

Manifestações orais da leucemia linfocítica aguda na infância e o papel do cirurgião dentista

Oral manifestations of acute lymphocytic leukemia in childhood and the role of the dental surgeon

Recebido: 12/11/2022 | Aceito: 09/02/2022 | Publicado: 15/02/2023

Débora Matos Rodrigues

 <https://orcid.org/0000-0002-9751-0503>
Centro Universitário ICESP, DF, Brasil
E-mail: debora.rodrigues@souicesp.com.br

Emylle Burlemax Sanches Ribeiro

 <https://orcid.org/0000-0001-6821-3238>
Centro Universitário ICESP, DF, Brasil
E-mail: emylle.ribeiro@souicesp.com.br

Cláudio Maranhão Pereira¹

 <https://orcid.org/0000-0001-5511-0387>
 <http://lattes.cnpq.br/4975282873806771>
Centro Universitário ICESP, DF, Brasil
E-mail: claudiomaranhao@hotmail.com

Resumo

A leucemia linfocítica aguda é uma doença caracterizada pela proliferação excessiva e progressiva dos leucócitos em formas imaturas, sendo ela o tipo mais comum na infância. A doença em sua fase aguda pode ser caracterizada por algumas manifestações orais. O objetivo deste estudo foi apresentar as principais manifestações orais que ocorrem em pacientes pediátricos acometidos pela leucemia linfocítica aguda e pelo tratamento, somando-se a isso, definimos a importância do manejo odontológico aliado a equipe multidisciplinar, diante desse quadro evitando o agravamento, além de proporcionar saúde e conforto ao paciente. **Material e Métodos:** Foi utilizado o método de revisão literária, ou seja, resumimos a informação de maneira imparcial e completa, colocando uma panorâmica e visão geral e atual de diversos autores sobre o tema. **Revisão de Literatura:** As alterações bucais mais comuns associadas a leucemia linfocítica aguda são a mucosite, candidíase, xerostomia, disfagia, disgeusia, hipogeusia, cárie de radiação e herpes labial. Tais manifestações orais não decorrem somente da doença propriamente dita, mas também como consequência do tratamento que podem consistir em cirurgia, radioterapia ou quimioterapia. **Discussão e Conclusões:** A intervenção do cirurgião dentista reduz os riscos de complicações associadas e embora o dentista não seja responsável pelo tratamento da doença em si, é imprescindível no diagnóstico e tratamento dos sintomas orais, tendo em vista que a própria terapia, além da doença, leva as manifestações orais oportunistas devido a imunossupressão.

¹ Possui graduação em Odontologia pela Universidade Federal de Goiás (1996), doutorado em Estomatopatologia pela Universidade Estadual de Campinas (2004) mestrado em Estomatopatologia pela Universidade Estadual de Campinas (2002), Especialização em Estomatologia pelo Hospital Heliópolis-SP (2000) e Habilitação em Odontologia Hospitalar pelo CFO (2016).

Palavras-chave: Leucemia linfocítica aguda. Manifestações orais. Assistência odontológica. Câncer infantil. Cirurgião dentista.

Abstract

*Acute lymphocytic leukemia is a disease characterized by excessive and progressive proliferation of leukocytes in immature forms, being the most common type in childhood. The disease in its acute phase can be characterized by some oral manifestations. The objective of this study was to present the main oral manifestations that occur in pediatric patients affected by acute lymphocytic leukemia and the treatment, adding to this, we define the importance of dental management combined with a multidisciplinary team, in the face of this situation avoiding the aggravation, in addition to providing health and comfort to the patient. **Material and Methods:** The literary review method was used, that is, we summarized the information in an impartial and complete way, placing an overview and general and current view of several authors on the subject. **Literature Review:** The most common oral alterations associated with acute lymphocytic leukemia are mucositis, candidiasis, xerostomia, dysphagia, dysgeusia, hypogeusia, radiation caries and labial herpes. Such oral manifestations do not result only from the disease itself, but also as a result of treatment, which may consist of surgery, radiotherapy or chemotherapy. **Discussion and Conclusions:** The intervention of the dentist reduces the risks of associated complications and although the dentist is not responsible for the treatment of the disease itself, it is essential in the diagnosis and treatment of oral symptoms, considering that the therapy itself, in addition to the disease, leads to opportunistic oral manifestations due to immunosuppression.*

Keywords: Acute lymphocytic leukemia. Oral manifestations. Dental care. Childhood cancer. Dental surgeon.

Introdução

A leucemia é um distúrbio hematológico, que se caracteriza pela diferenciação e proliferação de leucócitos malignos, que destroem a medula óssea, gerando a multiplicação de células leucêmicas (BABU *et al.*, 2014). A etiologia da leucemia é incerta e desconhecida, alguns autores a relacionam com fatores genéticos e ambientais, como exposição a radiações, lesões químicas, infecções virais ou anomalias cromossômicas (DEAN, 2003; SILVA, 2008).

Esta doença é classificada em dois grandes grupos: mielóide (aguda e crônica) e a linfóide ou linfocítica (aguda ou crônica). A leucemia linfocítica aguda (LLA) é uma doença caracterizada pela proliferação excessiva e progressiva dos leucócitos em formas imaturas (SOUSA *et al.*, 2015), sendo ela o tipo mais comum na infância (MCKENNA, 2000; ZANICHELLI 2010; HERNÁNDEZ, 2014).

A doença em sua fase aguda pode ser caracterizada por algumas manifestações orais. As mais comuns são a mucosite, candidíase, xerostomia, disfagia, disgeusia, sangramento gengival, herpes labial e odontalgia (LOPES *et al.*, 2012). Tais manifestações orais não decorrem somente da doença propriamente dita, mas também como consequência do tratamento que podem consistir em cirurgia, radioterapia ou quimioterapia. O tratamento, por sua vez, depende da fase em que se encontra a enfermidade (FRAZÃO, 2012).

Para o tratamento antineoplásico da LLA, a quimioterapia é a opção de primeira escolha, pois possui alta probabilidade de destruição das células neoplásicas. Essa terapia apresenta um aumento relevante de sobrevida desses pacientes. A terapêutica

quimioterápica pode ser associada ou não à radioterapia, além disso existem casos que se faz necessário também o transplante de células tronco hematopoiéticas. Esses compostos químicos além de destruírem as células malignas do organismo, atingem também as células normais, causando efeitos colaterais. Esse método terapêutico é responsável pelas complicações agudas e tardias que ocorrem em cerca de 40% dos pacientes leucêmicos (LOPES *et al.*, 2012).

Diante do exposto objetivamos realizar uma revisão de literatura sobre as principais manifestações orais que ocorrem em pacientes pediátricos acometidos pela leucemia linfocítica aguda e pelo tratamento.

Materiais e métodos

Trata-se de uma revisão de literatura, baseada no levantamento de artigos científicos sobre as principais alterações orais secundárias ao tratamento antineoplásico em pacientes pediátricos portadores de leucemia, com ênfase na LLA. Foi realizada uma busca nas seguintes bases de dados: PubMed, Scielo e Google Acadêmico.

Para a estratégia de busca, foram definidos os seguintes critérios de inclusão: 24 artigos publicados entre os anos 2014 a 2021, redigidos em língua inglesa e portuguesa, e que abordassem as principais manifestações orais provenientes da quimioterapia em pacientes pediátricos com leucemia, em especial a LLA e o papel do cirurgião dentista, sendo utilizados como palavras chaves para pesquisa: leucemia linfocítica aguda, manifestações orais, assistência odontológica, câncer infantil e cirurgião dentista.

Revisão de literatura

A Leucemia pode gerar diversas complicações em diferentes tecidos, tendo em vista que é uma doença em que as células malignas se encontram na corrente sanguínea. Apesar de ser uma doença sistêmica, a mesma pode ser identificada primeiramente pelas manifestações da doença na cavidade oral (RIBAS *et al.*, 2004).

Essas manifestações recebem classificações: primárias, secundárias e terciárias. As primárias resultam quando células malignas se infiltram nas regiões orofaciais, afetando ossos e gengivas gerando um aumento da papila interdentária e da marginal. Secundárias estão associadas a anemia, trombocitopenia e a granulocitopenia, inerente a doença. Já as complicações categorizadas como terciárias são as explicadas pela terapia mielossupressiva (condição em que a atividade da medula óssea diminui) e imunossupressiva (reações imunológicas reduzidas) (RIBAS *et al.*, 2004).

As principais causas dessas complicações estão relacionadas à baixa atividade da medula óssea, imunodepressão, células malignas presentes na corrente sanguínea e em áreas de região orofacial (GORDÓN-NÚÑEZ *et al.*, 2005; COSTA *et al.*, 2011). O tratamento da leucemia como a quimioterapia e a radioterapia contribuem para desenvolvimento das complicações orais, principalmente quando associado ao desequilíbrio da microbiota oral, higiene oral desfavorável, doenças e alterações sistêmicas pré existentes, tendo em vista que a cavidade oral torna-se uma área adequada para proliferação e desenvolvimento de microorganismos patogênicos (GORDÓN-NÚÑEZ *et al.*, 2005).

Principais manifestações orais dos pacientes leucêmicos pediátricos

Mucosite oral

A mucosite oral consiste na inflamação da mucosa oral. É a manifestação clínica mais comum em pacientes leucêmicos, causada pela toxicidade dos compostos químicos utilizados no tratamento de radioterapia e quimioterapia. As lesões da mucosite aparecem geralmente dez dias após o início do tratamento antineoplásico (COSTA *et al.*, 2011; CARNEIRO, 2008).

As lesões podem acontecer de diferentes graus de severidade. O que determina é a profundidade da perda tecidual e a perda da função, são dolorosas e podem agravar no decorrer do tratamento. Essas manifestações podem interferir no planejamento e no tratamento do paciente, comprometendo o seu estado de saúde geral, sendo necessário um cuidado maior com a higiene oral ocasionando a redução dos microorganismos patogênicos (REOLON *et al.*, 2017).

Xerostomia

A xerostomia é caracterizada pela sensação de boca seca, e é a segunda manifestação oral mais comum após o tratamento de quimioterapia. Com o fim do tratamento antineoplásico ela tende a regredir, é uma manifestação temporária. O tratamento na maioria dos casos se dá pela ingestão de mais líquidos como águas, chás, além de salivas artificiais ou de pastilhas sem açúcares que estimulam as glândulas salivares (LOPES *et al.*, 2012).

Disfagia

A disfagia é a dificuldade de deglutição de alimentos ou até mesmo de saliva. Esse sintoma tem variações que vão desde leve a severo e pode apresentar-se de forma isolada ou com demais sintomas. Essa manifestação se dá devido ao uso de quimioterápicos (LAFFITTE *et al.*, 2015).

Essa alteração pode gerar um déficit nutricional o que dificulta o tratamento, levando à redução da imunidade, além de agravar a saúde do paciente. As modalidades terapêuticas são realizadas pelos fonoaudiólogos por meio de exercícios para estimular a musculatura e pelos nutricionistas para alterações nas dietas quando necessário. Sobre o prognóstico, é favorável pois pode-se normalizar de forma gradual ao fim do tratamento (LAFFITTE *et al.*, 2015).

Disgeusia e Hipogeusia

A disgeusia se dá por uma distorção ou diminuição do paladar e a hipogeusia é uma diminuição na sensibilidade do paladar por período indeterminado. O grande determinante para essas alterações bucais são as alterações nas glândulas salivares, resultando na redução na qualidade e na quantidade de saliva e da microbiota oral residente, ocasionando alterações nas papilas gustativas (PINHO, 2010).

Somando-se a isso, a redução da sensibilidade no paladar está diretamente relacionada com a diminuição da ingestão alimentar, tendo o prognóstico favorável, pois pode se normalizar de forma gradual ao fim do tratamento. A conduta terapêutica se faz pelo aconselhamento nutricional com cuidados individualizados a cada paciente, com maior ingestão de líquidos e suplementação de complexo vitamínico de zinco, já que o Zinco pode ajudar na recuperação do apetite (LOPES *et al.*, 2012).

Cárie de radiação

Ocorre pela ação direta da radiação sobre os dentes ou como efeito da hipossalivação. Essa lesão possui progressão rápida e capacidade de destruição dentinária em um ano. Esse tipo de cárie tem característica de ser maior em superfície do que em profundidade e costuma acometer crianças que foram submetidas a transplante de medula óssea e tratamento antineoplásico (UDERZO *et al.*, 1997).

Infecções oportunistas

Os pacientes por apresentarem imunossupressão e alteração na microbiota oral decorrente do tratamento de quimioterapia, possuem um quadro clínico propício a infecções oportunistas fúngicas, bacterianas ou virais. Dentre as infecções fúngicas oportunistas, a candidíase oral é a que mais prevalece. Os pacientes podem apresentar manifestações clínicas de candidíase pseudomembranosa, candidíase eritematosa, candidíase atrófica crônica e queilite angular. Devido a alta disseminação desses fungos, podem ocasionar sepse, o que expõe o paciente a grande risco de morte (MARTINS, 2002; MORAIS *et al.*, 2014).

O tratamento para a candidíase varia de acordo com a espécie da candida e a gravidade em que se apresenta o paciente. Devem ser priorizados em pacientes leucêmicos o uso de antifúngicos tópicos, nistatina suspensão oral e miconazol gel. É necessário prolongar o uso da nistatina devido a alta taxa de reincidência mesmo após o desaparecimento das lesões, pelo período de 7 a 28 dias, e reforçar sobre a orientação e higiene oral desses pacientes, para prevenção e contenção da disseminação da infecção. Já em casos mais graves em que necessita de uso de medicamentos sistêmicos, esses podem ser realizados pela via intravenosa em ambiente hospitalar (LYU *et al.*, 2016).

Dentre as infecções virais, a herpes simples é a mais frequente, seguida da herpes zoster. As lesões herpéticas acometem a mucosa intraoral ou perioral com progressão de 2 a 4 dias, sendo caracterizada por máculas, evoluindo para vesículas e bolhas contendo exsudato inflamatório seroso, que quando se rompem transformam-se em lesões ulceradas variando em tamanho e quantidade, formando-se logo após uma crosta sem deixar cicatriz. Os sintomas dessas manifestações incluem dor, prurido, febre, ardência nos lábios e linfadenopatia (LOPES *et al.*, 2012).

O tratamento consiste em uso de antivirais como aciclovir, com administração tópica, oral ou endovenosa. Pode ser utilizado também o laser de baixa potência como analgesia e anti-inflamatório, sendo observada uma redução gradual na replicação dos vírus de 68,4% e 57,3% de inibição, respectivamente, após 5 aplicações, indicando o seu uso clínico (FERREIRA *et al.*, 2008).

As infecções bacterianas são consideradas as mais preocupantes pois acometem dente, gengiva e mucosa. Devido a isso, os cuidados odontológicos devem ser reforçados retirando os possíveis focos de infecções evitando assim complicações futuras (VILLELA, 2014; WELTER, 2019).

As principais infecções bacterianas que acometem pacientes leucêmicos são as doenças periodontais, gengivite e periodontite, sendo a segunda a mais frequente em pacientes pediátricos. Os principais sintomas são febre e dor, além de sangramento espontâneo devido à queda do número de plaquetas decorrente do tratamento antineoplásico (LOPES *et al.*, 2012).

Atuação do cirurgião dentista e manejo do paciente

O Cirurgião Dentista (CD) é de extrema importância na identificação e diagnóstico precoce das manifestações da leucemia, pois os primeiros sintomas e alterações acometem a cavidade oral do paciente. É dever desse profissional ter conhecimento sobre essas alterações e a correta interpretação sobre os exames complementares solicitados, auxiliando no tratamento e redução das complicações da doença e no favorecimento da qualidade de vida desses pacientes portadores da neoplasia (MATHIAS *et al.*, 2017).

O CD deve atentar-se à presença e quantidade de biofilme bucal e de possíveis

alterações patológicas (periodontite, gengivite emergente, presença de cáries, lesões traumáticas na cavidade bucal, lesões orais ou presença de abscessos de origem odontogênica) decorrentes de doenças sistêmicas (MORAIS *et al.*, 2006).

Salienta-se que esses pacientes leucêmicos realizam tratamento em ambientes hospitalares, e a higiene bucal é realizada por técnicos de enfermagem, sob supervisão de enfermeiros ou médicos responsáveis pelo paciente e, infelizmente, dificilmente essa orientação é feita por dentistas. No entanto, essa tarefa não é prioridade no dia a dia desses profissionais, talvez por falta de conhecimento sobre a importância do procedimento ou por não fazer parte da rotina do cuidado padrão nas instituições. Nesse sentido, os currículos de formação profissional do enfermeiro devem ser reformulados de forma que o enfermeiro tenha suporte teórico suficiente para orientar o restante da equipe (SILVA *et al.*, 2020).

Apesar da regulamentação da especialidade de Odontologia Hospitalar, infelizmente o CD ainda não faz parte da maioria das equipes hospitalares. O principal entrave para sua inclusão é a falta de priorização do atendimento odontológico diante das inúmeras complicações que os pacientes já apresentam. Porém, vale ressaltar que, quando presente, o trabalho odontológico deve ter como foco o cuidado ao paciente, visando reduzir o risco de agravos e complicações sistêmicas em decorrência de sua saúde bucal, o que inclui uma avaliação prévia do paciente, monitoramento contínuo durante sua internação, e acompanhamento após conclusão do tratamento (ABREU, 2015).

A literatura mostra a relação entre os tratamentos oncológicos e as lesões bucais, e a gravidade desses efeitos depende de fatores relacionados ao tratamento, ao paciente e ao tumor (LOPES *et al.*, 2012). Cada intervenção bucal dos pacientes leucêmicos deve ser observada individualmente, considerando o seu estado geral, a posologia, medicação em uso e o tratamento odontológico a ser realizado (ABREU, 2015). A tabela 1 descreve as principais manifestações orais da Leucemia Linfocítica Aguda e o manejo do cirurgião-dentista nestes pacientes.

Manifestações Oraís	Definição	Manejo odontológico
Mucosite oral	caracterizada por ardência bucal até sintomatologia dolorosa intensa	Laser terapia crioterapia, bochecho com chá de camomila, uso tópico de gluconato de clorexidina aquosa a 0,12% redução de microbiota bucal por meio de orientação de higiene bucal com escovas de múltiplas cerdas e creme dental sem lauril sulfato de sódio
Xerostomia e Hipossalivação	Alteração do funcionamento das glândulas salivares engendrando a diminuição de saliva	Gomas de mascar sem açúcar, gomas de sorbitol e balas de limão
Disfagia	Alteração muscular ou neurológica que compromete a função de deglutição	Medidas fonoterápicas
Disgeusia e Hipogeusia	Disgeusia: Alteração de paladar. Hipogeusia: Pouca percepção de sabores	Sulfato de zinco 30mg (1x ao dia) - acima de 12 anos
Candidíase oral	Infecção fúngica ocasionada pelo excesso do	Nistatina 100.000ui/ml, 3 a 5x ao dia (bochecho por 1 a 2 minutos e engolir)

	fungo candida albicans na boca	
Herpes simples	Infecção causada pelo vírus herpes humano HSV 1 e 2	Aciclovir creme - 1 tubo: aplicar 6x ao dia, por 3 dias. Aciclovir 10mg/kg, intravenoso, a cada 8 horas por 7 dias. Laserterapia (660nm 100mW,2J,20J/cm)

Cárie extensa com comprometimento pulpar Lesão provocada pela bactéria Streptococcus mutans agindo desmineralizando o esmalte do dente até atingir a polpa exodontia

Tabela 1. Principais alterações bucais de acordo com seus sinais clínicos e manejo odontológico a ser realizado (Fonte: próprio autor).

Discussão

De acordo com McKenna (2000); Zanichelli (2010) e Hernández (2014) a LLA representa cerca de 80% dos pacientes infantis que sofrem de leucemia aguda. Atinge preferencialmente a faixa etária de 0 a 14 anos, em sua maioria crianças de até 5 anos, sendo uma das principais causas de mortalidade infantil nos países desenvolvidos.

Nesse sentido, Mesquita *et al.* (2009), não somente concordam com esses pesquisadores como complementam que, o estresse imunológico é favorecido por algumas infecções que ocorrem durante o primeiro ano de vida quando comparadas com as tardias. Esse fato poderia conduzir a um segundo evento molecular, necessário para iniciar a proliferação maligna, explicando dessa forma, o pico de incidência da LLA entre crianças de 2 a 5 anos de idade.

Discordando da maior parte dos autores, podemos destacar Brenneise *et al.* (1988), que relatam que a leucemia linfocítica aguda possui maior prevalência em jovens de 15 anos de idade.

De acordo com Lopes *et al.* (2012), as primeiras manifestações de pacientes leucêmicos acometem a cavidade oral, dentre elas a mucosite oral é a mais comum, seguida da xerostomia. Dentre as infecções virais oportunistas, a herpes simples é a mais frequente, seguida da herpes zoster. Por outro lado, quando avaliamos as infecções fúngicas, segundo Morais *et al.* (2014), dentre as infecções oportunistas, a candidíase oral é a que mais prevalece.

Nesse sentido, Mathias *et al.* (2017), afirmam sobre a importância do CD ter conhecimento das lesões que a leucemia pode apresentar na cavidade oral para um diagnóstico precoce da doença, a fim de realizar o tratamento adequado ao paciente oferecendo uma melhoria na saúde bucal e redução de riscos.

Conclusão

É consenso a importância que as alterações bucais têm no contexto do paciente pediátrico portador de LLA. Como unanimidade destacam-se a mucosite oral, xerostomia, disfagia, disgeusia, hipogeusia, candidíase, herpes simples e lesão de cárie. Vale ressaltar a etiopatogenia destas alterações que estão intimamente associada a imunossupressão dos pacientes inerente a própria doença ou secundária a quimioterápicos e radioterápicos.

O tratamento para pacientes leucêmicos deve ser multidisciplinar, e a participação do Cirurgião Dentista como parte da equipe médica é de extrema importância. Através de uma rigorosa anamnese e exame físico, ele deverá ser capaz de identificar, diagnosticar e tratar os efeitos adversos e colaterais do tratamento

antineoplásico, colaborando com uma melhoria na qualidade de vida desses pacientes. Também devemos ressaltar que o CD é parte do processo diagnóstico desta doença, uma vez que as manifestações bucais podem preceder outras manifestações sistêmicas.

Referências:

1. Abreu AIA. Manifestações Orais em Crianças em Tratamento Oncológico. Porto, 2015. 98f. Porto, 2015. Dissertação (Mestrado). Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade Fernando Pessoa.
2. Babu K, Kashyap VP, Sivaranjani P, Agila S. An undiagnosed case of acute myeloid Leukemia. *Journal of Indian Society of Periodontology*. 2014; 18(1) :95-97.
3. Brenneise CV, Mattson JS, Commers JR. Acute Nonlymphocytic Leukemia, Monocytic Variant Reprt of a Case. *J. Periodontol*, 1988;59(7):464-468.
4. Camarata-Scalisi F, Girardi K, Strocchio L, Merli P, Bernardin AG, Galeotti A, Magliarditi F, Inserra A, Callea M. Oral Manifestations and Complications in Childhood Acute Myeloid Leukemia. *Cancers*, [S.L.], v. 12, n. 6, p. 1634, 19 jun. 2020. MDPI AG.
5. Carneiro FM, Silva LP, Cruz RA. Oral manifestations of acute leukemia in children. *Arq bras odonol*.2008;4(1):40-54.
6. Costa SS, Silva AM, Macedo IAB. Conhecimento de manifestações orais da leucemia e protocolo de atendimento odontológico. *Revista de Odontologia da Universidade Cidade de São Paulo*. 2011;23(1):70-8.
7. Dean AK, Ferguson JW, Marvan ES. Acute leukemia presenting as oral ulceration to a dental emergency servisse. *Australian Dental Journal*. 2003;48(3):195-197.
8. Fernandes KS, Santos PSS, Junior LAVS, Wakim RCS, Bezinelle LM, Pereira WS; *et al*. Manifestações bucais em pacientes pediátricos onco-hematológicos. *Prat Hosp*, 2012;83:7-11.
9. Ferreira DC, Martins FO, Romanos MTV. Impacto do laser de baixa intensidade na supressão de infecções pelos vírus Herpes simplex 1 e 2: estudo in vitro. *Rev Soc Bras Med Trop* 2009 Jan/Fev; 42(1): 82-5.
10. Ferreira NMLA, Scarpa A, Silva DA. Quimioterapia antineoplásica e nutrição: uma relação complexa. *Rev Eletr Enf*, 2008;10(4):1026-34. DOI: <https://doi.org/10.5216/ree.v10.46780>
11. Frazão CO, Alfaya TA, Costa RC. Pacientes Oncológicos Pediátricos: manifestações bucais da terapia antineoplásica. *Revista Saúde e Pesquisa*. 2012;5(3):587-92.
12. Galvão V, Castro CH, Consolaro A. Mucosite severa em paciente com leucemia: uma abordagem terapêutica *Rev Cir Traumatol Buco-Maxilo-Fac* 2006;6(2):35-40.

13. Gorrón-Núñez MA, Pinto PL, Souza BL, Oliveira PT, Fernandez MZ. Evaluación clínica de la salud oral de niños con neoplasias malignas. *AVANCES EN ODONTOESTOMATOLOGÍA*. 2005;21(3):127-39.
14. Hernández TC, Cárdenas LM, Caraballos MBG. Aumenta supervivencia en la leucemia linfocítica aguda infantil. *Acta Med*, 2014;8(1):103-106.
15. Hespanhol FL, Tinoco EMB, Teixeira HGC, Falabella MEV, Assis NMSP. Manifestações bucais em pacientes submetidos à quimioterapia. *Ciência & Saúde Coletiva*, [S.L.], v. 15, n. 1, p. 1085-1094, jun. 2010. *FapUNIFESP (SciELO)*.
16. Kellie SJ, Howard SC. Global child health priorities: what role for paediatric oncologists *Eur J Cancer*. 2008; 44: 2388 -96
17. Laffitte AM, Farias CLA, Wszolek J. Sintomas que afetam a ingestão alimentar de pacientes com linfoma em quimioterapia ambulatorial. *Mundo Saúde*, 2015;39(3):354-361.
18. Little JW, Falace DA, Miller CS, Rhodus NL. *Manejo Odontológico do Paciente Clinicamente Comprometido*. 7. ed. Rio de Janeiro: Elsevier Editora Ltda, 2009, p. 359-379.
19. Lopes IA, Nogueira DN. Manifestações orais decorrentes da quimioterapia em crianças de um centro de tratamento oncológico. *Pesq Bras Odontoped Clin Integ*, 2012 12 (1):113-19. DOI: 10.4034/PBOCI.2012.121.18
20. Lyu X, Zhao C, Hua H, Yan Z. Efficacy of nystatin for the treatment of oral candidiasis: a systematic review and meta-analysis. *Drug Design, Development And Therapy*, [S.L.], p. 1161, mar. 2016. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.2147/dddt.s100795>.
21. Martins ACM, Caçador NP, Gaeti WP. Complicações bucais da quimioterapia antineoplásica. *Acta Sci Health Sci*, 2002;24(3):663-670. DOI: <https://doi.org/10.4025/actascihealthsci.v24i0.2481>
22. Mathias JASD, Lemes DP, Sorgi CF, Rosa APB, Tempes LM. A importância do cirurgião-dentista na identificação das manifestações orais provenientes da leucemia. *Rev. Odontol.UNESP*,2017.46:0.
23. Mckenna SJ. Leukemia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*.2000;89(2):137-9
24. Mesquita DR, Córdoba JC, Magalhães ÍQ, Córdoba MS, Oliveira JRC, Gonçalves A, Ferrari I, Martins-de-Sá C. Molecular and chromosomal mutations among children with B-lineage lymphomalastic leukemia in Brazil's Federal District. *Genetics and Molecular Research*, v. 8, n. 1, p. 345- 353, 2009.

25. Morais EF, Macedo RAP, Elias CTV, Lira JAS, Santos KS, Morais MLSA. Oral manifestations resulting from chemotherapy in children with acute lymphoblastic leukemia. *Braz J Otorhinolaryngol*, 2014;80(1):78-85. DOI: 10.5935/1808-8694.20140015
26. Paiva MDEB, Biase RCCG, Moraes JJC, Angelo AR, Honorato MCTM. Complicações orais decorrentes da terapia antineoplásica. *Arq Odontol*. 2010 46(01):48- 55.
27. Pinho AP, Misorelli JC, Montelli R, Longato SE. Mucosite no paciente em tratamento de câncer. *Science in Health*. 2010; 1: 145-60.
28. Ponce-Torres E, Ruíz-Rodríguez MS, Alejo-González F, Hernández-Sierra JF, Pozos Guillén AJ. Oral manifestations in pediatric patients receiving chemotherapy for acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Pediatr Dent*, 2010;34(3):275-279. DOI: 10.17796/jcpd.34.3.y060151580h301t7
29. Revlon LZ, Rigo L, Conto FC, Cé LC. Impacto da laserterapia na qualidade de vida de pacientes oncológicos portadores de mucosite oral. *Revista de Odontologia da Unesp, [S.L.]*, v. 46, n. 1, p. 19-27, 9 jan. 2017. FapUNIFESP (SciELO).
30. Ribas MO, Araújo MR. Manifestações estomatológicas em pacientes portadores de leucemia. *Rev de Clín Pesq Odontol*. 2004;1(1).
31. Ribeiro ILA, Valença AMG, Bonan PRF. Treatment of severe oral mucositis in a pediatric patient undergoing chemotherapy. *Rev Gaúcha Odontol*. 2015; 63(4):467-71.
32. Sasada INV, Munerato MC, Gregianin LJ. Mucosite oral em crianças com câncer. *Revista Odonto, Passo Fundo- RS*, vol.18, n.3, Setembro.
33. Silva K, Higa M, Terreiro MTSLRA, Borsato ML, Hilário MOE. Ulcerasse orais e genitais como manifestação inicial de leucemia em criança. *Rev Paul Pediatr*.2008;26(1):84-87.
34. Sousa RM, Santos FHE, Lopes MVO. Diagnósticos de enfermagem identificados em pacientes onco-hematológicos: mapeamento cruzado. *Esc Anna Nery* 2015;19(1):54-65. DOI: 10.5935/1414-8145.20150008
35. Uderzo C, Rovelli A, Bonomi M *et al*. Nutritional status in untreated children with acute leukemia as compared with children without malignancy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1996; 23: 34-37.
36. Villela MLD, Silva LCP, Santos RM. Protocolo de atendimento odontológico para crianças acometidas por leucemia linfocítica aguda. *Arq Bras Odontol*, 2014;10(2):28-34.
37. Zanichelli MA, Colturado VR, Sobrinho J. Indicações em transplante de células-tronco hematopoéticas em pacientes adultos com leucemia linfocítica aguda. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2010;32(1):54-60.