa (55% vs 10%), uma apreciação crescente do sabor dos alimentos (73% vs 30%) e um aumento estatisticamente significativo do apetite (Brisbois *et al.*, 2011 2007 *cit. in* Epstein *et al.*, 2012).

#### **6. vii. Trismo**

O trismo é uma complicação da terapia oncológica que uma vez instalada é difícil de resolver, deste modo a intervenção precoce pode ajudar a prevenir ou minimizar as consequências da exposição dos músculos da mastigação (pterigoideus e masseteres) e da região da articulação temporomandibular a altas doses de radiação. O trismo pode também resultar da associação da cirurgia de remoção da neoplasia com a quimio e/ou a radioterapia (Epstein *et al.*, 2012).

Exercícios diários de alongamento muscular e fisioterapia oral devem instituir-se antes de iniciar a radioterapia, e continuar durante todo o período de tratamento (Scully

e Epstein, 1996 *cit. in* AAPD, 2015; Lalla *et al.*, 2011; *cit. in* AAPD, 2015; Little *et al.*, 2012 *cit. in* AAPD, 2015; Holt *et al.*, 2015). Mathur *et al.* (2012) referem, ainda que os pacientes devem realizar exercícios regulares para estimular a abertura e fecho da boca.

Dispositivos de movimento ativo/contínuo têm-se mostrado eficazes, nesta função e devem ser utilizados de forma preventiva. Estes dispositivos ativos aplicam resistência sobre a mandíbula durante o exercício, prevenindo o trismo e aumentando a amplitude dos movimentos mandibulares (Epstein *et al.*, 2012).

O alívio da sintomatologia pode ser alcançado pela administração de medicação anti-inflamatória e de relaxantes musculares (Mathur *et al.*, 2012).

No caso do paciente necessitar de intervenção cirúrgica à cabeça e pescoço para recessão do tumor, os exercícios ativos/passivos devem ser iniciados o mais rapidamente possível, pois a fibrose pós-cirurgia conduz a uma grande limitação na amplitude dos movimentos da mandíbula (Epstein *et al.*, 2012).

A terapia para o trismo pode, também, incluir dispositivos protéticos para reduzir a gravidade da fibrose, injeções nos pontos de gatilho com anestésicos locais sem vasoconstritor (por exemplo, bupivacaína a 0,25% ou mepivacaína a 3%), analgésicos, relaxante muscular, e outras estratégias de controlo da dor (Scully e Epstein, 1996 *cit. in* AAPD, 2015a; Lalla *et al.*, 2011; *cit. in* AAPD, 2015a; Little *et al.*, 2012 *cit. in* AAPD, 2015a; Holt *et al.*, 2015).

Epstein e colaboradores referem ainda a utilização de pentoxifilina, na prevenção do trismo, este fármaco apresenta atividades imunomoduladoras regulando negativamente certas citoquinas que têm sido implicadas na mediação de reações pirogénicas após a radioterapia. Também tem vindo a ser estudada a aplicação da toxina botulínica no tratamento do trismo já estabelecido (Epstein *et al.*, 2012).

#### **6. viii. Alterações do desenvolvimento das estruturas orofaciais**

De acordo com Barberia *et al.* os estudos confirmam a hipótese de que os defeitos do desenvolvimento dentário e craniofacial se relacionam com a quimioterapia, com a radioterapia e com a associação de ambas as terapêuticas (Barberia *et al.*, 2008).

As principais anomalias dentárias causadas pela radioterapia incluem a destruição do gérmen dentário, resultando no fracasso do desenvolvimento dentário, o crescimento atrofiado de todo o dente ou raiz e a calcificação incompleta das raízes (Weyman, 1969 *cit. in* Minicucci *et al.*, 2003; Kaste *et al.*, 1994 *cit. in* Minicucci *et al.*, 2003).

O hipodesenvolvimento dos dentes e dos maxilares pode ser causado pelo efeito direto de fármacos quimioterapêuticos ou por um efeito indireto induzido pela deficiência da hormona de crescimento (Kosowicz e Rzymiski, 1977 1994 *cit. in* Minicucci *et al.*, 2003; Sarnat *et al.*, 1988 *cit. in* Minicucci *et al.*, 2003).

Em relação às alterações do desenvolvimento das estruturas orofaciais induzidas pelo tratamento oncológico as medidas preventivas são as mais importantes. Assim, nos pacientes que serão submetidos a radioterapia da região de cabeça e pescoço deve-se procurar direcionar o mais possível a radiação para os tecidos neoplásicos e limitar o atingimento os tecidos craniofaciais saudáveis. Para isso pode-se recorrer a goteiras e escudos protetores revestidos por chumbo, e também a técnicas semelhantes às que se usam para preservar as glândulas salivares, como radioterapia de conformação tridimensional ou intensidade modulada e o uso concomitante de citoprotetores. A aplicação destas técnicas deve ser discutida previamente com o radiologista oncologista e decidida em concordância com a sua opinião (AAPD, 2015a).

Também Belfield e Dwyer referem que as técnicas mais recentes de imagem por ressonância magnética e radioterapia de intensidade modulada, permitiram refinar o tratamento dos pacientes com cancro da cabeça e pescoço, e demonstram resultados promissores na redução dos efeitos craniofaciais tardios do tratamento antineoplásico (Belfield e Dwyer, 2004).

De acordo com um estudo de Dahllof *et al.*, a fase de condicionamento para TCH, quando comparada com outros protocolos de quimioterapia, tem sido apontada como a responsável pelas perturbações mais graves no crescimento craniofacial e no desenvolvimento dentário (Dahllof *et al.*, 1997 *cit. in* Dahllof, 2008). Deste modo, têm sido feitos esforços para reduzir a intensidade do condicionamento, estes autores acreditam que o uso de busulfano, para a irradiação total do corpo, irá reduzir a prevalência da disfunção salivar e o fracionamento da dose na irradiação total do corpo

resultará também, numa menor disfunção salivar e em menos distúrbios do desenvolvimento dentário (Dahllof, 2008).

### **6.ix. Osteorradionecrose**

A osteorradionecrose não está associada á presença de infecção. No entanto, o risco de necrose aumenta na presença de infecção dentária, doença periodontal, trauma ósseo e quimioterapia combinada (Lopes e Cutrim, 2003 *cit in* Costa, 2007b). Assim, como forma de prevenção da ORN, antes de iniciar o tratamento oncológico todos os dentes em condições duvidosas devem ser extraídos, todos os focos de infecção devem ser eliminados e uma detalhada orientação de higiene com supervisão e controle do médico dentista, devendo por isso ser instaurada antes do tratamento radioterapêutico, para diminuir o risco de ORN (Peterson *et al.*, 2005 *cit. in* Costa, 2007b).

As exodontias devem ser realizadas de forma atraumática e boa parte do osso alveolar deve ser removido, objetivando um fechamento primário dos tecidos moles. O processo de remodelação é inibido com o início da radioterapia, e se houver arestas de osso, ocorrerão ulcerações e exposição óssea. Após a realização de exodontias e cirurgias periodontais deve se fazer cobertura antibiótica, durante o período de cicatrização (Raghianti *et al.*, 2002 *cit. in* Costa, 2007b).

Outra medida importante na prevenção da ONR, passa por reduzir a incidência de radiação nos tecidos orais saudáveis, nas crianças em que o tratamento do cancro inclui a irradiação da região orofacial, confeccionando previamente protetores orais (como as goteiras de chumbo), que serão usadas durante as sessões radioterapia (Calman e Langden, 1991 *cit. in* Caberizo *et al.*, 2005).

O ideal seria evitar exodontias e cirurgias periodontais, após a radioterapia, pois podem ser fatores iniciantes da decomposição tecidual e da ORN (Mendonça *et al.*, 2005 *cit. in* Costa, 2007b). Em geral, os procedimentos cirúrgicos orais eletivos, estão contra-indicados dentro do campo irradiado, dependendo do autor, de 6 meses a 2 anos após o fim da radioterapia, pelo elevado risco de osteorradionecrose que acarretam (Chambers *et al.*, 1995 *cit. in* Wong, 2014).

O tratamento da ONR ainda é um desafio. Inicialmente deverá ser um tratamento mais conservador através de desbridamento de feridas e limpeza com soluções

antimicrobianas, antibioticoterapia e cirurgia menor. Em casos refratários ao tratamento conservador, oxigenoterapia hiperbárica (OHB) deve ser iniciada, associada ou não a remoção cirurgia de sequestros ósseos (Curi *et al.*, 2000 *cit. in* Emídio *et al.*, 2010; Harrison *et al.*, 2003 *cit. in* Emídio *et al.*, 2010).

As terapias mais usadas são a irrigação com soluções antibióticas, e OHB, pois o aumenta a disponibilidade de oxigênio em hipoxia o que favorece a fibroplasia e a angiogênese, promovendo a reparação tecidual (Mendonça *et al.*, 2005 *cit. in* Costa, 2007b).

A principal abordagem para o controlo da ORN é a prevenção com avaliação e tratamento dentário abrangente antes da radioterapia. O controlo da ORN envolve a gestão dos fatores de morbilidade; otimizando de higiene oral; controlar a infeção com o uso de bochechos de clorexidina e antibióticos sistémicos; suporte nutricional; remoção de tecido desvitalizado e controlo dos sintomas; e redução das extrações dentárias através de uma abordagem dentária preventiva (ex. endodontia e amputação de coroa) (Epstein *et al.*, 1987 *cit. in* Epstein *et al.*, 2012).

Outras abordagens médicas atualmente sob investigação incluem a OHB, fármacos como a pentoxifilina e a vitamina E, plasma rico em plaquetas, terapia com proteína morfogénica óssea e estimulação dos osteoblastos. (Epstein *et al.*, 2011 *cit. in* Epstein *et al.*, 2012; Migliorati *et al.*, 2011 *cit. in* Epstein *et al.*, 2012).

Recentemente, o uso de LBI apresentou bons resultados para fraturas ósseas por ONR e como promotor da neoformação óssea. O laser funciona como um bioestimulador dos osteoblastos e como bio-modulador de células indiferenciadas mesenquimais, levando-as a diferenciarem em osteoblastos e osteócitos. Esta alternativa apesar de promissora ainda precisa de mais estudos (Grimaldi *et al.*, 2005 *cit. in* Emídio *et al.*, 2010).

## **7. Protocolo de atendimento médico-dentário**

A AAPD salienta a importância do diagnóstico precoce, prevenção, estabilização, e tratamento de problemas orais que podem comprometer a qualidade de vida da criança, antes, durante e após o tratamento do cancro. E recomenda, que as intervenções dentárias sejam realizadas com rapidez e eficiência, dando particular atenção à história médica do paciente, ao seu estado de saúde geral e seguindo um protocolo de tratamento adaptado às necessidades especiais e problemas específicos destes doentes (AAPD, 2013).

Assim a maioria dos protocolos de atendimento médico-dentário de crianças com neoplasias engloba 3 fases de tratamento: antes de iniciar a terapia oncológica, durante o tratamento e após o final.

### **7. i. Intervenções médico-dentárias antes do tratamento oncológico**

É importante que todas as crianças com cancro sejam encaminhadas para uma avaliação médico-dentária antes do início da quimioterapia (Mathur *et al.*, 2012; AAPD, 2015a).

A avaliação deve ser realizada pelo menos 1 mês antes do início do tratamento do cancro para permitir a cicatrização adequada de quaisquer procedimentos invasivos (Broadfield e Hamilton, 2006).

Intervenções dentárias precoces e definitivas, incluindo medidas abrangentes de higiene oral e de prevenção da cárie, reduzem o risco de complicações orais e sistêmicas durante o tratamento, e devem ser realizadas preferencialmente antes de iniciar a terapia oncológica (Mathur *et al.*, 2012; AAPD, 2015a).

O tratamento dentário de um paciente que irá receber quimioterapia ou radioterapia deve ser programado de forma que todos os procedimentos estejam concluídos 7 a 10 dias antes do início das sessões. De uma maneira geral, os profissionais devem evitar abordagens médico-dentárias com risco de fracasso (Barberia *et al.*, 2008).

De modo sistemático pode-se referir que o cuidado dentário e oral, antes do início da terapia do cancro, tem três objetivos principais (Tabela – VI) (Fonseca, 2000 *cit. in* AAPD, 2015a; Hong e Fonseca, 2008 *cit. in* AAPD, 2015a):

**Tabela – VI:** Objetivos do tratamento dentário antes da terapia oncológica.

<b>1.</b>	Identificar, estabilizar ou eliminar fontes de infeção potenciais e existentes e irritantes locais presentes na cavidade oral (sem atrasar o tratamento do cancro ou induzir complicações).
<b>2.</b>	Informar a equipa de oncológica acerca do estado de saúde oral do paciente, e discutir com ela o plano de tratamento e o melhor <i>timing</i> para o instituir.
<b>3.</b>	Educar o paciente e os pais/responsáveis sobre a importância da higiene oral, a fim de minimizar os problemas orais antes, durante e após o tratamento. Alertar sobre os possíveis efeitos agudos e a longo prazo da terapia oncológica na cavidade oral e no complexo craniofacial.

É essencial elaborar uma história médica detalhada do paciente que inclua: doença/condição (tipo, estagio, prognóstico), protocolo de tratamento (regime de condicionamento, cirurgia, quimioterapia, radioterapia, TCH), medicamentos (incluindo bifosfonatos), alergias, cirurgias, diagnósticos médicos secundários, estado hematológico (hemograma completo), estado de coagulação, estado imunológico, presença de cateteres venosos e contato do médico oncologista (AAPD, 2015a).

Após a recolha da história clínica, o segundo passo é a realização de um exame completo da cabeça, pescoço e intra-oral, avaliação da higiene oral e avaliação radiográfica geralmente ortopantomografia e *Bite-Wings*, e a elaboração do plano de tratamento (Barberia *et al.*, 2008).

É necessária uma perfeita interação dos vários elementos da equipa médica para maximizar resultados em todas as fases de tratamento. A equipa de oncologia deve fornecer ao odontopediatra informações atualizadas em relação ao estado de saúde do paciente e ao plano de tratamento oncológico que está a ser seguido. Por sua vez, o médico dentista deve informar os colegas sobre o estado de saúde oral da criança e prestar os cuidados preventivos e curativos necessários em cada etapa (Mathur *et al.*, 2012).

A avaliação hematológica nestes doentes é imprescindível para avaliar a viabilidade do tratamento médico-dentário e determinar a necessidade de profilaxia antibiótica, os critérios mais utilizados são a contagem absoluta de neutrófilos e contagem de plaquetas, mas outros testes para avaliação da coagulação podem ser utilizados (AAPD, 2015a).

No que se refere à contagem absoluta de neutrófilos:

- Maior que 2.000/mm<sup>3</sup>: não há necessidade de profilaxia antibiótica (*National Cancer Institute*, 2013 *cit. in* AAPD, 2015a; *Little et al.*, 2012 *cit. in* AAPD, 2015a);
- 1.000-2.000/mm<sup>3</sup>: decidir de acordo com o estado de saúde do paciente e os procedimentos dentários planeados. Alguns autores (*National Cancer Institute*, 2013 *cit. in* AAPD, 2015a; *Lala et al.*, 2011 *cit. in* AAPD, 2015a) indicam a realização de profilaxia antibiótica, seguindo as recomendações da *American Heart Association* (*Hong et al.*, 2010 *cit. in* AAPD, 2015a), quando a contagem absoluta de neutrófilos está entre 1.000 e 2.000/mm<sup>3</sup>. Se houver infecção presente ou suspeita de infecção oral deve ser discutido com a equipa médica a necessidade de terapia antibiótica mais agressiva;
- Menor que 1.000/mm<sup>3</sup>: adiar tratamentos dentários eletivos, apenas realizar tratamentos de urgência. Em casos de emergência, discutir o esquema de antibioticoterapia (profilaxia antibiótica versus cobertura antibiótica por um período de tempo) com a equipa médica, antes de prosseguir com o tratamento. Realizar os tratamentos dentários em meio hospitalar (*Sonis et al.*, 1995 2010 *cit. in* AAPD, 2015a).

No que refere-se à contagem de plaquetas:

- Maior que 75.000/mm<sup>3</sup>: nenhum apoio adicional é necessário;
- 40.000 a 75.000/mm<sup>3</sup>: discutir com a equipa oncológica a eventual necessidade de recorrer a uma transfusão de plaquetas antes e 24 horas após os procedimentos de cirurgia oral. Procedimentos locais para limitar a hemorragia incluem suturas, agentes hemostáticos, gazes compressivas e espumas de gelatina;

- Menor que 40.000/mm<sup>3</sup>: adiar o tratamento. Em caso de emergência médico-dentária, discutir com a equipa médica as medidas de suporte indicadas, antes de prosseguir: transfusão de plaquetas, internamento hospitalar para tratamento, medicação (por exemplo: ácido aminocapróico, ácido tranexâmico). Além disso, instituir medidas ação local, como colagénio microfibrilar e trombina tópica (*National Cancer Institute, 2013 cit. in AAPD, 2015a*).

Idealmente todos os cuidados dentários deverão ser concluídos antes do início do tratamento oncológico, na impossibilidade de assim ocorrer, a prioridade é a erradicação de fontes infecciosas (extração de dentes inficionados ou com lesões cáries graves) e tratamento de doenças periodontais. Está também recomendada a eliminação de fontes de irritação mucosa, o tratamento endodôntico de dentes permanentes com comprometimento pulpar, a restauração de dentes cariados e a substituição de restaurações insatisfatórias (Padmini e Bai, 2014; AAPD, 2015a). O Anexo IV apresenta na forma de tabela a cronologia do tratamento médico-dentário em pacientes oncológicos infantis.

Quando não é possível completar os tratamentos, devem realizar-se restaurações provisórias nos dentes cariados e os tratamentos dentários não urgentes serão adiados para quando o estado hematológico do paciente estabilizar (*National Cancer Institute, 2013 cit. in AAPD, 2015a; Lalla et al., 2011 cit. in AAPD, 2015a; Schubert e Peterson, 2009 cit. in AAPD, 2015a; Little et al., 2012 cit. in AAPD, 2015a*).

#### Tratamentos pulpares

Segundo a AAPD (2015a) até ao momento não existem estudos sobre a segurança a médio prazo da realização da terapia pulpar em dentes decíduos antes do início da quimioterapia e/ou radioterapia. Tendo em conta que as infeções pulpares, periapicais e da região da furca durante períodos de imunossupressão podem tornar-se uma séria ameaça à saúde das crianças, pensa-se que será preferível e menos arriscado, nestes doentes, optar pela exodontia de dentes decíduos com compromisso pulpar (*Semba et al., 1994 cit. in AAPD, 2015a; Schubert e Peterson, 2009 cit. in AAPD, 2015a; Lalla et al., 2011 cit. in AAPD, 2015a; Fonseca, 2011 cit. in AAPD, 2015a*).

Dentes que já sofreram terapia endodôntica e estão clínica e radiograficamente estáveis devem ser monitorizados periodicamente para detetar sinais de reabsorção interna devidas a infecções pulpares, periapicais ou da furca (AAPD, 2015a).

Nos dentes permanentes não vitais, que se apresentem sintomáticos, deve ser completado o tratamento endodôntico não cirúrgico, pelo menos uma semana antes do início da terapia do cancro, para que haja tempo suficiente para avaliar o sucesso do tratamento, antes da radio/quimioterapia (Fonseca, 2011 *cit. in* AAPD, 2015a; Lalla *et al.*, 2011 *cit. in* AAPD, 2015a; Little *et al.*, 2012 *cit. in* AAPD, 2015a).

Se isso não for possível, está indicada a extração. A extração é também o tratamento de escolha para os dentes em que não pode ser realizado o tratamento endodôntico completo numa única sessão. Nesse caso, após a extração recomenda-se terapia antibiótica (penicilina ou, para os doentes alérgicos à penicilina, clindamicina), durante cerca de uma semana (Sonis *et al.*, 1995 *cit. in* AAPD, 2015a; Lalla *et al.*, 2011 *cit. in* AAPD, 2015a; Little *et al.*, 2012 *cit. in* AAPD, 2015a).

O tratamento endodôntico dos dentes permanentes não vitais assintomáticos pode ser adiado, até que o estado hematológico do paciente seja estável (Peters *et al.*, 1993 *cit. in* AAPD, 2015a; Semba *et al.*, 1994 *cit. in* AAPD, 2015a; Fonseca, 2011 *cit. in* AAPD, 2015a; Little *et al.*, 2012 *cit. in* AAPD, 2015a).

#### Tratamentos restauradores

As cavidades de cárie devem ser restauradas de forma definitiva ou provisória dependendo da disponibilidade de tempo antes da terapia oncológica. Se o tempo disponível para o tratamento dentário é curto, as cavidades mais profundas, que comportem um maior risco de envolvimento pulpar, devem ser tratadas em primeiro lugar (National Cancer Institute, 2006).

As lesões cariosas incipientes ou pequenas podem ser tratadas com aplicações tópicas de fluoretos e/ou selantes até que o tratamento definitivo possa ser realizado (Lalla *et al.*, 2011 *cit. in* AAPD, 2015a).

### Tratamento Ortodôntico

Aparelhos ortodônticos e mantedores de espaço mal adaptados podem provocar lacerações da mucosa oral e aumentar o risco de invasão microbiana dos tecidos em profundidade, devendo por isso ser removidos antes de iniciar o tratamento oncológico (Lalla *et al.*, 2011 *cit. in* AAPD, 2015a). Além disso retêm facilmente restos alimentares e dificultam a higiene oral, o que pode aumentar o risco de infecção oral (Padmini e Bai, 2014)

Os aparelhos devem também ser removidos, se o paciente tem a falta de higiene oral, ou se o protocolo de tratamento antineoplásico ou regime condicionamento pré-TCH acarretarem risco de desenvolvimento de MO moderada a severa (Fonseca, 2011 *cit. in* AAPD, 2015a).

Aparelhos fixos simples (como arcos linguais), que não sejam irritantes para os tecidos moles, podem manter-se se o paciente apresentar higiene oral adequada (Schubert e Peterson, 2009 *cit. in* AAPD, 2015a; Fonseca, 2011 *cit. in* AAPD, 2015a).

Por outro lado, se o tratamento implica a irradiação da região craniofacial da criança, então, é necessário proceder à remoção dos aparelhos fixos, pois podem interferir com a zona de radiação e funcionar como obstáculo à radiação (Barberia *et al.*, 2008).

Aparelhos removíveis ou de contenção que se encontrem bem adaptados podem continuar a ser usados, desde que bem tolerados pelo paciente e com boa higiene oral (Sheller e Williams, 1996 *cit. in* AAPD, 2015a; Schubert e Peterson, 2009 *cit. in* AAPD, 2015a; Lalla *et al.*, 2011 *cit. in* AAPD, 2015a).

Os pacientes devem ser instruídos a higienizar corretamente o aparelho diariamente e a utilizar com uma solução antimicrobiana para evitar a contaminação e reduzir o risco de infecções orais (Lalla *et al.*, 2011 *cit. in* AAPD, 2015a).

### Tratamento Periodontal

Antes de iniciar o tratamento oncológico, as crianças devem ser submetidas a uma avaliação periodontal e se necessário iniciar o tratamento apropriado,

nomeadamente, eliminar depósitos de cálculo supra e/ou sub-gengivais e fazer raspagem e alisamento radicular quando indicado (Dodson, 2009 *cit. in* AAPD, 2015a; Saad *et al.*, 2012 *cit. in* AAPD, 2015a).

A extração dentária é o tratamento de escolha para os dentes com prognóstico periodontal reservado. Molares parcialmente erupcionados podem ser numa fonte de infeção, por causa das pericoronites. Deste modo, o tecido gengival que os recobre deve ser excisionado se o estado hematológico da criança o permitir (Schubert e Peterson, 2009 *cit. in* AAPD, 2015a; Little *et al.*, 2012 *cit. in* AAPD, 2015a).

#### Tratamentos de cirurgia oral

Dentes não restauráveis, raízes retidas, dentes com bolsas periodontais maiores que seis milímetros, dentes impactados sintomáticos ou que apresentem infeções agudas, perda óssea significativa, envolvimento da furca ou mobilidade, devem ser extraídos, idealmente, duas semanas antes do início da terapia oncológica para permitir uma cicatrização adequada. Dentes decíduos com mobilidade devem esfoliar naturalmente (Schubert e Peterson, 2009 *cit. in* AAPD, 2015a; Lalla *et al.*, 2011 *cit. in* AAPD, 2015a; Little *et al.*, 2012 *cit. in* AAPD, 2015a).

Os procedimentos cirúrgicos devem ser o mais atraumáticos possível, fazendo sempre a remoção das espículas ósseas cortantes e promovendo o fecho adequado da ferida operatória. Se existe infeção associada ao dente a extrair, devem ser prescritos antibióticos durante cerca de uma semana, e a seleção do princípio ativo deverá ser feita, idealmente, através de testes de sensibilidade antimicrobiana (Sonis *et al.*, 1995 *cit. in* AAPD, 2015a; Schubert e Peterson, 2009 *cit. in* AAPD, 2015a; Lalla *et al.*, 2011 *cit. in* AAPD, 2015a; Little *et al.*, 2012 *cit. in* AAPD, 2015a).

Para minimizar o risco de osteonecrose, ONR ou osteonecrose dos maxilares por bifosfonatos, os pacientes que fazem irradiação dos maxilares ou tratamento com bifosfonatos, como parte da oncoterapia, deverão ter todos os procedimentos cirúrgicos orais concluídos antes das referidas medidas serem instituídas (Dodson, 2009 *cit. in* AAPD, 2015a; Saad *et al.*, 2012 *cit. in* AAPD, 2015a).

### Tratamentos preventivos

Nos doentes oncológicos pediátricos é importante, instituir, logo, nesta fase, medidas preventivas: aplicação de selantes de fissura e fluoretos de ação tópica (que podem também ser prescritos para uso diário em gel ou solução), instruções de higiene oral e aconselhamento para uma dieta saudável, equilibrada e não cariogénica. Sempre com a preocupação de não atrasar o início da terapia oncológica (AAPD, 2015a).

#### **7. ii. Intervenções médico-dentárias durante o tratamento oncológico**

É durante o tratamento oncológico, devido à imunossupressão e também aos efeitos diretos da terapia antineoplásica sobre as células normais, que ocorrem na maioria das manifestações orais agudas, como MO, hemorragia gengival, xerostomia, infeções orais oportunistas (Williams e Martin, 1992 *cit in* Padmini e Bai, 2014).

Portanto, uma atenção especial deve ser dada a esta fase, visando sempre o tratamento das manifestações orais agudas da quimio e radioterapia, a diminuição do desconforto oral decorrente do tratamento oncológico, e a melhoria da qualidade de vida destes doentes (Arisawa *et al.*, 2005).

Estes efeitos colaterais orais não podem ser negligenciados, pois a sua gravidade pode colocar em risco a progressão do tratamento oncológico e a própria vida da criança (Arisawa *et al.*, 2005).

Deste modo, nesta fase, os objetivos dos cuidados médico-dentários são: (Tabela – VII) (AAPD, 2015a):

**Tabela – VII:** Objetivos do tratamento dentário durante a terapia oncológica.

1.	Manter a saúde oral da criança durante o tratamento antineoplásico.
2.	Tratar quaisquer manifestações orais que se possam desenvolver secundariamente e como consequência da terapia antineoplásica.
3.	Reforçar a importância da manutenção de uma higiene oral adequada a fim de minimizar os problemas/desconforto oral durante o tratamento.

Cinco a seis dias após o início da quimioterapia as contagens de células sanguíneas começam a descer, a mielossupressão causada pelos agentes quimioterapêuticos leva, frequentemente, a neutropenia, trombocitopenia e anemia (embora esta última surja mais tardiamente pois os eritrócitos apresentam tempo de vida mais longo). Estes efeitos secundários são graves e podem colocar a vida do doente em risco devido a infecções ou hemorragias (AAPD, 2015a).

Durante esta fase de imunossupressão os procedimentos médico-dentários eletivos não deverão ser realizados, devendo ser adiados para o final do tratamento oncológico, quando o paciente se encontrar já hematologicamente estável. Se surge uma emergência dentária, o médico dentista deve discutir o plano de tratamento com o oncologista que avaliará a necessidade implementar terapias médicas adicionais, como, antibioticoterapia, transfusão de plaquetas ou analgesia (AAPD, 2015a).

O paciente oncológico deve fazer consultas periódicas de avaliação da saúde oral durante a fase de tratamento, onde serão reforçadas as instruções de higiene e as recomendações relativas à dieta e ao uso de fluoretos, e avaliadas as complicações orais do tratamento (Broadfield e Hamilton, 2006; AAPD, 2015a).

### **7. iii. Intervenções médico-dentárias após o fim do tratamento oncológico**

Após a conclusão do tratamento de cancro, o paciente pode necessitar de tratamentos dentários, que podem, ou não, estar relacionados com o tratamento do cancro ou com o cancro (Broadfield e Hamilton, 2006). Esta fase pode, portanto, durar toda a vida do paciente (Barberia *et al.*, 2008).

A equipa dentária e a equipa médica devem continuar a colaborar reciprocamente para garantir que toda a informação clínica relevante é obtida e avaliada antes de qualquer procedimento (Broadfield e Hamilton, 2006).

Terminado o tratamento oncológico, o acompanhamento da saúde oral destes pacientes continua a ser necessário, e apresenta, nesta fase, três objetivos fundamentais (Tabela – VIII) (AAPD, 2015a):

**Tabela – VIII:** Objetivos do tratamento dentário após o fim da terapia oncológica.

1.	Manter uma excelente saúde oral.
2.	Reforçar junto do paciente e dos pais/responsáveis a importância da manutenção de uma boa higiene e saúde oral durante toda a vida.
3.	Tratar problemas dentários decorrentes dos efeitos secundários, a médio e longo prazo, da terapia do cancro.

Quanto mais jovem é a criança quando a doença oncológica tem início, mais efeitos a médio e longo prazo podem ser esperados (*National Cancer Institute, 2006*). Assim, nesta fase, o crescimento e desenvolvimento geral, incluindo o crescimento e desenvolvimento craniofacial e dentário devem ser cuidadosamente monitorizados (*Clinical Guidelines, 2012*).

O tratamento dentário destas crianças pode exigir uma abordagem multidisciplinar, envolvendo uma variedade de especialidades médico-dentárias para atender as necessidades do tratamento de cada indivíduo (AAPD, 2015a).

#### Tratamento ortodôntico

Após a conclusão do tratamento oncológico e estando a criança livre de doença há pelo menos dois anos, o tratamento ortodôntico pode ser iniciado ou retomado, desde que o risco de recidiva seja baixo e o paciente já não use fármacos imunossupressores (Sheller e Williams, 1996 *cit. in* AAPD, 2015a).

Uma completa avaliação dos distúrbios de desenvolvimento dentário causados pela terapia do cancro deverá ser realizada antes de iniciar o tratamento ortodôntico. Devem ser levadas em consideração as seguintes recomendações para tratar ortodônticamente pacientes com sequelas dentárias do tratamento oncológico (Dahllöf *et al.*, 2001 *cit. in* AAPD, 2015a):

1. usar aparelhos que minimizem o risco de reabsorção radicular;
2. usar forças mais leves;
3. terminar o tratamento mais cedo do que o habitual;
4. escolher a opção de tratamento mais simples que dê resposta às necessidades do paciente;

5. não tratar o maxilar inferior;

No entanto, as orientações específicas para o tratamento ortodôntico, incluindo a força e o ritmo ideais, permanecem por definir. Os pacientes que usaram ou usarão bisfosfonatos no futuro representam um desafio para os ortodontistas, pois embora tenha sido comprovado, em estudos animais que os bisfosfonatos inibem o movimento dentário, em humanos, continua por quantificar para que dose e tempo de tratamento com bisfosfonatos é que se faz sentir este efeito colateral (Zahrowski, 2007 *cit. in* AAPD, 2015a).

É sempre importante consultar os pais e médico assistente e alertá-los para os riscos e os benefícios do tratamento ortodôntico nestes pacientes (AAPD, 2015a).

Tratamentos de cirurgia oral

Nos pacientes que usam ou usaram bifosfonatos durante o tratamento oncológico ou que foram sujeitos a radioterapia dos maxilares, procedimentos cirúrgicos e tratamentos periodontais invasivos acarretam um risco importante de osteonecrose e osteorradionecrose. Assim, perante a necessidade realizar nestes doentes um destes procedimentos, será importante que o médico dentista em coordenação com o oncologista defina previamente estratégias que minimizem o risco de necrose óssea (Dodson, 2009 *cit. in* AAPD, 2015a; Saad *et al.*, 2012 *cit. in* AAPD, 2015a).

Procedimentos invasivos eletivos devem ser evitados nestes pacientes (Dahllöf *et al.*, 2001 *cit. in* AAPD, 2015a). Os doentes com um risco elevado de osteonecrose dos maxilares por bisfosfonatos são melhor controlados em coordenação com a equipa de oncologia, em ambiente hospitalar (AAPD, 2015a).

Tratamentos preventivos e restauradores

Novas cáries e tratamentos restauradores pendentes podem ser realizados, nesta fase, sem problemas para a saúde geral do paciente, desde que este se encontre hematologicamente estável. Os procedimentos preventivos devem continuar a ser realizados e os pacientes e seus responsáveis devem ser encorajados a continuar com higiene oral ótima e a evitar alimentos cariogénicos. A criança e os seus responsáveis

devem ser informados sobre a importância dessa prática para a saúde oral da criança e para o seu bem-estar global (*National Cancer Institute, 2006*).

O médico dentista deverá sempre solicitar as análises sanguíneas mais recentes, para avaliar o estado hematológico da criança antes de formular o plano de tratamento e iniciar os tratamentos dentários, em caso de dúvida deverá consultar o oncologista (*Mathur et al., 2012*).

De acordo com o *Pediatric Dental Health* recomendam-se consultas periódicas: a cada 3 meses para o primeiro ano após o tratamento e a cada 6 meses depois do primeiro ano (*Pediatric Dental Health*).

Contudo a AAPD refere que, o paciente oncológico, após o final do tratamento, deverá fazer uma consulta de reavaliação da saúde oral a cada seis meses, de preferência num período em que se encontre hematologicamente estável e sempre depois de revista a história médica. Havendo risco de xerostomia, cáries, trismo e/ou DEVH oral crónica, as consultas de reavaliação deverão ter uma periodicidade maior (AAPD, 2015a).

Nessas consultas periódicas de rotina, é essencial realizar uma avaliação cuidadosa dos tecidos extra e intra-orais (incluindo exames clínicos, radiológicos e/ou outros exames complementares de diagnóstico) para despiste de neoplasias secundárias na região da cabeça e pescoço (AAPD, 2015a).

A maioria das orientações relativas aos cuidados dentários e orais em pacientes pediátricos com cancro são válidas para as crianças com necessidade de TCH (Hong e Fonseca, 2008 *cit. in* AAPD, 2015a).

As principais diferenças no esquema terapêutico antineoplásico, nas crianças sujeitas a TCH são: o paciente recebe toda a quimioterapia e/ou irradiação total do corpo, num curto período de tempo, isto é alguns dias antes do transplante, segue-se a realização do enxerto e um período de imunossupressão prolongado pós-transplante (*Lalla et al., 2011 cit. in* AAPD, 2015a; *Schubert e Peterson, 2009 cit. in* AAPD, 2015a).

Assim sendo, todos os tratamentos dentários devem ser concluídos antes que paciente entre em imunossupressão, ou seja antes da fase de condicionamento (AAPD, 2015a).

É então na fase de précondicionamento, que todos os problemas orais da criança (cárie dentária, doença periodontal, infecção pulpar, periodontal ou periapical) devem ser resolvidos, sempre que possível (Broadfield e Hamilton, 2006).

Os cuidados dentários eletivos terão de ser adiados até que a recuperação imunológica ocorra, ou seja, pelo menos 100 dias após o TCH, ou mais se DEVH crónica ou outras complicações estiverem presentes (Lalla *et al.*, 2011 *cit. in* AAPD, 2015a; Schubert e Peterson, 2009 *cit. in* AAPD, 2015a).

Após o transplante de medula óssea, há uma profunda deterioração da função imunológica, portanto, durante o primeiro ano após o enxerto as crianças não devem realizar procedimentos dentários, com exceção de tratamentos preventivos e não-invasivos (*Pediatric Dental Health*).

Durante as fases de aplasia e recuperação medular a cavidade oral deve ser examinada periodicamente, não devendo contudo ser realizados quaisquer procedimentos dentários invasivos, incluindo destartarização e curetagem de tecidos moles, a não ser que sejam autorizados pela equipa médica, uma vez que o paciente ainda continua num estado de imunossupressão (Schubert e Peterson, 2009 *cit. in* AAPD, 2015a).

Se durante o período neutropénico existir necessidade emergente de tratamento dentário, o médico dentista deve consultar a equipa de hematologia/oncologia antes de avançar com o tratamento (AAPD, 2015a).

Em todas as fases de tratamento, os pacientes devem ser encorajados a otimizar a higiene oral e a evitar uma dieta cariogénica (Schubert e Peterson, 2009 *cit. in* AAPD, 2015a).

### III. CONCLUSÃO

O tratamento oncológico acarreta inúmeros efeitos colaterais agudos e crônicos na cavidade oral, sendo os mais frequentes: mucosite, hemorragia oral, disgeusia, infecções oportunistas, disfunção das glândulas salivares, cárie dentária, neurotoxicidade, osteorradição necrose, disfunção da articulação temporomandibular e anomalias do desenvolvimento dentário e craniofacial.

Estas alterações orais têm consequências graves para o paciente: dificultam a nutrição e a fala, causam dor e desconforto, agravam o estado emocional do doente, prolongam o tempo de internamento aumentando os custos de hospitalização, comprometem a continuação do tratamento oncológico e podem mesmo ser origem de infecções sistêmicas graves, por vezes fatais.

Neste sentido, o médico dentista deve fazer parte integrante da equipa multidisciplinar de profissionais de saúde (oncologista, hematologista, enfermeira, nutricionista, psicólogo, radiologista, entre outros), que trata a criança com cancro, por forma a contribuir para a prevenção e tratamento das manifestações orais do tratamento oncológico, aliviar a sua sintomatologia e minimizar a gravidade das suas consequências para a saúde oral, geral e bem-estar da criança.

Assim, o médico dentista deve:

- desempenhar um papel ativo na prevenção e tratamento de problemas orais nas crianças com cancro, e participar no diagnóstico precoce de neoplasias da cabeça e pescoço;
- conhecer as complicações orais decorrentes do tratamento oncológico e saber como e quando intervir, nos pacientes que necessitam de quimioterapia e/ou radioterapia e também nos que irão receber TCH;
- estar familiarizado com os protocolos de atendimento específicos para as crianças com cancro;
- comunicar com a equipa médica para: elaborar e manter atualizada a história médica do doente, obter informações sobre a neoplasia e sobre o plano de tratamento oncológico proposto, estar a par do estado hematológico e

imunológico do paciente nas diversas fases da terapia, transmitir os problemas de saúde oral diagnosticados e discutir o plano de tratamento médico-dentário.

É necessário sublinhar a importância dos protocolos de prevenção e tratamento dos problemas orais nas crianças com cancro, que deverão servir como guia da atuação dos profissionais de medicina dentária antes, durante e após o tratamento antineoplásico.

Importa também salientar que a incidência e a gravidade das complicações orais **podem ser** reduzida através da eliminação das fontes de infeção ou irritação antes de iniciar o tratamento oncológico e da implementação de medidas preventivas antes, durante e após o tratamento.

Logo, estas crianças deverão ser incluídas em programas preventivos médico-dentários nas unidades pediátricas das instituições de cuidados de saúde oncológicos, a fim de garantir cuidados orais e aconselhamento especializado, que contribuirão para melhorar a qualidade de vida da criança e para a diminuir a sua morbilidade e mortalidade.

#### IV. BIBLIOGRAFIA

American Academy of Pediatric Dentistry (2015a). Guideline on Dental Management of Pediatric Patients Receiving Chemotherapy, Hematopoietic Cell Transplantation, and/or Radiation Therapy, *Clinical Guidelines*, 36(6), pp. 293-301.

American Academy of Pediatric Dentistry (2015b). Guideline on Xylitol Use in Caries Prevention, *Clinical Guidelines*, 36(6), pp. 175-178.

American Academy of Pediatric Dentistry (2013). Guideline on Dental Management of Pediatric Patients Receiving Chemotherapy, Hematopoietic Cell Transplantation, and/or Radiation, *Clinical Guidelines*, 34(6), pp. 280-286.

Alberth, M. *et alii.* (2006). Significance of Oral Candida Infections in Children with Cancer, *Pathology Oncology Research*, 12(4), pp. 237-241.

Allen, G., Logan, R., Gue, S. (2010). Oral Manifestations of Cancer Treatment in Children: A Review of the Literature, *Clinical Journal of Oncology Nursing*, 14(4), pp. 481-490.

Alterio, D. *et alii.* (2007). Cancer Treatment-induced Oral Mucositis, *Anticancer Research*, 27, pp. 1105-1126.

American Cancer Society (2015). Cancer in children. American Cancer Society. [Em linha]. Disponível em <<<http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/002287-pdf.pdf>>> [Consultado em 29/03/2015].

Andrade, F. A., Santos, P. S. S., Freitas, R. R. (2008). Manifestações bucais em paciente com leucemia mieloide aguda, *Arquivos Médicos dos Hospitais e da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo*, 53(2), pp. 85-87.

Anirudhan, D., Bakhshi, S., Xess, I. (2008). Etiology and Outcome of Oral Mucosal Lesions in Children on Chemotherapy for Acute Lymphoblastic Leukemia, *Indian Pediatrics*, 45(17), pp. 47-51.

Archer, N. M. e Vrooman, L. M. (2014). Leukemia and Lymphoma. *In: Rahbar, R. et al. Pediatric Head and Neck Tumors*. New York, Publisher Springer, pp 211-219.

Arisawa, E. A. L. *et alii*. (2005). Efeitos colaterais da terapia antitumoral em pacientes submetidos à químico e à radioterapia. *Revista Biociências*, Taubaté, 11(1-2), pp. 55-61.

Arndt, V. *et alii*. (2007). Up-to-date monitoring of childhood cancer long-term survival in Europe: tumours of the sympathetic nervous system, retinoblastoma, renal and bone tumours, and soft tissue sarcomas. European Society for Medical Oncology. *Annals of Oncology*, 18, pp. 1722–1733.

Atlas da Saúde (2013). Cancros hematológicos: Linfoma, Leucemia e Mieloma múltiplo. [Em linha]. Disponível em <<<http://www.atlasdasaude.pt/publico/content/linfoma-leucemia-e-mieloma-multiplo>>> [Consultado em 01/07/2015].

Babu, N. S. V. e Kavyashree, B. S. (2015). Comparative Evaluation of Oral Health Status in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia, *International Journal of Scientific Study*, 2(10), pp. 52-55.

Barbería, E. *et alii*. (2008). Paediatric patients receiving oncology therapy: review of the literature and oral management guidelines, *European Journal of Paediatric Dentistry*, 9(4), pp. 188-196.

Barbosa, A.M., Ribeiro, D.M., Caldo-Teixeira, A.S. (2010). Knowledge and practices of oral health on hospitalized children with cancer. *Ciência & Saúde Coletiva*, 15(1), pp. 1113-1122.

Battle, M. *et alii*. (2014). Usefulness and safety of oral cryotherapy in the prevention of oral mucositis after conditioning regimens with high dose melphalan for autologous stem cell transplantation for lymphoma and myeloma, *European Journal of Haematology*, 9(6), pp. 487–491.

Baygin, O., Tüzüner, T., Tanriver, M. (2012). Microdontia Associated with the Use of Radiotherapy and Chemotherapy of a Non-Hodgkin Lymphoma: Report of Two Cases, *Journal of Dental Faculty of Atatürk University*, 22(1), pp. 77-82.

Belfield, P. M. e Dwyer, A. A. (2004). Oral complications of childhood cancer and its treatment: current best practice, *European Journal of Cancer*, 40, 1035-1041.

Braga, P.E, Latorre, M. R. D. O, Curado, M. P. (2002). Childhood cancer: a comparative analysis of incidence, mortality, and survival in Goiania (Brazil) and other countries, *Caderno de Saúde Pública*, 18(1), pp. 33-44.

Broadfield, L. e Hamilton, J. (2006). *Best Practice Guidelines for the Management of Oral Complications from Cancer Therapy*. Supportive Care Cancer Site Team, Cancer Care, Nova Scotia, pp. 1-104.

Camargo, J. D. F., Batistella, F. I. D., Ferreira, S. L. M. (2004). Complicações Bucais Imediatas do Tratamento Oncológico Infantil: Identificação, Prevenção e Tratamento, *Revista Íbero-americana de Odontopediatria Odontologia do Bebê*, 7(36), 177-184.

Cardoso, M. F. A. *et alii*. (2005). Prevenção e controle das sequelas bucais em pacientes irradiados por tumores de cabeça e pescoço, *Radiologia Brasileira*, 38(2), pp. 107-115.

Carrillo, C. *et alii*. (2010). Dental Approach in The Pediatric Oncology Patient: Characteristics of the Population Treated at The Dentistry Unit in a Pediatric Oncology Brazilian Teaching Hospital, *Clinical Science*, 65(6), pp. 569-373.

Cheng, K. K. F., Chang, A. M., Yuen, M. P. (2004). Prevention of oral mucositis in paediatric patients treated with chemotherapy: a randomised crossover trial comparing two protocols of oral care, *European Journal of Cancer*, 40(8), pp. 1208-1216.

Clinical Guidelines (2012). The Oral Management of Oncology Patients Requiring Radiotherapy, Chemotherapy and/or Bone Marrow Transplantation, *The Royal College of Surgeons of England/The British Society for Disability and Oral Health*, pp. 1-58.

Cortes-Ramírez, J. *et alii*. (2014). Oral alterations in children with cancer. Literature review, *Journal of Oral Research*, 3(4), pp. 262-268.

Costa, V. (2007a). Informação específica sobre os vários tipos de cancro: leucemia e linfoma, Instituto Português de Oncologia. [Em linha]. Disponível em <<[http://www.oncologiapediatrica.org/index.php?site/ver\\_artigo/31](http://www.oncologiapediatrica.org/index.php?site/ver_artigo/31)>> [Consultado em 30/06/2015].

Costa, R. C. L. *et alii.* (2007b). Manifestações bucais em pacientes infanto-juvenis submetidos a tratamento antineoplásico: Revisão de Literatura, *NewsLab*, 84, pp. 130-142.

Dahllof, G. (2008). Oral and Dental Late Effects after Pediatric Stem Cell Transplantation, *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 14, pp. 81-83.

Deliverska, E. G. e Krasteva, A. (2013). Oral Signs of Leukemia and Dentalmanagement – literature data and case report, *Journal of IMAB*, 19(4) pp. 388-391.

Eduardo, F. P. *et alii.* (2014). Efficacy of cryotherapy associated with laser therapy for decreasing severity of melphalan-induced oral mucositis during hematological stem-cell transplantation: a prospective clinical study, *Hematological Oncology*, pp. 1-7.

Elad, S. *et alii.* (2015). Basic oral care for hematology–oncology patients and hematopoietic stem cell transplantation recipients: a position paper from the joint task force of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer/International Society of Oral Oncology and the European Society for Blood and Marrow Transplantation, *Support Care Cancer*, 23, pp. 223–236.

Emídio, T. C. S. *et alii.* (2010). Oral manifestations of leukemia and antineoplastic treatment – a literature review (part II), *Brazilian Journal of Health*, 1, pp. 136-149.

Epstein, J. B. *et alii* (2012). Oral Complications of Cancer and Cancer Therapy: From Cancer Treatment to Survivorship, *Cancer Journal for Clinicians*, 62, pp. 400–422.

Epstein, J. B. *et alii.* (2001). Benzydamine HCl for Prophylaxis of RadiationInduced Results from a Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial Oral Mucositis, *Cancer*, 92(4), pp. 875-885.

Farias, J. G. *et alii* (2009). Linfoma não-Hodgkin de células T em cavidade oral: relato de caso, *Revista Brasileira de Odontologia*, 66(1), pp. 122-126.

Fayle, S. A. e Curzon, M. E. J. (1991). Oral complications in pediatric oncology patients, *Pediatric Dentistry*, 13(5), pp. 289-295.

Fonseca, M. A. (2004). Dental Care of the Pediatric Cancer Patient, *Pediatric Dentistry*, 26(1), pp. 53-57.

Franch, A. M., Esteve, C. G., Pérez, M. G. S. (2011). Oral manifestations and dental management of patient with leukocyte alterations, *Journal of Clinical and Experimental Dentistry*, 3(1), pp. 53-59.

Gomes, R. *et alii*. (2004). Comportamento parental na situação de risco do cancro infantil, *Análise Psicológica*, 3(22), pp. 519-531.

Gondim, F. M., Gomes, I. P., Firmino, F. (2010). Prevenção e Tratamento da Mucosite Oral, *Revista de Enfermagem UERJ*, 18(1), pp. 67-74.

Gravina, H. G. *et alii*. (2007). Oral Candidiasis in children and adolescents with cancer. Identification of Candida species, *Medicina Oral Patologia Oral y Cirugia Bucal*. 1;12(6), pp. 419-423.

Holt, E. R. *et alii*. (2015). Oral Manifestations of Cancer Therapies: Advice for the Medical Team, *The Journal for Nurse Practitioners*, pp. 253-259.

Hong, C.H. e Fonseca, M. (2008). Considerations in the pediatric population with cancer, *Dental Clinics of North America*, 52, pp. 155-181.

Kaatsch, P. (2010). Epidemiology of childhood cancer. *Cancer Treatment Reviews*, 36(4), pp. 277-285.

Katraci, N. *et alii*. (2012). Evaluation of the effect of cryotherapy in preventing oral mucositis associated with chemotherapy: A randomized controlled trial, *European Journal of Oncology Nursing*, 16, pp. 339-344.

Kroetz, F. M. e Czulniak, G. D. (2003). Alterações Bucais e Conduas Terapêuticas em Pacientes Infanto-Juvenis Submetidos a Tratamentos Anti-Neoplásicos, *Publicatio UEPG: Ciências Biológicas e da Saúde*, 9(2), pp. 41-48.

Lalla, R. V. *et alii* (2014). MASCC=ISOO Clinical Practice Guidelines for the Management of Mucositis Secondary to Cancer Therapy, *Cancer*, 15, pp. 1453- 1461.

- Lalla, R. V. *et alii*. (2010). A systematic review of oral fungal infections in patients receiving cancer therapy, *Support Care Cancer*, 18(8), pp. 985-992.
- Lopes, I. A., Nogueira, D. N., Lopes, I. A. (2012). Manifestações Oraís Decorrentes da Quimioterapia em Crianças de um Centro de Tratamento Oncológico, *Pesquisa brasileira em Odontopediatria e Clínica integrada*, 12(1), pp. 113-119.
- Lopes, L. F., Camargo, B., Bianchi, A. (2000). Os efeitos tardios do tratamento do câncer infantil, *Revista da Associação Médica Brasileira*, 46(3), pp. 277-284.
- López, B. C., Esteve, C. G., Pérez, M. G. S. (2011). Dental treatment considerations in the chemotherapy patient, *Journal of Clinical and Experimental Dentistry*, 3(1), pp. 31-42.
- López, J. L. *et alii*. (2000). Evaluación y prevención de las complicaciones orales en los pacientes transplantados de medula ósea, estudio clínico, *Medicina Oral*, 5(5), pp. 345-354.
- Luiz, A. C. *et alii*. (2008). Alterações bucais e cuidados orais no paciente transplantado de medula ósea, *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*, 30(6), pp. 480-487.
- Lula, E. C. O. *et alii*. (2007). Chemotherapy-induced oral complications in leukemic patients, *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*, 71, pp. 1681-1685.
- Makin, G. (2013). Principles of chemotherapy, *Paediatrics and Child Health*, 24(4), pp. 161-165.
- Martins, A. C. M., Caçador, N. P., Gaeti, W. P. (2002). Complicações bucais da quimioterapia antineoplásica, *Acta Scientiarum*, 24(3), pp. 663-670.
- Mathur, V. P. *et alii* (2012). Oral health in children with leukemia, *Indian Journal Palliative Care*, 18(1), pp. 12-18.
- Merino e Sánchez (2005). Aspectos odontoestomatológicos en oncología infantil, *Medicina Oral Patología Oral y Cirugía Bucal*, 10, pp. 41-47.

Minicucci, E. M., Lopes, L. F., Crocci, A. J. (2003). Dental abnormalities in children after chemotherapy treatment for acute lymphoid leukemia, *Leukemia Research*, 27, pp. 45-50.

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

National Cancer Institute (2014). Oral Complications of Chemotherapy and Head/Neck Radiation. [Em linha]. Disponível em <<<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0032604/>>> [Consultado em 01/07/2015].

Oberoi, S. *et alii*. (2014). Effect of Prophylactic Low Level Laser Therapy on Oral Mucositis: A Systematic Review and Meta-Analysis, *Plos One*, 9(9), pp. 1-10.

Oliveira, J. S. *et alii*. (2007). Conducta odontológica en pacientes pediátricos portadores de leucemia, *Revista Cubana de Estomatologia*, 44(4), pp. 1-12.

Padmini, C. e Bai, K. Y. (2014). Oral and Dental Considerations in Pediatric Leukemic Patient, *Hindawi Publishing Corporation ISRN Hematology*, pp. 1-11.

Paes, R. A. P. *et alii* (2002). Classificação da Organização Mundial de Saúde para as neoplasias dos tecidos hematopoiético e linfóide: proposta de padronização terminológica em língua portuguesa do grupo de hematopatologia da Sociedade Brasileira de Patologia, *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*, 38(3), pp. 237-239.

Patil, K. *et alii* (2007). Burkitt's lymphoma in an Indian girl: A case report, *Journal of Indian Society of Pedodontics and Preventive Dentistry*, 16, pp. 194-199.

Pediatric Dental Health. Childhood Acute Lymphoblastic and Leukemia: An Overview. [Em Linha]. Disponível em <<<http://www.dentalresource.org/topics28.htm>>> [Consultado em 22/06/2015].

Portella, A. V. T. *et alii*. (2013). Herpes-zoster and post-herpetic neuralgia, *Revista Dor.*, 14(3), pp. 210-215.

Rampini, M. P. *et alii.* (2009). Utilização do Lase de Baixa Potência para a Prevenção de Mucosite Oral: revisão de literatura, *Revista Brasileira de Cancerologia*, 55(1), pp. 59-68.

RORCentro (2014). Registo Oncológico Nacional 2008. Instituto Português de Oncologia Francisco Gentil – EPE, ROR-Centro. [Em linha] Disponível em <<[http://www.rorcentro.com.pt/Data/RORCentro/Publica%C3%A7%C3%A3o\\_Nacional\\_2008.pdf](http://www.rorcentro.com.pt/Data/RORCentro/Publica%C3%A7%C3%A3o_Nacional_2008.pdf)>> [Consultado em 24/04/2015].

Salem, K. *et alii.* (2014). Estimating The Density of Candida Albicans in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia (A Pilot Study), *Journal of Dentomaxillofacial Radiology, Pathology and Surgery*, 3(1), pp. 1-8.

Santos, L. L. e Teixeira, L. M. (2011). *Oncologia oral*, Lisboa, Lidel, p. 215.

Shah, N. N. e Wayne, A. S. (2015). Leukemia and Lymphoma. *In: Wiener, L. S et al. Pediatric Psycho-Oncology: A Quick Reference on the Psychosocial Dimensions of cancer Symptom Management*, 2ª Edição. Publisher Oxford University Press, pp. 3-10.

Thomaz, E. B. A. F. *et alii.* (2013). Longitudinal assessment of immunological and oral clinical conditions in patients undergoing anticancer treatment for leukemia, *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*, 77, pp. 1088-1093.

Vieira, A. C. F. e Lopes, F. F. (2006). Mucosite oral: efeito adverso da terapia antineoplásica, *Revista de Ciências Médicas e Biológicas*, 5(3), pp. 268-274.

WHO (2014). World Cancer Report. International Agency for Research on Cancer (IARC). [Em linha]. Disponível em <<[http://www.who.int/cancer/media/news/Childhood\\_cancer\\_day/en/](http://www.who.int/cancer/media/news/Childhood_cancer_day/en/)>> [Consultado em 13/03/2015].

WHO (2013). Latest world cancer statistics Global cancer burden rises to 14.1 million new cases in 2012: Marked increase in breast cancers must be addressed. Lyon/Geneva, Press release 223. [Em linha]. Disponível em <<[http://www.iarc.fr/en/media-centre/pr/2013/pdfs/pr223\\_E.pdf](http://www.iarc.fr/en/media-centre/pr/2013/pdfs/pr223_E.pdf)>> [Consultado em 2/04/2015].

Wogelius, P. *et alli.* (2008). A Population-Based Observational Study of Dental Caries Among Survivors of Childhood Cancer, *Pediatric Blood & Cancer*, 50, pp. 1221-1226.

Wong, H. M. (2014). Oral Complications and Management Strategies for Patients Undergoing Cancer Therapy, *The Scientific World Journal*, pp.1-14.

Xavier, A. M. e Hegde, A. M. (2010). Preventive Protocols and Oral Management in Childhood Leukemia - the Pediatric Specialist's Role, *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 11, pp. 39-43.

Zerbini, M. C. N. *et alii* (2011). Classificação dos tumores hematopóéticos e linfóides de acordo com a OMS: padronização da nomenclatura em língua portuguesa, 4ª edição, *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*, 47(6), pp. 643-648.

## ÍNDICE DE ANEXOS

	<b>Pág.</b>
<b>Anexo – I</b> Classificação da OMS para neoplasias dos tecidos linfóides e hematopoiético. ....	<b>87</b>
<b>Anexo – II:</b> Diretrizes da MASCC/ISOO para a prevenção e tratamento da MO. ....	<b>94</b>
<b>Anexo – III:</b> Fármacos usados no tratamento das infecções orais em pacientes oncológicos. ....	<b>96</b>
<b>Anexo – IV:</b> Cronologia do tratamento médico-dentário em pacientes oncológicos infantis. ....	<b>97</b>

**Anexo – I**

Classificação da OMS para neoplasias dos tecidos linfoides e hematopoiético. Adaptado de Zerbini *et al.*, 2011.

<b>Neoplasias dos tecidos linfoides e hematopoiético</b>	
<b>I. Neoplasias mieloproliferativas</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Leucemia mielóide crônica <i>BCR-ABL1</i> positiva (LMC/<i>BCR-ABL1</i>+) [9875/3]</li> <li>• Leucemia neutrofilica crônica (LNC) [9963/3]</li> <li>• Policitemia vera (PV) [9950/3]</li> <li>• Mielofibrose primária (MFP) [9961/3]</li> <li>• Trombocitemia essencial (TE) [9962/3]</li> <li>• Leucemia eosinofílica crônica, sem outras especificações (LEC, SOE) [9964/3]</li> <li>• Mastocitose                         <ul style="list-style-type: none"> <li>- Mastocitose cutânea (MC) [9740-1]</li> <li>- Mastocitose sistêmica indolente (MSI) [9741/1]</li> <li>- Mastocitose sistêmica agressiva (MSA) [9741/3]</li> <li>- Mastocitose sistêmica associada à doença clonal hematológica de linhagem não mastocitária (MS-DCHNM) [9741/3]</li> <li>- Leucemia de mastócitos (LM) [9742/3]</li> <li>- Sarcoma de mastócitos (SMA) [9740/3]</li> <li>- Mastocitoma extracutâneo (MEC) [9740/1]</li> </ul> </li> <li>• Neoplasia mieloproliferativa inclassificável (NMI) [9975/3]</li> </ul>
<b>II. Neoplasias mielóide e linfoides com eosinofilia e anormalidades dos genes <i>PDGFRA</i>, <i>PDGFRB</i> ou <i>FGFR1</i></b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Neoplasias mielóide e linfoides com rearranjo do gene <i>PDGFRA</i> [9965/3]</li> <li>• Neoplasias mielóide com rearranjo do gene <i>PDGFRB</i> [9966/3]</li> <li>• Neoplasias mielóide e linfoides com anomalias do gene <i>FGFR1</i> [9967/3]</li> </ul>
<b>III. Neoplasias mieloproliferativas/mielodisplásica (NMP/MD)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Leucemia mielomonocítica crônica (LMMC) [9945/3]</li> <li>• Leucemia mielóide crônica atípica <i>BCR-ABL1</i> negativa (LMC, <i>BCR/ABL1</i> neg) [9876/3]</li> <li>• Leucemia mielomonocítica crônica juvenil (LMMCJ) [9946/3]</li> <li>• Neoplasia mieloproliferativa/mielodisplásica inclassificável (NMP/MD-I) [9975/3]</li> <li>• Anemia refratária com sideroblastos em anel associada à intensa trombocitose (<i>ARSA/T</i>) [9982/3]</li> </ul>
<b>IV. Síndromes mielodisplásica (SMD)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Citopenia refratária com displasia (de uma linhagem ou unilinear) (CR)                         <ul style="list-style-type: none"> <li>- Anemia refratária (SMD/CR-AR) [9980/3]</li> <li>- Neutropenia refratária (SMD/CR-NR) [9991/3]</li> <li>- Trombocitopenia refratária (SMD/CR-TR) [9992/3]</li> </ul> </li> <li>• Anemia refratária com sideroblastos em anel (SMD/<i>ARSA</i>) [9982/3]</li> <li>• Citopenia refratária com displasia (de múltiplas linhagens ou multilinear) (SMD/CR-DML) [9985/3]</li> <li>• Anemia refratária com excesso de blastos (SMD/<i>AREB</i>) [9983/3]</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Síndrome mielodisplásica associada a del (5q) isolada (SMD/5q-) [9986-3]</li> <li>• Síndrome mielodisplásica, inclassificável (SMD/I) [9989/3]</li> <li>• Síndrome mielodisplásica pediátrica (SMD-P)             <ul style="list-style-type: none"> <li>- Citopenia refratária pediátrica (SMD-P/CR) [9985-3]</li> </ul> </li> </ul>
<p><b>V. Leucemia mieloide aguda (LMA) e neoplasias de células precursoras relacionadas</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• LMA com anormalidades genéticas recorrentes             <ul style="list-style-type: none"> <li>- LMA com t(8;21)(q22;q22); <i>RUNX1-RUNX1T1</i> [9896/3]</li> <li>- LMA com inv(16)(p13.1;q22); <i>CBFB-MYH11</i> [9871/3]</li> <li>- Leucemia promielocítica aguda (LPMA) com t(15;17)(q22;q12); <i>PML-RARA</i> [9866/3]</li> <li>- LMA com t(9;11)(p22;q23); <i>MLLT3-MLL</i> [9897/3]</li> <li>- LMA com t(6;9)(p23;q34); <i>DEK-NUP214</i> [9865/3]</li> <li>- LMA com inv(3)(q21;q26.2) ou t(3;3)(q21;q26.2); <i>RPNI-EVII</i> [9869/3]</li> <li>- LMA (megacarioblástica) com t(1;22)(p13;q13); <i>RBM15-MKLI</i> [9911/3]</li> <li>- LMA com mutação de <i>NPM1</i> [9861/3]</li> <li>- LMA com mutação de <i>CEBPA</i> [9861/3]</li> </ul> </li> <li>• LMA com Alterações relacionadas com mielodisplasia (LMA/MD) [9895/3]</li> <li>• Neoplasias mieloides relacionadas com terapia (NM-T) [9920/3]</li> <li>• Leucemia mieloide aguda, SOE (LMA, SOE) [9861/3]             <ul style="list-style-type: none"> <li>- LMA com diferenciação mínima [9872/3]</li> <li>- LMA sem maturação [9873/3]</li> <li>- LMA com maturação [9874/3]</li> </ul> </li> <li>- Leucemia mielomonocítica aguda (LMMA) [9867/3]</li> <li>- Leucemia monoblástica (LMoB) e leucemia monocítica (LMoC) [9891/3]</li> <li>- Leucemia eritroide aguda (LEA) [9840/3]</li> <li>- Leucemia megacarioblástica aguda (LMegA) [9910/3]</li> <li>- Leucemia basofílica aguda (LBA) [9870/3]</li> <li>- Panmielose aguda com mielofibrose (PMA-MF) [9931/3]</li> <li>• Sarcoma mieloide (SM) [9930/3]</li> <li>• Proliferações mieloides relacionadas com síndrome de Down             <ul style="list-style-type: none"> <li>- Mielopoese anormal transitória (D-MAT) [9898/1]</li> <li>- Leucemia mieloide associada à síndrome de Down (D-LMA) [9898/3]</li> </ul> </li> <li>• Neoplasia da célula dendrítica plasmocitoide blástica (NCDPB) [9727/3]</li> </ul>
<p><b>VI. Leucemias agudas de linhagem ambígua</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Leucemia aguda indiferenciada (LAI) [9801/3]</li> <li>• Leucemia aguda de fenótipo misto (LAFM) com t(9;22)(q34;q11.2); <i>BCR-ABL1</i> [9806/3]</li> <li>• Leucemia aguda de fenótipo misto (LAFM) com t(v;11q23); <i>MLL</i> rearranjado [9807/3]</li> <li>• Leucemia aguda de fenótipo misto (LAFM) B/mieloide, SOE [9808/3]</li> <li>• Leucemia aguda de fenótipo misto (LAFM)</li> </ul>

	<p>T/mieloide, SOE [9808/3]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Leucemia/linfoma linfoblástico de células NK (LLL-NK)</li> </ul>
<p><b>VII. Neoplasias de células linfoides precursoras</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Leucemia/linfoma linfoblástico B (LLL-B)</li> <li>- Leucemia/linfoma linfoblástico B, SOE [9811/3]</li> <li>- Leucemia/linfoma linfoblástico B, com anormalidades genéticas recorrentes</li> <li>◊ Leucemia/linfoma linfoblástico B com t(9;22)(q34;q11.2); <i>BCR-ABL1</i>[9812/3]</li> <li>◊ Leucemia/linfoma linfoblástico B com t(v;11q23); <i>MLL</i> rearranjado [9813/3]</li> <li>◊ Leucemia/linfoma linfoblástico B com t(12;21)(p13;q22); <i>TEL-AML1(ETV6-RUNX1)</i> [9814/3]</li> <li>◊ Leucemia/linfoma linfoblástico B com hiperdiploidia [9815/3]</li> <li>◊ Leucemia/linfoma linfoblástico B com hipodiploidia [9816/3]</li> <li>◊ Leucemia/linfoma linfoblástico B com t(5;14)(q31;q32); <i>IL3/IGH</i>[9817/3]</li> <li>◊ Leucemia/linfoma linfoblástico B com t(1;19)(q23;p13.3); <i>E2A-PBX1 (TCF3-PBX1)</i> [9813/3]</li> <li>• Leucemia/linfoma linfoblástico T (LLL-T) [9837/3]</li> </ul>
<p><b>VIII. Neoplasias de células linfoides B maduras</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Leucemia linfoide crônica/linfoma linfocítico (LLC/LL) [9823/3]</li> <li>• Leucemia prolinfocítica B (LP-B) [9833/3]</li> <li>• Linfoma B da zona marginal esplênica (LZME)[9689/3]</li> <li>• Tricoleucemia (TRL) [9940/3]</li> <li>• <i>Linfoma/leucemia esplênico de células B, inclassificável</i> [9591/3]</li> <li>- <i>Linfoma esplênico difuso da polpa vermelha, de linfócitos B pequenos</i> [9591/3]</li> <li>- <i>Tricoleucemia variante (TRL-V)</i> [9591/3]</li> <li>• Linfoma linfoplasmocítico (LLPL) [9671/3]</li> <li>- Macroglobulinemia de Waldeström (MW) [9761/3]</li> <li>• Doenças da cadeia pesada (DCP) [9762/3]</li> <li>- Doença da cadeia pesada alfa [9762/3]</li> <li>- Doença da cadeia pesada gama [9762/3]</li> <li>- Doença da cadeia pesada mu [9762/3]</li> <li>• Mieloma múltiplo (MM) [9732/3]</li> <li>• Plasmocitoma solitário do osso [9731/3]</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Plasmocitoma extraósseo [9734/3]</li> <li>• Linfoma da zona marginal extranodal do tecido linfoide associado à mucosa (Linfoma MALT) [8688/3]</li> <li>• Linfoma da zona marginal nodal (LZMN) [9699/3]</li> <li>- <i>Linfoma da zona marginal nodal pediátrico (LZMN-P) [9699/3]</i></li> <li>• Linfoma folicular (LF) [9690/3]</li> <li>- <i>Linfoma folicular pediátrico (LF-P) [9690/3]</i></li> <li>• Linfoma centrofolicular primário da pele (LF-Pele) [9597/3]</li> <li>• Linfoma de células do manto (LCM) [9673/3]</li> <li>• Linfoma difuso de grandes células B, SOE (LDGCB, SOE) [9680/3]</li> <li>√ Linfoma de grandes células B rico em células T e histiócitos (LGCB-RTH) [9688/3]</li> <li>- Linfoma difuso de grandes células B do sistema nervoso central (LDGCB-SNC) [9680/3]</li> <li>- Linfoma difuso de grandes células B da pele, tipo "da perna" (LDGCB-perna) [9680/3]</li> <li>- <i>Linfoma difuso de grandes células B EBV-positivo do idoso (LDGCB-EBV + idoso) [9680/3]</i></li> <li>• Linfoma difuso de grandes células B associado à inflamação crônica (LDGCB-IC) [9680/3]</li> <li>• Granulomatose linfomatoide (GL) [9766/1]</li> <li>• Linfoma de grandes células B do mediastino (tímico) (LGCB-Med) [9679/3]</li> <li>• Linfoma de grandes células B intravascular (LGCB-IV) [9712/3]</li> <li>• Linfoma de grandes células B ALK-positivo (LGCB-ALK+) [9737/3]</li> <li>• Linfoma plasmoblástico (LPb) [9735/3]</li> <li>• Linfoma de grandes células B com origem na D. de Castleman multicêntrica associada ao HHV-8 (LGCB/DCM-HHV8+) [9738/3]</li> </ul>
--	---

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Linfoma primário de efusões (LPE) [9678/3]</li> <li>• Linfoma de Burkitt (LB) [9687/3]</li> <li>• <i>Linfoma de células B inclassificável, com características intermediárias entre o LDGCB e o Linfoma de Burkitt (LBI-LDGCB/LB) [9680/3]</i></li> <li>• <i>Linfoma de células B inclassificável, com características intermediárias entre o LDGCB e o Linfoma de Hodgkin (LBI-LDGCB/LH) [9596/3]</i></li> </ul>
<p><b>IX. Neoplasias de células T e NK maduras</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Leucemia prolinfocítica de células T (LPL-T) [9834/3]</li> <li>• Leucemia linfocítica de células T granulares grandes (LLTGG) [9831/3]</li> <li>- <i>Doença linfoproliferativa crônica de células NK (DLPC-NK) [9831/3]</i></li> <li>• Leucemia agressiva de células NK (LA-NK) [9948/3]</li> <li>• Doença linfoproliferativa sistêmica de células T EBV+ da pediátrica (DLPST-EBV+I) [9724/3]</li> <li>• Linfoma <i>Hydroa vacciniforme simile</i> (LHV) [9725/3]</li> <li>• Leucemia/linfoma de células T do adulto (LLTA) [9827/3]</li> <li>• Linfoma de células NK/T, tipo nasal (LNK/T-nasal) [9719/3]</li> <li>• Linfoma de células T associado à enteropatia (LT-E) [9717/3]</li> <li>• Linfoma de células T hepatoesplênico (LT-HE) [9716/3]</li> <li>• Linfoma de células T subcutâneo paniculite-símile (LT-SPS) [9708/3]</li> <li>• Micoze fungoide (MF) [9700/3]</li> <li>• Síndrome de Sézary (SS) [9701/3]</li> <li>• Doenças linfoproliferativas de células T CD30 positivas primárias da pele</li> <li>- Papulose linfomatoide (PL) [9718/1]</li> <li>- Linfoma de grandes células anaplásicas primário da pele (LGCA-pele) [9718/3]</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Linfoma de células T gama-delta primário da pele (LTGD-pele) [9726/3]</li> <li>• Linfoma agressivo de células T citotóxicas CD8 positivas, epidermotrópico primário da pele [9709/3]</li> <li>• Linfoma de células T pequenas/médias CD4 positivas, primário da pele [9709/3]</li> <li>• Linfoma de células T periféricas, SOE (LTP, SOE) [9702/3]</li> <li>• Linfoma de células T angioimunoblástico (LTAI) [9705/3]</li> <li>• Linfoma de grandes células anaplásicas, ALK positivo (LGCA-ALK+) [9714/3]</li> <li>• <i>Linfoma de grandes células anaplásicas, ALK negativo (LGCA-ALK-) [9702/3]</i></li> </ul>
<p><b>X. Linfoma de Hodgkin (LH)</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Linfoma de Hodgkin, predominância linfocítica nodular (LH-PLN) [9659/3]</li> <li>• Linfoma de Hodgkin clássico (LH-C) [9650/3]</li> <li>- Linfoma de Hodgkin clássico, esclerose nodular (LHC-EN) [9663/3]</li> <li>- Linfoma de Hodgkin clássico, rico em linfócitos (LHC-RL) [9651/3]</li> <li>- Linfoma de Hodgkin clássico, celularidade mista (LHC-CM) [9652/3]</li> <li>- Linfoma de Hodgkin clássico, depleção linfocitária (LHC-DL) [9653/3]</li> </ul>
<p><b>XI. Neoplasia de células histiocíticas e dendríticas</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sarcoma histiocítico (SH) [9755/3]</li> <li>• Histiocitose de células de Langerhans (HCLa) [9751/3]</li> <li>• Sarcoma de células de Langerhans (SCL) [9756/3]</li> <li>• Sarcoma de células dendríticas interdigitantes (SCDI) [9757/3]</li> <li>• Sarcoma de células dendríticas foliculares (SCDF) [9758/3]</li> <li>• Tumor de células reticulares fibroblásticas (TCRF) [9759/3]</li> <li>• Tumor de células dendríticas indeterminadas (TCDI) [9757/3]</li> <li>• Xantogranuloma juvenil disseminado (XGJD) [9757/3]</li> </ul>
<p><b>XII. Doenças linfoproliferativas associadas à imunodeficiência (DLP-ID)</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Doenças linfoproliferativas associadas à imunodeficiência primária (DLP-IDP)</li> <li>• Doenças linfoproliferativas associadas à infecção pelo HIV (DLP-HIV)</li> <li>• Doenças linfoproliferativas pós-transplante (DLP-PT)</li> <li>- Lesões iniciais</li> <li>• Hiperplasia plasmocítica [9971/1]</li> <li>• DLPT monucleose símile [9971/1]</li> <li>• DLPT polimórfica [9971/3]</li> <li>• DLPT monomórfica (tipos B, T e NK)*</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"><li>• DLPT tipo linfoma de Hodgkin clássico*</li><li>• Outras doenças linfoproliferativas associadas à imunodeficiência iatrogênica (DLP- IDI)</li></ul> <p><i>*Essas lesões são classificadas de acordo com a leucemia ou o linfoma correspondente e recebem o código respectivo.</i></p>
--	--

**Anexo – II:**

Diretrizes da MASCC/ISOO para a prevenção e tratamento da MO. Adaptado de Lalla *et al.*, 2014.

<p><b>Recomendações a favor de uma intervenção</b> (forte evidência apoia a eficácia dos tratamentos apresentados):</p>	<p>1) 30 minutos de crioterapia oral para prevenir a mucosite oral em pacientes submetidos a quimioterapia com 5- fluorouracilo .</p> <p>2) Fatorde crescimento dos queratinócitos-1 humano recombinante é recomendado para prevenir a MO (60 µg/kg por dia) em pacientes submetidos a condicionamento pré-TCH com doses altas de quimioterapia e irradiação total do corpo..</p> <p>3) LBI está recomendado para prevenir a MO em pacientes que recebem doses elevadas de quimioterapia, com ou sem irradiação total do corpo. (2 J/cm<sup>2</sup> de mucosa, comprimento de onda de 650nm, potência de 40 mW).</p> <p>4) Analgesia controlada pelo paciente com morfina é recomendada para alívio da dor associada a MO em pacientes submetidos a TCH.</p> <p>5) Bochechos com benzidamina são recomendados para prevenir MO em pacientes com cancro de cabeça e pescoço a receberem dose moderada de radioterapia (até 50 Gy), sem quimioterapia concomitante.</p>
<p><b>Sugestões a favor de uma intervenção</b> (evidência mais fraca apoiana eficácia dos tratamentos apresentados):</p>	<p>1) Aconselha-se a instituição de protocolos de higiene oral para prevenir a MO em todas as faixas etárias e em todas as formas de tratamento oncológico.</p> <p>2) A crioterapia oral é sugerida para prevenir a MO em pacientes que recebem doses elevadas de melfalano, com ou sem irradiação total do corpo, como o condicionamento para TCH.</p> <p>3) Sugere-se a aplicação de LBI (comprimento de onda de 632,8nm) para prevenir a MO em pacientes submetidos a radioterapia da cabeça e pescoço, sem quimioterapia concomitante.</p> <p>4) O fentanil transdérmico pode ser eficaz no tratamento da dor associada à MO em pacientes que realizaram quimioterapia, com ou sem total irradiação do corpo.</p> <p>5) Bochechos com colutórios de morfina a 2% podem ser eficazes no tratamento da dor associada à MO em pacientes sujeitos a quimioterapia para</p>

	<p>tratamento de cancro da cabeça e pescoço.</p> <p>6) Colutório de doxepina 0,5% pode ser eficaz para tratar a dor resultante da MO.</p> <p>7) Suplementos sistémicos de zinco, administrados por via oral, podem ser um benéficos na prevenção da MO em pacientes com cancro oral a fazer radioterapia ou quimio e radioterapia.</p>
<p><b>Recomendações contra a intervenção</b> (forte evidência indica falta de eficácia dos tratamentos apresentados)</p>	<p>1) PTA (polimixina, tobramicina, a anfotericina B) e BCoG (bacitracina, clotrimazol, gentamicina) em pastilhas antimicrobianas e PTA em pasta não devem ser usadas para prevenir a MO irradiados de cabeça e pescoço.</p> <p>2) O colutorio oral antimicrobiano <i>iseganan</i> não deve ser usado para prevenir a MO em pacientes que receberam quimioterapia e/ou radioterapia.</p> <p>3) Bochechos de sucralfato não devem ser usados para prevenir a MO em pacientes submetidos a quimioterapia, radioterapia ou quimio e radioterapia concomitante para tratamento de cancro da cabeça e pescoço.</p> <p>4) Não deve ser usada glutamina intravenosa como forma de prevenção da MO em pacientes que receberam dose elevada de quimioterapia, com ou sem irradiação total do corpo, pré-THC.</p>
<p><b>Sugestões contra a intervenção</b> (evidência mais fraca indica falta de eficácia dos tratamentos apresentados)</p>	<p>1) A clorexidina não deve ser usada para prevenir a MO em pacientes submetidos a radioterapia da cabeça e pescoço.</p> <p>2) Fator estimulador de colónias de granulócitos-macrófagos em solução para bochechos não deve ser usado para prevenir a MO em pacientes que fizeram codicionamento pré-TCH com doses elevadas de quimioterápicos<sup>3</sup>) Os bochechos de misoprostol não devem ser usados para prevenir a MO irradiados da cabeça e pescoço.</p> <p>4) Pentoxifilina sistémica, administrada por via oral, não está recomendada para prevenir a MO em pacientes submetidos a TCH.</p> <p>5) Pilocarpina sistémica, administrada por via oral, não deve ser usada na prevenção da MO em irradiados cabeça e pescoço, nem em pacientes que receberam dose elevada de quimioterapia, com ou sem irradiação total do corpo, como condicionamento para TCH.</p>

**Anexo – III:**

Fármacos usados no tratamento das infeções orais em pacientes oncológicos. Adaptado de Epstein *et al.*, 2012.

<b>Antifúngicos</b>	
<b>Ação</b>	<b>Tipo</b>
Local	Polienos tópicos, azóis, clorexidina.
Sistémico	Azóis sistémicos, caspofungina (micafungin), anfotericina B.
<b>Antivíricos</b>	
Prevenção/tratamento: aciclovir, valaciclovir, famciclovir, foscarnet, ganciclovir, Cidofovir.	
<b>Antibióticos</b>	
Tratamento: Penicilina (com ou sem metronidazol), clidamicina, cloxacilina e cefalexina.	

**Anexo – IV:**

Cronologia do tratamento médico-dentário em pacientes oncológicos infantis. Adaptado de: López *et al.*, 2011.

<b>Antes do Tratamento Oncológico</b>	<b>Durante o Tratamento Oncológico</b>	<b>Após o Tratamento Oncológico</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- O odontopediatra deve consultar o oncologista para determinar a condição de saúde atual do paciente e o tipo de tratamento planejado.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Consultar o oncologista para averiguar o grau de imunossupressão do paciente.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- O odontopediatra deve consultar o oncologista para determinar a imunocompetência do paciente.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Exame exaustivo da cavidade oral para descartar lesões periapicais e/ou alterações ósseas e avaliar o estado periodontal.</li> <li>- Estudo radiológico: intraoral (periapical e <i>bitewing</i>) e ortopantomografia.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Tratamento das complicações orais decorrentes da terapia oncológica (MO, xerostomia, infecções, hemorragia, etc.).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Reforçar a motivação para a manutenção de uma higiene oral ótima.</li> <li>- Uso de clorexidina e fluoretos.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Medidas gerais profiláticas: remoção do tártaro, aplicação tópica de flúor e bochechos com clorexidina a 0,12%.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Motivar para a necessidade de manutenção de uma boa higiene oral, com o uso adicional de colutórios de clorexidina e fluoretos, e de uma dieta equilibrada e não cariogénica.</li> </ul>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>- O paciente e seus responsáveis devem ser informados das potenciais complicações orais do tratamento oncológico.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Analgésicos: paracetamol, metamizol.</li> <li>- Evitar AINEs.</li> <li>- Antibióticos, antivíricos e antifúngicos se necessário.</li> </ul>	

<ul style="list-style-type: none"> <li>- Dentes que são inviáveis ou que apresentam um mau prognóstico devem ser <b>extraídos</b>.</li>   <li>- Pequena cirurgia: duas semanas antes da quimioterapia.</li>   <li>- Cirurgia maior: 4-6 semanas antes da quimioterapia.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Tratamentos dentários eletivos não devem ser realizados.</b></li>   <li>- <b>Apenas tratamento dentário de emergência.</b></li>   <li>- Consultas de rotina de 6 em 6 meses ou em intervalos menores (na presença ou risco de complicações).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Tratamentos dentários eletivos.</li>   <li>- Consultas de 3 em 3 meses durante o primeiro ano e depois de em 6 em 6 meses.</li> </ul>
--	---	--