

MANIFESTAÇÕES ESTOMATOLÓGICAS EM PACIENTES PORTADORES DE LEUCEMIA

Oral Manifestations in patients with leukemia

Marina de Oliveira Ribas¹
Melissa Rodrigues de Araújo²

Resumo

Objetivo: O propósito deste estudo foi observar os diferentes protocolos de tratamento antineoplásico da leucemia e as diversas manifestações bucais decorrentes destes ou da desordem hematológica. **Planejamento do estudo:** O presente estudo é do tipo exploratório, utilizando uma abordagem quantitativa e qualitativa para avaliar as lesões bucais com amostra intencional de 30 portadores de leucemia em diferentes etapas do tratamento antineoplásico no Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (UFPR). **Resultados:** Tipos da leucemia nos pacientes avaliados: 73,7 % tipo linfoblástica aguda (LLA), 17,3 % mielóide aguda (LMA), 10,0% mielóide crônica (LMC), 66,7 % do sexo feminino e 33,3 % do sexo masculino, 56,6 % leucoderma, 43,4 % melanoderma. As manifestações mais comuns foram língua saburrosa, gengivite marginal, pigmentação melânica labial, lesões ulceradas, hipocromatismo e hiperpigmentação no palato, candidíase eritematosa e pseudomembranosa, velamento da mucosa bucal, petéquias, lesão exofítica em mucosa jugal, língua fissurada, papilas linguais ingurgitadas, fístula no palato e outras menos frequentes. **Conclusão:** As lesões bucais estão presentes com maior frequência nas fases de indução e de recidiva, independentemente do protocolo utilizado. Não foram encontradas relações causais específicas entre os tipos de drogas utilizadas e as diversas manifestações estomatológicas.

Palavras chave: Leucemia; Estomatologia; Crianças; Quimioterapia.

Abstract

Objective: The purpose of this study was to observe different anti-neoplastic protocols for leukemia treatment and several oral manifestations related to the disease or its treatment. **Study design:** The present study is exploratory, using a qualitative and quantitative focus to evaluate the oral lesions of 30 leukemic patients in different anti-neoplastic treatment phases in the Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (UFPR). **Results:** Types of the leukemia in the evaluated patients: 73,7 % acute lymphoblastic (ALL), 17,3% acute myelocytic (AML), 10 % chronic myelocytic (CML). 66,7 % sex feminine; 33,3% sex masculine. 56,6% leucoderms and 43,4 % melanoderm. The more frequent oral manifestations were furry tongue, marginal gingivitis, labial melanic pigmentation, mucosal ulcers, petechiae, hyper and hypo pigmentation of the palate, erythematous and pseudomembranous candidosis, of the mucosa, exofitic lesions of the buccal mucosa, fissured tongue, swollen tongue papillae, palatal fistulae and other less frequent lesions. **Conclusion:** The oral lesions were more frequently found in the induction and recurrence phases and were not related to the treatment protocol. Specific causal relations of the used drugs and the several oral manifestations could not be established.

Keywords: Leukemia; Oral medicine; Children diseases; Chemotherapy.

¹ Doutora em Estomatologia; Mestre em Cirurgia e Traumatologia Bucamaxilofacial, Professora Titular da PUCPR.

² Cirurgiã-dentista; Bolsista PIBIC/CNPq. Mestranda do Curso de Estomatologia da PUCPR. Endereço: Rua Benjamin Constant, n.º 242, ap 55. Centro. Curitiba PR. CEP 80060 020. E-mail: melissa_araujo@zipmail.com.br
Rev. de Clín. Pesq. Odontol., v. 1, n.1, jul./ago. 2004

Introdução

Leucemias são desordens malignas que ocorrem no sistema hematopoiético, caracterizadas pela proliferação exagerada e irregular das células sanguíneas. As lesões bucais podem ocorrer em qualquer forma de leucemia, no entanto, sendo mais comuns nas fases agudas da doença. Na leucemia ocorre proliferação anormal de células hematopoiéticas, nas quais os processos de diferenciação e apoptose estão desregulados (1). Qualquer tecido ou órgão pode estar acometido, dependendo da infiltração pelas células leucêmicas pelo sangue. Isto significa que as manifestações clínicas dessa doença podem ocorrer em todos os órgãos e tecidos irrigados e nutridos pela corrente sanguínea, inclusive os tecidos bucais (2).

Ocorre também anemia (número de hemácias abaixo do normal), leucocitopenia (número de células brancas abaixo do normal) e trombocitopenia (número de plaquetas abaixo do normal) (3).

A etiologia da maioria das leucemias é incerta. Suspeita-se que as causas estejam relacionadas com infecção viral, exposição à radiação ionizante e outros tipos de radiação eletromagnética e exposição química. Anormalidades citogenéticas têm sido demonstradas na maioria das leucemias. Alterações cromossômicas podem inativar o gene supressor de tumor ou ativar os oncogenes, permitindo a proliferação irregular de células hematopoiéticas (1).

O diagnóstico da leucemia é dado pela identificação de células hematopoiéticas anormais no sangue periférico e medula óssea. Sua caracterização é feita por marcação citoquímica, imunofenotipagem e análise citogenética de anormalidades cromossômicas (3).

Manifestações bucais

As manifestações bucais da leucemia representam com frequência o primeiro sinal ou sintoma da doença (4).

As complicações bucais são classificadas em primárias, que resultam da infiltração de células malignas nas estruturas bucais como infiltração gengival e óssea; secundárias, associadas à trombocitopenia e

granulocitopenia como lesões associadas à anemia, tendência a sangramento, suscetibilidade a infecções e úlceras; e complicações terciárias, associadas à terapia mielossupressiva e imunossupressiva de citotoxicidade direta ou indireta (5). As lesões primárias que ocorrem na gengiva são caracterizadas por aumento da papila interdental e da gengiva marginal. O tecido gengival parece machucado e com aspecto destruído. A gengiva fica friável, sangra com facilidade e podem ocorrer infecções secundárias. A anemia, decorrente da falta de células vermelhas no sangue, manifesta-se clinicamente com palidez da mucosa e da pele. Portanto, o paciente apresenta deficiência no processo de cicatrização. A hemorragia, comum em pacientes leucêmicos, ocorre pela diminuição do número de plaquetas e pela afecção dos mecanismos de agregação entre as mesmas, o que implica na formação de um coágulo frágil e fácil de ser fragmentado. Sinais clínicos da tendência ao sangramento são petéquias e equimoses no palato, assoalho bucal e língua. O paciente tornase mais suscetível a infecções porque o número de neutrófilos está reduzido, já que estas células constituem a primeira barreira de defesa do organismo. O resultado da granulocitopenia pode ocasionar infecções por fungos como a *Candida sp*, por bactérias como bacilos Gram-negativos e por vírus como o Herpes simples. A quimioterapia pode provocar complicações diretamente na mucosa bucal. Essas complicações, por sua vez, variam de acordo com a droga à qual o paciente é submetido e com o seu próprio organismo. As reações tóxicas acontecem comumente na boca, pois a reprodução celular do epitélio bucal ocorre com frequência similar ao crescimento tumoral.

De um modo geral, os sinais mais comuns são anormalidades gengivais, como hipertrofia e sangramento, hemorragia e ulcerações (6, 7).

Em um paciente leucêmico, os procedimentos odontológicos, tal como a exodontia, são preocupantes. Até mesmo a higiene bucal com escova dental comum pode traumatizar e ferir a boca, provocando sangramento. Os sangramentos gengivais e as hemorragias bucais em geral são mais frequentes em pacientes com níveis plaquetários abaixo de cinquenta mil por

milímetro cúbico. Os pontos de sangramento podem ser vistos nos lábios, gengiva, língua, assoalho bucal e observa-se, ainda, petéquias e equimoses nessas regiões (7).

A ulceração ocorre devido ao distúrbio acentuado da distribuição normal dos leucócitos, causando uma resposta inflamatória até mesmo a uma infecção moderada. A hiperplasia gengival geralmente é generalizada e de gravidade variável. Nos casos graves, os dentes podem ficar quase cobertos por completo. As gengivas ficam edemaciadas, intensamente vermelhas e sangrando facilmente. A tumefação gengival é devido ao infiltrado leucêmico nas áreas de irritação crônica moderada (8). Anormalidades gengivais têm sido encontradas em portadores de leucemia com intensidades variáveis, mas com frequência maior nas formas agudas da doença (9).

A redução na produção normal de leucócitos leva a uma queda na resistência do organismo, deixando-o mais suscetível à invasão por bactérias, incluindo as saprófitas, o que resulta clinicamente em gengivite. Com a piora no quadro clínico, ocorre necrose tecidual e o aparecimento de muitas úlceras. Dentre as infecções causadas por fungos, a candidíase é a mais comum. Apresentase clinicamente por uma placa superficial branca com halo avermelhado. Acomete a gengiva, língua e, principalmente, o palato (5).

O Herpes simples é o principal causador de doenças virais. Intrabucalmente tem predileção por mucosa queratinizada, mas comumente manifesta-se nos lábios como bolhas evoluindo para úlceras até formar crostas (5).

A boca é o primeiro alvo para as infecções nos pacientes portadores de leucemia aguda, quando passam por períodos de granulocitopenia e de linfocitopenia, que começam após o 5º dia do início da quimioterapia antileucêmica. Pacientes com leucemia e outras formas de doenças hematológicas malignas compreendem um grupo de alto risco para desenvolver a forma sistêmica de candidose (7, 10, 11).

Os cursos bucais da bacteremia podem ser prevenidos se forem eliminados os possíveis focos de infecção de origem dentária (10).

As drogas induzem a uma interrupção na integridade da mucosa da boca, aliada à

radioterapia e à quimioterapia, diminuindo a habilidade do sistema imunológico, observando-se clinicamente um desnudamento da mucosa bucal (6).

As formas de leucemia mais encontradas em crianças são as agudas, principalmente a leucemia linfoblástica aguda (LLA) e a leucemia mielóide aguda (LMA). A LMA consiste numa proliferação clonal de células mielóides imaturas representadas por falha da medula e citopenia. Os sintomas febre, fadiga, palidez, sangramento gengival, petéquias e infecções locais. A LLA é caracterizada pela proliferação clonal de células linfóides que sofreram maturação precocemente e perderam a capacidade de se diferenciar. Os sintomas são similares ao da LMA, com alta incidência de problemas no SNC (1). A LMC é uma desordem clonal que resulta em hiperplasia mielóide da medula e células mielóides no sangue mostrando translocação do cromossomo t (9,22). Pode ocorrer em todas as idades; no entanto, é mais comum nos adultos (12).

O tratamento quimioterápico para leucemia objetiva redução da contagem de leucócitos em níveis fisiológicos e eliminação de todas as células neoplásicas. Essa terapia é chamada de indução de remissão e pode ser atingida com variados protocolos e combinações quimioterápicas. A escolha da terapêutica depende de fatores prognósticos como a idade, tipo de leucemia, características citogenéticas, resposta a tratamentos anteriores, duração da doença, dentre outras (12).

Objetivos

O propósito deste trabalho consistiu em observar os diferentes protocolos de tratamento da leucemia e as diversas manifestações bucais decorrentes da terapêutica e da própria doença.

Casuística e métodos

Os pacientes foram examinados no consultório odontológico da Associação Paranaense de Apoio à Criança com Neoplasia, com auxílio de luz artificial adequada, luvas descartáveis, espátula de madeira e gaze, respeitando-se as normas de biossegurança. Os pacientes foram também avaliados no

consultório médico do ambulatório de hematopediatria do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (UFPR).

A presente pesquisa utilizou uma abordagem quantitativa para observar as lesões da boca, utilizando uma amostra do tipo intencional de pacientes portadores de leucemia na infância. A amostra deste estudo foi do tipo probabilística aleatória simples, constituída por 30 portadores de leucemia.

Os exames dos pacientes e os dados obtidos foram anotados em ficha clínica padrão específica individual. O presente projeto foi aprovado por Comitê de Ética em Pesquisada PUCPR.

Resultados

O presente estudo observou quantitativamente as alterações estomatológicas nos pacientes portadores de leucemia na infância. A idade dos pacientes examinados variou de 1 ano e 2 meses a 17 anos. A variação de idade de maior prevalência foi de 4 a 7 anos, representando 50% dos examinados. Seguido por 8 a 12 anos com 23,33%. Crianças de 0 a 3 anos com 20% e crianças maiores de 13 anos, correspondendo a 6,66% dos casos examinados, como demonstrou o gráfico 1. A frequência encontrada para os tipos de Leucemia correspondeu a 73,3% para LLA, 17,3% para LMA e 9% para LMC (Gráfico 2).

Foi observada prevalência maior de leucemia em crianças do sexo feminino.

A diferenciação racial foi praticamente inexistente, sendo 56,6% dos pacientes leucodermas e 43,1% melanodermas.

As manifestações mais encontradas foram língua saburrosa e lesões ulceradas, (17,64% cada); velamento das mucosas (9,8%) e gengivite (11,76%) (gráfico 4) (figs. 1 e 3).

As infecções por cândida, tanto candidose pseudomembranosa como eritematosa, diagnosticadas clinicamente, correspondem a 7,84% das alterações (fig. 2).

Foram observadas alterações na coloração das estruturas bucais, como hiperpigmentação (5,88%) e hipopigmentação do palato (1,96%). Pigmentações ou alterações dentárias corresponderam a 5,88% das manifestações (fig. 1). Outras manifestações menos frequentes, como pigmentação melânica labial, petéquias labiais e palatinas, lesão

exofítica em mucosa jugal, língua fissurada, linfadenopatia submandibular, papilas linguais ingurgitadas, fistulas no palato, hiperemia na mucosa jugal, lesão extrabucal com edema e equimose, cisto de erupção e fâcies de lua representam 21,6% das manifestações estomatológicas.

As manifestações bucais presentes na amostra estudada demonstraram não haver diferença significativa entre os protocolos de tratamento instituídos.

Discussão

Várias complicações bucais podem ocorrer durante a terapia de remissão e indução para leucemia aguda. Podem ser classificadas de acordo com as conseqüências do processo leucêmico ou dos agentes quimioterápicos (13). Neste estudo, observou-se prevalência da leucemia na faixa de 4 a 7 anos de idade. Foi relatado (14) que a idade de maior prevalência ocorre aos 3 anos de idade, com 16% dos casos de LLA e dos 2 aos 6 anos corresponde a 54% dos casos diagnosticados. A amostra trabalhada nesta pesquisa foi aleatória, portanto, a faixa de idade está bastante diferenciada em relação aos dados encontrados na literatura.

No presente trabalho, o sexo feminino apresentou maior frequência, com 67% dos pacientes examinados, divergindo de resultados na literatura que demonstraram prevalência masculina em 61% dos casos (14).

A LLA foi a forma mais comum da leucemia (73,6%), seguido pelo LMA (17,33%) e pela LMC (9%). Esses percentuais são compatíveis com a literatura (6, 14, 15, 16, 17). As manifestações estomatológicas encontradas foram diversas, podendo estar relacionadas ao tratamento antineoplásico, à própria leucemia ou a ambos, como foi relatado previamente (18). As manifestações mais encontradas foram língua saburrosa e lesões ulceradas, (17,64% cada); velamento das mucosas (9,8%) e gengivite (11,76%). As lesões ulceradas ocorrem em 49% dos pacientes em tratamento e com maior frequência nos casos de LMA. Estas, por sua vez, estão mais relacionadas com trombocitopenia do que com função plaquetária (13).

As mucosites resultam da quimioterapia e da radioterapia, tendo em vista que esses tratamentos afetam as células com alto grau

mitótico. Suas manifestações são vermelhidão generalizada e dor (19). As mucosites induzidas por drogas não são drogas-específicas, pois mesmo quando causadas pela mesma droga, as lesões raramente tomam formas idênticas em dois pacientes (16). Outro estudo (6) relatou que as mucosites induzidas por drogas ocorrem em 16,3% dos pacientes. As drogas podem ser diretamente nocivas às mucosas, já que impedem a replicação, o crescimento e a maturação das células epiteliais. Clinicamente são observadas como desnudamento e adelgaçamento da mucosa. Outras agem indiretamente por seu efeito mielossupressor e imunossupressor, promovendo sangramento e infecções bucais (18).

A gengivite está presente muitas vezes devido ao fato de o paciente estar desmotivado a realizar a higiene bucal regularmente. Foi demonstrada a prevalência de 10,7% de gengivite em pacientes leucêmicos (20) e que as alterações gengivais são mais relacionadas à LMA do que à LLA (14).

Neste estudo, as infecções por *Candida*, tanto candidose pseudomembranosa como eritematosas corresponderam a 7,84% das alterações. Relatou-se que infecções por *Candida* são freqüentes em pacientes imunocomprometidos e que um número significativo de casos de mortalidade nesses pacientes deve-se à septicemia (19). Em diversos estudos, foi observada candidose em 27,2% (20) e 30% (13) dos pacientes examinados. A menor incidência da *Candida* neste estudo deve-se ao fato de que os protocolos utilizados foram todos compostos por Nistatina, agente antifúngico, como rotina, mantido durante todas as etapas do tratamento como profilaxia da candidose.

Porém, em estudo microbiológico da saliva de pacientes com leucemia na infância, utilizando inoculo em cultivo anaeróbico e aeróbico, observou-se que apesar do uso rotineiro da Nistatina no protocolo antineoplásico, a *Candida* crescia em condições adversas nos pacientes em recidiva da doença e nos refratários à quimioterapia. (11)

Foram observadas alterações na coloração das estruturas bucais, como hiperpigmentação (5,88%) e hipopigmentação do palato (1,96%). Em outro estudo, observou-se palidez de mucosas em 11,6% (20).

As pigmentações ou alterações dentárias corresponderam a 5,88% das manifestações. É relevante notar que estudos mais aprofundados deverão ser realizados para elucidar esta questão.

Apenas um paciente apresentou fácies de lua, enquanto que a fácies cushingóide foi constatada em 18% dos pacientes em estudo que relacionou a administração de prednisolona durante a indução de remissão (20).

Um paciente portador de síndrome de Down apresentou língua fissurada, característica comum nos portadores desta alteração genética.

Conclusões

O presente estudo pode constatar várias alterações estomatológicas presentes nas fases de indução e recidiva, independentemente do protocolo de tratamento instituído.

A diversidade das drogas utilizadas nos protocolos antineoplásico leva ao aparecimento das mais variadas e inusitadas manifestações estomatológicas. Por conseguinte, não foi possível estabelecer relações causais específicas. Foram encontradas alterações dentárias que podem estar ligadas tanto à terapia antineoplásica como a defeitos genéticos próprios do paciente.

Referências

1. Mckenna SJ. Leukemia. *Oral Surg Oral Méd Oral Pathol* 2000; 89: 137-39.
2. Dreizen S, Kenneth BM, Keating, MJ. Chemotherapy-induced oral mucositis in adult leukemia. *Postgraduate Medicine* 1981; 69: 103-12.
3. Oliveira HP. *Hematologia Clínica*. 3ª ed. São Paulo: Livraria Atheneu 1990.
4. Weckx LLM, Tabacow LB, Marcucci G. Oral manifestations of Leukemia. *Ear, Nose & Throat Journal* 1990; 69: 341-6.
5. Declerck D, Vinckier E. Oral complications of leukemia. *Quintessence International* 1988; 19:575-8.

6. Dreizen S, McCredie KB, Bodey GP, Keating MB. Quantitative analysis of the oral complications of antileukemia chemotherapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1986; 62: 650-653.
7. Epstein JB, Vickars L, Spinelli J, Reece D. Efficacy of chlorhexidine and nystatin rinses in prevention of oral complications in leukemia and bone marrow transplantation. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1992; 74: 459-462.
8. Shafer WG. *Tratado de Patologia Bucal*. 4ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1987.
9. Lee SB. Periodontal Manifestations of Leukemia. *Journal Indiana Dental Association* 1986; 65:23-4.
10. Greenberg MS, Cohen SG, Boosz B, Friedman H. The oral flora as a source of septicemia in patients with acute leukemia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1982; 1:32-36.
11. Ribas MO, Vicente VA. Estudo quantitativo e qualitativo da microbiota da boca dos pacientes com leucemia na infância. *Revista Odonto Ciência* 2002; 17: 146-157.
12. Pereira WV. Leucemia mielóide Aguda na infância e adolescência. In: Zago MA, Falcão RP, Pasquini R. *Hematologia, Fundamentos e Prática*. São Paulo: Atheneu; 2001. p.459-76.
13. Barret AP. A long-term prospective clinical study of oral complications during conventional chemotherapy for acute leukemia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1987; 63: 313-316.
14. Curtis A B. Childhood leukemias: initial oral manifestations *JADA* 1971; 83: 159-64.
15. Dreizen S, McCredie KB, Dicke KA, Zander AR, Peters LJ. Oral complications of bone marrow transplantation in adults with acute leukemia. *Postgrad Med* 1979; 66: 187-96.
16. Dreizen S, McCredie KB, Keating MJ, Bodey GP. Oral infections associated with chemotherapy in adults with acute leukemia. *Postgraduate Medicine* 1982; 71: 133-146.
17. Galili D, Donotza A, Garfunkel A, Sela MN. Gram negative enteric bacteria in the oral cavity of leukemia patients. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology*. 1992; 74: 459-462.
18. Ribas MO, Costa NP. Estudo das alterações clínicas, estomatológicas e radiográficas dos pacientes portadores de leucemia na infância. *Revista Odonto Ciência* 1995; 8: 29-47.
19. Childers NK, Stinnett EA, Wheeler P, Wright T, Castkeberry RP, Dasanayabe AP. Oral complications in children with cancer. *Oral Surg, Oral Med, Oral Pathol* 1993; 75: 41-7.
20. Michaud M, Baehner RL, Bixler D, Kafrawy AH. Oral manifestation of acute leukemia in children. *JADA* 1977; 95: 1145-50

FIG. 1 Presença de gengivite marginal com sangramento gengival e incisivo lateral direito de cor rosada, sugerindo hemorragia interna devido ao protocolo de quimioterapia.

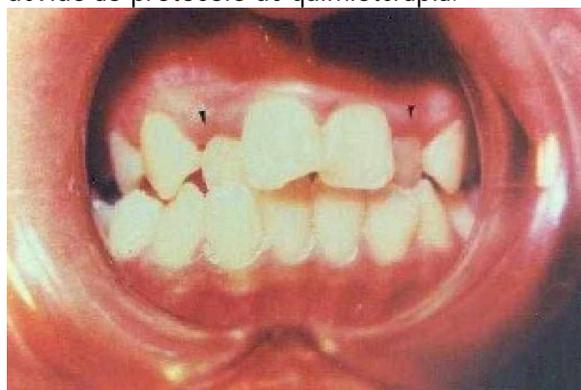
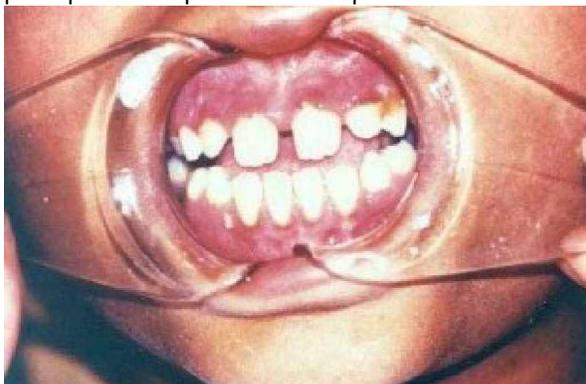


FIG. 2 Presença de herpes labial e hifas de *Candida* na comissura labial esquerda devida à terapia imunossupressora.



FIG. 3 Presença de gengivite necrosante com áreas de crosta devido à xerostomia, ocasionada pela quimioterapia e radioterapia.



Received in 06/15/2004; Accepted in 08/25/2004.
Recebido em 15/06/2004; Aceito em 25/08/2004.