

# PREVALÊNCIA DE MANIFESTAÇÕES ORAIS EM PACIENTES INFANTO-JUVENIS SUBMETIDOS À QUIMIOTERAPIA

## PREVALENCE OF ORAL MANIFESTATIONS IN CHILDREN AND YOUNG PATIENTS SUBMITTED TO CHEMOTHERAPY

Max Túlio Ferreira Pinto<sup>1</sup>, Léo Guimarães Soares<sup>2</sup>, Denise Gomes da Silva<sup>3</sup>, Eduardo Muniz Barretto Tinoco<sup>4</sup> e Márcio Eduardo Vieira Falabella<sup>5</sup>

### Resumo

**Introdução:** O conhecimento sobre a situação do câncer no Brasil permite que as diferentes esferas de governo estabeleçam prioridades para o enfrentamento do problema. **Objetivo:** Registrar a prevalência das manifestações orais provocadas pela quimioterapia das doenças neoplásicas. **Métodos:** Estudo transversal observacional realizado no Hospital Infantil Nossa Senhora da Glória, Vitória (ES) onde foi realizado através de coleta de dados de prontuários de 162 pacientes que estiveram em tratamento quimioterápico. **Resultados:** As neoplasias mais encontradas foram leucemias (35,8%), e as manifestações orais mais prevalentes foram a mucosite, candidíase e xerostomia, com índices de 37%; 6% e 6%, respectivamente. **Conclusão:** As manifestações orais provocadas pela quimioterapia que mais acometeram os pacientes foram as leucemias, em especial a Leucemia Linfóide Aguda - LLA, e as principais manifestações orais observadas foram respectivamente a mucosite, a candidíase e a xerostomia.

**Palavras-chave:** Leucemia. Quimioterapia. Manifestações Bucais.

### Abstract

**Introduction:** Knowledge about the situation of cancer in Brazil is very important since it allows the different government areas to set priorities for facing the problem. **Objective:** To record the prevalence of oral manifestations of diseases caused by chemotherapy in neoplasias. **Methods:** Cross-sectional study conducted at Nossa Senhora da Glória Infant Hospital in Vitória, State of Espírito do Santo, where we collected data from 162 patients' medical records who had undergone chemotherapy. **Results:** The most frequent neoplasms were leukemias (35.8%) and the most prevalent oral manifestations were mucositis (37%), xerostomia (6%) and candidiasis (6%). **Conclusions:** Leukemia, particularly Acute Lymphoblastic Leukemia - ALL, was the most common neoplasm and the most frequent oral manifestations in patients who undergone chemotherapy were mucositis, candidiasis and xerostomia, respectively.

**Keywords:** Leukemia. Chemotherapy. Oral Manifestations.

## Introdução

O câncer é um grande problema de saúde pública em muitas partes do mundo. Uma em quatro mortes nos Estados Unidos ocorre devido ao câncer, embora nos últimos cinco anos o índice de morte por câncer tenha diminuído levemente naquele país em 1,8% para homens e 1,6% para mulheres<sup>1,2</sup>. No Brasil, as estimativas para os anos 2012/2013 é de 518.510 casos novos de câncer<sup>1</sup>.

A carcinogênese é um processo genético que leva a uma alteração na morfologia e no comportamento celular. A análise de alterações em nível molecular pode se tornar o meio primário de diagnóstico e guiar o tratamento, visto que estas alterações morfológicas que ocorrem após alterações genéticas, favorecem o reconhecimento de alterações clínicas e histopatológicas<sup>2</sup>.

As leucemias são a neoplasias mais frequente em crianças, correspondendo a cerca de 30% de todas as doenças malignas em pacientes com menos de 14 anos de idade. A Leucemia Mielóide Aguda (LMA) corresponde a 20% das leucemias agudas em crianças<sup>3</sup>.

Atualmente a cirurgia, radioterapia e quimioterapia são as três principais modalidades de tratamento

dos neoplasmas malignos. Das formas de tratamento do câncer disponíveis atualmente, somente a cirurgia é específica para o tecido, enquanto que a radioterapia e a quimioterapia atuam pela destruição ou pela inibição do crescimento das células que se multiplicam rapidamente, interferindo com a divisão celular<sup>4</sup>.

Quanto mais jovem o paciente, maior a probabilidade de a quimioterapia afetar a cavidade oral. Cerca de 40% dos pacientes que fazem uso da quimioterapia desenvolveram efeitos colaterais bucais. E este número eleva-se para mais de 90% em crianças abaixo de 12 anos de idade. Assim como a idade, o nível de higiene oral antes e durante a terapia, o grau de malignidade, o tipo e a dosagem do quimioterápico e a duração da quimioterapia, são fatores determinantes para a severidade das complicações bucais<sup>4</sup>.

Nos EUA cerca de 400 mil pacientes por ano desenvolvem complicações orais agudas ou crônicas durante a quimioterapia. Algum grau de mucosite oral ocorre em aproximadamente 40% dos pacientes que recebem quimioterapia. Pelo menos 75% dos pacientes que recebem regimes de condicionamento (quimioterapia, com ou sem irradiação total do corpo) em prepa-

<sup>1</sup> Mestre em Periodontia.

<sup>2</sup> Doutor em Periodontia.

<sup>3</sup> Doutora em Periodontia. Professora Adjunto. Universidade do Grande Rio - UNIGRANRIO.

<sup>4</sup> Doutor em Periodontia. Professor Adjunto. Universidade do Estado do Rio de Janeiro - UERJ.

<sup>5</sup> Doutor em Periodontia. Professor Adjunto. Universidade Federal de Juiz de Fora - UFJF.

Contato: Léo Guimarães Soares. E-mail: dr\_leog@hotmail.com

ração para o TCH (Transplante de Células Hematopoiéticas) desenvolvem mucosite oral. A incidência também é maior em pacientes que recebem terapia adjuvante para tumores de cabeça e pescoço<sup>5</sup>.

A incidência de sequelas orais da terapia citotóxica em crianças varia consideravelmente de acordo com a literatura, entre 30% e 100 %<sup>6</sup>. As crianças são muitas vezes relatadas como vítimas de maior incidência para o desenvolvimento de sequelas orais em relação aos adultos<sup>7</sup>.

Existem duas formas principais de complicações bucais da quimioterapia do câncer. Os problemas resultantes da ação direta da droga sobre os tecidos bucais são denominados formas de estomatotoxicidade direta (mucosite, xerostomia e neurotoxicidade). Por outro lado, os problemas bucais causados pela modificação de outros tecidos, tais como a medula óssea, são denominados formas de estomatotoxicidade indireta (infecções bacterianas, fúngicas e viróticas, e sangramento bucal devido à trombocitopenia)<sup>4</sup>.

A mucosite oral e xerostomia são manifestações complexas e mal compreendidas, dentre as questões de saúde oral para o qual não há prevenção clara ou métodos de tratamento. Ambos afetam a capacidade do paciente para comer, beber, falar e realizar atividades diárias, incluindo promover sua própria saúde bucal. Elas afetam a qualidade de vida no que diz respeito à saúde oral e geral. A dor causada pela mucosite oral é grave, e controlá-la pode exigir narcóticos sistêmicos. Dependendo do tipo de tratamento do câncer, a mucosite oral geralmente se apresenta em duas semanas após o início do tratamento da quimioterapia, entretanto após a conclusão do tratamento, entre 4 a 6 semanas com o início do tratamento específico para a mucosite obtém-se resultado satisfatório<sup>8</sup>.

Em um estudo que analisou 97 prontuários de paciente submetidos a quimioterapia, foi relatado 15,5% de mucosite, 3,1% de xerostomia, 3,1% de candidíase, 4,1% de lesões aftosas e mais de uma manifestação oral em 6,25%. Em 68% do total de prontuários não foram relatadas manifestações orais<sup>9</sup>. Em outra avaliação foram analisados 111 prontuários de pacientes com idade entre 19 e 86 anos submetidos a radioterapia associada ou não a quimioterapia. A mucosite apareceu em 26% dos casos sendo que 22 (55%) dos 40 casos foram referente a quimioterapia associada ao tratamento radioterápico. A xerostomia apareceu em 20% dos casos e a candidíase em 6%. Dos pacientes que receberam radioterapia, somente 13 pacientes apresentaram alguma manifestação bucal<sup>10</sup>.

O conhecimento sobre a situação do câncer no Brasil permite que as diferentes esferas de governo estabeleçam prioridades e aloquem recursos de forma direcionada para o enfrentamento do problema. Portanto, o objetivo deste estudo foi investigar a prevalência de manifestações orais em pacientes infanto-juvenis submetidos à quimioterapia e verificar o tipo de tumor, gênero e idade.

## Método

Estudo transversal, observacional realizado no Hospital Infantil Nossa Senhora da Glória, Vitória/ES Brasil, que atende pelo Sistema Único de Saúde - SUS e referência no atendimento infanto-juvenil no estado.

A coleta de dados foi realizada por meio dos prontuários de 162 pacientes que estiveram em tratamento quimioterápico no período de maio de 2002 a novembro de 2008 e que foram encaminhados para o serviço de odontologia.

Foram investigadas as principais manifestações orais (mucosite, xerostomia, candidíase) relacionadas ao gênero, idade, e tipo de tumor. As manifestações orais foram identificadas isoladamente e/ou associadas. Foram analisados todos os prontuários de pacientes submetidos à quimioterapia com e sem relatos de manifestações orais.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa (CEP/UNIGRANRIO) com o N° CAAE - 002.0.317.000-09 e parecer nº 38/2009.

## Resultados

Neste estudo investigou-se 162 prontuários de portadores de doenças neoplásicas com manifestações orais provocadas pela quimioterapia. Entre os pacientes, 86 eram do sexo masculino e 76 do sexo feminino com idade variando entre 1 a 19 anos com média de idade de 8,39 anos (desvio padrão  $\pm 4,81$ ).

Quanto aos tipos de neoplasias destaca-se as leucemias com 35,8 %, sendo a Leucemia Linfóide Aguda a responsável pela maior prevalência (30,8%) Dos prontuários que apresentaram manifestações orais 35,8% não tiveram diagnóstico preciso (Quadro 1).

Dentre os prontuários analisados 58,0% os pacientes não apresentaram manifestações orais. Dentre as manifestações bucais; a mucosite (37,03%), xerostomia (6,17%) e a candidíase (6,79%) foram as mais encontradas (Quadro 2).

**Quadro 2** - Manifestações bucais associadas ao sexo e idade.

Manifestações bucais	Sexo		Idade		
	Masculino	Feminino	Até 10 anos	10-19	Não informada
Mucosite	24	20	21	14	09
Mucosite/candidíase	04	04	05	-	03
Mucosite/xerostomia	05	01	02	02	02
Mucosite/queilite/xerostomia	01	01	01	01	-
Candidíase	02	01	02	01	-
Xerostomia	01	01	01	01	-
Herpes	-	01	01	-	-
Infecções bacterianas (queilite e gran. Piogênico)	02	-	-	02	-
Sem manifestações	47	47	58	27	09
<b>Total</b>	<b>86</b>	<b>76</b>	<b>91</b>	<b>48</b>	<b>23</b>

Quadro 1 - Associação dos tipos de tumor e manifestações bucais.

Diagnóstico	n	Manifestações bucais					
		Mucosite	Candidíase	Xerostomia	Herpes	Infecção bacteriana	Sem manifestação
Astrocitoma Pilocítico	01	01	-	-	-	-	-
Ganglioneuroblastoma	01	-	-	-	-	-	01
Glioma de nervo óptico	01	-	-	-	-	-	01
Histiocitose	03	-	-	-	01	-	02
Leucemia linfóide aguda	50	24	05	03	-	-	25
Leucemia mielóide aguda	03	-	-	-	-	-	03
Leucemia mielóide crônica	05	01	01	-	-	-	03
Linfoma de Burkitt	04	02	-	01	-	-	01
Linfoma Hodgkin	05	-	-	-	-	-	05
Linfoma Linfoblástico	01	01	-	-	-	-	-
Linfoma não Hodgkin	03	03	-	-	-	-	-
Meduloblastoma	02	-	-	-	-	01	01
Neuroblastoma	03	01	01	-	-	-	01
Oligoastrocitoma anaplásico	01	-	-	-	-	-	01
Osteossarcoma	09	04	-	02	-	-	05
Rabdomiossarcoma	03	02	-	-	-	-	01
Retinoblastoma	01	01	-	01	-	01	-
Sarcoma de Células claras	01	01	-	-	-	-	-
Tumor de Wilms (Nefroblastoma)	07	02	-	-	-	-	05
Sem diagnóstico preciso	58	17	-	03	-	02	39
<b>Total</b>	<b>162</b>	<b>60</b>	<b>11</b>	<b>10</b>	<b>01</b>	<b>04</b>	<b>94</b>

## Discussão

A leucemia é o tipo mais frequente dos cânceres infantis, sendo que a Leucemia Linfóide Aguda (LLA) é a de maior ocorrência em crianças, na maioria das populações do mundo, e entre os linfomas a mais incidente na infância é o linfoma não Hodgkin<sup>1</sup>. Neste estudo, do total de 162 pacientes, 58 apresentaram leucemias, sendo 50 LLA, e 13 linfomas, corroborando com achados de outros estudos que também observaram que as leucemias e linfomas foram os tipos de neoplasias mais encontrados em seu estudo<sup>10-12</sup>.

Estudo realizado por Fadda *et al.*,<sup>13</sup> agrupando os tumores em cinco tipos encontraram 97 (28,8%): tumores cerebrais; tumores germinativos 100 (29,7%) (incluindo neuroblastomas, nefroblastomas e retinoblastomas); sarcomas 104 (30,9%) (incluindo osteossarcoma, sarcoma de Ewing e rabdomiossarcoma); tumores Hodgkin 20 (5,9%) (incluindo doença de Hodgkin e linfoma não Hodgkin); e outros tumores. Neste estudo, foram agrupados: tumores do sistema nervoso 6 (3,7%) (astrocitoma pilocítico, ganglioneuroblastoma, meduloblastoma, oligoastrocitoma anaplásico, glioma de nervo óptico); tumores germinativos 12 (7,4%) (incluindo neuroblastomas, nefroblastomas e retinoblastomas) sarcomas 10 (6,1%) (incluindo osteossarcoma, rabdomiossarcoma, sarcoma de células claras) tumores Hodgkin 8 (4,9%), outros linfomas 5 (3,0%) (de Burkitt, linfoblástico) outros tumores 3 (1,8%). Estes dados concordam com as estimativas do Instituto Nacional de Câncer - INCA (2012), que diz serem comuns estes tipos de neoplasias em pacientes infanto-juvenis. Não teve diagnóstico preciso um total de 57 (35,1%) pacientes, representando fator limitante para o diagnóstico e tratamento das manifestações orais.

A leucemia aguda acomete mais crianças brancas do que negras, na proporção de 1,8:1; e mais meni-

nos do que meninas, na proporção de 1,2:1<sup>14,15</sup>. Neste estudo, os pacientes não foram classificados pelo critério de etnias, entretanto observou-se que os pacientes femininos apresentaram um índice maiores que o masculino concordando com estudo realizado por Figliolia *et al.*,<sup>16</sup> com 169 pacientes onde mostraram que a mucosite estava presente em 40% do gênero masculino e 54% do gênero feminino.

Pacientes submetidos ao tratamento das leucemias possuem uma alta incidência de sequelas orais (75%)<sup>11</sup>. Neste estudo os pacientes com leucemias apresentaram um índice elevado de manifestações orais como a mucosite, candidíase e xerostomia, apresentando-se isoladamente ou em conjunto. Estudo realizado por Siegel *et al.*,<sup>1</sup> encontraram 40% dos pacientes oncológicos submetidos ao tratamento quimioterápico com complicações bucais, decorrentes da estomatotoxicidade direta ou indireta, como mucosite, xerostomia, infecções fúngicas ou virais. Ainda relacionando os tipos de tumores com as manifestações bucais decorrentes de seus tratamentos, os linfomas apresentaram resultado significativo como manifestações bucais.

A mucosite oral é um dos efeitos colaterais mais comuns do tratamento antineoplásico, sendo encontrada em aproximadamente 40% dos pacientes que recebem quimioterapia<sup>16</sup>, concordando com os resultados deste estudo também similar aos resultados de outro estudo que encontrou um índice de mucosite de 46% em seus pacientes<sup>15</sup>.

A candidíase e a xerostomia (6,7% e 6,1%) apresentaram um índice aproximadamente equivalentes. Índices equivalentes a 15% nessas duas manifestações orais foram achados em outro estudo<sup>11</sup>. Todavia em outra pesquisa<sup>10</sup> os resultados mostraram 20% de xerostomia e 6% de candidíase em pacientes que recebiam tratamento radioterápico associado ou não à quimio-

rapia. O principal efeito da radiação nas glândulas salivares relaciona-se justamente com a xerostomia<sup>13</sup>. Índices equivalentes entre a candidíase e a xerostomia (3,1%) foram observadas quando analisadas separadamente<sup>9</sup>.

Estudo realizado por Figliolia *et al*,<sup>16</sup> com 169 pacientes, sendo 100 do sexo masculino e 69 do sexo feminino, dos quais 128 tinham idade inferior ou igual a 9 anos e 41 entre 10 a 18 anos, encontraram a presença da mucosite em 40% dos pacientes masculinos e 54% nos pacientes feminino.

Neste estudo observou-se que os pacientes masculinos apresentaram um índice maior de mucosite que as femininas. Com relação a idade, os pacientes que apresentaram maior índice de mucosite tinham menos de 10 anos seguidos da faixa etária entre 11 a 18 anos. Muitos pacientes não apresentaram registro de idade.

A mucosite oral e as infecções orais são comumente encontradas em crianças em tratamento de neoplasias<sup>17</sup>. Quanto mais jovem o paciente, maior probabilidade de a quimioterapia afetar a cavidade oral. Cerca de 40% dos pacientes que fazem uso da quimioterapia desenvolvem efeitos colaterais bucais, e este número eleva-se para mais de 90% em crianças abaixo de 12 anos de idade<sup>4</sup>. Foi observada uma rela-

ção entre as drogas quimioterápicas e as manifestações bucais causadas por citotoxicidade direta ou indireta, citadas por vários autores<sup>4,12,15</sup>.

Sobre os protocolos quimioterápicos para leucemias, alguns citam drogas citotóxicas como metrotexato, 5-fluorouracil, 6-mercaptopurina, clorambucil, dexorubicina, bleomicina, bussulfan e outros<sup>18-19</sup>. Porém não foi possível estabelecer neste estudo uma relação quimioterápico / dose / manifestação bucal, já que nos prontuários estudados não havia esse tipo de registro.

Quanto melhor a higiene bucal do paciente durante a quimioterapia, menor a probabilidade de problemas bucais associados com a quimioterapia<sup>4</sup>. Ambos os fatores são considerados importantes para a saúde bucal do paciente durante o tratamento com quimioterapia. Os pacientes devem receber instruções específicas de higiene bucal, e o dentista precisa trabalhar em conjunto com o oncologista, para melhorar a saúde bucal do paciente<sup>20</sup>.

As leucemias, em especial a Leucemia Linfóide Aguda, foram as neoplasias que mais acometeram os pacientes infanto-juvenis. As principais manifestações orais observadas foram respectivamente a mucosite, a candidíase e a xerostomia.

## Referências

1. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin*, 2012; 62(1): 10-29.
2. Facina T. Estimativa 2012 Incidência de Câncer no Brasil. *Rev Bras Cancer*, 2011; 57(2): 253-254.
3. Epstein JB. *Câncer Bucal: Medicina Oral de Burket, Diagnóstico e Tratamento*. São Paulo, SP: Santos; 2008.
4. Ravindranath Y. Recent advances in pediatric acute lymphoblastic and myeloid leukemia. *Curr Opin Oncol*, 2003; 15(1): 23-35.
5. Sonis ST. Oral mucositis in cancer therapy. *J Support Oncol*, 2004; 2(6): 3-8.
6. Silva P. *Farmacologia*. 7ª Ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2006.
7. Sonis ST, Kunz A. Impact of improved dental services on the frequency of oral complications of cancer therapy for patients with non head-and-neck malignancies. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, 1988; 65(1): 19-22.
8. Sonis ST, Fazio RC, Fang LST. *Oral Medicine Secrets*. 1ª Ed. Philadelphia, PA: Hanley & Belfus Inc.; 2003.
9. Martins ACM, Caçador NP, Gaeti WP. Complicações bucais da quimioterapia antineoplásica. *Acta Scientiarum*, 2002; 24(3): 663-670.
10. Hespanhol FL, Tinoco EMB, Teixeira HGC, Falabella MEV, Assis NMSP. Manifestações bucais em pacientes submetidos a quimioterapia. *Ciênc saúde coletiva*, 2010; 15(1): 1085-1094.
11. Cerdeira Filho F. *Prevalência de lesões bucais em pacientes submetidos à radioterapia associada ou não a quimioterapia para tratamento do câncer localizado na região de cabeça e pescoço* [Dissertação]. Duque de Caxias (RJ): Universidade do Grande Rio Prof. José de Souza Herdy; 2008.
12. Hong CH, Brennan MT, Lockhart PB. Incidence of Acute Oral Sequelae in Pediatric Patients Undergoing Chemotherapy. *Pediatr Dent*, 2009; 31(5): 420-425.
13. Fadda G, Campus G, Luglie P. Risk factors for oral mucositis in paediatric oncology patients receiving alkylant chemotherapy. *BMC Oral Health*, 2006; 18(6): 13.
14. Sonis ST, Sonis AL, Lieberman A. Oral complications in patients receiving treatment for malignancies other than of the head and neck. *J Am Dent Assoc*, 1978; 97(3): 468-472.
15. Lorenzi TF. *Manual de Hematologia Propedêutica e Clínica*. 4ª Ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2006.
16. Figliolia SLC, Oliveira DT, Pereira MC, Lauris JRP, Maurício AR, OLIVEIRA DT, Mello de Andrea ML. Oral mucositis in acute lymphoblastic leukaemia: analysis of 169 paediatric patients. *Oral Dis*, 2008; 14(8): 761-766.
17. Herrstedt J. Prevention and management of mucositis in patient with cancer. *Int J Antimicrob Agents*, 2002; 16(3): 161-163.
18. Bellm LA, Epstein JB, Rose-Ped A, Martin P, Fuchs HJ. Patient reports of complications of bone marrow transplantation. *Support Care Cancer*, 2000; 8(1): 33-39.
19. Manne DS. Access. *American Dental Hygienists Association*, 2006: 34-37.
20. Caze MO, Bueno D, Santos MEF. Estudo referencial de um protocolo quimioterápico para leucemia linfocítica aguda infantil. *Rev HCPA*, 2010; 30: 5-12.